

Komponenthandboken

*Molekylär (komponentbaserad) allergidiagnostik
med fokus på matallergi*

Version 3, 2020



Redaktörer

Anna Nopp och Caroline Nilsson

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

| | |
|---|----|
| FÖRORD | 4 |
| INTRODUKTION | 5 |
| ALLERGEN FRÅN VÄXTRIKET | 6 |
| ALLERGEN I BALJVÄXTER, NÖTTER OCH FRÖER | 6 |
| Baljväxter | 8 |
| Soja – <i>Glycine max</i> | 8 |
| Jordnöt – <i>Arachis hypogea</i> | 9 |
| Övriga baljväxter (Bönor, ärtor, linser och kikärter) | 10 |
| Nötter | 11 |
| Hasselnöt – <i>Corylus avellana</i> | 11 |
| Cashewnöt – <i>Anacardium occidentale</i> | 12 |
| Pistagenöt – <i>Pistacia vera</i> | 12 |
| Valnöt – <i>Juglans regia</i> | 13 |
| Pekannöt – <i>Carya illinoensis</i> | 13 |
| Paranöt – <i>Bertholletia excelsa</i> | 14 |
| Mandel – <i>Prunus dulcis</i> | 14 |
| Fröer | 15 |
| Fröer (sesam, senap, pumpa, solros, vallmo, bovete)..... | 15 |
| Vete – <i>Triticum aestivum</i> | 16 |
| ALLERGEN I FRUKTER OCH GRÖNSAKER | 18 |
| Persika – <i>Prunus persica</i> | 18 |
| Kiwi – <i>Actinidia deliciosa</i> | 19 |
| ALLERGEN FRÅN DJURRIKET | 20 |
| Komjolk – <i>Bos domesticus</i> | 20 |
| Hönsägg – <i>Gallus domesticus</i> | 21 |
| Kött | 22 |
| Primär nötköttallergi..... | 22 |
| “Pork-Cat” syndrom..... | 22 |
| Alfa-gal syndrom | 23 |
| Fågel | 24 |
| Kyckling | 24 |
| Kalkon..... | 24 |
| Fisk | 24 |
| Torsk – <i>Gadus callarias</i> | 24 |
| Karp – <i>Cyprinus carpio</i> | 24 |

| | |
|--|----|
| Skaldjur och insekter..... | 25 |
| ÖVRIGA ALLERGEN..... | 27 |
| Pollen | 27 |
| Björk – <i>Betula verrucosa</i> | 27 |
| Timotej – <i>Phleum pratense</i> | 27 |
| Gråbo <i>Artemisia vulgaris</i> | 27 |
| Ambrosia/Ragweed – <i>Ambrosia elatior</i> | 27 |
| Pälsdjur | 29 |
| Hund – <i>Canis familiaris</i> | 29 |
| Katt – <i>Felis domesticus</i> | 29 |
| Häst – <i>Equus caballus</i> | 29 |
| Insektsgift | 30 |
| Bi – <i>Apis mellifera</i> | 30 |
| Geting – <i>Vespula</i> | 30 |
| Ansträngningsutlöst eller idiopatisk anafylaxi | 31 |
| SAMMANFATTNING | 33 |
| REFERENSER..... | 34 |
| FÖRFATTARE..... | 40 |

FÖRORD

Nu har den tredje versionen i praktisk komponentdiagnostik vid allergiska sjukdomar sett dagens ljus vid Sachsska barn och ungdomssjukhuset, Södersjukhuset. ”Komponenthandboken” som den nu heter är på knappt 40 sidor. Den senaste och andra versionen från 2013 var på drygt 20 sidor och ursprungsversionen från 2010 var på ca 10 sidor. Precis så har kunskaperna kring allergidiagnostik utvecklats under samma tidsperiod – en enastående ökning! Går vi tillbaka ännu längre, dvs. på 70-talet, kunde IgE-diagnostik beskrivas på en sida. På 90-talet då vi mer blev varse om betydelsen av kvantitativt IgE hade 2 sidor räckt. Med rätta kan man säga att det har skett ett paradigmskifte inom allergologin. Tidigare behövde vi inte sällan gissa oss till betydelsen av ett förhöjt specifikt IgE. Nu har dessa gissningar gått från att vara generella och svepande till att vara både sensitiva och specifika. Vi har närmat oss den punkt, där vi kan säga att ett förhöjt specifikt IgE, med en viss nivå, mot en viss allergen molekyl, har stor diagnostisk, och i viss mån även prognostisk, betydelse. Jag brukar skämtsamt säga att från att ”ha varit blind och famlat runt, är jag nu plötsligt seende”. Vi har alla blivit seende. För 10 år sedan var det mest astma på allergikongresser. Nu har allergologin fått en helt annan plats i forskarsamhället. Det märks.

Men det är inte bara inom forskningen som paradigmskiftet har skett utan den molekylära allergologin har verkligen kommit patienterna väl till gagn. Vi kan idag ge betydligt bättre, säkrare och individanpassad information till våra patienter. År 2005 levde vi fortfarande i den villfarelsen att ett förhöjt jordnöts-IgE på mer än 15 kE_A/l innebar ökad risk för anafylaxi vid accidentellt jordnötsintag. Många barn med IgE-värden mot jordnöt, oavsett om det hade reagerat på jordnöt eller ej, oavsett om de åt jordnöt eller ej, fick utskrivet adrenalinspruta och totalförbud mot att inta jordnöt. Vad vi då inte visste var att ett speciellt jordnötsprotein, dvs Ara h 8 är ett björkpollenhomologt protein. Många fick anafylaxidiagnos i onödan. Det behöver inte ske idag.

Genom ett laboratoriemässigt misstag 2005 på Södersjukhuset, Sachsska barn och ungdomssjukhuset, insåg vi att det fanns en koppling björkpollen och jordnöt, vilket då bara hade beskrivits förbigående i en tidigare artikel från 2004. Det var så det hela började! Genom denna insikt började vi att nyttja möjligheterna av komponentdiagnostik i samarbete med Klinisk Immunologi vid Karolinska Institutet (Tack Marianne van Hage!), så fort som allergena molekyler blev tillgängliga för rutindiagnostik. Jag vill påstå att vi blev några av de första i världen som på ganska bred basis började nyttja denna nya form för diagnostik. Sen har det bara fortsatt.

Det är därför helt naturligt att nu Anna Nopp och Caroline Nilsson, bägge vid Kunskapscentrum Matallergi Barn, Södersjukhuset tillsammans med ett antal välrenommerade författare uppdaterat version 3 inom molekylär allergidiagnostik. Handboken är tänkt att vara det den ger sig ut för, nämligen en handbok att använda i klinisk praxis till gagn för patienten, och för att vi som kliniker ska kunna skraddarsy vår patientinformation och råd på ett så bra sätt som möjligt.

Magnus Wickman

Stora Kvarntorp, december 2019

INTRODUKTION

Allergidiagnostik baseras på sjukhistoria, resultat av pricktest och/eller förekomst av allergenspecifika IgE-antikroppar (IgE-ak) i blod, och ibland provokation. För att en individ ska kallas allergisk måste denna ha både IgE-ak och typiska allergiska symtom mot samma ämne. Om individen har IgE-ak mot ett allergen men ej symtom vid kontakt med detta allergen kallas individen sensibiliserad.

Vid utredning av allergi mot animala livsmedel som mjölk och ägg är högre koncentration av IgE-ak kopplad till en större sannolikhet att individen får symtom mot livsmedlet. Vid utredning av allergi mot livsmedel från växtriket ex. jordnöt och hasselnöt, ses inte samma tydliga samband. Det kan bero på att det ofta finns en korsreaktivitet mellan pollen och växtbaserade livsmedel utan att det har någon större klinisk betydelse. Ett av flera allergiframkallande proteiner i hasselnöt och jordnöt, är strukturmässigt så likt huvudallergen i björkpollen (Bet v 1) att varken tester eller det egna immunsystemet kan skilja dem åt. Det är därför som individer med björkpollenallergi kan få lokala symtom i form av klåda och lindrig svullnad i mun och svalg (oralt allergisyndrom [OAS]) av ex. hasselnöt och jordnöt. Många ämnen innehåller proteiner som har en liknande struktur även om de inte har något uppenbart släktskap. I ex. kvalster finns den allergena komponenten tropomyosin, som också finns i räkor, sniglar, insekter och andra mollusker. Därför kan en individ som är allergisk mot räka få positiv test mot kvalster trots att personen inte reagerar allergiskt på det.

Molekylär allergologi eller på engelska "Component Resolved Diagnostics" ger oss möjlighet att mäta IgE-ak mot enskilda proteiner i ex. livsmedel. De olika allergena komponenterna är uppkallade efter ämnets latinska namn. Jordnöt heter på latin *Arachis hypogea* och jordnötens allergena komponenter har därför beteckningen Ara h. Ett ämne kan innehålla flera allergena komponenter och de är numrerade i den ordning de har kartlagts ex. Ara h 1, Ara h 2 osv.

För att få en bättre förståelse och för att kunna kliniskt värdera förekomst av IgE-ak mot allergena komponenter, behövs kunskap kring olika proteingrupper som finns i livsmedel, främst från växtriket.

Profilin är beteckningen på proteiner som är mycket korsreaktiva och finns i de flesta växter. De är instabila och tål inte upphettning eller digestion. Uppkomst av IgE-ak mot profilin sker via sensibilisering/allergi mot pollen och är sällan associerad till allergiska reaktioner, men kan ibland ge OAS.

PR-10 proteiner är homologa dvs. mycket lika björkens huvudallergen (Bet v 1) och finns i trädpollen och växtbaserad mat. IgE-ak mot PR-10 proteiner kan uppkomma via sensibilisering mot pollen och associeras med OAS vid intag av frukt och grönsaker. PR-10 proteiner bryts ned av magens saltsyra och tål inte heller upphettning och därför tolereras tillagad (upphettad) mat som innehåller dessa proteiner.

Lipid transfer proteiner (LTP) är proteiner i växter som är relativt stabila mot upphettning och enzymatisk nedbrytning. De finns framför allt i skalet på frukter och grönsaker. IgE-ak mot LTP kan uppkomma via konsumtion av mat eller via pollen innehållande LTP och kan vara en riskfaktor för systemiska allergiska reaktioner.

Lagringsproteiner finns framför allt i baljväxter inklusive jordnöt, nötter och fröer och är stabila mot upphettning, saltsyran i magen samt enzymatisk nedbrytning. Förekomst av IgE-ak mot lagringsproteiner kan uppkomma via konsumtion. Sensibilisering mot lagringsproteiner är en stark riskmarkör för systemiska allergiska reaktioner.

Denna skrift är inte en komplett redogörelse för molekylär (komponentbaserad) allergidiagnostik och för ytterligare information hänvisar vi till "Molecular Allergology, user's guide" (European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 2016) https://www.eaaci.org/documents/Molecular_Allergology-web.pdf.

ALLERGEN FRÅN VÄXTRIKET

Vilka allergena proteiner i livsmedel från växtriket som ger upphov till allergiska systemreaktioner beror främst på i vilken mängd de förekommer i livsmedlet och graden av stabilitet. I livsmedel som kommer från växtriket kan i huvudsak fyra olika grupper av protein urskiljas som kan ge upphov till IgE-sensibilisering; lagringsprotein, lipid transfer protein (LTP), PR-10 protein samt profilin. Lagringsproteiner och LTP är stabila mot upphettning och saltsyran i magsäcken och kan därför ge upphov till systemreaktioner. Allergi mot LTP är förhållandevis ovanligt i Sverige trots att LTP finns i de flesta grönsaker, frukter och sädeslag. Däremot är det vanligare med LTP-sensibilisering hos individer med ursprung från området runt Medelhavet. Orsaken till detta är okänd men kan i någon utsträckning bero på att individer i Norra Europa inte exponeras för pollen som utöver huvudallergen även innehåller LTP. Förutom LTP och lagringsproteiner kan frukter innehålla andra stabila allergen, exempelvis cystein proteas, som bl.a. finns i kiwi (Act d 1).

Tabell 1. De viktigaste proteinfamiljerna i matallergen från växtriket och risk för systemreaktion vid intag av livsmedel

| Proteinfamilj | Stabilitet | Risk för systemisk reaktion vid förtäring |
|--|------------------|---|
| Lagringsproteiner (2S albumin, 7S globulin, 11S glycin) | Hög | Ja |
| Lipid Transfer Protein (LTP) | Hög till måttlig | Ja, men sällan i Sverige |
| PR-10 proteiner | Låg till måttlig | Nej, men undantag kan finnas |
| Profiliner | Låg | Nej |

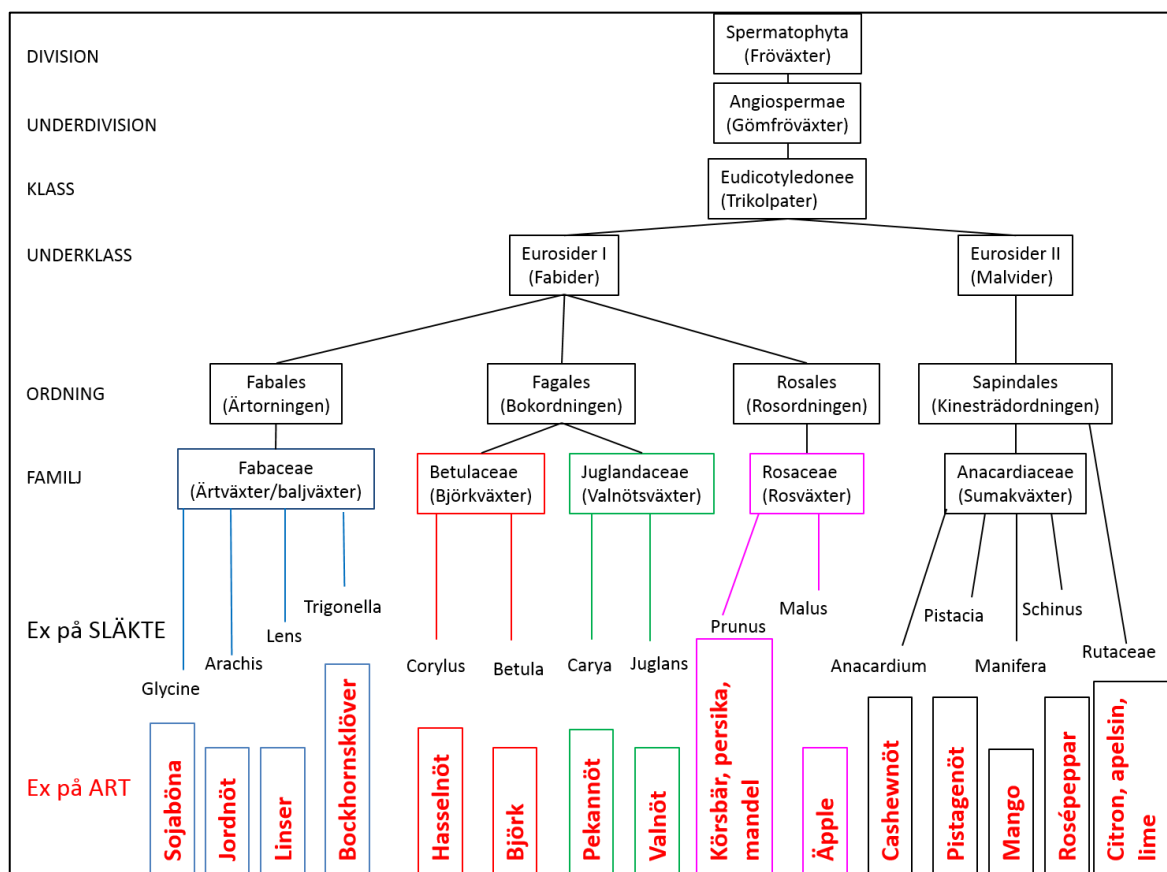
ALLERGEN I BALJVÄXTER, NÖTTER OCH FRÖER

Homologa allergena proteiner såsom lagringsproteiner (Tabell 2), LTP, PR-10 proteiner och vissa andra proteiner finns i nötter, baljväxter (jordnötter, ärtor, bönor, linser) och fröer från sesam, senap, pumpa, solros, vallmo osv. Därför kan man förvänta sig en viss IgE-korsreaktivitet mellan dessa livsmedel. Ju större homologin är, desto större är sannolikheten att det blir en klinisk korsreaktivitet. Homologin har i regel en botanisk koppling: ju närmare släkt, desto större är möjligheten för IgE-korsreaktivitet och allergiska symtom. Som exempel kan nämnas att det är en stark IgE-korsreaktivitet mellan cashewnöt och pistagenöt som båda tillhör familjen sumakväxter (*Anacardiaceae*) och mellan valnöt och pekannöt som tillhör familjen valnötsväxter (*Juglandaceae*) (Figur 1).

Baljväxtfamiljen är stor och kallas även för ärtväxtfamiljen. Det finns cirka 650 släkter och 18000 arter varav de flesta äts av djur. Några av de olika baljväxtsläkterna som äts av människa är bönor (*Phaseolus*), ärtor (*Pisum*), jordnötter (*Arachis*), sojabönor (*Glycine*), Linser (*Lens*) och Kikärter (*Cicer*). Till baljväxtfamiljen hör även bockhornsklöver (huvudingrediens i kryddan curry), lakritsrot och lupin. För jordnöt och soja finns allergena komponenter som kan hjälpa till att urskilja en "äkta" allergi från korsreaktion med pollen (se avsnittet om soja respektive jordnöt). För övriga baljväxter kan endast IgE-ak mot hela allergenet analyseras. Dock kan analys av allergena komponenter mot jordnöt vara till hjälp vid utredning av allergi mot baljväxter. Vid en primär baljväxtallergi är ofta IgE-ak nivån mot Ara h 1 och Ara h 3

högre än mot Ara h 2. Vid primär jordnötsallergi är IgE-ak nivån mot Ara h 2 oftast högst. Vid en primär baljväxtallergi kan individen reagera mot några släkten i baljväxtväxtfamiljen men inte alla och det finns förstås individer som har IgE-ak och reagerar mot många baljväxtsläkten.

Figur 1. Botaniskt släktskap



Tabell 2. Förekomst av olika lagringsproteiner, 2S albumin, 7S globulin och 11S globulin, i jordnöt och baljväxter, nötter och fröer samt deras benämningar

| Livsmedel | PR-10 | 2s albumin | 7S globulin | 11S globulin |
|-----------------|---------|---------------------------|-------------|------------------|
| Jordnöt | Ara h 8 | Ara h 2, Ara h 6, Ara h 7 | Ara h 1 | Ara h 3 |
| Soja | Gly m 4 | Gly 2S albumin | Gly m 5 | Gly m 6 |
| Ärta | | | Pis s 1 | |
| Hasselnöt | Cor a 1 | Cor a 14 | Cor a 11 | Cor a 9 |
| Cashew | | Ana o 3 | Ana o 1 | Ana o 2 |
| Pistage | | Pis v 1 | Pis v 3 | Pis v 2, Pis v 5 |
| Valnöt/Pekannöt | | Jug r 1 | Jug r 2 | Jug r 4 |
| Paranöt | | Ber e 1 | | Ber e 2 |
| Sesam | | Ses i 1, Ses i 2 | Ses i 3 | Ses i 6, Ses i 7 |
| Senapsfrö | | Sin a 1 | | Sin a 2 |

Baljväxter

Baljväxtfamiljen är stor och kallas även för ärtväxtfamiljen. Det finns cirka 650 släkter och 18000 arter varav de flesta äts av djur. Några av de olika baljväxtsläktena som äts av människa är bönor (*Phaseolus*), ärtor (*Pisum*), jordnötter (*Arachis*), sojabönor (*Glycine*), Linser (*Lens*) och Kikärtor (*Cicer*). Till baljväxtfamiljen hör även bockhornsklöver (huvudingrediens i kryddan curry), lakritsrot och lupin. För jordnöt och soja finns allergena komponenter som kan hjälpa till att urskilja en ”äkta” allergi från korsreaktion med pollen (se avsnittet om soja respektive jordnöt). För övriga baljväxter kan endast IgE-ak mot hela allergenet analyseras. Dock kan analys av allergena komponenter mot jordnöt vara till hjälp vid utredning av allergi mot baljväxter. Vid en primär baljväxtallergi är ofta nivån av IgE-ak mot Ara h 1 och Ara h 3 högre än mot Ara h 2. Vid primär jordnötsallergi är oftast IgE-ak mot Ara h 2 den högsta nivån. Vid en primär baljväxtallergi kan individen reagera mot några släkten i baljväxtväxtfamiljen men inte alla och det finns förstås individer som har IgE-ak och reagerar mot många baljväxtsläkten.

Soja – *Glycine max*

Tillgängliga allergena komponenter

Gly m 4 – PR-10 (björk-homolog)

Gly m 5 – Lagringsprotein, 7S globulin

Gly m 6 – Lagringsprotein, 11S glycin

Bland de flesta individer som har IgE-ak mot jordnöt och som är sensibiliserade mot Ara h 1 och/eller Ara h 3 har många även IgE-ak mot sojaprotein, utan att de behöver reagera på soja. Orsaken är att Gly m 5 och Ara h 1 båda är 7S globuliner och Gly m 6 och Ara h 3 är båda 11S globuliner. IgE-ak nivåerna mot soja och dess komponenter är förhållandevis låga bland individer som primärt är allergiska mot jordnötter. En serologisk korsreaktion mellan pollen från gräs och björk och soja ses framförallt vid en primär sensibilisering mot gräs- och björkpollen och leder till låga IgE-ak nivåer mot soja. För dessa individer ska soja inte elimineras ur kosten om det inte samtidigt finns en sojaallergi. Individer som har en primär sojaallergi har ofta höga nivåer IgE-ak mot soja jämfört med IgE-ak nivå mot jordnöt. 2S albumin, som är en av de viktigaste komponenterna i jordnöt (Ara h 2), förekommer även i soja (Gly m 8). Flera studier visar att även Gly m 8 är viktig för att utlösa allergiska reaktioner mot soja tillsammans med Gly m 5 och Gly m 6. Gly m 8 är ännu inte kommersiellt tillgängligt. Det förefaller därmed som om alla tre lagringsproteinerna spelar roll för den allergiska reaktionen, på samma sätt som vid jordnötsallergi. Tolerans för soja inträffar med stigande ålder på samma sätt som för ägg- och mjölkallergi och en primär sojaallergi är ovanligt bland vuxna.

Konsumtion av sojaprodukter har ökat och många fall finns beskrivna där björkpollenallergiker reagerat på soja. Soja innehåller PR-10 proteinet Gly m 4 och ju mer oprocessad sojan är, desto högre innehåll av detta björkliknande protein. Svårighetsgraden av reaktionen verkar vara dosberoende, ju högre intag desto kraftigare reaktion. Detta innebär att björkpollenallergiska individer riskerar att reagera på sojadryck framför allt under björkpollensäsongen. Troligtvis är även ansträngning en bidragande faktor. Vid utredning kan de sojaextraktbaserade testerna vara negativa (gäller både blodprov och pricktest). Detta beror på att det finns mycket lite Gly m 4 i sojaextraktet och man måste därför komplettera utredningen med ett test även mot Gly m 4.

Sammanfattning

Det finns två typer av allergiska reaktioner mot soja. Primär sojaallergi och björkpollenrelaterad sojareaktion (OAS). Analysera IgE-ak mot soja och dess lagringsproteiner Gly m 5 och Gly m 6, vid misstänkt primär sojaallergi. Vid misstänkt OAS mot soja föreslås testning mot Gly m 4.

Referenser

- Ito K, Sjolander al. IgE to Gly m 5 and Gly m 6 is associated with severe allergic reactions to soybean in Japanese children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Sep;128(3):673-675.
- Fukutomi Y et al. Clinical relevance of IgE to recombinant Gly m 4 in the diagnosis of adult soybean allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Mar;129(3):860-863.
- Kosma et al. Severe reactions after intake of soy drink in birch pollen allergic children sensitized to Gly m 4. *Acta Paediatr.* 2011;100:305-306.

Jordnöt – *Arachis hypogea*

Tillgängliga allergena komponenter

- Ara h 1 – Lagringsprotein, 7S globulin
- Ara h 2 – Lagringsprotein, 2S albumin
- Ara h 3 – Lagringsprotein, 11S globulin
- Ara h 6 – Lagringsprotein, 2S albumin
- Ara h 8 – PR-10 allergen (björk homolog)
- Ara h 9 – Lipid Transfer Protein, LTP

Vid utredning av jordnötsallergi har ett negativt test för IgE-ak mot jordnötsextrakt ($<0.1 \text{ kE}_A/\text{l}$) ett högt negativt prediktivt värde för jordnötsallergi, dvs. jordnötsallergi är osannolik. Därför kan det ofta räcka med att analysera IgE-ak mot jordnötsextrakt och Ara h 2. IgE-ak mot Ara h 2 är enligt många studier den bästa markören för ”äkta” jordnötsallergi och innebär nästan alltid samtidig sensibilisering mot Ara h 6. Det finns dock enstaka individer med ”äkta” jordnötsallergi som har en isolerad Ara h 6-sensibilisering.

Sensibilisering mot Ara h 2 kan ske tidigt i livet och är kvarstående hos de flesta, 20% anses växa ifrån sin IgE-sensibilisering/allergi. Dessa är ofta barn som har en låg IgE-ak nivå. Individer med IgE-ak mot Ara h 2, framförallt om nivån är hög, har ofta även IgE-ak mot Ara h 1 och/eller Ara h 3. IgE-ak mot Ara h 1 och Ara h 3 uppvisar viss korsreaktivitet mot motsvarande proteiner i andra fröer, bönor/ärter och nötter.

En metaanalys med 16 studier (n=1258) gällande barn visar att sensitiviteten och specificiteten för IgE-ak mot Ara h 2 var 83% respektive 84% vid cut-off på $0,35 \text{ kE}_A/\text{l}$.

Majoriteten av individer med IgE-ak mot Ara h 2 får allergiska symtom vid förtäring av jordnöt varför det inte är nödvändigt för denna patientgrupp att genomgå provokation med jordnöt för att säkerställa diagnosen. Bland individer med IgE-ak mot Ara h 2 under $2,0 \text{ kE}_A/\text{l}$ kan det finnas individer som tål jordnötter, men svåra allergiska reaktioner kan inte uteslutas och provokation bör ske på sjukhus.

Om det endast förekommer IgE-ak mot Ara h 8 och inte mot lagringsproteinerna, tolererar mer än 99% av individerna jordnötter. Dessa individer kan, vid frånvaro av anamnes på allvarlig jordnötsreaktion, få rådet att introducera jordnötter hemma enligt det schema som finns på barnläkarförningens [allergisektionens hemsida http://www.barnallergisektionen.se/stenciler_nya06/c6_aterintroduktion_jordnot_hemprovokation_ver2.pdf](http://www.barnallergisektionen.se/stenciler_nya06/c6_aterintroduktion_jordnot_hemprovokation_ver2.pdf). Vid enbart klåda, sveda eller svullnadskänsla i mun och svalg vid intag av

jordnötter (som vid reaktion mot äpple hos den som är björkpollenallergisk), kan sensibilisering mot Ara h 2 inte uteslutas.

Förekomst av IgE-ak mot Ara h 9 kan vara kopplat till allergisk reaktion och är vanligare i länder runt Medelhavet, men är ovanligt i Skandinavien. I vissa fall förekommer dock enbart OAS. Individer från sydeuropeiska länder, men boende i Skandinavien, kan ha IgE-ak mot Ara h 9.

Individer som är allergiska mot jordnöt, men som äter andra nötter/mandel bör fortsätta att äta dessa regelbundet. Det finns inga vetenskapliga belägg för att det är bra att undvika nötter i förebyggande syfte.

Sammanfattning

Vid misstänkt jordnöttsallergi analysera IgE-ak mot jordnötsextrakt och/eller Ara h 2. Analys av IgE-ak mot övriga komponenter kan övervägas om man önskar få en komplett bild av sensibiliseringen. I enstaka fall kan även analys av IgE-ak mot Ara h 9 vara motiverad.

Referenser

- Nicolaou N et al. Quantification of specific IgE to whole peanut extract and peanut components in prediction of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:684-5.
- Kukkonen AK et al. Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2015; 70:1239-45.
- Asarnej A, Nilsson C, Lidholm J, Glaumann S, Ostblom E, Hedlin G, et al. Peanut component Ara h 8 sensitization and tolerance to peanut. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:468-72.
- Nilsson C et al. Accuracy of component-resolved diagnostics in peanut allergy: systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. Dec. 2019.

Övriga baljväxter (Böner, ärtor, linser och kikärter)

Tillgängliga allergena komponenter

Inga tillgängliga komponenter

Vi ser fler individer med baljväxtallergi idag än för 20 år sedan vilket kan bero på att vi äter mer baljväxter idag. För baljväxter kan endast IgE-ak mot hela allergenet analyseras. De vanligaste baljväxterna att reagera på, förutom jordnöt, är linser och kikärter. Analys av allergena komponenter mot jordnöt kan vara till hjälp vid utredning av allergi mot baljväxter. Vid en primär baljväxtallergi är ofta nivån av IgE-ak mot Ara h 1 och Ara h 3 högre än mot Ara h 2. Vid primär jordnöttsallergi är oftast IgE-ak mot Ara h 2 den högsta nivån. Vid en primär baljväxtallergi kan individen reagera mot några släkten i baljväxtväxtfamiljen men inte alla och det finns förstås individer som har IgE-ak och reagerar mot många baljväxtfamiljer.

Sammanfattning

Misstänk baljväxtallergi om individen reagerar på jordnötter men har inget eller mycket lågt IgE-ak mot Ara h 2 eller om IgE-ak mot Ara h 1 och Ara h 3 är högre än Ara h 2. Utred med IgE-ak efter anamnes och uteslut endast det individen reagerar på.

Referenser

- Verma AK et al. A Comprehensive Review of Legume Allergy. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2013) 45:30–46.

Nötter

Hassel nöt – *Corylus avellana*

Tillgängliga allergena komponenter

Cor a 1 – PR-10 (björk homolog)

Cor a 8 – Lipid Transfer Protein, LTP

Cor a 9 – Lagringsprotein, 11S globulin

Cor a 14 – Lagringsprotein, 2S albumin

Hasselnoten är botaniskt mycket nära släkt med björk. En finsk studie visar att 84% av björksensibiliserade individer också har IgE-ak mot hasselnöt. Vid björkpollenallergi upplever många individer klåda i mun och svalg (OAS) vid förtäring av hasselnöt. Det förklaras av homologi mellan de två PR-10 allergenen Cor a 1 i hasselnöt och Bet v 1 i björkpollen. Det är viktigt att kunna särskilja mellan orala symtom på grund av korsreaktion med björk och en allergisk reaktion orsakad av IgE-ak mot lagringsprotein i hasselnöt.

Vid systemiska allergiska reaktioner av hasselnöt är nivån av IgE-ak mot de två lagringsproteinerna Cor a 9 och Cor a 14 ofta förhöjda. I en metaanalys som undersökt IgE-ak mot lagringsproteiner i hasselnöt i relation till hasselnötsprovokationer hos barn, fann man att vid en cut-off nivå på 0,35 kE_A/l är specificiteten 82% för Cor a 14. Motsvarande siffra för Cor a 9 är 67%. Om det finns misstanke om allergi mot hasselnöt eller ett positivt svar på IgE-ak mot hasselnöt, utred med IgE-ak mot lagringsproteinerna Cor a 9 och Cor a 14. För vuxna med hasselnötsallergi är det inte helt klarlagt vilket lagringsprotein som har störst betydelse.

Allergi mot ett LTP-allergen (Cor a 8), är ovanligt bland nordiska individer men mer vanligt hos individer från länder runt Medelhavet.

En IgE-ak nivå mot Cor a 1 som är högre än motsvarande IgE-ak nivå mot hasselnöt förklaras oftast av en ännu högre IgE-ak nivå mot björkpollen.

Vid primär sensibilisering mot hasselnöt ses ofta en låggradig sensibilisering mot valnöt.

Detta beror på det botaniska släktskapet, då båda är Fagales-träd. Dock är den kliniska betydelsen av korsreaktivitet fortfarande okänd.

Sammanfattning

Vid utredning av hasselnötsallergi analysera IgE-ak mot hasselnöt och/eller IgE-ak mot Cor a 9 och Cor a 14, vilka är positiva vid ”äkta” hasselnötsallergi. Om individen har haft kraftiga symtom av hasselnöt men det saknas IgE-ak mot lagringsproteiner testa även för IgE-ak mot Cor a 8 (LTP).

Referenser

- Uotila R et al. Cross-sensitization profiles of edible nuts in a birch-endemic area. *Allergy*. 2016 Apr;71(4):514-521.
- Eller E et al. Cor a 14 is the superior serological marker for hazelnut allergy in children, independent of concomitant peanut allergy. *Allergy*. 2016 Apr;71(4):556-562.
- Nilsson C et al. Allergen components in diagnosing childhood hazelnut allergy: systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Jul 13.

Cashewnöt – *Anacardium occidentale*

Pistagenöt – *Pistacia vera*

Tillgängliga allergena komponenter

Ana o 1 – Lagringsprotein, 7S globulin

Ana o 2 – Lagringsprotein, 11s globulin*

Ana o 3 – Lagringsprotein, 2s albumin

Cashew- och pistagenöt kommer från samma trädfamilj, sumakträd, har mycket lika proteiner och beskrivs därför tillsammans. Från samma familj kommer även mango (mangokärnan) och rosépeppar. Det finns en korsreaktivitet både serologiskt och kliniskt mellan cashew och pistage och även med mangokärna och rosépeppar.

För cashew/pistagenöt finns en serologisk korsreaktivitet med björkpollen genom proteinet PR-10. Det finns även en viss korsreaktivitet med andra nötter där 7S globulin och 11S globulin från cashew och pistagenöt (Ana o 1 och 2 respektive Pis v 2, 3 och 5) har en serologisk korsreaktivitet med motsvarande komponenter i hasselnöt och valnöt. Detta kan leda till att IgE-ak kan finnas mot hela cashew-allergenet trots att ingen allergi föreligger mot hasselnöt eller valnöt, en hög nivå av IgE-ak mot ex hasselnöt kan ”spilla” över på cashew utan att det har någon klinisk betydelse. Oftast är ”spill över nivån” mycket lägre än IgE-ak nivån för det primära allergenet.

Av de allergena komponenterna i cashewnöt har Ana o 3 i flera studier visat sig vara en bra diagnostisk markör för cashew- och pistagenötsallergi med hög sensitivitet och specificitet (>92 % för båda nötterna) vid en cut-off på 0,16 kEA/l. Även mycket låga IgE-ak nivåer (0,1-0,35 kEA/l) verkar ha en klinisk betydelse och utesluter inte att individen kan reagera med anafylaxi.

Sammanfattning

Vid utredning av allergi mot cashew- och pistagenöt analyseras med fördel IgE-ak mot Ana o 3. Låga nivåer är ofta av betydelse. Informera patienten om risken för korsreaktion mellan cashew, pistage, mangokärna och rosépeppar.

* *Endast tillgänglig via ImmunoCAP ISAC*

Referenser

- Bastiaan-Net S et al. IgE Cross-Reactivity of Cashew Nut Allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(1):19-32.
- Savvatanos S et al. Sensitization to cashew nut 2S albumin, Ana o 3, is highly predictive of cashew and pistachio allergy in Greek children. *Allergy Clin Immunol.* 2015 Jul;136(1):192-194.
- Andorf S et al. Association of Clinical Reactivity with Sensitization to Allergen Components in Multifood-Allergic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Sep - Oct;5(5):1325-1334.e4.
- van der Valk JP et al. sIgE Ana o 1, 2 and 3 accurately distinguish tolerant from allergic children sensitized to cashew nuts. *Clin Exp Allergy.* 2017 Jan;47(1):113-120.

Valnöt – *Juglans regia*

Pekannöt – *Carya illinoensis*

Tillgängliga allergena komponenter

Jug r 1 – Lagringsprotein, 2S albumin

Jug r 2 – Lagringsprotein, 7S globulin*

Jug r 3 – Lipid Transfer Protein, LTP

Valnöt och pekannöt kommer från samma trädfamilj, Juglandaceae, har mycket lika proteiner och beskrivs därför tillsammans. I valnöt/pekannöt finns PR-10 protein som korsreagerar serologiskt med björkpollen.

För valnöt och pekannöt finns en hög serologisk korsreaktivitet dvs. om det finns IgE-ak mot valnöt finns det i 97% även IgE-ak för pekannöt på ungefär samma IgE-ak-nivå. Det finns också en klinisk korsreaktivitet, om en individ reagerar på den ena nöten är sannolikheten stor att individen även reagerar allergiskt på den andra nöten. Det finns även en viss korsreaktivitet med andra nötter, där 2S albumin och 11S globulin från valnöten (Jug r 1 och Jug r 4) har en serologisk korsreaktivitet med motsvarande komponenter i hasselnöt. För Jug r 4 och Cor a 9 är den serologiska korsreaktiviteten 76%. Detta kan leda till att IgE-ak kan finnas mot valnöt trots att ingen valnötsallergi föreligger om det finns en hasselnötsallergi och vice versa. Det finns rapporter att korsreaktion mellan hasselnöt och valnöt/pekannöt kan ge kliniska korsreaktioner men uteslut inte nöten om individen tål den.

Av de allergena komponenterna i valnöt har Jug r 1 (2S albumin) i flera studier visat sig vara en bra diagnostisk markör för valnöt/pekannötallergi. Dock är specificiteten, 77%, vid cut-off nivån 0,35 kE_A/l, och inte lika hög som för andra nötter/jordnötter. Om det finns IgE-ak mot Jug r 1 indikerar det på en primär valnötsallergi och är ofta associerat med systemiska allergiska reaktioner mot valnöt.

För att utreda valnöt/pekannötallergi bör IgE-ak mot valnöt och Jug r 1 analyseras. Låga IgE-ak nivåer (0,1-0,35 kE_A/l) kan ha en klinisk betydelse och utesluter inte att individen kan reagera med anafylaxi. Om det inte finns IgE-ak mot Jug r 1 utesluter det inte en allergi mot valnöt/pekannöt och det är viktigt med en noggrann anamnes. Allergi mot ett LTP-allergen (Jug r 3), är ovanligt bland skandinaviska individer men mer vanligt hos individer från länder runt Medelhavet.

Sammanfattning

Vid utredning av allergi mot valnöt/pekannöt analyseras med fördel IgE-ak mot Jug r 1. Låga nivåer kan vara av betydelse. Om det inte finns IgE-ak mot Jug r 1 utesluter det inte en allergi mot valnöt/pekannöt och det är viktigt med en noggrann anamnes. Om individen har haft kraftiga symtom av valnöt/pekannöt men det saknas IgE-ak mot lagringsproteiner testa även för IgE-ak mot Jug r 3 (LTP). Informera patienten om risken för korsreaktion mellan valnöt och pekannöt.

* Endast tillgänglig via ImmunoCAP ISAC

Referenser

- Sato S et al. Jug r 1 sensitization is important in walnut-allergic children and youth. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Nov - Dec;5(6):1784-1786.e1.
- Ballmer-Weber BK et al. Allergen Recognition Patterns in Walnut Allergy Are Age Dependent and Correlate with the Severity of Allergic Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 May -Jun;7(5):1560-1567.e6.

- Wangorsch A et al. Identification and implication of an allergenic PR-10 protein from walnut in birch pollen associated walnut allergy. *Mol Nutr Food Res.* 2017 Apr;61(4).
- Villalta D et al. Evidence of Cross-Reactivity between Different Seed Storage Proteins from Hazelnut (*Corylus avellana*) and Walnut (*Juglans regia*) Using Recombinant Allergen Proteins. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(1):89-92.

Paranöt – *Bertholletia excelsa*

Tillgängliga allergena komponenter

Ber e 1 - Lagringsprotein, 2S albumin

Paranöten är ett jättefrö från ett jätteträd som växer vilt i Sydamerikas djungel. Allergi mot paranöt varierar mellan länder och världsdelar. Endast ett fåtal studier har undersökt paranöten som allergenkälla. En metaanalys från 2015 har studerat prevalensen av nötallergi i världen och visar att paranötallergi rapporteras mest ofta i Storbritannien. Paranöten kan ge upphov till svåra allergiska reaktioner, anafylaxi. Ett av paranötens proteiner är Ber e 1, ett 2S albumin, och paranötens huvudallergen. IgE mot Ber e 1 identifierar ca 80% av de som har reagerat allergiskt på paranöt. Korsreaktioner med både björk, Bet v 1, samt andra nötters lagringsproteiner förekommer. Till ex. är valnötens lagringsprotein Jug r 1 i sin aminosyrasekvens till 46% lik Ber e 1.

Sammanfattning

Vid utredning av allergi mot paranöt analyseras med fördel IgE-ak mot Ber e 1. Låga nivåer kan vara av betydelse. Om det inte finns IgE-ak mot Ber e 1 utesluter det inte en allergi mot paranöt och det är viktigt med en noggrann anamnes.

Referenser

- Geiselhart et al. Tree nut allergens. *Mol Immunol.* 2018 Aug;100:71-81.
- Rayes R et al. Specific IgE to recombinant protein (Ber e 1) for the diagnosis of Brazil nut allergy *Clinical & Experimental Allergy*, 46, 654–656.

Mandel – *Prunus dulcis*

Tillgängliga allergena komponenter

Inga komponenter är tillgängliga

Mandelallergi är mer ovanligt än allergi mot nötter och jordnötter och oklart varför. I en studie med 603 mandelprovokationer i en kohort med misstänkt mandelallergi (IgE-ak mot mandel) reagerade 5% med allergiska symtom och 0,5% med en anafylaxi. En annan studie med 400 mandelprovokationer (alla hade IgE-ak mot mandel) resulterade i 6% som reagerade vid provokationen. Ju högre IgE mot mandel desto större risk för allergisk reaktion men mer än 95% av de som hade IgE-ak upp till 10 kU_A/l mot mandel klarade provokationen utan symtom. Det finns kartlagda allergena komponenter för mandel men ännu så länge är det oklart vilken nytta dessa kan ge. De är inte möjliga att analysera idag.

Sammanfattning

Vid misstanke om mandelallergi utifrån anamnes, analysera IgE-ak mot mandel. Analysera inte IgE-ak mot mandel om individen äter mandel utan symtom.

Referenser

- Virkud YV, Chen YC, Stieb ES, Alejos AR, Renton N, Shreffler WG, Hesterberg PE. Analysis of Oral Food Challenge Outcomes in IgE-Mediated Food Allergies to Almond in a Large Cohort. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7:2359-2368.
- Baker MG et al. Review of 400 consecutive oral food challenges to almond. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Feb;122(2):189-192.
- Geiselhart Set al. Tree nut allergens. *Molecular Immunology* 100. 2018:71–81.

Fröer

Fröer (sesam, senap, pumpa, solros, vallmo, bovete)

Tillgängliga allergena proteiner

Ses i 1 – 2s albumin*

Fag e 2 – 2s albumin*

Tabell 3. Allergens komponenter i fröer

| Livsmedel | PR-10 | nsLTP | 2S albumin | 7S globulin | 11S globulin | Oleosin | Profilin | Hevein-linkande | Vicilin-liknande |
|---|---------|---------|---------------------|-------------|--------------------|--------------------|----------|-----------------|------------------|
| Sesamfrö <i>Sesamum indicum</i> | | | Ses i 1* Ses i 2 | Ses i 3 | Ses i 6 Ses i 7 | Ses i 4 Ses i 5 | | | |
| Senapsfrö <i>Sinapis alba</i> | | Sin a 3 | Sin a 1 | | Sin a 2 | | Sin a 4 | | |
| Solros <i>Helianthus annuus</i> | | Hel a 3 | Hel a 2S | | | | Hel a 2 | | |
| Pumpfrö <i>Cucurbita maxima</i> | | | | | | | | | |
| Vallmofrö <i>Papaver somniferum</i> | Pop s 1 | | | | | | Pop s 2 | | |
| Bovete <i>Fagopyrum esculentum</i> | | | Fag e 2* | Fag e 3 | Fag e 1 | | | Fag e 4 | Fag e 5 |

*Tillgängliga för analys via ImmunoCAP ISAC

Den vanligaste fröallergin är mot sesam. Analys av IgE-ak mot Ses i 1 har jämförbar sensitivitet med IgE-ak mot sesamfrön (86% respektive 83%) men IgE-ak mot Ses i 1 har en högre specificitet (86%) än IgE-ak mot sesamfrön (48%). En jordnötsallergiker kan vara sensibiliserad för sesamfrön utan att få symtom vid intag av sesam. Detta anses bero på korsreaktivitet mellan Ara h 1 och Ses i 3.

Bovete är ett frö som kan förekomma i olika mat inklusive glutenfria produkter. Specificiteten för Fag e 2 (2S albumin) är hög (96%), men sensitiviteten är låg (43%).

IgE-ak korsreaktivitet kan förekomma mellan fröer och andra livsmedel samt fröer och pollen. IgE-ak mot Ses i 1 och Fag e 2 kan idag endast analyseras med ImmunoCap ISAC.

Sammanfattning

Analys av IgE-ak mot Ses i 1 kan hjälpa till att bekräfta/utesluta en sesamallergi framför allt om anamnesen är otydlig. Fag e 2 kan övervägas vid misstanke om allergi mot bovete men har en låg sensitivitet. Vi saknar en del betydelsefulla allergena komponenter i fröerna för analys som begränsar möjligheter för korrekt diagnostik.

* *Endast tillgänglig via ImmunoCAP ISAC*

Referenser

- Knol E, Wickman M (2016). 'Tree nut and seed allergy', EAACI Molecular Allergology User's guide, European Academy of Allergy and Clinical Immunology, p. 24-25.
- Geiselhart S et al. Concomitant sensitization to legumin, Fag e 2 and Fag e 5 predicts buckwheat allergy. *Clin Exp Allergy*. 2018;48:217-224.
- Maruyama N et al. Measurement of specific IgE antibodies to Ses i 1 improves the diagnosis of sesame allergy. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(1):163–171.
- Leduc V et al. Identification of oleosins as major allergens in sesame seed allergic patients. *Allergy*. 2006;61(3):349–356.
- Tuano KTS et al. Development of sesame tolerance and cosensitization of sesame allergy with peanut and tree nut allergy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(6): 708–710.

Vete – Triticum aestivum

Tillgängliga allergena komponenter

Tri a 14 – Lipid Transfer Protein (LTP)

Tri a 19, ω -5 gliadin – Gliadin

Gliadin-mix (α -, β -, γ - och ω -gliadin) – Gliadin

Vete innehåller ett stort antal (ca 1500) proteiner som kan delas in i vattenlösliga (albuminer och globuliner) och icke vattenlösliga proteiner (gliadiner och gluteniner). IgE-sensibilisering mot vete är vanligt förekommande men allergi mot vete är ovanligt. Veteallergi hos barn kan växa bort men de individer som har kvar en veteallergi i tonåren är oftast svårt veteallergiska. Sädesslagen råg och korn är nära besläktade med vete och även dessa bör undvikas vid en konstaterad veteallergi.

Vete tillhör samma växtfamilj som gräs (Poaceae) och många gräs-sensibiliserade individer har IgE-ak i en låg nivå mot vete pga. korsreaktivitet. För sädesslagen vete, korn, råg, havre, majs, ris och gräs finns även en IgE-ak korsreaktivitet genom bl a profilin.

IgE-ak mot ω -5 gliadin är associerat med kvarstående veteallergi och veteberoende ansträngningsutlöst anafylaxi (WDEIA) som kallas numera omega-5 gliadin allergi. Framför allt vuxna drabbas av omega-5 gliadin allergi där individer tål vete men får allergisk reaktion vid kombinationen intag av vete och fysisk ansträngning (se Ansträngningsutlöst eller idiopatisk anafylaxi).

En svensk studie har visat att barn med en positiv veteprovokation korrelerar bättre med IgE-ak mot mixen av α , β , γ och ω gliadiner än IgE-ak mot enbart ω -5 gliadin. IgE-ak mot en mix av α , β , γ , ω gliadiner (gliadin) finns att analysera.

Vete innehåller även LTP och profilin. I Sverige har vi begränsade erfarenheter vad gäller IgE-sensibilisering mot vete LTP (Tri a 14) till skillnad från södra Europa där Tri a 14 spelar stor roll.

Sammanfattning

Vid misstanke om veteallergi kan IgE-ak mot gliadin (mix av α , β , γ , ω gliadiner) analyseras för att urskilja ”äkta” veteallergi från korsreaktion med pollen. Vid anafylaxi efter/vid fysisk ansträngning i nära anslutning till matintag kan vete vara en utlösande faktor (se mer information i stycket om Ansträngningsutlöst eller idiopatisk anafylaxi).

Referenser

- Nilsson N et al. Wheat allergy in children evaluated with challenge and IgE antibodies to wheat components. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Mar;26(2):119-125.
- Kennard L et al. A Multicenter Evaluation of Diagnosis and Management of Omega-5 Gliadin Allergy (Also Known as Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis) in 132 Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Nov - Dec;6(6):1892-1897.
- Nilsson N et al. Grass-Allergic Children Frequently Show Asymptomatic Low-Level IgE Co-Sensitization and Cross-Reactivity to Wheat. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(2):135-144.

ALLERGEN I FRUKTER OCH GRÖNSAKER

I stort sett alla frukter innehåller Lipid Transfer Protein (LTP) och profilin. Många innehåller också PR-10 allergen, ett protein vars struktur liknar allergenet i björkpollen. Utöver dessa finns hos vissa frukter proteiner som kan ge upphov till systemreaktioner då allergenen är värme- och syrastabila. LTP är värme- och syrastabilt protein i motsats till PR-10 och profilin som denatureras av upphettning och saltsyra. De som reagerar på råa frukter och grönsaker men som tål dessa då de är tillagade, har i regel en PR-10 allergi pga. en bakomliggande björkpollenallergi/sensibilisering (ex. rå potatis, äpple och morot), medan individer som reagerar på kokta, ugnsbredda, pastöriserade frukter och grönsaker kan vara LTP-sensibiliserade. LTP från frukt och grönsaker har måttlig homologi. Det är osäkert om sensibilisering mot profilin i mat överhuvudtaget ger symptom då de intas. Däremot kan slemhinnekontakt med pollen-profilin eller latex-profilin ex vid inhalation eller direktkontakt via peritoneum, rektum eller vagina ge symptom då profilinet inte denaturerats genom upphettning eller kontakt med magsaftens syra och enzymer.

Persika – *Prunus persica*

Tillgängliga allergena komponenter

Pru p 1 – PR-10 (björkhomolog)

Pru p 3 – Lipid Transfer Protein, LTP

Pru p 4 – Profilin

Persika är den frukt som utlöser flest allergiska reaktioner i Europa. Anledningen är att frukten korsreagerar med många olika typer av pollen.

Pru p 1 är det protein som är homologt med björkpollen och ger OAS när björkallergiska individer äter persika. Proteinet är värmelabilt vilket medför att intag av persika i upphettad form går bra.

Pru p 3 är ett LTP och leder till den vanligaste formen av matallergi i södra Europa och orsakar flest anafylaxier. Pru p 3-sensibilisering är även den vanligaste orsaken till livsmedelsutlöst kontakturtikaria. LTP är värme-, syra- och enzymresistent vilket medför att proteinet når magtarmkanalen i intakt form. LTP förekommer i en rad livsmedel, såsom frukter, vete, jordnötter, nötter, sallad etc. men även i ex. pollen såsom gråbo och oliv. Pru p 3 är det protein som är det mest allergena av samtliga LTP och verkar vara det allergen som startar LTP-sensibiliseringen. Att vara sensibiliserad mot fler än fem LTP är en markör för att man har en allvarlig LTP-sensibilisering. LTP-sensibilisering förekommer sällan i norra Europa och man tror att björkpollensensibilisering kan vara en skyddande faktor. Men om LTP-sensibilisering förekommer i norra Europa är det vanligast hos personer med ursprung från området kring Medelhavet. Allergi orsakad av LTP skiljer sig från andra IgE-medierade matallergier då den ofta är beroende av en samverkande faktor. Dessa individer kan i vanliga fall klara intag av LTP men reagerar om matintaget sker samtidigt som ansträngning, intag av ex alkohol eller NSAID.

Pru p 7 är ett protein som korsreagerar med cypresspollen och kan orsaka allvarliga reaktioner på samma sätt som LTP hos pollenallergiker.

Sammanfattning

Reaktion på persika är vanligt och kopplat till pollensensibilisering. Korsreaktioner finns med en rad pollen, där björkpollen är mest vanligt förekommande i norra Europa. IgE-ak mot Pru p

3 verkar vara en markör för LTP-sensibilisering allergi. LTP allergi är vanligt förekommande i södra Europa men fall förekommer även i norra Europa.

Referenser

- Lyons SA et al. Food Allergy in Adults: Substantial Variation in Prevalence and Causative Foods Across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1920-1928.
- Asero R al. The clinical relevance of lipid transfer protein. *Clin Exp Allergy.* 2018;48:6-12.
- Klingebiel C et al. Pru p 7 sensitization is a predominant cause of severe, cypress pollen-associated peach allergy. *Clin Exp Allergy.* 2019;49:526-536.

Kiwi – Actinidia deliciosa

Tillgängliga allergena komponenter

Act d 1 – Cystein proteas protein

Act d 8 – PR-10 (björk homolog)

Allergilika symtom från munslemhinnan av kiwi kan ha flera olika orsaker. Individer med björkpollenallergi kan reagera med OAS ex. klåda och svullnadskänsla i munnen pga. korsreaktion mellan PR-10 proteinet i björk och i kiwi. IgE-ak mot Act d 8, ett PR-10 protein, kan ses vid björkpollenallergi.

Kiwi innehåller även enzym, proteas, som kan spjälka muskelfibrer och användas till att möra kött. Det kan också ge obehag och sveda i munnen och på tungan.

Det finns även IgE-ak mot proteiner i kiwi som kan leda till systemallergiska reaktioner och anafylaxi. ”Äkta” kiwiallergi med systemallergiska reaktioner kan utlösas av IgE-ak mot Act d 1, proteiner i fruktköttet, men även av IgE-ak mot lagringsproteiner i kiwikärnor ex. Act d 13 (2S albumin). Idag kan Act d 1 och Act d 8 analyseras men även om det inte finns IgE-ak mot Act d 1 kan det föreligga en allvarlig kiwiallergi och anamnesen är viktig.

I studier har man inte sett någon skillnad mellan grön och gul kiwi, bägge innehåller samma sorts proteiner.

Sammanfattning

En vanlig orsak till reaktioner mot kiwi är korsreaktioner med björkpollen och enzymet proteas. Anamnesen är viktig för utredning och IgE-ak mot Act d 1 kan analyseras men om dessa är negativa utesluter det inte en ”äkta” kiwiallergi.

Referenser

- Uberti F et al. Molecular characterization of allergens in raw and processed kiwifruit. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:139-144.
- Le TM et al. Kiwifruit allergy across Europe: clinical manifestation and IgE recognition patterns to kiwifruit allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:164-171.

ALLERGEN FRÅN DJURRIKET

Vid utredning av allergi mot animala livsmedel såsom mjölk och ägg är risken att ju högre koncentration av IgE-ak, desto större är sannolikheten att individen upplever symtom mot livsmedlet. Många ämnen innehåller proteiner som har en liknande struktur även om de inte har något uppenbart släktskap. I exempelvis kvalster finns den allergena komponenten tropomyosin, som också finns i räka, sniglar och andra mollusker. Därför kan en individ som är allergisk mot räka få positiv test mot kvalster trots att personen inte reagerar allergiskt på kvalster.

Komjök – *Bos domesticus*

Allergena komponenter

Bos d 4 – α lactalbumin

Bos d 5 – β lactoglobulin

Bos d 6 – Serumalbumin

Bos d 8 – Kasein

Bos d lactoferrin – Transferrin*

Den kliniska användbarheten av att analysera IgE-ak mot komjölkens olika proteiner vid utredning av komjölkallergi har studerats. IgE-ak mot kasein (Bos d 8) följt av IgE-ak mot α -lactalbumin och β -lactoglobulin (Bos d 4 och d 5) anses bäst avspegla mjölkallergi. De allra flesta av de individer som är mjölkallergiska har IgE-ak mot kasein. Det är ovanligt att mjölkallergiska individer som har IgE-ak mot α -lactalbumin eller β -lactoglobulin inte samtidigt har IgE-ak mot kasein. Ett flertal studier har utan framgång försökt hitta en allergen mjölkkomponent som korrelerar till diagnosen mjölkallergi. IgE-ak mot kasein (Bos d 8) kommer närmast men är endast marginellt bättre än helmjök. Däremot rapporterar flera studier att nivån av IgE-ak vid diagnostik under första levnadsåret kan ha en prognostisk betydelse dvs. ju högre nivå av IgE-ak mot både helmjök och mjölkkomponenter desto längre upp i åldern har barnet kvar sin mjölkallergi. Det råder osäkerhet kring serumalbuminet i komjök och dess kliniska betydelse som allergen. Pälsdjurallergiska individer kan ha IgE-ak mot mjölkserumalbumin (Bos d 6) vilket ger en korsreaktion mellan pälsdjur och komjök. Den kliniska betydelsen av denna korsreaktivitet är sannolikt begränsad.

Sammanfattning

Att analysera IgE-ak mot allergena mjölkkomponenter leder inte till förbättrad diagnostik av mjölkallergi och därför rekommenderas att utreda misstänkt mjölkallergi med IgE-ak mot helmjök. Nivåerna av IgE-ak mot mjölk verkar ha en prognostisk betydelse.

* Endast tillgänglig via ImmunoCAP ISAC

Referenser

- Hochwallner H et al. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods*. 2014 Mar 1;66(1):22-33.
- Andorf S et al. Association of Clinical Reactivity with Sensitization to Allergen Components in Multifood-Allergic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep - Oct;5(5):1325-1334.e4.
- Petersen TH et al. Cow's milk allergic children - Can component-resolved diagnostics predict duration and severity? *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Mar;29(2):194-199.

Hönsägg – *Gallus domesticus*

Allergena molekyler

Gal d 1 – Ovomucoid

Gal d 2 – Ovalbumin

Gal d 3 – Conalbumin

Gal d 4 – Lysozyme

Äggallergi hos barn är vanligt, likaså att de flesta barn växer ifrån sin äggallergi. För att diagnostisera äggallergi räcker det med att analysera IgE-ak mot äggvita. För att undersöka när och vilka barn som tål respektive inte tål tillagat ägg har flera studier undersökt IgE-ak mot allergena komponenter i ägg. I Japan genomfördes de första studierna om kopplingen mellan IgE-ak mot Gal d 1 och utsikterna att tåla eller inte tåla tillagat ägg. I en finsk studie genomfördes 185 äggprovokationer och utfallet att tåla tillagat ägg eller inte, korrelerade till IgE-ak mot ovomucoid (Gal d 1). Studien visade att Gal d 1 var användbart att särskilja de äggsensibiliserade som var äggallergiska från de som var toleranta mot tillagat ägg. Vid en cut-off för Gal d 1 $>3,7 \text{ kE}_A/\text{l}$ sågs en sensitivitet på 78% och en specificitet på 95% för att individen skulle reagera allergiskt vid äggprovokationen med tillagat ägg. I den japanska studien rapporteras att 95% av individer med IgE-ak mot Gal d 1 $<1,2 \text{ kE}_A/\text{l}$ tålde tillagat ägg. När det blir aktuellt med en provokation kan det vara av värde att först kontrollera IgE-ak mot Gal d 1. Nivån av IgE-ak mot äggvita kan vara prediktivt för när en äggallergi växer bort. Individer med en låg nivå $<2 \text{ kE}_A/\text{l}$ vid diagnos, under första levnadsåret, växer tidigt ifrån sin äggallergi men de med höga nivåer av IgE-ak $>50 \text{ kE}_A/\text{l}$ ofta har kvar sin allergi längre upp i åldrarna.

Sammanfattning

För diagnosen äggallergi räcker det med anamnes på allergisk reaktion mot ägg samt att analysera IgE-ak mot äggvita. Det är oklart om diagnostik med allergena komponenter tillför någon ytterligare information. Överväg analys av IgE-ak mot ovomucoid (Gal d 1), framför allt vid låga IgE-nivåer mot ägg, eller när oral provokation blir aktuell.

Referenser

- Ando H et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583–588.
- Wang J. Utility of component diagnostic testing in guiding oral food challenges to milk and egg. *Allergy Asthma Proc.* 2016 Nov;37(6):439-442.
- Palosuo K et al. Gal d 1-specific IgE predicts allergy to heated egg in Finnish children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018 Sep;29(6):637-643.
- Savage J et al. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Mar-Apr;4(2):196-203; quiz 204.

Kött

Allergi mot kött från däggdjur är ovanligt hos yngre barn men vanligare än man tror hos vuxna, se avsnittet om alfa-gal syndrom nedan. Tre typer av köttallergi finns beskrivna, primär allergi mot nötkött, ”pork-cat syndrom” och alfa-gal syndrom.

Primär nötköttallergi

Tillgängliga allergena komponenter

Bos d 6 – Serumalbumin från ko

Primär nötköttallergi har framför allt beskrivits hos atopiska småbarn men förekommer i sällsynta fall även hos vuxna. Det bäst karakteriserade allergenet vid primär nötköttallergi är bovint (ko) serumalbumin (Bos d 6, ett huvudallergen i nötkött), men även bovint immunoglobulin (Bos d 7), har identifierats som allergen. Proteinet Bos d 6 (från ko) finns i muskler och mjölk vilket förklarar varför många patienter med primär allergi mot nötkött även får reaktioner vid intag av mjölk. I en studie med 28 barn med primär nötköttallergi var 93% (n=26) också allergiska mot mjölk. När man däremot har undersökt mjölkallergiska barn har endast 20% uppgett köttallergi. Majoriteten av dessa barn växer ifrån sin köttallergi i lågstadieåldern. Symtomen debuterar i regel inom en timme efter intag av nötkött. De allergiska symtomen kan vara lindriga till allvarliga. Individerna kan få klåda i munhåla och svalg, urtikaria, gastrointestinala symtom och anafylaxi.

Sammanfattning

Vid misstanke om primär nötköttallergi analysera Ig E-ak mot nötkött, mjölk och Bos d 6.

Referenser

- Molecular Allergology User´s guide 2016; 193-198 och 321-328.
- Wilson JM et al. Red meat allergy in children and adults. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2019, 19:229–235.

”Pork-Cat” syndrom

Tillgängliga allergena komponenter

Fel d 2 – Kattalbumin

Sus s – Svinalbumin

Kattallergiker kan utveckla IgE-ak mot kattalbumin, Fel d 2. Vid sensibilisering mot Fel d 2 kan allergiska symtom uppstå i anslutning till intag av fläskkött. Detta beror på att IgE-ak mot Fel d 2 kan korsreagera med svinalbumin, Sus s. Ibland förekommer även korsreaktion med albumin i ko, Bos d 6, och då kan allergiska symtom uppstå efter intag av nötkött. De som drabbas är vanligen ungdomar eller unga vuxna.

Majoriteten av individerna med ”pork-cat” syndrom är eller har varit kattägare. Symtomen debuterar i regel inom en timme efter intag av fläskkött. De allergiska symtomen kan vara lindriga till allvarliga. Individerna kan få klåda i munhåla och svalg, urtikaria, gastrointestinala symtom och anafylaxi.

Sammanfattning

Vid misstanke om ”pork-cat” syndrom analysera IgE-ak mot fläskkött, nötkött, katt, Fel d 2 (kattalbumin), Sus s (svinalbumin).

Vid sensibilisering mot nötkött eller klinisk misstanke om allergi mot nötkött, komplettera med analys av IgE-ak mot Bos d 6 (serumalbumin från ko) och Gal-alpha-1,3-Gal (alfa-gal).

Referenser

- Molecular Allergology User’s guide 2016; 193-198 och 321-328.
- Wilson JM et al. Red meat allergy in children and adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019, 19:229–235.

Alfa-gal syndrom

Tillgängliga allergena komponenter

Gal-alpha-1,3-Gal (alfa-gal)

Allergi mot däggdjurskött orsakas ofta av IgE-ak mot kolhydraten galaktos-alpha-1,3-galaktos (alfa-gal), en kolhydraten som finns i glykolipider samt glykoproteiner hos däggdjur men saknas hos människan och högre primater. Alfa-gal finns även i fästingar (*Ixodes ricinus* i Sverige), såväl i dess saliv som i mag-tarmkanalen. Majoriteten av individerna med alfa-gal syndrom känner till att de har haft ett eller flera fästingbett någon månad före den första allergiska reaktionen. Fästingbett kan leda till sensibilisering mot alfa-gal och utveckling av alfa-gal syndrom. Allergin utvecklas oftast i vuxen ålder men förekommer också hos barn.

Första reaktionen kommer vanligen under sommar eller höst. Symtomen är fördröjda och debuterar oftast 2-7 timmar efter intag av däggdjurskött eller inälvsmat. Reaktion kan även utlösas av blodmat, mejeriprodukter och gelatin. Majoriteten av individerna har urtikaria och gastrointestinala symtom och nästan hälften av individerna har haft anafylaxi före diagnos. I regel får patienterna inte symtom varje gång de intar däggdjurskött eller inälvsmat. Reaktionerna som kan uppkomma efter intag av mejeriprodukter och gelatin är vanligtvis mildare än de som utlöses av däggdjurskött. Majoriteten av individer med köttallergi tål intag av mejeriprodukter i begränsad mängd. Samverkande faktorer så som alkohol, fysisk ansträngning och ASA/NSAID kan öka benägenheten att få reaktion. Alfa-gal är värmestabilt och reaktion kan även komma efter intag av väl tillagat kött.

IgE-ak mot alfa-gal kan, precis som för ägg och mjölk, förekomma utan allergiska symtom varför anamnesen är viktig. Vid alfa-gal syndrom brukar nivån av IgE-ak mot alfa-gal vara högre än IgE-ak mot nötkött och fläskkött. IgE-ak tester för ett flertal däggdjursproteiner (t.ex. katt, hund, mjölk och gelatin) kan vid denna allergi vara påvisbara eftersom alfa-gal finns i dessa allergenkällor. Tänk på att nyupptäckt förhöjd nivå av IgE-ak mot mjölk hos vuxna kan bero på alfa-gal-allergi.

Sammanfattning

Vid misstanke om alfa-gal syndrom ska IgE-ak mot Gal-alpha-1,3-Gal (alfa-gal), nötkött och fläskkött analyseras.

Referenser

- Hamsten C et al. Red meat allergy in Sweden: Association with tick sensitization and B-negative blood groups. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132: 1431-1434.

- Molecular Allergology User's guide 2016; 193-198.
- Apostolovic D et al. Allergenomics of the tick *Ixodes ricinus* reveal α -Gal carrying proteins of importance in red meat allergy. Allergy 2019 Jul 13.

Fågel

Kyckling

Kalkon

Tillgängliga allergena komponenter

Inga tillgängliga komponenter

Allergi mot fågelkött är ovanligt men förekommer hos både barn och vuxna. Kunskapen gällande allergena komponenter och dess betydelse vid allergi mot fågelkött är begränsad och i dagsläget finns inga tillgängliga komponenter mot fågelkött. Vanligast är allergi mot kycklingkött och individer med allergi mot kycklingkött är vanligtvis också allergiska mot kalkonkött. Det förekommer också korsreaktivitet med annat fågelkött, till exempel anka och gås. Komponenter som visat sig ha betydelse vid kycklingallergi (kyckling parvalbumin, aldolase och enolase) används idag endast i forskning. Krokodilkött äts sällan i Sverige men ett släktskap mellan fågel och krokodil finns biologiskt. Även på proteinnivå föreligger en likhet mellan krokodil-parvalbumin och kyckling-parvalbumin. Individer allergiska mot kyckling kan reagera på krokodilkött. Torsk- och karp-parvalbumin är huvudallergen vid fiskallergi och korsreaktivitet mellan fisk- och kyckling-parvalbumin förekommer. Individer med allergi mot kyckling kan reagera allergiskt på fisk och vice versa.

Sammanfattning

Vid misstänkt allergi mot kyckling eller kalkon testa mot båda allergenen (kycklingkött och kalkonkött). Anamnesen viktig angående eventuella reaktioner på fisk och krokodil.

Referenser

- Kuehn A et al. Cross-reactivity to fish and chicken meat - a new clinical syndrome. Allergy. 2016 Dec;71(12):1772-1781.
- Ballardini Net al. Anaphylactic Reactions to Novel Foods: Case Report of a Child With Severe Crocodile Meat Allergy. Pediatrics. 2017 Apr;139(4).

Fisk

Torsk – *Gadus callarias*

Karp – *Cyprinus carpio*

Tillgängliga allergena komponenter

Gad c 1 – Parvalbumin

Cyp c 1 – Parvalbumin

Fiskallergen tillhör fyra olika proteinfamiljer; parvalbumin, enolase, aldolase och kollagen. Parvalbumin är huvudallergen i såväl torsk (Gad c 1) som en rad andra fiskarter. Proteinet är

stabil mot uppvärmning och tillagning. Det vanligast använda allergenextraktet för fisk är gjort på muskel från torsk.

Korsreaktivitet föreligger mellan olika fiskarter som torsk, karp, sill, rödspätta, makrill, lax och tonfisk. Fisk har också visat sig korsreagera med kyckling. Däremot verkar det inte föreligga någon korsreaktivitet mellan fisk och skaldjur.

Olika fiskar har olika mängd parvalbumin. Tonfisk innehåller låg mängd parvalbumin jämfört med torsk. Parvalbumin från olika fiskar är strukturellt lika och parvalbumin från karp innehåller 70 % av de IgE-bindande epitoper som finns i torsk, tonfisk och lax. Därför räcker fiskextraktet f3 långt i diagnostiken vid misstänkt fiskallergi.

Erfarenheterna av att använda allergena komponenter vid utredning av fiskallergi är än så länge begränsade.

Sammanfattning

Vid misstänkt fiskallergi börja med att testa IgE-ak mot fisk med torskextrakt.

Referenser

- Hilger C et al. Diagnosis of Allergy to Mammals and Fish: Cross-Reactive vs. Specific Markers. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(9):64.
- Sharp MF et al. Fish allergy: in review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46(3):258-271.

Skaldjur och insekter

Tillgängliga allergena komponenter

Pen a 1 – Tropomyosin från räka

Tropomyosin är ett muskelprotein som finns i olika skaldjur, musslor, bläckfisk, kackerlacka, kvalster, sniglar, andra parasiter och insekter. Mellan räka, krabba, kräfta och hummer är homologin 90%. Vid primär sensibilisering mot t.ex. räka brukar IgE-ak mot krabba, hummer och kräfta vara på nästan samma nivå som IgE-ak för räka. Homologin mellan tropomyosin från skaldjur och musslor är endast 50-60% men mellan räka och kvalster är homologin 80%. Det är därför inte förvånande om individer med en primär kvalsterallergi även är sensibiliserade mot räka och andra skaldjur. Den kliniska betydelsen av denna korsreaktivitet är oklar. Det finns beskrivet att skaldjursallergiska individer även har IgE-ak mot de flesta insekter ex gräshoppa och att många även reagerar allergiskt på insekter. I studier från Thailand och Kina är gräshoppa den insekt, av de som äts, den vanligaste som utlöser allergi och anafylaxi. Även kliniska korsreaktioner mellan skaldjur/kvalster och insekter har visats. I en studie med skaldjurs/kvalsterallergiska individer hade 87% en positiv blind provokation (DBPCFC) med mjölmask.

Sammanfattning

Vid misstänkt allergi mot skaldjur utred med IgE-ak mot det skaldjur (ex räka) som utlöste de allergiska symtomen. Om det finns IgE-ak som överensstämmer med allergiska symtom ska individen bedömas som skaldjursallergisk och undvika alla skaldjur. Vid allergi mot räka, krabba, hummer eller kräfta kan patienten oftast tåla olika sorters musslor eller bläckfisk. Eventuellt kan skaldjursallergiska individer även reagera på insekter som äts.

Referenser

- Farioli L et al. Mite-Induced Asthma and IgE Levels to Shrimp, Mite, Tropomyosin, Arginine Kinase, and Der p 10 Are the Most Relevant Risk Factors for Challenge Proven Shrimp Allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;174(3-4):133-143.
- Johnston EB et al. Defining specific allergens for improved component-resolved diagnosis of shrimp allergy in adults. *Mol Immunol.* 2019 Aug;112:330-337.
- Carlos Ribeiro JC et al. Allergic risks of consuming edible insects: A systematic review. *Mol. Nutr. Food Res.* 2018 Jan;62(1).

ÖVRIGA ALLERGEN

Pollen

Björk – *Betula verrucosa*

Timotej – *Phleum pratense*

Gråbo *Artemisia vulgaris*

Ambrosia/Ragweed – *Ambrosia elatior*

Tillgängliga allergena komponenter

Bet v 1 – PR-10

Bet v 2 – Profilin

Bet v 4 – Profilin

Bet v 6 – Isoflavon Reduktas, IFR

Phl p 1 – Okänd funktion

Phl p 2 – Okänd funktion

Phl p 4 – Berberine bridge enzym, BBE

Phl p 5 – Okänd funktion

Phl p 6 – Okänd funktion

Phl p 7 – Polcalcin

Phl p 11 – Okänd funktion

Phl p 12 – Profilin

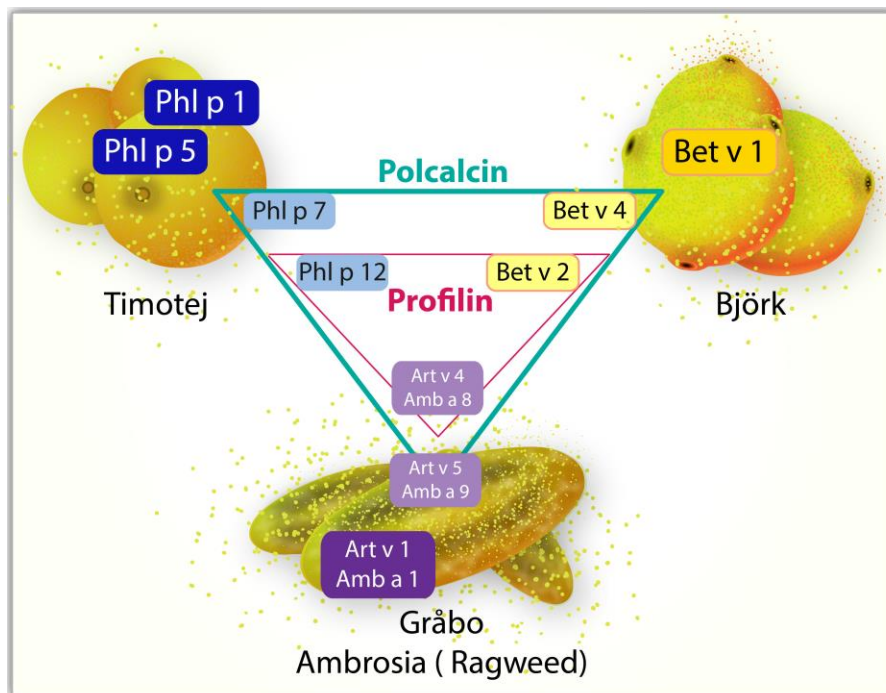
Art v 1 – Okänd funktion

Art v 3 – Lipid Transfer Protein, LTP

Amd a 1 – Pectat lyase

Allergena proteiner i pollen kan vara unika dvs. primärt sensibiliserande, men innehåller även likartade allergena proteiner. IgE-korsreaktivitet mellan pollen vid pollensensibilisering är därför vanlig, ju närmare släktskap desto större sannolikhet. I Skandinavien är vid björkpollenallergi, PR-10 allergenet, Bet v 1 av störst betydelse och ofta associerat med allergiska besvär även av al, hassel och ek. PR-10 (björkhomolog) i livsmedel; främst råa frukter, grönsaker och nötter, kan också ge lokala allergiska besvär, OAS. För timotej är allergenen Phl p 1 och Phl p 5 av störst relevans då de återfinns i olika besläktade grässorter och IgE-ak mot dessa korsreagerar mellan olika grässorter. För gråbo och ambrosia är Art v 1 respektive Amb a 1 av störst intresse. Trots att Art v 1 och Amb a 1 inte tillhör samma proteingrupper kan den som är gråboallergisk ändå uppleva symtom av ambrosiapollen, sannolikt pga. uttalad strukturell likhet (homologi) mellan andra allergena proteiner i dessa örter. På samma sätt som OAS av råa grönsaker och frukter vid björkpollenallergi kan gråboallergi leda till OAS av vissa grönsaker och örtekryddor pga. korsreaktivitet med bland annat korgblommiga växter.

Figur 2. De vanligaste allergena proteinerna i pollen från björk, timotej, gråbo och ambrosia (huvudallergen samt, inom trianglar, korsreagerande).



Det finns även ett flertal proteiner i pollen som är lika varandra och en björkpollenallergisk individ kan därför uppvisa IgE-ak mot både gräs och gråbo trots att ingen allergi mot dessa föreligger.

Profilin korsreagerar i hög grad, även mellan avlägset besläktade växter, och förekommer som proteinerna Bet v 2, Phl p 12, Art v 4 och Amb a 8. Detsamma gäller polcalcin som förekommer som Bet v 4, Phl p 7, Art v 5 och Amb a 9. De flesta växters pollen kan dessutom innehålla andra proteiner som isoflavonreduktas (Bet v 6), LTP (Art v 3) m.fl. Även om profilin och polcalcin är syrainstabila och inte tål upphettning är de intakta proteinerna bioaktiva, och om de når slemhinnan i andningsorganen kan de hos den som har en mer uttalad IgE-sensibilisering mot dessa proteiner ge upphov till symtom.

Inför start av immunoterapi (AIT) ger komponentdiagnostik värdefull information genom att kunna bekräfta att primärsensibilisering mot det planerade allergenet föreligger.

Sammanfattning

Vid en tydlig årstidsvarierad pollenallergi räcker det med att utreda med IgE-ak för björk, timotej respektive gråbo. IgE-ak mot Bet v 1 bekräftar primär sensibilisering mot björkpollen och är ofta associerad med korsallergi mot andra lövträd. IgE-ak mot Phl p 1 (ev. Phl p 5) bekräftar primär gräspollenallergi. Vid misstänkt gråboallergi kan komponentdiagnostik ibland vara av värde för att diskriminera mellan primär allergi och korsallergi med andra örter.

Referenser

- Molecular allergology user's guide. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2016. ISBN 978-3-033-05653-4.

- Shamji MH et al. Biomarkers for monitoring Clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2017;72: 1156-1173.
- Shamji MH et al. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1485-1498.
- Matricardi PM et al. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:831-843.

Pälsdjur

Hund – *Canis familiaris*

Katt – *Felis domesticus*

Häst – *Equus caballus*

Tillgängliga allergena komponenter

Can f 1 – Lipokalin

Can f 2 – Lipokalin

Can f 3 – Albumin

Can f 5 – Kallikrein

Fel d 1 – Uteroglobulin

Fel d 2 – Albumin

Fel d 4 – Lipokalin

Equ c 1 – Lipokalin

Allergena proteiner från pälsdjur består av lipokaliner, albumin samt artspecifika proteiner som uteroglobulin (katt) och prostatiskt kallikrein (hund). De flesta av dessa allergen har tagits fram från pälsdjursepitel. Vid allergiska symtom mot pälsdjur är IgE-ak mot lipokaliner (Can f 1, Can f 2, Can f 4, Can f 6, Fel d 4 och Equ c 1) vanligt liksom IgE-ak mot uteroglobulin (Fel d 1) vid kattallergi och prostatiskt kallikrein (Can f 5) vid hundallergi.

Ju fler allergena molekyler från hund man är sensibiliserad mot, desto högre är risken för allergiska symtom vid hundkontakt. Barn med tidig multisensibilisering mot såväl hund- som kattallergen löper högre risk än andra pälsdjurs-sensibiliserade barn att utveckla allergi i framtiden. Det är känt att lipokaliner från olika pälsdjur korsreagerar ex. korsreagerar hästens Equ c 1 med Fel d 4 från katt och Can f 6 från hund, men den kliniska betydelsen av denna korsreaktivitet är inte klarlagd. Serumalbuminerna Fel d 2, Can f 3 och Equ c 3 är starkt korsreaktiva. Vid IgE-ak mot serumalbumin kan man förvänta sig korsreaktivitet, men i de flesta fall har detta sannolikt begränsad klinisk betydelse.

Lipokalinet Can f 1 beskrivs ibland som hundens huvudallergen. De flesta, men långt ifrån alla, som är hundsensibiliserade har IgE-ak mot Can f 1. Sensibilisering mot Can f 1 tidigt i livet predikterar framtida hundallergi bättre än sensibilisering mot hundmjällsextrakt. Man har också sett att individer som är sensibiliserade mot lipokaliner från hund har en högre risk att reagera allergiskt vid exponering för hund än individer som är sensibiliserade mot serum-albumin eller prostata kallikrein (Can f 5). Prostata kallikrein produceras enbart av hanhundar och det är möjligt att det föreligger en större risk att bli sensibiliserad mot Can f 5 om man exponerats för hanhundsallergen. En stor andel av de barn och ungdomar som är mono-sensibiliserade mot Can f 5 har visat sig vara asymtomatiska och allt fler studier tyder också på att individer som är mono-sensibiliserade mot Can f 5 tolererar tikar.

För patienter som är allergiska mot katt är uteroglobin, Fel d 1, det dominerande allergenet. Sensibilisering mot Fel d 1 är en bra markör för kattallergi.

Lipokalinin Equ c 1 betraktas som hästens huvudallergen, men hästallergi förekommer även bland individer som saknar IgE-ak mot Equ c 1 och korsreaktivitet med andra lipokaliner förekommer.

Kartläggning av komponenter kan vara viktigt om patienten har pälsdjur hemma och samtidigt har en multisensibilisering mot pälsdjur. Om sensibiliseringen mot det djur man har hemma endast är en IgE-korsreaktivitet mot exempelvis albumin är risken mindre att patienten försämras i sin allergi om djuret ifråga behålls. Vid start av immunoterapi mot pälsdjur är det också viktigt att man startar behandling endast mot de djur där primär sensibilisering föreligger och inte endast korsreaktivitet som inte har klinisk betydelse. En patient som har hund hemma, och som har en primär kattallergi kan mycket väl vara sensibiliserad mot albumin och kan därigenom ha IgE-ak mot såväl katt, hund och häst.

Sammanfattning

IgE-ak mot kattens huvudallergen Fel d 1 och mot lipokaliner från hund har kopplats till kliniska symtom. Monosensibiliserade mot Can f 5 är ofta asymtomatiska och verkar tåla tigar. Hos multisensibiliserade patienter kan komponentupplöst allergidiagnostik vara ett hjälpmedel för att skilja mellan primär sensibilisering och korsreaktivitet.

Sensibilisering tidigt i livet och mot flera pälsdjurskomponenter ger ökad risk för klinisk betydande sjukdom.

Referenser

- Konradsen JR et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2015.
- Kack U et al. Molecular allergy diagnostics refine characterization of children sensitized to dog dander. *J Allergy Clin Immunol.* 2018.
- Schoos AM et al. Children Monosensitized to Can f 5 Show Different Reactions to Male and Female Dog Allergen Extract Provocation: A Randomized Controlled Trial. *The journal of allergy and clinical immunology In practice.* 2019.
- Asarnoj A et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016.

Insektsgift

Bi – *Apis mellifera*

Geting – *Vespula*

Tillgängliga allergena komponenter

Api m 1 – Fosfolipas

Api m 4 – Mellitin*

Ves v 1 – Fosfolipas

Ves v 5 – Okänd funktion

MUXF3 – Kolhydrat CCD (Bi och geting)

De individer som ska utredas allergologiskt är de som reagerat med systemisk reaktion i samband med stick av bi eller geting och som kan komma att erbjudas immunoterapi. Stora lokala reaktioner

eller urtikaria utan påverkan från hjärta och luftvägar utgör inte indikation för immunoterapi. Av dessa får bara 5-10% framtida systemreaktioner, oftast av lindrig natur.

Stark indikation för AIT föreligger hos individer med IgE-ak mot bi/geting och svåra systemreaktioner inkluderande symtom från hjärta och luftvägar. Det är vanligare med svåra reaktioner hos vuxna jämfört med barn, <2% barn får en systemreaktion.

Den stuckna individen kan ha svårt att veta om de blev stuckna av bi eller geting. Diagnostik med IgE-ak mot komponenter möjliggör då identifiering, dvs. patientens allergenprofil kan fastställas. Huvudallergenen i bi och geting är helt olika varandra och korsreagerar inte. Därför är det ett krav att man vet vad patienten reagerat på om immunoterapi ska påbörjas. Endast om individen har IgE-ak för de unika och artspecifika allergenen som Ves v 1 och Ves v 5 för geting respektive Api m 1 för bi vet man vilken allergi som föreligger. Bi- och getinggift innehåller förutom de artspecifika proteinerna även ett korsreagerande kolhydratallergen (CCD) och hyaluronidas (Api m 2 i bi och Ves v 2 i geting). Detta innebär att den som är primärt allergisk mot bi kan vara sensibiliserad mot geting utan att detta behöver ha någon klinisk relevans. Korsreaktivitet ses i upp till 50% mellan bi och geting. Om det finns IgE-ak för både bi och geting så ska även IgE-ak mot allergena komponenter mot geting-gift (Ves v 1 och Ves v 5) och bi-gift (Api m 1) analyseras. Dessa komponenter hittar 95% av getingallergiska och 58-80% av de biallergiska. Om det finns en stark misstanke om bialleri men inga IgE-ak mot Api m 1 kan detekteras bör ytterligare komponenter analyseras (Api m 2, 3, 4, 5, 10), vilket ökar detektionsgraden till 95 %.

Sammanfattning

Analysera IgE-ak mot Ves v 1 och Ves v 5 vid misstänkt getingallergi respektive Api m 1 för bi för att säkerställa vilken insekt som orsakat systemreaktionen vid osäker anamnes.

* Endast tillgänglig via ImmunoCAP ISAC

Referenser

- Graft, DF et al. A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children. *J Pediatr*, 1984. 104(5): p. 664-668.
- Bonifazi F et al. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*, 2005. 60(12): p. 1459-1470.
- Muller, UR et al. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. *Allergy*, 2009. 64(4): p. 543-548.
- Kohler J et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. 133(5): p. 1383-1389 e1-6.

Ansträngningsutlöst eller idiopatisk anafylaxi

Anafylaxi i samband men ansträngning är ovanligt, även om 2-15% rapporteras på något sätt ha samband med fysisk ansträngning. Tillståndet kan vara potentiellt livshotande men även lindrigare reaktioner som enbart urtikaria förekommer. Prevalensen är dock okänd, men från fallrapporter konstateras att vuxna drabbas oftare än barn, och att ansträngningen har varierat från promenader och jogging till elitidrottsträning eller hårt kroppsarbete. Symtomen kan komma direkt vid uppvärmningen eller senare under ansträngningen. Anafylaxin bedöms utlösas av en kombination av intag av allergen hos en sensibiliserad individ följt av fysisk ansträngning, vilket startar histaminfrisättning och andra reaktioner kopplat till anafylaxin. Även stress, infektioner, alkoholintag och medicinering med ASA eller NSAID kan utlösa

anafylaxi med koppling till matsintag. Den vanligaste kända allergin bakom ansträngningsutlöst anafylaxi är veteallergi, men upp till 50 procent av individerna med veteberoende ansträngningsutlöst anafylaxi (WEDEIA) har normala testresultat baserade på veteextrakt - här har komponentdiagnostik en viktig roll. Dessa individer har inga symtom vid veteintag utan ansträngning. Ett stort antal andra livsmedel har rapporterats kunna utlösa ansträngningsutlöst anafylaxi som skaldjur, nötter, mjölk, soja, selleri och även kött.

Förslag till utredning vid anafylaxi med eller utan ansträngning där orsaken är okänd:

Gör en riktad analys av IgE-ak mot misstänkta allergen. Analysera om möjligt komponenter även om IgE-ak för allergenextrakten är $<0,35 \text{ kE}_A/\text{l}$. Om vete inte kan uteslutas som allergiframkallande agens, analysera ω -5 gliadin även om specifika IgE-ak för vete är $<0,35 \text{ kE}_A/\text{l}$. Om soja inte kan uteslutas som allergiframkallande agens, analysera Gly m 4, 5 och 6, även om specifika IgE-ak för soja är $<0,35 \text{ kE}_A/\text{l}$. Analysera samtidigt även IgE-ak mot björkpollen. Om kött inte kan uteslutas som allergiframkallande agens, analysera IgE-ak mot alpha-Gal.

Sammanfattning

Anafylaxi i samband med ansträngning är ovanligt, men ett potentiellt livshotande tillstånd. Ett stort antal livsmedel har kopplats till denna form av anafylaxi men vete är vanligast. Vid utredning analysera IgE-ak mot misstänkta allergen och om det finns, komponenter, även om IgE-ak för allergenextrakten är $<0,35 \text{ kE}_A/\text{l}$. För definitiv diagnos rekommenderas dock kombinerad oral matprovokation följt av ansträngningstest på specialistmottagning.

Referenser

- Foong RX et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2019;19(3):224-228.
- Hiller AM, Willers S. [Cinnamon rolls triggered anaphylactic reaction. The genesis could be wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis]. Lakartidningen. 2017;114.
- Scherf KA, et al . Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2016;46(1):10-20.

SAMMANFATTNING

Riktad allergidiagnostik utifrån anamnes bör vara riktmärket vid allergiutredning. Björkpollenssensibilisering kan förklara lokala symtom i mun och svalg (ibland även öron) på livsmedel från växtriket. Dock kan klåda i munnen som symtom inte utesluta en ”äkta” allergi mot ex jordnötter. Munklåda kan vara ett första symtom.

Kännedom om olika proteiners betydelse i livsmedel samt andra allergen är en viktig kunskap. Vi kan idag skilja mellan ”äkta” jordnötsallergi som kan leda till anafylaxi från korsreaktion med björk genom att analysera IgE-ak mot allergena komponenter.

Testa inte med jordnöt, hasselnöt, soja eller vete som screening. Det ställer bara till problem vid tolkning av svaret då livsmedel från växtriket har många olika proteiner som korsreagerar framför allt från pollen. Testa endast för det/de matallergen som anamnestiskt misstänks. Om en individ äter ett livsmedel utan symtom, ta inte IgE-ak mot det livsmedlet. Sätt inte ut livsmedel ”för säkerhets skull” det begränsar individen i onödan och kan även leda till rädsla. Det finns inga vetenskapliga belägg för att man bör ”förbjuda” alla nötter bara för att det föreligger allergi mot jordnöt eller en eller ett par nötter. Kokos, solrosfrön, pinjenötter och sesam är inte släkt med nötter och går för de flesta att äta trots nötallergi. Ett fåtal individer har mandelallergi och kan därför inte äta marsipan eller mandelmassa. Vår kunskap om allergi mot makadamianöt är begränsad, men makadamianöt skall betraktas som andra nötter och går att testa för.

Stor försiktighet med provokation gäller om patienten tidigare reagerat på livsmedlet ifråga med anafylaxi grad 2 eller mer. Beakta alltid tidigare reaktion inför en eventuell provokation.

REFERENSER

- Ando H, Moverare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, Urisu A. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583–588.
- Andorf S, Borres MP, Block W, Tupa D, Bollyky JB, Sampath V, Elizur A, Lidholm J, Jones JE, Galli SJ, Chinthrajah RS, Nadeau KC. Association of Clinical Reactivity with Sensitization to Allergen Components in Multifood-Allergic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep - Oct;5(5):1325-1334.e4.
- Apostolovic D, Commins S, Mihailovic J, Starkhammar M, Cirkovic Velickovic T, Platts-Mills TA, Hamsten C, van Hage M. Allergenomics of the tick *Ixodes ricinus* reveal α -Gal carrying proteins of importance in red meat allergy. *Allergy* 2019 Jul 13. doi: 10.1111/all.13978.
- Asarnej A, Nilsson C, Lidholm J, Glaumann S, Ostblom E, Hedlin G, et al. Peanut component Ara h 8 sensitization and tolerance to peanut. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:468-72.
- Asarnej A, Hamsten C, Wadén K, Lupinek C, Andersson N, Kull I, Curin M, Anto J, Bousquet J, Valenta R, Wickman M, van Hage M. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016
- Asero R, Piantanida M, Pinter E, Pravettoni E. The clinical relevance of lipid transfer protein. *Clin Exp Allergy*. 2018;48:6-12.
- Baker MG, Kattan JD. Review of 400 consecutive oral food challenges to almond. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Feb;122(2):189-192.
- Ballardini N, Nopp A, Hamsten C, Vetander M, Melén E, Nilsson C, Ollert M, Flohr C, Kuehn A, van Hage M. Anaphylactic Reactions to Novel Foods: Case Report of a Child With Severe Crocodile Meat Allergy. *Pediatrics*. 2017 Apr;139(4).
- Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Lange L, Pascal M, Lang C, Gernert S, Lozano-Blasco J, Gräni N, Guillod C, Wangorsch A, Hanschmann KM, Pontoppidan B, Tjäder L, Bartra J, Vieths S. Allergen Recognition Patterns in Walnut Allergy Are Age Dependent and Correlate with the Severity of Allergic Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 May - Jun;7(5):1560-1567.e6.
- Bastiaan-Net S, Reitsma M, Cordewener JHG, van der Valk JPM, America TAHP, Dubois AEJ, Gerth van Wijk R, Savelkoul HFJ, de Jong NW, Wichers HJ. IgE Cross-Reactivity of Cashew Nut Allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178(1):19-32.
- Bonifazi, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*, 2005. 60(12): p. 1459-1470.
- Carlos Ribeiro JC, Cunha LM, Sousa-Pinto B, Fonseca J. Allergic risks of consuming edible insects: A systematic review. *Mol. Nutr. Food Res*. 2018 Jan;62(1).

Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. Cor a 14 is the superior serological marker for hazelnut allergy in children, independent of concomitant peanut allergy. *Allergy*. 2016 Apr;71(4):556-562.

Foong RX, Giovannini M, du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2019;19(3):224-228.

Fukutomi Y, Sjölander S, Nakazawa T, Borres MP, Ishii T, Nakayama S, Tanaka A, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakamura H, Akiyama K. Clinical relevance of IgE to recombinant Gly m 4 in the diagnosis of adult soybean allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3):860-863.

Geiselhart S, Nagl C, Dubiela P, Pedersen AC, Bublin M, Radauer C, Bindslev-Jensen C, Hoffmann-Sommergruber K, Mortz CG. Concomitant sensitization to legumin, Fag e 2 and Fag e 5 predicts buckwheat allergy. *Clin Exp Allergy*. 2018;48:217-224.

Geiselhart S, Hoffmann-Sommergruber K, Bublin M. Tree nut allergens. *Mol Immunol*. 2018 Aug;100:71-81.

Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwiterovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM, Valentine MD. A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children. *J Pediatr*. 1984. 104(5):664-668.

Hamsten C, Tran TAT, Starkhammar M, Brauner A, Commins SP, Platts-Mills TAE, van Hage M. Red meat allergy in Sweden: Association with tick sensitization and B-negative blood groups. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1431-1434.

Hilger C, van Hage M, Kuehn A. Diagnosis of Allergy to Mammals and Fish: Cross-Reactive vs. Specific Markers. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(9):64.

Hiller AM, Willers S. [Cinnamon rolls triggered anaphylactic reaction. The genesis could be wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis] *Lakartidningen*. 2017;114.

Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods*. 2014 Mar 1;66(1):22-33.

Ito K, Sjölander S, Sato S, Movérare R, Tanaka AA, Söderström L, Borres M, Poorafshar M, Ebisawa M. IgE to Gly m 5 and Gly m 6 is associated with severe allergic reactions to soybean in Japanese children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep;128(3):673-675.

Kack U, Asarnej A, Gronlund H, Borres MP, van Hage M, Lilja G, Konradsen JR. Molecular allergy diagnostics refine characterization of children sensitized to dog dander. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(4):1113-1120 e9.

Kennard L, Thomas I, Rutkowski K, Azzu V, Yong PFK, Kasternow B, Hunter H, Cabdi NMO, Nakonechna A, Wagner A. A Multicenter Evaluation of Diagnosis and Management of Omega-5 Gliadin Allergy (Also Known as Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis) in 132 Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Nov-Dec;6(6):1892-1897.

Klingebliel C, Chantran Y, Arif-Lusson R, Ehrenberg AE, Östling J, Poisson A, Liabeuf V, Agabriel C, Birnbaum J, Porri F, Sarrat A, Apoil PA, Vivinus M, Garnier L, Chiriac AM, Caimmi DP, Bourrain JL, Demoly P, Guez S, Boralevi F, Lovato B, Palussière C, Leroy S, Bourrier T, Giovannini-Chami L, Gouitaa M, Aferiat-Derome A, Charpin D, Sofalvi T, Cabon-Boudard I, Massabie-Bouchat YP, Hofmann B, Bonardel N, Dron-Gonzalvez M, Sterling B, Carsin A, Vivinus S, Poitevin B, Nicolau L, Liautard G, Soler C, Mezouar S, Annesi-Maesano I, Mège JL, Lidholm J, Vitte J; and the ANAFORCAL and AllergoBioNet Networks. Pru p 7 sensitization is a predominant cause of severe, cypress pollen-associated peach allergy. *Clin Exp Allergy*. 2019;49:526-536.

Knol E, Wickman M (2016). 'Tree nut and seed allergy', EAACI Molecular Allergology User's guide, European Academy of Allergy and Clinical Immunology, p. 24-25.

Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, Hedlin G, Hilger C, Kleine-Tebbe J, Matsui EC, Roberts G, Ronmark E, Platts-Mills TA. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):616-625.

Kohler J, Blank S, Müller S, Bantleon F, Frick M, Huss-Marp J, Lidholm J, Spillner E, Jakob T. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. 133(5):1383-1389 e1-6.

Kosma P, Sjolander S, Landgren E, Borres MP, Hedlin G. Severe reactions after intake of soy drink in birch pollen allergic children sensitized to Gly m 4. *Acta Paediatr*. 2011;100:305-306.

Kuehn A, Codreanu-Morel F, Lehnert-Weber C, Doyen V, Gomez-André SA, Bienvenu F, Fischer J, Ballardini N, van Hage M, Perotin JM, Silcret-Grieu S, Chabane H, Hentges F, Ollert M, Hilger C, Morisset M. Cross-reactivity to fish and chicken meat - a new clinical syndrome. *Allergy*. 2016 Dec;71(12):1772-1781.

Kukkonen AK, Pelkonen AS, Makinen-Kiljunen S, Voutilainen H, Makela MJ. Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2015; 70:1239-45.

Le TM, Bublin M, Breiteneder H, Fernández-Rivas M, Asero R, Ballmer-Weber B, Barreales L, Bures P, Belohlavkova S, de Blay F, Clausen M, Dubakiene R, Gislason D, van Hoffen E, Jedrzejczak-Czechowicz M, Kowalski ML, Kralimarkova T, Lidholm J, DeWitt AM, Mills CE, Papadopoulos NG, Popov T, Purohit A, van Ree R, Seneviratne S, Sinaniotis A, Summers C, Vázquez-Cortés S, Vieths S, Vogel L, Hoffmann-Sommergruber K, Knulst AC. Kiwifruit allergy across Europe: clinical manifestation and IgE recognition patterns to kiwifruit allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:164-171.

Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Tzen JTC, Morisset M, Guerin L, Kanny G. Identification of oleosins as major allergens in sesame seed allergic patients. *Allergy*. 2006;61(3):349-356.

Lyons SA, Burney, PGJ, Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Barreales L, Clausen M, Dubakiene R, Fernandez-Perez C, Fritsche P, Jedrzejczak-Czechowicz M, Kowalski ML, Kralimarkova T, Kummeling I, Mustakov TB, Lebens AFM, van Os-Medendorp H, Papadopoulos NG, Popov TA, Sakellariou A, Welsing PMJ, Potts J, Mills ENC, van Ree R, Knulst AC, Le TM. Food Allergy in Adults: Substantial Variation in Prevalence and Causative Foods Across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1920-1928.

Maruyama N, Nakagawa T, Ito K, Cabanos C, Borres MP, Movérare R, Tanaka A, Sato S, Ebisawa M. Measurement of specific IgE antibodies to Ses i 1 improves the diagnosis of sesame allergy. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(1):163–171.

Matricardi PM, Dramburg S, Potapova E, Skevaki C, Renz H. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:831-843.

Molecular Allergology User's guide 2016; 193-198 och 321-328. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2016. ISBN 978-3-033-05653-4.

Muller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. *Allergy*, 2009. 64(4): p. 543-548.

Nicolaou N, Murray C, Belgrave D, Poorafshar M, Simpson A, Custovic A. Quantification of specific IgE to whole peanut extract and peanut components in prediction of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:684-5.

Nilsson C, Berthold M, Mascialino B, Orme M, Sjölander S, Hamilton R. Allergen components in diagnosing childhood hazelnut allergy: systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Jul 13.

Nilsson C, Berthold M, Mascialino B, Orme M, Sjölander S, Hamilton R. Accuracy of component-resolved diagnostics in peanut allergy: systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. December 2019, .

Nilsson N, Nilsson C, Ekoff H, Wieser-Pahr S, Borres MP, Valenta R, Hedlin G, Sjölander S. Grass-Allergic Children Frequently Show Asymptomatic Low-Level IgE Co-Sensitization and Cross-Reactivity to Wheat. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;177(2):135-144.

Nilsson N, Sjölander S, Baar A, Berthold M, Pahr S, Vrtala S, Valenta R, Morita E, Hedlin G, Borres MP, Nilsson C. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Mar;26(2):119-125.

Palosuo K, Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Gal d 1-specific IgE predicts allergy to heated egg in Finnish children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Sep;29(6):637-643.

Petersen TH, Mortz CG, Bindslev-Jensen C, Eller E. Cow's milk allergic children - Can component-resolved diagnostics predict duration and severity? *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Mar;29(2):194-199.

Rayes R, Raza AI A, Williams A, Matthews S and Arshad S. H. Specific IgE to recombinant protein (Ber e 1) for the diagnosis of Brazil nut allergy *Clinical & Experimental Allergy*, 46, 654–656.

Sato S, Yamamoto M, Yanagida N, Ito K, Ohya Y, Imai T, Nagao M, Borres MP, Movérare R, Ebisawa M. Jug r 1 sensitization is important in walnut-allergic children and youth. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Nov - Dec;5(6):1784-1786.e1.

Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Mar-Apr;4(2):196-203; quiz 204.

Savvatanos S, Konstantinopoulos AP, Borgå Å, Stavroulakis G, Lidholm J, Borres MP, Manousakis E, Papadopoulos NG. Sensitization to cashew nut 2S albumin, Ana o 3, is highly predictive of cashew and pistachio allergy in Greek children. *Allergy Clin Immunol.* 2015 Jul;136(1):192-194.

Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2016;46(1):10-12.

Schoos AM, Chawes BL, Bloch J, Hansen B, Bønnelykke K, Kristensen B, Bisgaard H. Children Monosensitized to Can f 5 Show Different Reactions to Male and Female Dog Allergen Extract Provocation: A Randomized Controlled Trial. *The journal of allergy and clinical immunology In practice.* 2019.

Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J, Bohle B, Chaker AM, Till SJ, Valenta R, Poulsen LK, Calderon MA, Demoly P, Pfaar O, Jacobsen L, Durham SR, Schmidt-Weber CB. Biomarkers for monitoring Clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2017;72:1156-1157.

Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1485-1498.

Sharp MF, Lopata AL. Fish allergy: in review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46(3):258-271.

Tuano KTS, Dillard KH, Guffey D, Davis CM. Development of sesame tolerance and cosensitization of sesame allergy with peanut and tree nut allergy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(6):708–710.

Uberti F, Penas E, Manzoni Y, Fiocchi A, Terracciano L, Restani P. Molecular characterization of allergens in raw and processed kiwifruit. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:139-144.

Uotila R, Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Cross-sensitization profiles of edible nuts in a birch-endemic area. *Allergy.* 2016 Apr;71(4):514-521.

van der Valk JP, Gerth van Wijk R, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Reitsma M, Wichers HJ, Savelkoul HF, Vlieg-Boerstra B, de Groot H, Dubois AE, de Jong NW. sIgE Ana o 1, 2 and 3 accurately distinguish tolerant from allergic children sensitized to cashew nuts. *Clin Exp Allergy.* 2017 Jan;47(1):113-120.

Verma AK, Kumar S, Das M, Dwivedi PD. A Comprehensive Review of Legume Allergy. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2013) 45:30–46.

Villalta D, Scala E, Mistrello G, Amato S, Asero R. Evidence of Cross-Reactivity between Different Seed Storage Proteins from Hazelnut (*Corylus avellana*) and Walnut (*Juglans regia*) Using Recombinant Allergen Proteins. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(1):89-92.

Virkud YV, Chen YC, Stieb ES, Alejos AR, Renton N, Shreffler WG, Hesterberg PE. Analysis of Oral Food Challenge Outcomes in IgE-Mediated Food Allergies to Almond in a Large Cohort. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7:2359-2368.

Wang J. Utility of component diagnostic testing in guiding oral food challenges to milk and egg. *Allergy Asthma Proc*. 2016 Nov;37(6):439-442.

Wangorsch A, Jamin A, Lidholm J, Gräni N, Lang C, Ballmer-Weber B, Vieths S, Scheurer S. Identification and implication of an allergenic PR-10 protein from walnut in birch pollen associated walnut allergy. *Mol Nutr Food Res*. 2017 Apr;61(4).

Wilson JM, Platts-Mills T.A.E. Red meat allergy in children and adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019, 19:229–235.

FÖRFATTARE

Denna version av komponenthandboken är framtagen av Kunskapscentrum Matallergi Barn Sachsska barn och ungdomssjukhuset och Region Stockholm tillsammans med följande medförfattare.

Medförfattare i bokstavsordning

Johan Alm
Bernice Aronsson
Anna Asarnej
Natalia Ballardini
Magnus Borres
Jon Konradsen
Inger Kull
Ulrika Käck
Gunnar Lilja
Eirini Makrygiannaki
Erik Melén
Caroline Nilsson
Nora Nilsson
Maria Starkhammar
Victoria Strand
Marianne van Hage
Magnus Wickman

Illustratörer

Rebecka Lagercrantz – Första sidan, Logotyp för Kunskapscentrum Matallergi Barn
Fuad Bahram, FB Scientific Art Design – Figur 2, Allergen i pollen

Kunskapscentrum för Matallergi Barn

Anna Nopp, forskare, redaktör
Caroline Nilsson, barnallergolog, redaktör
Bernice Aronsson, barnläkare
Agneta Jansson Roth, barndietist
Ann-Charlotte Sundqvist, barnsjuksköterska
Randi Sandhalla Niklasson, administratör

Kontakt: matallergibarn.sodersjukhuset@sll.se

Stort tack till alla medförfattare!