

# Anafylactische shock na sojamelk bij een kind dat altijd sojamelk dronk; de rol van darmepitheel bij het behoud van tolerantie

Anaphylactic shock after soymilk in a child who always drank soymilk; the role of intestinal epithelium in the maintenance of tolerance

dr. I.F.A. Bocca-Tjeertes<sup>1,7</sup>, dr. L.B. Bungener<sup>2,8</sup>, dr. C. Roozendaal<sup>3,8</sup>, dr. A.B. Sprikkelman<sup>4,7</sup>, drs. D. Dijkema<sup>5,9</sup>, dr. J.N.G. Oude Elberink<sup>6,9</sup>

## SAMENVATTING

Dit artikel beschrijft een 8-jarige patiënt (bekend met eczeem, astma en een bewezen pinda-allergie) die onverwacht een anafylactische shock doormaakte na het drinken van sojamelk. De patiënt was tot die tijd altijd tolerant voor hetzelfde sojaproduct en kon hetzelfde product maanden later weer nuttigen zonder klachten. Voor zover kon worden nagegaan, is een dergelijk tijdelijk tolerantieverlies nog nooit eerder beschreven. De hypothese is dat dit tolerantieverlies het gevolg was van een enkele weken voor de reactie doorgemaakte gastro-enteritis. In dit artikel wordt de rol van darmepitheel bij het behoud en verlies van tolerantie tegen het licht gehouden.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2021;21(2):65-9)

## SUMMARY

This article describes an 8-year-old patient with an anaphylactic shock to soy milk. Up to the allergic reaction, the patient was tolerant to this product. Such temporal loss of tolerance has not been previously described. The patient had a proven allergy to peanuts and suffers from eczema and asthma. This article gives a possible explanation for this loss of tolerance. The patient's tolerance may have been temporarily lost due to gastro-enteritis. The role of gut epithelium in maintenance of tolerance is discussed.

## INLEIDING

Dit artikel beschrijft een casus van een 8-jarige jongen die een anafylactische shock doormaakte na het drinken van sojamelk, terwijl hij daarvoor altijd zonder problemen dezelfde sojamelk dronk. Hij was niet gesensibiliseerd voor

soja rGly m4, waarvan bekend is dat het bij patiënten met hooikoorts plotseling aanleiding kan geven tot reacties op sojamelk. Op basis van een review van de literatuur wordt gezocht naar mogelijke verklaringen.

<sup>1</sup>kinderarts, fellow kinderallergologie, <sup>2</sup>medisch immunoloog, <sup>3</sup>hoofd medisch-immunologisch laboratorium, <sup>4</sup>kinderallergoloog, <sup>5</sup>diëtiste, <sup>6</sup>internist-allergoloog, <sup>7</sup>afdeling Kinderallergologie, <sup>8</sup>afdeling Medische Immunologie, <sup>9</sup>afdeling Allergologie, allen UMCG, Groningen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. I.F.A. Bocca-Tjeertes, UMCG, afdeling Kindergeneeskunde, CA 43, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, tel.: 050 361 61 61 (sein 69674), e-mailadres: i.tjeertes@umcg.nl

**Trefwoorden:** anafylaxie, epitheel, gastro-enteritis, soja, tolerantie.

**Keywords:** anaphylaxis, epithelium, gastro-enteritis, soy, tolerance.

ONTVANGEN 6 NOVEMBER 2020, GEACCEPTTEERD 15 FEBRUARI 2021.

## CASUS

### ACHTERGROND

De patiënt was een 'à terme' geboren jongen, met een ongecompliceerde neonatale periode. Zijn moeder was bekend met de ziekte van Hashimoto. De patiënt had geen tekenen van hypo- of hyperthyreoidie.

Binnen 3 maanden na de geboorte ontwikkelde de patiënt constitutioneel eczeem. Op de leeftijd van 10 maanden kreeg hij, bij de 2<sup>e</sup> inname van pindaakaas, een gegeneraliseerde urticariële reactie met jeuk en malaise. Bij onderzoek op de polikliniek bleek het serum specifiek(s)IgE pinda 12,9 kU/l en werd een open provocatie afgesproken die werd verricht op de leeftijd van 1,5 jaar. De patiënt reageerde bij stap 2 (cumulatieve dosis van 0,016 g pinda-eiwit) met gegeneraliseerde urticaria en diarree. Op de leeftijd van 2,5 jaar werd de dubbelblinde provocatietest herhaald om te kijken of sprake was van tolerantieontwikkeling. Op de verumdag reageerde de patiënt bij stap 3 (cumulatieve dosis van 0,028 g pinda-eiwit) met klachten van malaise, jeuk, buikkrampen en onrust; op de placeboday had hij geen klachten. Naar aanleiding van de positieve provocatietest werd na de test opnieuw bloed afgenomen. Het sIgE pinda bleek 69,5 kU/l.

Vanaf de leeftijd van 1,5 jaar werd pinda nog strikter vermeden, van accidentele ingesties was geen sprake. De patiënt droeg een auto-injector voor adrenaline bij zich. Van de patiënt waren geen andere voedselallergieën bekend, met name geen kippenei-allergie. De patiënt kon zonder problemen hazelnoot en amandel eten. Voor de overige noten werd voorgesteld deze in het ziekenhuis te introduceren, maar dit is uiteindelijk niet gedaan. Van sensibilisatie voor noten was geen sprake.

In de daaropvolgende jaren ontwikkelde de patiënt astma, dat onder controle was met inhalatiecorticosteroiden (beclometason 2 dd 100 µg) en indien nodig salbutamol. Het eczeem was goed onder controle.

### ANAFYLAXIE

De patiënt dronk jaren zonder problemen koemelk, maar vanwege een voorkeur van de ouders voor het drinken van sojamelk in plaats van koemelk, werd in het gezin geregeld sojamelk gedronken. Op de leeftijd van 1 jaar begon de patiënt met het drinken van sojamelk. Voor die tijd kreeg de patiënt standaard zuigelingenvoeding en later dagelijks gewone koemelk. Voorafgaand aan de anafylactische reactie gebruikte de patiënt jarenlang zonder klachten op zijn minst wekelijks zowel gepasteuriseerde soja als koemelkproducten.

Op de leeftijd van 8 jaar dronk de patiënt 's ochtends in de thuissituatie (de voor de patiënt gebruikelijke) sojamelk

bij het ontbijt. Na het drinken van ongeveer 100 ml kreeg hij hevige buikpijn en een vieze smaak in de mond. Hij begon te niezen en kreeg jeuk over het gehele lichaam. Daarna moest hij overgeven (6-8 keer) en had diarree. Hij begon te zweten en kreeg gegeneraliseerde urticaria. Daarna kreeg hij een grauwe kleur, donkere kringen onder de ogen en werd, slap aanvoelend, op bed gelegd. Van dyspnoe was geen sprake. De ouders gaven hun kind een antihistaminicumsmelttablet. Ongeveer een half uur na de inname van het antihistaminicum verminderden de klachten. Later omschreef de patiënt de buikpijn als heel anders dan normale buikpijn. Op het moment van het drinken van de sojamelk was de patiënt fit. Hij had die dag geen inspanning verricht en ook geen pijnstillers gebruikt. Het enige dat hij die dag verder al had gegeten was een stukje appel en druif, zoals hij meermaals per week at, zowel voor als na de reactie.

Vermoedelijk is sprake geweest van een graad IV-anafylaxie, die achteraf gezien sneller behandeld had kunnen worden met adrenaline intramusculair. Dit is niet gebeurd, omdat de ouders het idee hadden dat dyspnoe een voorwaarde was voor het toedienen van adrenaline. Onbewust speelt vermoedelijk ook mee dat het kind geen voor de ouders bekend oorzakelijk allergeen (met name pinda) had gegeten.

Bij navraag meldden de ouders dat de patiënt, 3 weken voor de reactie, een paar dagen last had van een buikgriep, waarbij hij meermaals diarree had. Hij was tussentijds goed opgeknapt en had geen medicatie gebruikt. Tussen de buikgriep en de anafylaxie had de patiënt geen sojamelk gedronken of producten met sojameel gegeten. Zowel het eczeem als het astma waren goed onder controle.

De resultaten van het aanvullend onderzoek staan weergegeven in *Tabel 1* op pagina 67. Hierin staan IgE-waarden voor soja- en pindacomponenten uit de periode waarin soja gedronken werd (2017) en waarden van na de anafylactische shock (2019). De sojacomponenten zijn in 2019 nabepaald naar aanleiding van de anafylaxie. Deze waarden waren niet bekend op het moment van de anafylaxie.

### SENSIBILISATIE

De patiënt dronk altijd dezelfde sojamelk, waardoor er geen verschil kan zijn geweest in houdbaarheid, verhitingsgraad en/of gehalte aan soja(componenten). Een pinda-allergie kan gepaard gaan met een soja-allergie als gevolg van een kruisreactie tussen componenten. Meestal is een dergelijke soja-allergie al vanaf de zuigelingenleeftijd aanwezig en het gevolg van een sensibilisatie voor opslageiwitten soja nGly m5 en m6.<sup>1,2</sup> Beide componenten zijn geassocieerd met een anafylactische reactie op kleine

**TABEL 1.** Resultaten aanvullend onderzoek.

Specifiek IgE	Normaalwaarde	Waarde bij follow-up voor pinda-allergie (2017)	Waarde na anafylaxie (2019)
IgE pinda rAra h1	<0,35 kU/l		15 kU/l
IgE pinda rAra h2	<0,35 kU/l	86 kU/l	
IgE pinda rAra h3	<0,35 kU/l		32 kU/l
IgE pinda rAra h8	<0,35 kU/l	<0,010 kU/l	
IgE soja rGly m4	<0,35 kU/l	0,020 kU/l	<0,010 kU/l
IgE soja nGly m5	<0,35 kU/l	2,6 kU/l	2,2 kU/l
IgE soja nGly m6	<0,35 kU/l	7,7 kU/l	8,1 kU/l

hoeveelheden.<sup>1,3</sup> Soja rGly m4 is een PR10-eiwit en dat een kruisreactie heeft met Cor a1. IgE tegen rGly m4 is berucht als veroorzaker van reacties op sojazuivel en kan ook ernstige reacties geven bij inname van een grote hoeveelheid.<sup>4</sup> Voor een patiënt met een primaire pinda-allergie op jonge leeftijd is het ongebruikelijk om pas op de leeftijd van 8 jaar een soja-allergie voor opslagewitten te ontwikkelen. Bij serologisch onderzoek na de reactie bleken het IgE-soja nGly m5 en IgE-soja nGly m6 beide verhoogd. Retrospectief bleken deze sensibilisaties echter ook al aanwezig voor de allergische reactie. Al jaren was dus sprake van sensibilisatie, wat echter nog niet eerder tot klachten aanleiding had geleid.

Op de dag van de reactie had de patiënt geen pinda gegeten, onbekende producten of producten die sporen van pinda's bevatten. In huis waren geen producten met (sporen van) pinda's aanwezig. De patiënt was gesensibiliseerd voor pinda-component rAra h2, wat tot kruisreactiviteit kan leiden met soja nGly m8.<sup>5</sup> IgE tegen nGly m8 is helaas nog niet (commercieel) meetbaar.

## ROL DARMEPITHEEL

De patiënt had gedurende een aantal dagen last van een buikgriep, 3 weken voor de anafylactische reactie. Het verlies van tolerantie voor sojamelk kan het gevolg zijn van deze gastro-enteritis. In de literatuur is beschreven dat bij of na een gastro-intestinale infectie processen plaatsvinden die tolerantie kunnen onderdrukken en de allergische respons ongunstig beïnvloeden.<sup>6-8</sup>

Het dynamische deel van de intestinale barrière bestaat uit het luminale microbiom en mucus, evenals producten, zoals lysosymen en IgA, die naar het lumen worden uitgescheiden door epitheel- en immuuncellen. Niet alleen is het microbiom betrokken bij de ontwikkeling en maturatie van de sensorische en motorische activiteit van de darm, het speelt ook een belangrijke rol bij de stofwisseling en bij de vertering van bijvoorbeeld polysacchariden, stoffen die anders niet kunnen worden verteerd.<sup>6</sup> Mogelijk belangrij-

ker is de rol van het microbiom bij de immunologische verdediging van het lichaam: het voorkomt kolonisatie door pathogenen en vormt zelfstandig antimicrobiële verbindingen.<sup>6</sup> Mucus voorkomt dat pathogenen zich aan het epitheel kunnen hechten. Komt het epitheel toch in contact met microben, dan is het in staat om signalen van bacteriën om te zetten in een immuunregulerende respons.<sup>6</sup> In een gezonde darm zijn epitheelcellen nauw verbonden om maximale ondoordringbaarheid te creëren. Naast desmosomen, 'adherens junctions' en 'gap junctions' vormen 'tight junctions' (TJ's) een koppeling tussen epitheelcellen door middel van gelaagde integrale proteïnen. Niet alleen zorgen de TJ's voor een optimale scheiding tussen de apicale en basale zijde van het darmepitheel, ook zorgen ze voor de regulatie van de permeabiliteit voor water, ionen en nutriënten. Het epitheel is op meerdere manieren in staat om eiwitten (potentiële antigenen) gereguleerd op te nemen, waarbij tolerantie het basisprincipe is om tot opname van voldoende nutriënten te komen.<sup>6</sup>

Onder het epitheel liggen in de lamina propria georganiseerde en op het orgaan afgestemde cellulaire en humorale immuuncellen als laatste verdedigingslaag van de barrière.<sup>6</sup> Mestcellen zijn als onderdeel van deze immunologische barrière goed vertegenwoordigd en spelen een essentiële rol bij het behoud van de immunologische homeostase. De darm is het orgaan met de meeste mestcellen. Mestcellen zijn, vanwege hun enorme hoeveelheid verschillende receptoren, in staat om op alle mogelijk pathogene prikkels te reageren.<sup>6-8</sup>

Ten tijde van een gastro-enteritis is sprake van een toegenomen permeabiliteit van de darm.<sup>6-8</sup> De invloed van de toegenomen permeabiliteit van de darm is bekend bij een aantal ziekten, zoals coeliakie en 'inflammatory bowel disease'.<sup>6</sup> Bij tolerantieontwikkeling en het behoud daarvan speelt deze permeabiliteit een grote rol. Tolerantie wordt verkregen door de selectiviteit van de intestinale barrière bij opname van allergenen en het verwerken van allergenen gedurende het transepitheliale transport. Als de per-

**TABEL 2.** IgE-waarden sojacomponenten direct voorafgaand aan de open provocatie.

Specifiek IgE	Normaalwaarde	Waarde na open provocatie
IgE soja rGly m4	<0,35 kU/l	0,020 kU/l
IgE soja nGly m5	<0,35 kU/l	1,9 kU/l
IgE soja nGly m6	<0,35 kU/l	5,9 kU/l

meabiliteit van de barrière toeneemt, kan vervolgens op verschillende wijzen een allergische respons ontstaan. Dit kan kort samengevat via door IgE-CD23 gemedieerde basis, waarbij allergeen toch intact aangeboden kan worden aan het immuunsysteem. Door activatie van mestcellen neemt de permeabiliteit nog verder toe op basis van door mestcellen uitgescheiden chymase en overige proteasen.<sup>6-8</sup> Daarnaast is voor virussen beschreven dat door het pathogeen directe mestcelstimulatie kan plaatsvinden.<sup>9</sup> Dit maakt dat een virale verwekker zelf ook mestcelactivatie kan bewerkstelligen. In het geval van deze casus stond de anafylaxie echter in verband met het drinken van soja. De actieve infectie was al enkele weken daarvoor. Mogelijk was het pathogeen (nog) wel een cofactor.

Naast andere door het darmepitheel uitgescheiden antimicrobiële producten, speelt ook IgA, als meest overvloedige immuunglobuline, een rol bij het in stand houden van een immunologische homeostase.<sup>6</sup> Het is aangetoond dat ook IgA, dat via borstvoeding binnenkomt, een kind bij een rotavirusinfectie beschermt tegen beschadiging van het epitheel van het maag-darmkanaal.<sup>10</sup> Het lijkt mogelijk dat bij een virale infectie de hoeveelheid IgA niet alleen afneemt door verbruik, maar ook door toegenomen selectiviteit van het IgA voor een bepaald pathogeen, waardoor de additionele rol van IgA-binding aan andere potentiële allergenen minder goed is.<sup>11-13</sup> Naast directe bescherming van het epitheel door binding aan pathogenen, zorgt IgA normaal gesproken voor het 'neutraliseren' van een deel van de potentiële allergene eiwitten in het lumen van de darm, omdat het bindt aan voedsleiwitten en daarmee zorgt voor minder en uiterst selectieve 'uptake' door het darmlumen. Het IgA heeft daarbij ook een proteolytische functie.<sup>10-12</sup> Zowel een gastro-enteritis, als een tekort aan IgA is geassocieerd met voedselallergie.<sup>6,13</sup> Het IgA-gehalte van de patiënt was 0,9 g/l en daarmee normaal. Dit is echter een 'basaal' IgA-gehalte; het is niet tijdens de gastro-enteritis gemeten.

Als laatste lijkt de balans van de reactie op allergeen dat wel door het darmlumen wordt opgenomen en aan het immuunsysteem wordt gepresenteerd, negatief verstoord door een infectie ter plaatse.<sup>13</sup> Vanwege een grote influx

van cellen van het immuunsysteem, cytokinerespons en antigeenpresentatie, vindt een cascade aan reacties plaats die normaal gesproken (zonder infectie) anders verlopen.<sup>14</sup> Denk hierbij aan een veranderde T-celrespons, waarbij in ieder geval een snelle Th1-respons plaatsvindt naast een Th2-respons.<sup>14,15</sup> Met name door necrose van het darmepitheel door een actieve infectie, komen alarminen als interleukine (IL)-33 vrij. IL-33 is een zeer potent cytokine dat, als familielid van IL-1, Th2-cellen en ook mestcellen direct stimuleert. Het zorgt tevens voor klonale proliferatie van Th2-cellen, mestcellen en (in mindere mate) Th1-cellen, naast het verlengen van de levensduur van mestcellen en eerdergenoemde cellijnen.<sup>15</sup>

Een soortgelijke rol is weggelegd voor andere pro-Th2-cytokinen, zoals IL-25 en 'thymic stromal lymphopoietin' (TSLP).<sup>16</sup> Als in muizen IL-33, IL-25 of TSLP wordt geblokkeerd, wordt het ontstaan van voedselallergie voorkomen. Onder invloed van pro-Th2-cytokinen wordt geen orale tolerantie verkregen.<sup>16</sup> Daarnaast heeft TSLP, door middel van upregulatie van de STAT6 en MDM2, nog een directe rol bij het verergeren van allergische reacties. De upregulatie zorgt voor groei en proliferatie van mestcellen, een reactie die ten minste 3 weken aanhoudt en daarna afneemt. De ontstane mestcellen lijken veel gevoeliger voor IgE-binding en daarmee voor allergische reacties.<sup>17</sup> De pro-Th2-cytokinen blijven langdurig actief vanwege hun positieve feedbackmechanisme. Vervolgens worden deze cytokinen normaal gesproken afgebroken door caspases en los afgescheiden receptoren die dienen als wegvangmechanisme.

## ROL DARMEPITHEEL IN DEZE CASUS

Afgaande op het bovenstaande kan de tolerantie voor bepaalde voedingsmiddelen (tijdelijk) verloren gaan onder invloed van een recente infectie. Een dergelijk geval na het drinken van sojamelk is, voor zover bekend bij de auteurs, niet eerder beschreven. In de literatuur zijn wel enkele gevallen beschreven met een nieuwe, door IgE gemedieerde allergie voor koemelk. Voor het ontstaan van de koemelkallergie was geen sprake van meetbaar specifiek IgE, of dit was niet bekend.<sup>13</sup> Dit is vermoedelijk precies het verschil tussen een normale gastro-enteritis bij een kind zonder sensibilisatie en deze patiënt. In deze casus was wel degelijk specifiek IgE voor soja aanwezig en was desondanks sprake van tolerantie voor soja, mogelijk op basis van vroege introductie en regelmatige inname.<sup>18</sup> In de praktijk wordt gezien dat de door IgE gemedieerde allergie na een infectie meestal blijft bestaan.

Het is bekend dat de permeabiliteit van de darm herstelt na een infectie en, hoewel dit enkele weken kan duren, is

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 **Darmepitheel speelt een belangrijke functie bij tolerantieontwikkeling en -behoud.**
- 2 **Virale infecties kunnen de balans tussen tolerantie en allergie verstoren.**
- 3 **Bij tijdelijk verlies van tolerantie kunnen ernstige anafylactische reacties optreden.**
- 4 **Tolerantieverlies door verstoring van de darmbarrière is mogelijk reversibel. Het is aan te raden om het herstel van tolerantie vast te stellen.**

de verstoorde permeabiliteit meestal wel reversibel.<sup>19</sup> Dit geldt ook voor een secundaire lactose-intolerantie na een gastroenteritis.<sup>20</sup> Ook IgA zal na enkele weken minder specifiek richting de verwekker worden uitgescheiden.<sup>8,21</sup> Daarnaast zal het microbiom ook zijn aangetast en (al dan niet deels) hersteld. De alarminen worden in ieder geval geremd en zullen, na de fase waarin ze worden vrijgemaakt, door necrose verdwijnen. Mogelijk loopt dit enigszins parallel aan het herstel van de darmmucosa.

De vraag is of het verlies van tolerantie voor soja blijvend was of mogelijk ook reversibel. Om dit te testen is 7 maanden na de anafylactische reactie een open provocatie gedaan met sojamelk (met waakinfluus in situ) op basis van PRACTALL, waarbij in totaal 62,5 ml sojamelk is gegeven zonder klachten.<sup>22</sup> Tot deze provocatie had de patiënt soja strikt vermeden, inclusief alle producten met sojameel en sojalecithine die voor de darminfectie wel gebruikt werden. Voorafgaand is bloed afgenomen (zie *Tabel 2* op pagina 68).

Een klinische introductie van sojamelk vond plaats 2 dagen na de open provocatie. In 4 porties werd in totaal 200 ml sojamelk (6,8 g eiwitequivalent) gedronken. De 4<sup>e</sup> en laatste portie bestond uit 150 ml sojamelk. Ook dit werd probleemloos verdragen. Inmiddels gebruikt de patiënt thuis probleemloos zuivelproducten op sojabasis. De patiënt drinkt dit met smaak, van aversie is geen sprake. Kruisreactiviteit als oorzaak van de anafylaxie is hiermee uitgesloten.

## CONCLUSIE

De hypothese is dat bij gesensibiliseerde patiënten sprake kan zijn van een tijdelijke verstoring van een tolerantie als gevolg van een veranderde immunologische status en verstoorte barrièrefunctie van de darm. Bij een gesensibiliseerde patiënt die eerder niet reageerde op bepaalde (kruis)allergenen kan plotseling sprake zijn van ernstige door IgE gemedieerde allergische klachten, met zelfs anafylactische shock. Bij herstel van het onderliggende probleem (in dit geval vermoedelijk verhoogde darmpermea-

biliteit) kan dit weer herstellen. De pathogenese is onbekend, maar de verschillende mogelijkheden worden hier besproken. Het advies is om bij een plotseling ontstane, nieuwe allergie, onderzoek te doen naar achterliggende oorzaken, zoals een gastro-intestinaal infect. Met een herstelperiode na een darminfectie in gedachten, impliceert de potentiële reversibiliteit dat een provocatietest in de praktijk mogelijk eerder dan de aanbevolen termijn van 2 jaar kan worden gedaan. Pragmatisch dient deze periode langer te zijn dan een maand, omdat de anafylactische reactie in deze casus 3 weken na de infectie plaatsvond.

## REFERENTIES

1. Matricardi PM, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;Suppl 23:1-250.
2. Kulig M, et al. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1173-9.
3. Holzhauser T, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:452-8.
4. Treudler R, et al. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:483-4.
5. Bublin M, et al. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:426.
6. Chan ES, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:381-6.
7. Samadi N, et al. *J Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:168-73.
8. Albert-Bayo M, et al. *Cells* 2019;8:135.
9. Groschwitz KR, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:22381-6.
10. Marshall JS, et al. *Int J Mol Sci* 2019;20:4241.
11. Sherif LS, et al. *Open Access Maced J Med Sci* 2015;3:676-80.
12. Blutt SE, et al. *Front Immunol* 2013;4:402.
13. Nishio O, et al. *Microbiol Immunol* 1992;36:623-31.
14. Harrison M, et al. *BMJ* 1976;1:1501-4.
15. Berin MC. *Semin Immunopathol* 2012;34:633-42.
16. Peine M, et al. *Trends Immunol* 2016;37:321-33.
17. Khodoun MV, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:171-9.
18. Han N, et al. *J Invest Dermatol* 2014;134:2521-30.
19. Berin MC, et al. *Immunol Allergy Clin N Am* 2016;36:87-102.
20. Hu Y, et al. *Pak J Pharm Sci* 2016;29:321-3.
21. DeMeo M, et al. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:385-96.
22. Ramani S, et al. *J Infect Dis* 2015; 212:397-405.
23. Sampson HA, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
24. NVK/NVvA-richtlijn Voedselallergie. Te raadplegen op: <https://www.nvk.nl/Portals/0/richtlijnen/Voedselprovocatie/Richtlijn%20Voedselprovocatie.pdf>.