

PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER

Alergia na orzeszki ziemne – epidemiologia, patomechanizm, czynniki ryzyka, drogi ekspozycji, objawy i rokowanie

Peanut allergy – epidemiology, pathomechanism, risk factors, routes of exposure, symptoms and prognosis

Julia Gawryjółek, Aneta Krogulska

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

STRESZCZENIE

Alergia na orzeszki ziemne stanowi jeden z najczęstszych typów alergii pokarmowej występującej na świecie. Mimo że pojawia się zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, to zwykle dotyczy populacji wieku rozwojowego. Do czynników ryzyka rozwoju tej alergii należą: współistniejąca atopia, szczególnie atopowe zapalenie skóry, uczulenie na białko jaja kurzego, mutacja w genie filagryny oraz alergia na orzeszki ziemne w wywiadzie rodzinnym. Aktualnie uznaje się, że pierwotna droga ekspozycji na orzeszki ziemne ma znaczenie dla rozwoju uczulenia lub tolerancji – wczesna ekspozycja doustna sprzyja tolerancji, natomiast ekspozycja przezskórna rozwojowi alergii. Większość dzieci z alergią reaguje na pierwszą doustną ekspozycję na alergen, nawet jeżeli wcześniej go nie spożywały. Objawy po spożyciu orzeszków ziemnych rozwijają się podobnie jak w typowej reakcji IgE-zależnej, tj. w ciągu kilku sekund do 2 godzin po kontakcie z alergenem. Chociaż większość objawów po spożyciu orzeszków ziemnych ma charakter łagodny, produkt ten stanowi jedną z głównych przyczyn potencjalnie zagrażających życiu reakcji alergicznych. Alergia na orzeszki ziemne jest przykładem przetrwałej alergii pokarmowej, a długofalowe badania obserwacyjne wskazują, że tylko niewielka część dzieci z tą alergią nabywa tolerancję.

SŁOWA KLUCZOWE

alergia na orzeszki ziemne, dzieci, anafilaksja, epidemiologia.

ABSTRACT

Peanut allergy is one of the most common types of food allergy worldwide. Although it occurs in both adults and children, it usually affects the developmental age population. Risk factors for the development of peanut allergy include coexisting atopy, particularly atopic dermatitis, sensitization to egg white, mutation in the filagrin gene, and a family history of peanut allergy. It is currently recognized that the primary route of exposure to peanuts is important for the development of sensitization or tolerance – early oral exposure favors tolerance, while transdermal exposure the development of allergy. Most allergic children react to the first oral exposure to the allergen, even if they have not previously consumed it. Symptoms after peanut ingestion develop similarly to those in a typical IgE-mediated reaction, i.e., within seconds to 2 h after contact with the allergen.

Although most symptoms after peanut ingestion are mild, peanut consumption is one of the main causes of potentially life-threatening allergic reactions. Peanut allergy is an example of a persistent food allergy, and long-term observational studies indicate that only a small proportion of children with this allergy acquire tolerance.

KEY WORDS

peanut allergy, children, anaphylaxis, epidemiology.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr Julia Gawryjolek, Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii,
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Polska, e-mail: gawryjolek.j@gmail.com

WPROWADZENIE

Orzeszki ziemne (*Arachia hypogaea*) należą do rodziny roślin strączkowych (*Leguminosae*). Rośliny te cechują się wysoką zawartością białka (20–26%), tłuszczów (40–50%) i wielu cennych składników odżywczych, takich jak przeciwutleniacze, witaminy i minerały. W przeciwieństwie do innych roślin strączkowych, orzeszki ziemne zawierają wszystkie aminokwasy niezbędne do prawidłowego wzrostu i metabolizmu organizmu.

Orzeszki ziemne pochodzą z okolic Brazylii oraz Paragwaju i od wielu tysięcy lat były zjadane jako smakołyk przez tamtejszych Indian. Na świecie orzeszki ziemne stały się powszechnie znane dopiero w XX wieku. Jako pożywny źródło białka orzeszki ziemne były ważnym elementem żywienia żołnierzy podczas II wojny światowej.

Największymi producentami orzeszków ziemnych na świecie są Chiny, Indie i USA. Zgodnie z danymi z ostatnich lat odsetkowy udział producentów wynosi: Chiny 41%, Indie 15%, USA 6%, Nigeria 6%, Indonezja 3%, Argentyna 3%, Wietnam 1% i inni 25% [1]. Głównymi krajami eksportującymi orzeszki ziemne są USA, Argentyna, Sudan, Senegal i Brazylia, a głównymi importerami – kraje Unii Europejskiej, Kanada i Japonia. Unia Europejska jest największym regionem konsumpcyjnym na świecie, który nie produkuje orzeszków ziemnych, a zużywa około 550 000 ton orzeszków ziemnych rocznie. Uważa się, że codzienna konsumpcja orzeszków ziemnych wiąże się z redukcją śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, nawet do 20% [2].

Niezależnie od korzyści wynikających ze spożywania orzeszków ziemnych, wiadomo, że stanowią one przyczynę potencjalnie zagrażającej życiu alergii pokarmowej, tj. alergii na orzeszki ziemne (AOZ). AOZ jest IgE-zależną alergią pokarmową, szczególnie rozpowszechnioną w populacji pediatrycznej.

Orzeszki ziemne są uznawane za jeden z najważniejszych pierwotnych alergenów pokarmowych. Jest to prawdopodobnie związane ze stosunkowo wysoką zawartością białka w orzeszku ziemnym oraz różnorodnością i specyficzną budową unikalnych dla innych pokarmów białek [3]. Dotychczas wykazano, że orzeszek ziemny zawiera aż 17 różnych białek, podczas gdy orzech nerkowca 3, migdał 5, a orzech laskowy i włoski po 11 rodzajów białek. Struktura białek zawartych w orzeszku ziemnym odpowiada za wywoływanie silnych reakcji immunologicznych [4]. Ponadto białka orzeszków ziemnych należą do białek o zwiększającej się alergogenności pod wpływem temperatury. W czasie obróbki cieplnej i trawienia alergeny orzeszków ziemnych podlegają pewnym modyfikacjom, takim jak acylacja, polimeryzacja, nitrowanie, reakcja Maillarda itp., co wpływa na ich potencjał do wywoływania objawów alergii. Przykładowo pieczenie orzeszków ziemnych w wysokich temperaturach prawdopodobnie sprzyja tworzeniu się zwartych globularnych agregatów białkowych, co zwiększa ich alergogenność [5].

W Europie i USA orzeszki ziemne są spożywane głównie w postaci prażonej, z dodatkiem przypraw i soli jako masło orzechowe lub chrupki orzechowe [6]. W Azji orzeszki ziemne są najczęściej stosowane jako składnik potraw gotowanych. W odróżnieniu od innych alergenów pokarmowych, takich jak mleko czy jajko, orzeszki ziemne w postaci gotowanej są mniej alergogenne niż w postaci pieczonej.

Olej arachidowy powstający na bazie orzeszków ziemnych w postaci nierafinowej zawiera stosunkowo dużo białka, co może prowadzić do wystąpienia objawów reakcji alergicznej, natomiast olej arachidowy rafinowany nie wywołuje reakcji nawet u ludzi, u których wystąpiły objawy anafilaksji po spożyciu orzeszka ziemnego [7, 8]. Oprócz zastosowania w diecie, orzeszki ziemne wykorzystuje się w przemyśle, m.in. do produkcji karmy dla

zwierząt, farb, lakierów, olejów, środków do konserwacji mebli, środków owadobójczych, mydeł, kosmetyków, paliwa i kleju.

Orzeszki ziemne są najczęstszym alergenem pokarmowym wywołującym reakcje anafilaktyczne [9]. Narażenie na śladowe ilości orzeszków ziemnych (nawet kilka miligramów) może wywołać reakcję alergiczną, obciążoną dużym ryzykiem zgonu [10].

Alergia na orzeszki ziemne wiąże się ze znacznym obciążeniem psychicznym i negatywnie wpływa na jakość życia [11, 12]. Pacjenci z AOZ są narażeni na zwiększony stres i niepokój, związany chociażby z wykonywaniem codziennych czynności, takich jak zakupy spożywcze lub jedzenie w restauracji [11]. Wyniki licznych badań wskazują, że alergia pokarmowa ma silny negatywny wpływ na jakość życia zarówno dzieci, jak i ich rodzin [13–15]. Na podstawie badań przeprowadzonych wśród dzieci, młodzieży i dorosłych z alergią pokarmową wykazano, że pacjenci ci mają niższą jakość życia nie tylko w porównaniu z ogółem populacji, lecz także z chorymi na cukrzycę czy z chorobami reumatologicznymi [12, 16–18]. Ponadto stwierdzono istotnie gorsze funkcjonowanie emocjonalne dzieci z AOZ; opiekunowie dzieci z AOZ zgłaszali również wysoki poziom stresu rodzicielskiego [19]. W badaniu APPEAL-1 88% dzieci zgłaszało wpływ AOZ na codzienną aktywność, a 74% czuło się odizolowane z powodu AOZ [20].

EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania AOZ jest różna w zależności od badanej populacji (zarówno wieku, jak i miejsca zamieszkania), przyjętych kryteriów diagnostycznych oraz metody przeprowadzenia badania.

Częstość występowania AOZ na świecie wynosi 0,5%, przy czym częściej jest rozpoznawana w USA niż w Europie (0,6% vs 0,5%) [21–25]. AOZ jest częściej diagnozowana u dzieci niż u dorosłych. W USA AOZ występuje u ok. 1% dzieci, w Wielkiej Brytanii u 0,5–2,5%, a w Izraelu u 0,17% [26–29]. Według danych z USA, Kanady, Wielkiej Brytanii i Australii szacuje się, że dotyczy ona 1 na 50 dzieci w wieku wczesnoszkolnym [30]. Oprócz szerokiego rozpowszechnienia AOZ, w ciągu ostatnich 10–15 lat wykazano kilkukrotny wzrost częstości jej występowania wśród dzieci na całym świecie, szczególnie w krajach zachodnich [27, 31, 32].

Niezależnie od wieku, częstość występowania AOZ, podobnie jak innych alergii pokarmowych, zależy również od metod zastosowanych w jej diagnostyce. Częstość alergii jest najwyższa, jeżeli określa się ją wyłącznie na podstawie wywiadu, tj. samodzielnie zgłaszanych objawów; w USA wynosi 1,2–8%, w Europie 0,5–2,5%, a w Polsce wg badania Europrevall 0,78% [22, 33–36].

Bazując na wynikach doustnej próby prowokacji (*oral food challenge* – OFC), częstość AOZ jest niższa i wynosi 0,2–1,6% w Europie, 2% w USA i 1,9–3% w Australii [37–41]. Ponadto badania z ostatnich lat wskazują, że AOZ jest coraz częściej rozpoznawana również w krajach rozwijających się, takich jak Afryka (Ghana) i Azja [30, 42].

Niezależnie od wieku, orzeszki ziemne są najczęstszą przyczyną reakcji anafilaktycznych – wg badań odpowiadają za około 20% wszystkich anafilaksji [43, 44]. W badaniu Dyer i wsp. przeprowadzonym z udziałem 38 480 dzieci stwierdzono, że istotnie większy odsetek pacjentów z AOZ doświadczył ciężkiej reakcji anafilaktycznej po spożyciu orzeszków ziemnych w porównaniu z dziećmi z alergią pokarmową ogólnie (53,7% vs 41,0%, $p < 0,01$) [26]. W badaniu australijskim SchoolNuts Study analizowano reakcje anafilaktyczne, które wystąpiły u 547 dzieci w wieku 10–14 lat [43]. Wykazano, że ok. 30% wszystkich epizodów reakcji anafilaktycznych było spowodowanych spożyciem orzeszków ziemnych, co stanowiło najwyższy odsetek wśród wszystkich badanych przyczyn.

Ponadto orzeszki ziemne są główną przyczyną śmiertelnych reakcji anafilaktycznych indukowanych spożyciem pokarmu [44, 45]. Spożycie orzeszków ziemnych stanowiło przyczynę 59% zgonów w wyniku anafilaksji w USA i 19% w Wielkiej Brytanii [45–47].

Analizując przyczyny reakcji anafilaktycznych z ostatnich 3,5 lat na oddziale ratunkowym Mayo Clinic, wykazano, że na pierwszym miejscu znalazły się orzeszki ziemne, co stanowi przyczynę 59 ze 142 epizodów anafilaksji, w której zidentyfikowano alergen [48]. W badaniach duńskich opisano 20 przypadków wstrząsu anafilaktycznego wywołanego spożyciem orzeszków ziemnych, który wystąpił poza szpitalem, co stanowiło 3,2 przypadku na 100 000 mieszkańców rocznie; w 5% przypadków reakcja anafilaktyczna miała przebieg śmiertelny [49]. Czynnikiem etiologicznym wstrząsów anafilaktycznych u 172 chorych obserwowanych w południowo-wschodniej Anglii były najczęściej (u 42 osób) orzechy arachidowe; nawet użądlenia owadów powodowały wstrząsy 2-krotnie rzadziej [50].

Orzeszki ziemne stają się coraz częstszą przyczyną anafilaksji również w krajach, gdzie do tej pory nie odgrywały istotnego znaczenia klinicznego, np. w Singapurze czy Izraelu [51–53].

Według Yunginger i wsp. w USA, w ciągu 16 miesięcy opisano 7 zgonów w następstwie reakcji anafilaktycznej indukowanej pokarmem [54]. W 4 przypadkach czynnikiem sprawczym były orzeszki ziemne. Wszyscy chorzy, z wyjątkiem jednej osoby, mieli współistniejące choroby atopowe (astmę, alergiczny nieżyt nosa i/lub atopowe zapalenie skóry (AZS)) i spożyli alergen poza domem. Podobne dane, również z USA, podają Sampson i wsp. [55]. AOZ była czynnikiem spraw-

czym większości reakcji alergicznych, w tym o przebiegu śmiertelnym. Zaobserwowano również, że bardziej nasilone objawy wystąpiły u pacjentów z chorobami współistniejącymi, w tym z astmą. Wszyscy pacjenci mieli trwającą od wielu miesięcy lub lat alergię pokarmową, a alergen spożyli nieświadomie jako jeden ze składników cukierka, kanapki lub hamburgera.

Zgony w przebiegu OFC przeprowadzanych w szpitalu należą do ewenementów. W 2019 r. opisano zgon 11-letniego chłopca, który zmarł po przyjęciu kumulacyjnej dawki 16 mg białka orzeszka ziemnego w trakcie OFC wykonywanej w szpitalu przed rozpoczęciem immunoterapii doustnej [56].

PRZYCZYNY WZROSTU CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA

Mimo licznych badań prowadzonych na świecie, dotychczas nie wyłoniono czynników jednoznacznie odpowiedzialnych za wzrost częstości występowania AOZ. Wydaje się, że szczególne znaczenie mają czynniki środowiskowe [57]. Badania nad rolą środowiska wewnątrzdomowego, wpływu nawyków żywieniowych, stylu życia i uwarunkowań społeczno-ekonomicznych zapoczątkowały tzw. hipotezę higieniczną rozwoju alergii [58, 59]. Zgodnie z tą teorią stymulacja antygenami drobnoustrojów zmniejsza, a ich eliminacja zwiększa ryzyko wystąpienia alergii. Przyjmuje się, że alergia powstaje wskutek zaburzonej równowagi pomiędzy dwoma głównymi subpopulacjami limfocytów pomocniczych: Th1 odpowiedzialnych za odpowiedź w trakcie infekcji i Th2 związanych z rozwojem atopii. Dla noworodka charakterystyczna jest przewaga czynnościowa limfocytów Th2. Po urodzeniu kontakt z drobnoustrojami prowadzi do aktywacji limfocytów Th1 i wytworzenia równowagi pomiędzy dwoma subpopulacjami limfocytów Th. Ograniczenie lub brak ekspozycji na czynniki infekcyjne powoduje utrzymywanie się przewagi limfocytów Th2 i sprzyja rozwojowi alergii.

Rozwój badań nad mikrobiomem zmienił podejście do „hipotezy higienicznej”, wskazując, że termin ten jest zbyt wąski i nie może w pełni wyjaśnić rosnącej częstości występowania alergii [60]. Ostatnio wykazano, że obecność wybranych bakterii komensalnych, takich jak *Bacteroides* i *Lactobacillus*, jest związana ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania na chorobę atopową [61]. Mechanizm wpływu mikrobiomu na układ immunologiczny i rozwój alergii jest wielokierunkowy; stwierdzono, że jednym z czynników o korzystnym wpływie na alergię i atopię są metabolity wytwarzane przez te mikroorganizmy, szczególnie krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe [62].

Kolejnym czynnikiem, który może odpowiadać za wzrost częstości występowania AOZ, jest nadużywanie antybiotyków. Zaobserwowano związek pomiędzy anty-

biotyterapią we wczesnym okresie życia dziecka a rozwojem AOZ [62].

Ostatnie badania wskazują na narastające znaczenie skóry w rozwoju uczulenia na alergeny pokarmowe, co zaowocowało powstaniem hipotezy „podwójnej ekspozycji na alergeny w patogenezie alergii pokarmowej”, która zakłada, że tolerancja rozwija się w wyniku ekspozycji doustnej, a uczulenie w wyniku ekspozycji przez skórę [63]. Zaobserwowano związek między narastającym trendem zachorowań na AZS a wzrostem zachorowań na AOZ.

Jako inne przyczyny wzrostu częstości występowania AOZ rozważa się m.in. współczesną dietę, tj. opóźnienie wprowadzania pokarmów uzupełniających u niemowląt, spożywanie żywności modyfikowanej genetycznie, wysoko przetworzonej („hipoteza fałszywego alarmu”) lub zawierającej konserwanty i barwniki, dietę nieprawidłowo zbilansowaną pod względem kwasów tłuszczowych i antyoksydantów, niedobór witaminy D, otyłość, zredukowaną ekspozycję na światło słoneczne oraz „zachodni styl życia” [59].

PATOMECHANIZM

Alergia na orzeszki ziemne ma charakter reakcji IgE-zależnej [64]. Wykazano, że orzeszki ziemne działają również poprzez odporność nieswoistą, co jednocześnie tłumaczy ich duży potencjał alergenny. Orzeszki ziemne mogą aktywować makrofagi na drodze aktywacji komplementu i powodować uwalnianie przez nie czynnika aktywującego płytki (*platelet-activating factor* – PAF), pełniącego istotne znaczenie w mechanizmie powstawania reakcji anafilaktycznej [65].

Stwierdzono, że ekstrakt z orzeszków ziemnych wstrzyknięty myszy prowadzi do zwiększenia produkcji cytokin w węzłach chłonnych podkolanowych po stronie, gdzie dokonano iniekcji [66]. Ponadto w innym badaniu polegającym na ekspozycji przezskórnej alergenów orzeszków ziemnych u myszy z uszkodzoną barierą skóry odnotowano zwiększone wytwarzanie swoistych dla orzeszków ziemnych sIgE/IgG, bez dodatku egzogenego adiuwanta [67]. W tym samym badaniu kontakt przezskórny z nerkowcem bez dodatku adiuwanta również doprowadził do wytworzenia swoistych dla nerkowców sIgE/IgG. Jednak myszy narażone na kontakt z fasolką szparagową (mniej uczulająca roślina strączkowa) nie rozwijały podobnej odpowiedzi IgE-zależnej, chyba że do roztworu dodano toksynę cholery, która odgrywała rolę adiuwanta, co podkreśla silny potencjał alergenny orzeszka ziemnego.

Ponadto u pacjentów z AOZ stwierdzono większą liczbę wrodzonych komórek limfoidalnych grupy 2 (*innate lymphoid cells* – ILC-2), zwiększających ryzyko alergizacji, w porównaniu ze zdrowymi pacjentami [68].

PODŁOŻE GENETYCZNE

Oprócz czynników środowiskowych istotne znaczenie w rozwoju AOZ odgrywają czynniki genetyczne. Szacuje się, że ryzyko wystąpienia AOZ u rodzeństwa osób z potwierdzoną AOZ wynosi ok. 7% [69, 70]. W grupie bliźniaków jednojajowych AOZ u obojga rodzeństwa stwierdzono w 81% przypadków [71].

Na podstawie badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo (*double blind placebo controlled food challenge* – DBPCFC) wraz z kompleksową oceną ekspresji genów przed spożyciem, w trakcie i po spożyciu orzeszków ziemnych zidentyfikowano geny (LTB4R, PADI4, IL1R2, PPP1R3D, KLHL2 i ECHDC3) odpowiedzialne za wywoływanie ostrych reakcji alergicznych u dzieci z AOZ [72].

CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU

Do czynników ryzyka rozwoju AOZ należą: współistniejąca atopia, szczególnie AZS, uczulenie na białko jaja kurzego, mutacja w genie filagryny oraz AOZ w wywiadzie rodzinnym [69, 71, 73–77].

W badaniu MIRABEL stwierdzono współistnienie chorób atopowych u prawie wszystkich pacjentów z AOZ, najczęściej astmy (59%) i AZS (66%) [78]. W australijskim badaniu wykazano, że niemowlęta z AZS były 11 razy bardziej narażone na AOZ niż niemowlęta bez AZS [79], natomiast według Sicherer i wsp. w grupie 512 niemowląt z alergią na mleko lub białko jaja kurzego i współistniejącym AZS (postać umiarkowana lub ciężka), uczulenie na orzeszki ziemne stwierdzono u 69% badanych dzieci [80].

ZNACZENIE DRÓG EKSPOZYCJI NA ALERGENY ORZESZKÓW ZIEMNYCH

W ROZWOJU UCZULENIA NA ORZESZKI ZIEMNE

Ekspozycja na orzeszki ziemne może nastąpić drogą doustną, przezskórną lub poprzez wdychanie alergenów. Na podstawie badań obserwacyjnych stwierdzono, że droga ekspozycji na alergeny ma znaczenie dla rozwoju uczulenia lub tolerancji [63]. Wydaje się, że ekspozycja doustna ma działanie ochronne dla rozwoju alergii, natomiast wczesna ekspozycja przezskórna predysponuje do rozwoju uczulenia w mechanizmie zależnym od Th2 [67]. Na podstawie badań doświadczalnych na myszach Dunkin i wsp. wykazali, że do rozwoju uczulenia może dojść w wyniku styczności z alergenem poprzez każdą fizjologiczną drogę kontaktu z czynnikiem środowiskowym w obecności adiuwantu, jednak najsilniejsza odpowiedź IgE-zależna była prowokowana poprzez ekspozycję skór-

ną [81]. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy naturalną drogą nabywania tolerancji na alergeny pokarmowe jest przewód pokarmowy. Badania przeprowadzone u myszy jednoznacznie wskazują, że procesy fizyczne i chemiczne zachodzące podczas trawienia chronią przed rozwojem alergii pokarmowej. Jednocześnie wykazano, że nawracająca ekspozycja białek orzeszków poprzez zdrową skórę u myszy prowadzi do rozwoju uczulenia i reakcji anafilaktycznej [67]. Według Brough i wsp. zwiększona ekspozycja środowiskowa na białka orzechów (w kurzu domowym) była związana ze zwiększonym ryzykiem uczulenia i alergii na orzeszki u dzieci z atopią [82]. Większe ryzyko dotyczyło dzieci z AZS, szczególnie o ciężkim przebiegu. Autorzy podkreślają, że do uczulenia dochodzi poprzez uszkodzoną skórę. Zatem u części pacjentów do pierwszego kontaktu z potencjalnymi alergenami dochodzi drogą przezskórną, co może prowadzić do zaburzenia rozwoju lub utraty doustnej tolerancji. Do uczulenia poprzez skórę dochodzi zarówno wskutek osobniczego uszkodzenia bariery naskórkowej, jak i obecności alergenów pokarmowych w kurzu domowym. Według Fox i wsp. dzieci z gospodarstw domowych, w których spożywano więcej orzeszków ziemnych, były bardziej narażone na AOZ, prawdopodobnie wskutek ekspozycji przezskórnej na alergeny orzeszków ziemnych [83].

Zakłada się, że do uczulenia może dojść również podczas karmienia piersią, ponieważ wykazano obecność alergenów orzeszków ziemnych w mleku matki [84].

W ROZWOJU ALERGII NA ORZESZKI ZIEMNE

Większość dzieci z AOZ reaguje na pierwszą doustną ekspozycję na alergen, nawet jeżeli wcześniej go nie spożywały [83]. Powszechna obecność orzeszków ziemnych w produktach spożywczych nie tylko utrudnia ich unikanie, lecz także zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych na skutek przypadkowego spożycia. Ponadto żywność może zostać zanieczyszczona alergenami orzeszków ziemnych podczas jej przetwarzania lub transportu, co pogłębia trudności związane z ich unikaniem [85]. Istnieją także ukryte źródła tego alergenu, do których stosunkowo często należą słodycze oraz potrawy orientalne [55].

W wyjątkowo rzadkich przypadkach, u najsilniej uczulonych pacjentów reakcję alergiczną może wywołać kontakt przezskórny z orzeszkami ziemnymi. Opisano pojedyncze przypadki wystąpienia reakcji alergicznej wywołanej przez podanie ręki lub pocałunek z osobą jedzącą orzeszki [25].

Trzecim sposobem ekspozycji na orzeszki ziemne jest wdychanie alergenów orzeszków ziemnych, najczęściej wskutek ekspozycji na mąkę orzechową lub olej arachidowy.

Należy podkreślić, że reakcja anafilaktyczna po ekspozycji innej niż poprzez zjedzenie orzeszka ziemnego, np. wziewnej, jest niezmiernie rzadka i opisywana w pojedynczych przypadkach choroby. Simonte i wsp. analizowali objawy u 30 dzieci z AOZ po ekspozycji przezskórnej (masło orzechowe przez 1 minutę) i wziewnej (przez 10 minut) [86]. Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowej reakcji na orzeszki ziemne w wyniku przypadkowego kontaktu z orzeszkiem ziemnym (przez skórę), przebywania w bliskości z orzeszkami ziemnymi lub narażenia inhalacyjnego jest minimalne.

PRZEBIEG KLINICZNY

Objawy po spożyciu orzeszków ziemnych rozwijają się podobnie jak w typowej reakcji IgE-zależnej, zazwyczaj w ciągu kilku sekund do 2 godzin po kontakcie z alergenem (zwykle 5–30 minut). Zazwyczaj mniej nasilone objawy ustępują w ciągu godziny, natomiast ciężkie objawy alergii mogą utrzymywać się znacznie dłużej. Możliwe jest również wystąpienie reakcji dwufazowej lub opóźnionej (po 4–8 godzinach), co występuje u 1/3 pacjentów z ciężkim przebiegiem reakcji anafilaktycznej [44].

Większość reakcji alergicznych po spożyciu orzeszków ziemnych ma charakter łagodny i obejmują skórę, ale możliwe jest również wystąpienie ciężkich objawów alergii w postaci anafilaksji, łącznie ze wstrząsem anafilaktycznym [87]. Najczęściej objawy dotyczą jednego narządu. Sicherer i wsp. stwierdzili, że objawy z zakresu jednego narządu wystąpiły u 54% pacjentów z AOZ, z zakresu dwóch u 32% pacjentów, a z zakresu trzech narządów u 13% pacjentów [88, 89].

OBJAWY SKÓRNE

Zmiany skórne są najczęstszą manifestacją AOZ. Do możliwych reakcji skórnych należą: pokrzywka, świąd, zaczerwienienie i obrzęk (w tym obrzęk naczyńioruchowy). Świąd może być odczuwany na całym ciele, miejscowo lub być ograniczony do okolicy ust i gardła, co może być pierwszą oznaką obrzęku naczyńioruchowego krtani lub rozwijającej się uogólnionej reakcji anafilaktycznej. U niektórych dzieci z AZS spożywanie orzeszków ziemnych może powodować zaostrenie zmian skórnych [90].

OBJAWY ZE STRONY UKŁADU ODDECHOWEGO

U około połowy dzieci z AOZ po kontakcie z alergenem występują objawy ze strony układu oddechowego, zarówno z górnych, jak i dolnych dróg oddechowych. U pacjentów może wystąpić wodnisty katar, napady kichania i łzawienie oczu. Szczególnie istotne są objawy w obrębie

dolnych dróg oddechowych, takie jak stridor, chryпка, kaszel, duszność oraz *wheezing*.

OBJAWY ZE STRONY PRZEWODU POKARMOWEGO

Dolegliwości z układu pokarmowego są zgłaszane przez 1/3 pacjentów z AOZ. Proces alergiczny może obejmować cały przewód pokarmowy. Reakcja alergiczna IgE-zależna w obrębie przewodu pokarmowego charakteryzuje się wzmoczoną czynnością motoryczną żołądka i jelit, czego efektem jest przyspieszenie perystaltyki i gwałtowne skurcze. Klinicznie w ciągu kilku minut po spożyciu alergenu obserwuje się silne bóle kurczowe brzucha, często połączone z wymiotami. Zespół objawów ze strony przewodu pokarmowego stanowi narządową manifestację anafilaksji i może wyprzedzić wystąpienie ogólnoustrojowych objawów reakcji. Często reakcja alergiczna po spożyciu orzeszka ziemnego może zaczynać się od łagodnych objawów w obrębie jamy ustnej, tj. świądu, pieczenia w obrębie jamy ustnej i obrzęku warg. Zazwyczaj objawy mają charakter łagodny [91]. Małe dzieci nie są w stanie opisać tego doświadczenia, a objawem, który może odpowiadać tym dolegliwościom, jest wypluwanie jedzenia czy wkładanie rączek do ust.

REAKCJE ANAFILAKTYCZNE

Orzeszki ziemne stanowią jedną z najczęstszych przyczyn anafilaksji na świecie, niezależnie od wieku. Szacuje się, że anafilaksja po orzeszkach ziemnych wystąpi chociaż raz w życiu u ponad 1/3 pacjentów z AOZ [43].

Kliniczne kryteria anafilaksji są dobrze zdefiniowane [92, 93]. W codziennej praktyce lekarskiej rozpoznanie opiera się na nagłym początku i typowych objawach, takich jak pokrzywka, zaczerwienienie, obrzęk, kaszel, świszczący oddech, stridor, ból brzucha i wymioty.

Najczęstszym objawem anafilaksji jest pokrzywka i obrzęk naczyńioruchowy, występujący u 80–90% pacjentów z AOZ. Często obserwuje się również uogólniony rumień i świąd skóry.

U 60% pacjentów występują objawy oddechowe, najczęściej w postaci duszności, napadowego, męczącego kaszlu i świszczącego oddechu. Mogą również wystąpić obrzęk krtani, języka lub warg, zaburzenia połykania i dysfonia. U prawie 50% pacjentów obserwowany jest spadek ciśnienia krwi. Śmierć jest zazwyczaj spowodowana niedociśnieniem (wstrząs) lub niedrożnością dróg oddechowych (obrzęk krtani). W niektórych przypadkach objawy mogą trwać nieprzerwanie przez wiele godzin [94].

Obraz kliniczny anafilaksji u niemowląt i małych dzieci jest inny niż u starszych dzieci i dorosłych. Małe dzieci mogą nie zgłaszać subiektywnych objawów, takich jak świąd, ucisk w gardle, nudności lub ból brzucha. Nie-

które objawy, takie jak drażliwość, niepocieszony płacz czy senność, są trudne do interpretacji u niemowląt [93, 95]. Ze względu na przyjęte metody profilaktyki AOZ, w postaci wczesnej ekspozycji na alergeny orzeszków ziemnych, a przez to możliwość zwiększenia częstości występowania reakcji nawet po pierwszorazowym spożyciu orzeszka ziemnego, świadomość odmiennego przebiegu reakcji anafilaktycznych u najmłodszych dzieci, w tym u niemowląt, nabiera coraz większego znaczenia.

ROKOWANIE

Dane z wielośrodkowego badania EuroPrevall z udziałem dzieci i dorosłych wskazują, że u osób z objawami anafilaksji w przebiegu AOZ pierwsze objawy alergii wystąpiły przed ukończeniem 14. roku życia [96]. Amerykańscy pacjenci najczęściej uczulali się w pierwszym roku życia, natomiast pacjenci hiszpańscy i szwedzcy w drugim roku życia i później [21]. W badaniu z udziałem dorosłych porównywano grupę pacjentów z uczuleniem na orzeszki ziemne od okresu wczesnodziecięcego i tych, u których uczulenie stwierdzono po 10. roku życia [97]. Pacjenci z późnym początkiem choroby mieli łagodniejsze objawy, mniejsze odczyny skórne w płatkowych testach skórnych (PTS) i niższe stężenie wykrywalnych przeciwciał sIgE.

Alergia na orzeszki ziemne jest przykładem przetrwałej alergii pokarmowej. Na podstawie długofalowych badań obserwacyjnych wykazano, że tylko niewielka część, tj. 9,6% do 20% dzieci z AOZ, nabywa tolerancję [86, 98, 99]. Naturalne nabywanie tolerancji na orzeszki ziemne jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z mniejszymi odczynami w PTS, łagodniejszym przebiegiem choroby i bez uczuleń na inne alergeny [100]. Spośród dzieci z AOZ, w której sIgE w chwili rozpoznania wynosiło < 5 kUA/l, ponad połowa w późniejszych latach nabyła tolerancję na alergeny orzeszków ziemnych [101]. U części pacjentów opisano występowanie długotrwałych okresów remisji, w czasie których pacjent dobrze tolerował alergen orzeszków [102]. Wydaje się, że okresowe monitorowanie sIgE w pierwszych latach po ustaleniu rozpoznania może pomóc w prognozowaniu długości trwania choroby. Dzieci, u których sIgE jest na stałym, niskim poziomie, mają większą szansę na nabycie tolerancji w porównaniu z dziećmi, u których sIgE jest wysokie lub wykazuje tendencję wzrostową. W badaniu tym stwierdzono również, że AOZ częściej ustępuje, kiedy jej początek wystąpił przed 8. rokiem życia [98].

PODSUMOWANIE

Alergia na orzeszki ziemne stanowi jeden z najczęstszych typów alergii pokarmowej występujących na świecie.

Choć pojawia się zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, to zwykle dotyczy populacji wieku rozwojowego. Orzeszki ziemną są jedną z głównych przyczyn potencjalnie zagrażających życiu reakcji alergicznych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. INC. International Nut&DriedFruit. s.l.: Global Statistical Review, 2014-2015.
2. Bao Y, Han J, Hu F, et al. Association of nut consumption with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med* 2013; 369: 2001-11.
3. Koppelman SJ, Vlooswijk RA, Knippels LM, et al. Quantification of major peanut allergens Ara h 1 and Ara h 2 in the peanut varieties Runner, Spanish, Virginia, and Valencia, bred in different parts of the world. *Allergy* 2001; 56: 132-7.
4. Shah F, Shi A, Ashley J, et al. Peanut allergy: characteristics and approaches for mitigation. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2019; 18: 1361-87.
5. Vissers YM, Blanc F, Skov PS, et al. Effect of heating and glycation on the allergenicity of 2S albumins (Ara h 2/6) from peanut. *PLoS One* 2011; 6: e23998.
6. European Nut Association. <http://www.groundnuts.eu/europe>. [Online].
7. Hourihane JO, Bedwani SJ, Dean TP, et al. Randomised, double blind, crossover challenge study of allergenicity of peanut oils in subjects allergic to peanuts. *BMJ* 1997; 314: 1084-8.
8. Blom WM, Kruizinga AG, Rubingh CM, et al. Assessing food allergy risks from residual peanut protein in highly refined vegetable oil. *Food Chem Toxicol* 2017; 106: 306-13.
9. Movèrere R, Ahlstedt S, Bengtsson U, et al. Evaluation of IgE antibodies to recombinant peanut allergens in patients with reported reactions to peanut. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156: 282-90.
10. Gupta RS, Springston EE, Kim JS, et al. Food allergy knowledge, attitudes, and beliefs of primary care physicians. *Pediatrics* 2010; 125: 126-32.
11. Primeau MN, Kagan R, Joseph L, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1135-43.
12. Avery NJ, King RM, Knight S, et al. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 378-82.
13. DunnGalvin A, Dubois AE, Flokstra-de Blok BM, et al. The effects of food allergy on quality of life. *Chem Immunol Allergy* 2015; 101: 235-52.
14. Williams NA, Hankey M. Support and negativity in interpersonal relationships impact caregiver's quality of life in pediatric food allergy. *Qual Life Res* 2015; 24: 1369-78.
15. Saleh-Langenberg J, Goossens NJ, Flokstra-de Blok BM, et al. Predictors of health-related quality of life of European food-allergic patients. *Allergy* 2015; 70: 616-24.
16. Flokstra-de Blok BM, Dubois AE, Vlieg-Boerstra BJ, et al. Health-related quality of life of food allergic patients: comparison with the general population and other diseases. *Allergy* 2010; 65: 238-44.

17. Primeau MN, Kagan R, Joseph L, et al. The physiological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1135-43.
18. King RM, Knibb RC, Hourihane JO. Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family. *Allergy* 2009; 64: 461-8.
19. Roy KM, Roberts MC. Peanut allergy in children: relationships to health-related quality of life, anxiety, and parental stress. *Clin Pediatr* 2011; 50: 1045-51.
20. Couratier P, Montagne R, Acaster S, et al. Allergy to Peanuts imPacting Emotions And Life (APPEAL): the impact of peanut allergy on children, adolescents, adults and caregivers in France. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020; 16: 86.
21. Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, et al. Peanut allergy: clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 603-7.
22. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 62-75.
23. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (6 Suppl): S1-58.
24. Morisset M, Moneret-Vautrin DA. Prevalence of peanut sensitization in a population of 4737 subjects – an Allergo-Vigilance Network enquiry carried out in 2002. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005; 37: 54-57.
25. Arshad SH, Gant C. Allergy to nuts: how much of a problem really is this? *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 5-7.
26. Dyer AA, Rivkina V, Perumal D, et al. Epidemiology of childhood peanut allergy. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36: 58-64.
27. Venter C, Hasan Arshad S, Grundy J, et al. Time trends in the prevalence of peanut allergy: three cohorts of children from the same geographical location in the UK. *Allergy* 2010; 65: 103-8.
28. Stiefel G, Anagnostou K, Boyle RJ, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 719-39.
29. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 984-91.
30. Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 258-61.
31. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut allergy and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digital dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1203-7.
32. Wong GWK. Epidemiology: international point of view, from childhood to adults, foodallergens. In: *Food Allergy: Molecular basis and clinical practice*. Ballmer-Weber BK, Vieths S, Ebisawa M (eds). Karger, Basel 2015: 30-7.
33. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, et al. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1322-6.
34. McGowan EC, Keet CA. Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1216-9.
35. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 638-46.
36. Gugala A, Kurowski M, Kowalski ML. Alergia na pokarmy w Polsce na tle innych krajów Europy - wyniki projektu EuroPrevall. *Astma Alerg Immunol* 2021; 26: 18-26.
37. Grundy J, Matthews S, Bateman B, et al. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 784-9.
38. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 567-73.
39. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011; 128: e9-17.
40. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e185630.
41. Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC, et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 145-55.
42. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015; 372: 803-13.
43. McWilliam VL, Koplin JJ, Field MJ, et al. Self-reported adverse food reactions and anaphylaxis in the SchoolNuts study: a population-based study of adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 982-90.
44. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 191-3.
45. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1016-8.
46. de Silva IL, Mehr SS, Tey D, et al. Pediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy* 2008; 63: 1071-6.
47. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, et al. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 632-8.
48. Yocum MW, Khan DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3 -years survey. *Mayo Clinic Proc* 1994; 69: 16-23.
49. Sorensen HT, Nielsen B, Ostergaard NJ. Anaphylactic shock occurring outside hospitals. *Allergy* 1989; 44: 288-90.
50. Pumphrey RS, Stanworth JS. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1364-70.
51. Goh DL, Lau YN, Chew FT, et al. Pattern of food-induced anaphylaxis in children of an Asian community. *Allergy* 1999; 54: 84-6.
52. Liew WK, Chian WC, Goh AE, et al. Paediatric anaphylaxis in a Singaporean children cohort: changing food allergy triggers over time. *Asia Pac Allergy* 2013; 3: 29-34.
53. Hoffer V, Scheuerman O, Marcus N, et al. Anaphylaxis in Israel: experience with 92 hospitalized children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 172-7.
54. Yunginger J, Sweeney K, Sturmer W, et al. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1988; 260: 1450-2.
55. Sampson H, Mendelson L, Rosen J. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327: 380-4.

56. Upton J, Alvaro M, Nadeau K. A perspective on the pediatric death from oral food challenge reported from the Allergy Vigilance Network. *Allergy* 2019; 74: 1035-6.
57. Leung AS, Wong GW, Tang ML. Food Allergy in the developing world. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 76-78.e.1
58. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000; 55 (Suppl 1): S2-10.
59. Stannegard O, Stannegard IL. The cause of the increasing prevalence of allergy: is atopy a microbial deprivation disorder. *Allergy* 2001; 56: 91-102.
60. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ* 2013; 6: 1-12.
61. Panzer AR, Lynch SV. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 373-80.
62. Blázquez AB, Berin MC. Microbiome and food allergy. *Transl Res* 2017; 179: 199-203.
63. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1331-6.
64. Lee JB. Regulation of IgE-mediated food allergy by IL-9 producing mucosal mast cells and type 2 innate lymphoid cells. *Immune Network* 2016; 16: 211-8.
65. Khodoun M, Strait R, Orekov T, et al. Peanuts can contribute to anaphylactic shock by activating complement. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 342-51.
66. van Wijk F, Nierkens S, Hassing I, et al. The effect of the food matrix on in vivo immune responses to purified peanut allergens. *Toxicol Sci* 2005; 86: 333-41.
67. Tordesillas L, Goswami R, Benede S, et al. Skin exposure promotes a Th2-dependent sensitization to peanut allergens. *J Clin Invest* 2014; 124: 4965-75.
68. Krempski JW, Kobayashi T, Iijima K, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote development of T follicular helper (Tfh) cells and initiate allergic sensitization to peanuts. *J Immunol* 2020; 204: 3086-96.
69. Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *BMJ* 1996; 313: 518-21.
70. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 161-8.
71. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, et al. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 53-6.
72. Watson CT, Cohain AT, Griffin RS, et al. Integrative transcriptomic analysis reveals key drivers of acute peanut allergic reactions. *Nat Commun* 2017; 8: 1943.
73. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989; 115: 23-7.
74. Burks AW, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998; 132: 132-6.
75. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: E8.
76. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 661-7.
77. Tsai HJ, Kumar R, Pongratic J, et al. Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens: a family-based study. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 101-9.
78. Deschildre A, Elegbédé CF, Just J, et al. Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life. *Clin Exp Allergy* 2016; 46: 610-20.
79. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 255-64.
80. Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, et al. Immunologic features of infants with milk or egg allergy enrolled in an observational study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1077-83.
81. Dunkin D, Berin MC, Mayer L. Allergic sensitization can be induced via multiple physiologic routes in an adjuvant-dependent manner. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1251-8.
82. Brough HA, Liu AH, Sicherer S, et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 164-70.
83. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, et al. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 417-23.
84. Burks W, Bannon G, Sicherer S, et al. Peanut-induced anaphylactic reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 165-72.
85. Pumphrey RS, Wilson PB, Faragher EB, et al. Specific immunoglobulin E to peanut, hazelnut and brazil nut in 731 patients: similar patterns found at all ages. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1256-9.
86. Simonte SJ, Ma S, Mofidi S, et al. Relevance of casual contact with peanut butter in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 180-2.
87. Eller E, Muraro A, Dahl R, et al. Assessing severity of anaphylaxis: a data-driven comparison of 23 instruments. *Clin Transl Allergy* 2018; 8: 29.
88. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics* 1998; 102: e6.
89. Sicherer SH, Furlong TJ, Munoz-Furlong A, et al. A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: characteristics of the first 5149 registrants. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 128-32.
90. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1540-6.
91. Webber CM, England RW. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 101-8.
92. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026-45.
93. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1125-31.
94. Anderson JA. Food allergy and Intolerance. In: *Allergic Diseases. Diagnostic and treatment.* Anderson JA, Libermann P. Humana Press Totowa, New Jersey 2000; 283-302.
95. Rudders SA, Banerji A, Clark S, et al. Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis. *J Pediatr* 2011; 158: 326-8.
96. Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernández-Rivas M, et al. IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study. *Allergy* 2015; 70: 391-407.

97. Savage JH, Limb SL, Brereton NH, et al. The natural history of peanut allergy: extending our knowledge beyond childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 717-9.
98. Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: case-control study. *BMJ* 1998; 316: 1271-5.
99. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, et al. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 367-74.
100. Sicherer SH. Clinical update on peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 350-61.
101. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, et al. The natural progression of peanut allergy: resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 183-9.
102. Busse PJ, Nowak-Węgrzyn AH, Noone SA. Recurrent peanut allergy. *N Engl J Med* 2002; 347: 1535-6.