

«Enfermedades alérgicas y trasplante de médula ósea»

Milagros Lázaro¹, Ignacio Dávila^{1,2,3,4}

1. Servicio de Alergia. Hospital Universitario de Salamanca
2. Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico
3. Instituto Biosanitario de Salamanca, IBSAL
4. Red ARADYAL

Introducción

Actualmente, la sustitución o trasplante de un órgano o tejido sin función o con una función alterada supone un procedimiento médico habitual. En España, la cifra de trasplantes ha crecido un 30% los últimos 3 años, superando los 5.000 trasplantes en el 2017. Los más frecuentemente realizados son los trasplantes renales, seguidos de los hepáticos y los pulmonares. Enfermedades como la fibrosis quística, la hipertensión pulmonar idiopática o la fibrosis pulmonar, entre otras, se han tratado de forma satisfactoria con el trasplante pulmonar. El trasplante hepático es una opción de tratamiento importante en pacientes con fallo hepático agudo, enfermedades hepáticas en estadio terminal o en la atresia biliar. Las enfermedades renales o cardíacas en su fase final son susceptibles de trasplante de estos órganos, así como también se realiza la sustitución intestinal en las enfermedades que afectan a este aparato de manera irreversible.

El trasplante de células hematopoyéticas implica el trasplante de células progenitoras que proceden de la médula ósea o de sangre periférica del donante, relacionado o no con el receptor (trasplante alogénico) o del propio receptor (trasplante autólogo). Hay que incluir en esta modalidad al trasplante de cordón umbilical que se considera una fuente alternativa de células madre hematopoyéticas. Tanto los trasplantes autólogos como los alogénicos se utilizan con una frecuencia creciente para tratar neoplasias hematológicas o alteraciones del metabolismo en los recién nacidos, entre otros procesos. La cifra anual de estos trasplantes en todo el mundo supera los 40.000 casos.

En el trasplante de órganos, la principal diana de la respuesta inmune al tejido trasplantado son las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) expresadas en la membrana celular de las células del donante. Los órganos trasplantados entre individuos CPH idénticos son aceptados más fácilmente que aquellos que se realizan entre individuos con CPH incompatibles, que son rechazados si no se administran agentes inmunosupresores. Entre las complicaciones más frecuentes de los trasplantes está la en-

fermedad del injerto contra el huésped (EICH) y las infecciones. La transferencia de alergia del donante al receptor o el desarrollo de alergia en estos últimos es una complicación bien definida con varios casos publicados.

La alergia adquirida después de recibir un trasplante se describió inicialmente asociada a los alimentos, como un fenómeno de transferencia a partir de donantes alérgicos, sobre todo en los trasplantes de médula ósea (MO). Los primeros casos publicados explicaban este fenómeno por la transferencia de la hipersensibilidad mediada por la IgE específica de alérgeno del donante al receptor a través de linfocitos B de memoria específicos. Posteriormente, también se comunicó el desarrollo de alergia en los receptores de trasplantes de MO de donantes sin antecedentes conocidos de atopía. En este caso, el mecanismo postulado hacía referencia a una posible relación con la enfermedad injerto contra huésped, o su tratamiento, que conlleva una modulación de la función de los linfocitos B y T y cambio del fenotipo efector de los linfocitos T.

En años sucesivos se describió también la aparición de alergia en receptores de trasplantes de órganos sólidos, especialmente en el caso de los trasplantes hepáticos. La publicación posterior de este fenómeno en el casos de trasplantes de otros órganos sólidos (riñón o pulmón, entre otros) sugería que podía suceder de forma independiente del órgano trasplantado. De manera similar a los trasplantes de MO, se comunicaron casos de alergia a los alimentos en receptores de trasplantes hepáticos procedentes de donantes sin historia documentada de alergia. La aparición de manifestaciones de alergia de novo en estos receptores hace referencia a aspectos relativos al trasplante y, en concreto, al régimen inmunosupresor aplicado.

También se ha observado la transferencia de hipersensibilidad de tipo IV después de un trasplante de MO, si bien el número de casos comunicados hasta ahora es pequeño.

El fenómeno inverso, es decir, la desaparición de la alergia (hipersensibilidad inmediata) en un receptor alérgico tras un trasplante de MO se ha descrito excepcionalmente, tanto en niños como en adultos. Sin embargo, la remisión de una hipersensibilidad de tipo IV, no ha sido publicada hasta este momento.

Adquisición de alergia tras un trasplante

Epidemiología

La cifra de prevalencia de la aparición de alergia alimentaria en pacientes que reciben un trasplante hepático se ha estimado entre un 6 y 57% de los niños sometidos a trasplantes.

Respecto al trasplante de MO, Hallstrand y col. realizaron un estudio prospectivo con un seguimiento de más de 14 años, en el que evaluaron a 5 donantes atópicos y a sus receptores antes de trasplante y, posteriormente, ya sólo los receptores, a los 30 días, a los 100 días, al año y a los 14 años tras el trasplante. Los autores observaron una elevada frecuencia de pruebas cutáneas positivas durante el primer año y en el seguimiento a largo plazo y, desde

el punto de vista clínico, en 4 de los 5 receptores apareció o se exacerbó una rinitis alérgica; en otro caso, la enfermedad alérgica persistió con la misma gravedad previa al trasplante. La aparición o la exacerbación de un asma se describió en 2 receptores durante el primer año tras el trasplante, mientras que a los 14 años, 4 pacientes habían desarrollando asma. Finalmente, los autores estipulan que la tasa de transferencia de alergia a largo plazo fue del 50% y la adquirida (sensibilización que aparece en el receptor y no en el donante) de novo del 47%.

Patogenia

La patogenia de la alergia adquirida tras el trasplante no se conoce completamente en la actualidad. En este sentido, se debaten diferentes aspectos entre los que se incluyen factores relacionados con el receptor, con el donante, con el régimen inmunosupresor empleado y con el tipo de órgano trasplantado. Por sí solos, ninguno de ellos parece explicar en su totalidad este fenómeno, apuntando como posibilidad que sea necesaria la combinación de varios de ellos en un contexto inmunológico tan complejo.

Atopia del donante

En general, la aparición de alergia en el receptor de un trasplante se atribuye a tres posibilidades: (i) un fenómeno de transferencia pasiva de IgE del donante; (ii) por la transferencia de mastocitos/basófilos que porten IgE específica en su superficie; o (iii) por la transferencia de linfocitos T de memoria, de linfocitos B de memoria, de células plasmáticas de vida media larga o de ambos, con capacidad de producir de forma activa IgE específica de alérgeno en el receptor.

No obstante, la transmisión debida a una transferencia de IgE sérica no explicaría la persistencia de la alergia más allá de un periodo de 2-4 días, que se correspondería con la vida media sérica de la IgE. En el caso de la IgE unida a su receptores de la superficie de los mastocitos y basófilos, este periodo puede prolongarse mucho más, hasta incluso más de 120 días; para algunos autores esto justificaría la observación de una transferencia de alergia de forma transitoria. Sin embargo, se describe con más frecuencia un inicio de la sensibilización o de los síntomas de alergia meses o incluso años después de la realización del trasplante, que se mantiene en el receptor después de varios años de seguimiento.

El mecanismo más probable para explicar el desarrollo de la alergia en los receptores asienta en la transferencia de precursores hematopoyéticos con tendencia a diferenciarse en células hematolinfáticas o en la transferencia de linfocitos T o B maduros específicos de alérgeno. La primera posibilidad se apoya en la frecuencia de adquisición de alergia/sensibilización a nuevos alérgenos en el receptor, no detectadas en el donante. La segunda se sustenta, por un lado, en modelos animales, en los que se ha observado la transferencia de asma alérgica inducida por ovoalbúmina desde un ratón alérgico a la ovoalbúmina a otro no alérgico mediante linfocitos T CD4 y, por otro, por el hecho de que, en varios casos concluyentes de transferencia de enfermedad alérgica con trasplante de células hematopoyéticas, tanto el donante como el receptor coincidían en la sensibilización. Needham y col. describieron cómo estos linfocitos pueden persistir durante meses en el receptor y, por tanto, ser responsables de la alergia en éste.

Para conocer el grado de sustitución del tejido hematopoyético por el del donante o grado de quimerismo que se alcanza en el receptor en el trasplante de MO, de progenitores hematopoyéticos o de células de cordón umbilical se aplican diferentes técnicas, entre otras, la hibridación in situ fluorescente (FISH) de los cromosomas (Figura 1); esta técnica utiliza un marcaje fluorescente para la identificación de determinadas regiones cromosómicas. Esto se ha empleado en un curioso caso de un varón que desarrolló alergia al kiwi después del trasplante. En este caso, las células hematopoyéticas procedían de una mujer alérgica al kiwi, lo que permitió confirmar mediante FISH que las células de la donante fueron las responsables de la alergia al kiwi en el receptor (se analizaron células mononucleares procedentes de la donante utilizando una sonda centromérica que indicó un quimerismo completo y una respuesta dirigida por las células de la donante). También se encontró una población amplia de linfocitos T de memoria CD86+ procedentes de la donante que circulaban en el receptor, lo que podría contribuir a mantener la respuesta específica al kiwi.

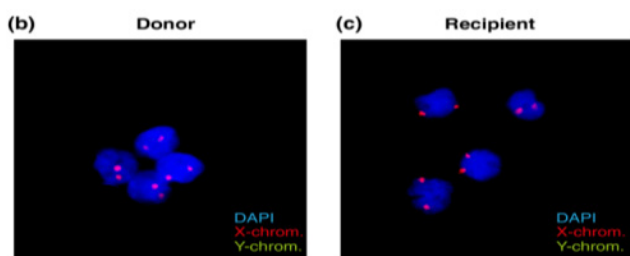


Fig 1 . Señal doble en el FISH correspondiente al cromosoma X en el FISH .

Tipo de órgano

Entre los trasplantes de órganos sólidos, destaca la frecuencia con la que se observa la transferencia de alergia a los alimentos tras el trasplante hepático, hasta el punto que se llegó a considerar en algún momento un fenómeno exclusivo de este tipo de trasplante. La activación de los linfocitos T por antígenos que acceden a través de la porta; determinadas células dendríticas residentes en el hígado y células endoteliales sinusoidales dirigen los linfocitos T CD4+ de forma preferente a una diferenciación Th2. En un modelo murino se demostró que los linfocitos CD4+ en el hígado inducen una respuesta frente a alérgenos de alimentos mediada por la IgE. Este suceso es consistente con el hallazgo de la transferencia de la alergia observada con anterioridad en los trasplantes de MO y el hallazgo de células madre procedentes del donante en el hígado trasplantado, que sostienen una hematopoyesis a largo plazo en el receptor.

No obstante, se han comunicado casos de alergia de novo en los receptores de otros tipos de trasplante de órganos sólidos, si bien parece un fenómeno más común en los receptores de trasplante hepático. La estructura y la inmunología del hígado parecen explicar la diferencia de frecuencia observada entre éste y los trasplantes de otros órganos sólidos.

Tratamiento inmunosupresor

El tratamiento inmunosupresor se administra tras el trasplante para limitar el principal problema de los mismos, el rechazo del órgano trasplantado. Muchos de estos fármacos

se utilizan como tratamiento de las enfermedades alérgicas, lo que haría suponer que los receptores de trasplantes que reciben este tratamiento durante periodos prolongados no deberían desarrollar ninguna sensibilización o, al menos, no presentar síntomas de alergia. Sin embargo, se ha demostrado que a pesar de que el tratamiento inmunosupresor produce una supresión potente de los linfocitos T, no altera la proliferación específica de alérgeno en los pacientes sometidos a esta terapia después de un trasplante.

La evidencia actual sugiere que algunos de estos agentes parecen influir en el desarrollo de alergia después de los trasplantes. Uno de los primeros casos documentados se publicó en 1997, en un trasplante de hígado un niño de 7 meses que había recibido tacrólimus. Desde entonces se han publicado numerosos casos de desarrollo de alergia en pacientes con tratamiento inmunosupresor con este fármaco.

Los inmunosupresores como el tacrólimus o la ciclosporina A (CsA) son inhibidores de la interleucina 2 y, por lo tanto, son capaces de suprimir la respuesta de linfocitos Th, sobre todo de tipo Th1, lo que conduce a una respuesta Th2 más intensa. Este desequilibrio Th1/Th2 promueve la producción de la IgE y la activación de mastocitos y eosinófilos. En este sentido, el tacrólimus produce este efecto en mayor medida que la CsA (Tabla 1). En el contexto de la alergia a los alimentos, la inmunosupresión con tacrólimus, produce, además, un incremento de la permeabilidad intestinal lo que facilita el paso de moléculas potencialmente alérgicas. Por otro lado, en condiciones de inmunosupresión sistémica existe un insuficiente control de la respuesta específica de alérgeno a través de linfocitos T reg.

Tipos de efectos secundarios	Inmunosupresores	
	Tacrólimus	Ciclosporina A
Lesión intestinal	+	-
Inhibición de la producción intestinal de energía celular	+	-
Desequilibrio Th1/Th2	++	+
Producción de IL-2	↓↓	↓
Producción de IL-5	↑↑	↑
Producción de IL-10	↑↑	↑
Producción de IL-13	↑↑	↑
Producción IgE	↑↑	↑
Inmunosupresión	++	+

Tabla 1: efectos de los inmunosupresores. De Ozdemir O. New developments in transplant-acquired allergies.

Algunas de las series publicadas sobre este tema ilustran el mayor efecto del tacrólimus en la alergia adquirida tras el trasplante. En una serie inicial de 218 trasplantes de hígado que se realizaron en 188 receptores pediátricos, los autores evaluaron finalmente 154; se administró CsA en 102 pacientes y tacrólimus en 52 pacientes, desarrollando alergia a los alimentos el 3% y el 17% de los trasplantados, respectivamente. Gruber y col. compararon la aparición de sensibilización y enfermedad alérgica en los pacientes trasplantados de riñón que recibieron tratamiento inmunosupresor con tacrólimus o CsA. La frecuencia de alergia clínicamente relevante fue 2 veces superior en los pacientes que recibieron tacrólimus (15% vs 8%). Granot et al encontraron, en niños trasplantados de hígado y estudiados 6 años después del trasplante, que la eosinofilia, la IgE total y específica en el grupo tratado con tacrólimus fueron más elevadas que en los tratados con CsA; los 4 niños que desarrollaron síntomas de alergia habían recibido tratamiento inmunosupresor con el primero de los fármacos. Otro argumento que apoya el mayor efecto del tacrólimus en la aparición de alergia tras el trasplante es la descripción de la desaparición de los síntomas de alergia a los alimentos cuando es sustituido por otro inmunosupresor, como la CsA. Sin embargo, el hecho de que no se comunique un aumento de sensibilización o alergia en otros procesos que reciben este mismo fármaco, indica que deben intervenir otros factores para su aparición.

En los trasplantes renales, con frecuencia se utilizan inmunosupresores como el micofenolato mofetil. Este inmunosupresor frena la actividad de los linfocitos B y, por tanto, la producción de IgE (18) lo que se ha relacionado con la menor frecuencia de alergia adquirida en los receptores de este órgano.

Edad del receptor

En varias series publicadas, casi todas ellas referidas a trasplantes hepáticos, se ha descrito que la alergia adquirida tras un trasplante aparece principalmente cuando el procedimiento se realiza en los primeros años de vida. En muchos casos, la edad de los niños es de 1 año por lo que la aparición de alergia podría estar facilitada por la inmadurez de la respuesta inmunorreguladora a esta edad (18, 27, 38). Un ejemplo que ilustra esta observación es el desarrollo discordante de alergia a los alimentos en 2 receptores del mismo hígado, uno de ellos de 19 meses y otro de 35 años. El primero desarrolló una sensibilización a la clara de huevo y a los frutos secos (cacahuete y anacardo) mientras que el segundo no presentó ningún problema alérgico; el donante había padecido eczema atópico y alergia al cacahuete.

Antecedentes de atopia en el receptor

Se ha propuesto que la existencia de una historia familiar de atopia en el receptor, que implica una predisposición genética a desarrollar problemas alérgicos, puede ser un factor de riesgo de la aparición de alergia tras el trasplante. Lykavieris y col. comunicaron que el 50% de los receptores de hígado que desarrollaron alergia a los alimentos presentaba historia familiar de atopia (incluyendo asma, rinitis alérgica, eczema o AE por alimentos o urticaria relacionada con fármacos). Sin embargo, la frecuencia de estos antecedentes es menor en otras series. Así, Lee y col. observaron que la historia familiar de atopia estaba presente sólo en el 11,9% de los pacientes que desarrollaron alergia de novo tras el trasplante (40).

Recientemente, Lázaro y cols han publicado el caso de una mujer de 41 años que recibió un trasplante de MO de una donante atópica HLA-emparentada, consiguiendo un quimerismo completo y que recibió un régimen inmunosupresor con CsA. La paciente desarrolló una dermatitis atópica, alergia al huevo y sensibilización a aeroalérgenos (Figura 2). La donante padecía una rinoconjuntivitis por alergia al polen, pero nunca había tenido alergia a los alimentos ni dermatitis atópica, por lo que el desarrollo de alergia al huevo en la receptora no puede ser explicado por fenómeno de transferencia pasiva (41).

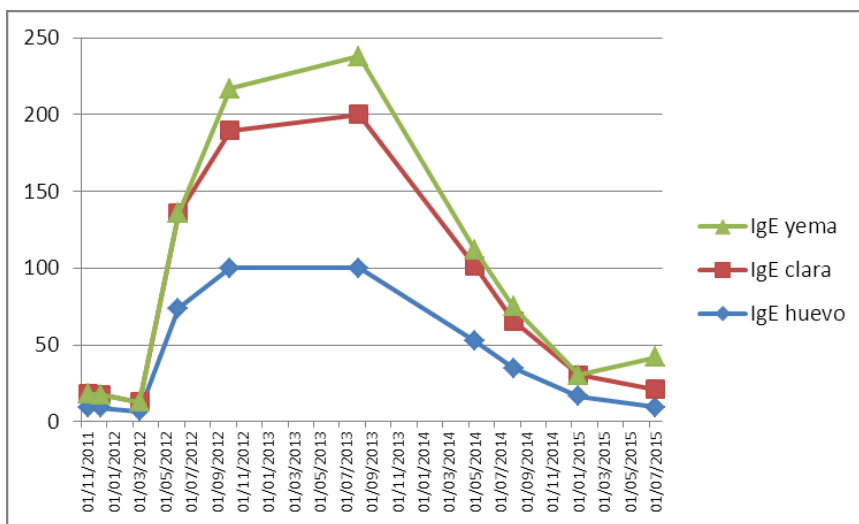


Fig 2. Concentración de IgE específica frente a huevo tras el trasplante de MO.

La existencia de dos casos documentados de asma que apareció a las 6 semanas y 17 meses en dos receptores no asmáticos que recibieron un trasplante de MO de donantes HLA emparentados que padecían asma parece indicar que la tendencia a la atopia y al asma también podrían transferirse tras el trasplante.

Desaparición de la alergia tras un trasplante

Hasta ahora, se han publicado pocos casos de desaparición de alergia (14-17) después de trasplantes de células hematopoyéticas, en los que se sustituye el sistema hematopoyético del paciente por el del donante.

La desaparición de la anafilaxia inducida por alimentos tras el trasplante de MO en pacientes con déficit de DOCK8, inmunodeficiencia que cursa con dermatitis grave, alergia a los alimentos e incremento de la IgE total y de los eosinófilos, se ha documentado en 2 pacientes, que toleraron los alimentos a los que eran alérgicos después del trasplante; en un tercer caso, se demostró un aumento del umbral de tolerancia (huevo cocinado), pero no se obtuvo el consentimiento para realizar una prueba de exposición con el alimento crudo (17).

Esto mismo se encontró en una niña de 9 años con alergia a los alimentos tras un trasplante de MO realizado por esta inmunodeficiencia (43).

En contraste con estos resultados, otro paciente con un déficit de DOCK8 y alergia a los alimentos, continuó con síntomas después del trasplante de MO (44), si bien con menor gravedad. Los autores piensan que el hecho de conseguir un quimerismo incompleto, especialmente de linfocitos B y del compartimento mieloide, podría explicar el mantenimiento de la sensibilización alérgica. Por otro lado, Al-Herz y cols comunicaron 2 casos donde no se produjo esta desaparición tras el trasplante, en el que hubo una buena reconstrucción inmune, aunque no se informó del grado de quimerismo (45).

No obstante, existe en este sentido un sesgo importante por la falta de publicaciones con una población control; igualmente se desconoce el comportamiento de la alergia tras el trasplante procedente de donantes atópicos.

Recientemente, nuestro grupo ha observado la desaparición de una dermatitis de contacto por níquel en una paciente que recibió un trasplante de MO de un donante HLA-emparentado, con un quimerismo completo. Tras el mismo, la paciente toleró el contacto con este metal, y tras más de 6 años de seguimiento, y sin tratamiento inmunosupresor, no ha tenido síntomas cutáneos en relación con su sensibilización previa. La participación del régimen acondicionar utilizado, que incluyó timoglobulina, que alarga el periodo de reconstrucción de la población de linfocitos T podría explicar una desaparición inicial de una hipersensibilidad de tipo IV, pero no explicaría la persistencia de la tolerancia tras varios años (46).

Implicaciones

La alergia adquirida en los receptores de trasplantes de MO y de órganos sólidos, que en algunos casos puede provocar consecuencias graves, hace necesario obtener información relativa al estado alérgico del donante y del receptor previo al trasplante así como la historia familiar de atopia del receptor. Es particularmente importante en los pacientes pediátricos que van a ser sometidos a un trasplante hepático y que reciban tacrólimus como inmunosupresor, en los que se debería determinar los niveles de IgE de forma secuencial y realizar pruebas cutáneas pre y post trasplante (47).

En la actualidad se desconoce la frecuencia de adquisición espontánea de enfermedades alérgicas en pacientes que reciben trasplantes de donantes no alérgicos. Por tanto, estudios prospectivos con donantes atópicos y receptores no atópicos y de donantes no atópicos y receptores atópicos, permitirían conocer la realidad de la transferencia de la alergia en este contexto (48).

Bibliografía

1. Agosti JM, Sprenger JD, Lum LG, Witherspoon RP, Fisher LD, Storb R, et al. Transfer of allergen-specific IgE-mediated hypersensitivity with allogeneic bone marrow transplantation. *The New England journal of medicine*. 1988 Dec 22;319(25):1623-8. PubMed PMID: 3059190.
2. Saarinen UM. Transfer of latent atopy by bone marrow transplantation? A case report. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1984 Aug;74(2):196-200. PubMed PMID: 6379019.
3. Tucker J, Barnetson RS, Eden OB. Atopy after bone marrow transplantation. *British medical journal*. 1985 Jan 12;290(6462):116-7. PubMed PMID: 3917707. Pubmed Central PMCID: 1415490.
4. Shalit M, Amar A, Or R. Allergy development after bone marrow transplantation from a non-atopic donor. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2002 Dec;32(12):1699-701. PubMed PMID: 12653158.
5. De Bruyne R, Dullaers M, Van Biervliet S, Vande Velde S, Raes A, Gevaert P, et al. Post-transplant food allergy in children is associated with liver and not with renal transplantation: a monocentric comparative study. *European journal of pediatrics*. 2013 Aug;172(8):1069-75. PubMed PMID: 23609525.
6. Niemeier V, Passoth PR, Kramer U, Bauer J, Oschmann P, Kupfer J, et al. Manifestation of atopic eczema in children after heart transplantation in the first year of life. *Pediatric dermatology*. 2005 Mar-Apr;22(2):102-8. PubMed PMID: 15804295.
7. Legendre C, Caillat-Zucman S, Samuel D, Morelon S, Bismuth H, Bach JF, et al. Transfer of symptomatic peanut allergy to the recipient of a combined liver-and-kidney transplant. *The New England journal of medicine*. 1997 Sep 18;337(12):822-4. PubMed PMID: 9297112.
8. Chehade M, Nowak-Wegrzyn A, Kaufman SS, Fishbein TM, Tschernia A, LeLeiko NS. De novo food allergy after intestinal transplantation: a report of three cases. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2004 May;38(5):545-7. PubMed PMID: 15097447.
9. Schuller A, Barnig C, Matau C, Geny S, Gosselin M, Moal MC, et al. Transfer of peanut allergy following lung transplantation: a case report. *Transplantation proceedings*. 2011 Dec;43(10):4032-5. PubMed PMID: 22172896.
10. Nowak-Wegrzyn AH, Sicherer SH, Conover-Walker MK, Wood RA. Food allergy after pediatric organ transplantation with tacrolimus immunosuppression. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001 Jul;108(1):146-7. PubMed PMID: 11447402.
11. Lykavieris P, Frauger E, Habes D, Bernard O, Debray D. Angioedema in pediatric liver transplant recipients under tacrolimus immunosuppression. *Transplantation*. 2003 Jan 15;75(1):152-55. PubMed PMID: 12544888.
12. Lucke TW, Bong JL, Clark D, Murphy JA. Passive transfer of contact hypersensitivity to rubber following allogeneic bone marrow transplantation. *The British journal of dermatology*. 1999 Nov;141(5):931. PubMed PMID: 10583183.

13. Olaguibel J, Almodovar A, Giner A, Serrano G, Martinez J, Basomba A. Passive transfer of contact sensitivity to colophony as a complication of an allogenic bone-marrow transplant. *Contact dermatitis*. 1989 Mar;20(3):182-4. PubMed PMID: 2656084.
14. Wahn V, Laws HJ, Bode CP, Burdach SE. Cure of latex allergy by bone marrow transplantation. *European journal of pediatrics*. 1999 Jan;158(1):88. PubMed PMID: 9950322.
15. Hourihane JO, Rhodes HL, Jones AM, Veys P, Connett GJ. Resolution of peanut allergy following bone marrow transplantation for primary immunodeficiency. *Allergy*. 2005 Apr;60(4):536-7. PubMed PMID: 15727591.
16. Koharazawa H, Kanamori H, Takabayashi M, Yamaji S, Taguchi J, Fujimaki K, et al. Resolution of atopic dermatitis following allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Bone marrow transplantation*. 2005 Jun;35(12):1223-4. PubMed PMID: 15880131.
17. Azik F, Azkur D, Avci Z, Vezir E, Isik P, Tunc B, et al. Resolution of food-induced anaphylaxis in DOCK8-deficient patients following bone marrow transplantation. *The Turkish journal of pediatrics*. 2015 Jan-Feb;57(1):112-5. PubMed PMID: 26613234.
18. Ozdemir O. New developments in transplant-acquired allergies. *World journal of transplantation*. 2013 Sep 24;3(3):30-5. PubMed PMID: 24255880. Pubmed Central PMCID: 3832858.
19. Hallstrand TS, Sprenger JD, Agosti JM, Longton GM, Witherspoon RP, Henderson WR, Jr. Long-term acquisition of allergen-specific IgE and asthma following allogeneic bone marrow transplantation from allergic donors. *Blood*. 2004 Nov 15;104(10):3086-90. PubMed PMID: 15280196.
20. Griffith QK, Liang Y, Onguru DO, Mwinzi PN, Ganley-Leal LM. CD23-bound IgE augments and dominates recall responses through human naive B cells. *Journal of immunology*. 2011 Jan 15;186(2):1060-7. PubMed PMID: 21160045.
21. Castells M, Boyce J. Transfer of peanut allergy by a liver allograft. *The New England journal of medicine*. 1998 Jan 15;338(3):202-3. PubMed PMID: 9441233.
22. Bhinder S, Heffer MJ, Lee JK, Chaparro C, Tarlo SM. Development of transient peanut allergy following lung transplantation: a case report. *Canadian respiratory journal*. 2011 May-Jun;18(3):154-6. PubMed PMID: 21766079. Pubmed Central PMCID: 3328872.
23. Vaughan LA, Vu M, Sengsayadeth S, Lucid C, Clifton C, McCarty K, et al. New allergies after cord blood transplantation. *Cytotherapy*. 2013 Oct;15(10):1259-65. PubMed PMID: 23993300.
24. Ramos-Barbon D, Presley JF, Hamid QA, Fixman ED, Martin JG. Antigen-specific CD4+ T cells drive airway smooth muscle remodeling in experimental asthma. *The Journal of clinical investigation*. 2005 Jun;115(6):1580-9. PubMed PMID: 15902312. Pubmed Central PMCID: 1088014.
25. Watanabe A, Mishima H, Renzi PM, Xu LJ, Hamid Q, Martin JG. Transfer of allergic airway responses with antigen-primed CD4+ but not CD8+ T cells in brown Norway rats. *The Journal of clinical investigation*. 1995 Sep;96(3):1303-10. PubMed PMID: 7657805. Pubmed Central PMCID: 185752.

26. Walker SA, Riches PG, Wild G, Ward AM, Shaw PJ, Desai S, et al. Total and allergen-specific IgE in relation to allergic response pattern following bone marrow transplantation. *Clinical and experimental immunology*. 1986 Dec;66(3):633-9. PubMed PMID: 2436842. Pubmed Central PMCID: 1542485.
27. Needham JM, Nicholas SK, Davis CM. Food allergies developing after solid organ transplant. *Pediatric transplantation*. 2015 Dec;19(8):827-35. PubMed PMID: 26767488.
28. Garzorz N, Thomas J, Eberlein B, Haferlach C, Ring J, Biedermann T, et al. Newly acquired kiwi fruit allergy after bone marrow transplantation from a kiwi-allergic donor. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2016 Jul;30(7):1136-9. PubMed PMID: 26990607.
29. Watanabe T, Katsukura H, Shirai Y, Yamori M, Chiba T, Kita T, et al. Helper CD4+ T cells for IgE response to a dietary antigen develop in the liver. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003 Jun;111(6):1375-85. PubMed PMID: 12789242.
30. Collins RH, Jr., Anastasi J, Terstappen LW, Nikaein A, Feng J, Fay JW, et al. Brief report: donor-derived long-term multilineage hematopoiesis in a liver-transplant recipient. *The New England journal of medicine*. 1993 Mar 18;328(11):762-5. PubMed PMID: 8094887.
31. Dehlink E, Gruber S, Eiwegger T, Gruber D, Mueller T, Huber WD, et al. Immunosuppressive therapy does not prevent the occurrence of immunoglobulin E-mediated allergies in children and adolescents with organ transplants. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):e764-70. PubMed PMID: 16950967.
32. Eiwegger T, Gruber S, Geiger C, Mayer E, Dehlink E, Bannert C, et al. Impact of systemic immuno-suppression after solid organ transplantation on allergen-specific responses. *Allergy*. 2011 Feb;66(2):271-8. PubMed PMID: 21208218.
33. Lacaille F, Laurent J, Bousquet J. Life-threatening food allergy in a child treated with FK506. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1997 Aug;25(2):228-9. PubMed PMID: 9252915.
34. Levy Y, Davidovits M, Cleper R, Shapiro R. New-onset post-transplantation food allergy in children--is it attributable only to the immunosuppressive protocol? *Pediatric transplantation*. 2009 Feb;13(1):63-9. PubMed PMID: 18179638.
35. Lebel MJ, Chapdelaine H, Paradis L, Des Roches A, Alvarez F. Increase in de novo food allergies after pediatric liver transplantation: tacrolimus vs. cyclosporine immunosuppression. *Pediatric transplantation*. 2014 Nov;18(7):733-9. PubMed PMID: 25156571.
36. Gruber S, Tiringier K, Dehlink E, Eiwegger T, Mayer E, Konstantin H, et al. Allergic sensitization in kidney-transplanted patients prevails under tacrolimus treatment. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Aug;41(8):1125-32. PubMed PMID: 21545550.
37. Granot E, Yakobovich E, Bardenstein R. Tacrolimus immunosuppression - an association with asymptomatic eosinophilia and elevated total and specific IgE levels. *Pediatric transplantation*. 2006 Sep;10(6):690-3. PubMed PMID: 16911492.

38. Topal E, Catal F, Selimoglu MA, Karabiber H, Klc T, Baskran A, et al. Acquired atopic disease after liver transplantation in children; similarities to and differences from adults: a preliminary study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014 Sep;26(9):1055-9. PubMed PMID: 24949707.
39. Boyle RJ, Hardikar W, Tang ML. The development of food allergy after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2005 Mar;11(3):326-30. PubMed PMID: 15719388.
40. Lee Y, Lee YM, Kim MJ, Lee SK, Choe YH. Long-term follow-up of de novo allergy in pediatric liver transplantation--10 yr experience of a single center. *Pediatric transplantation*. 2013 May;17(3):251-5. PubMed PMID: 23405954.
41. Lazaro M, Vazquez L, Munoz-Bellido FJ, Gracia MT, Arriba-Mendez S, Davila I. Reproduction of the atopic march in an adult after allogeneic bone marrow transplantation from an atopic sibling. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2017 Aug;119(2):190-1. PubMed PMID: 28648657.
42. Rietz H, Plummer AL, Gal AA. Asthma as a consequence of bone marrow transplantation. *Chest*. 2002 Jul;122(1):369-70. PubMed PMID: 12114384.
43. Barlogis V, Galambrun C, Chambost H, Lamoureux-Toth S, Petit P, Stephan JL, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for DOCK8 deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Aug;128(2):420-22 e2. PubMed PMID: 21546070.
44. Bittner TC, Pannicke U, Renner ED, Notheis G, Hoffmann F, Belohradsky BH, et al. Successful long-term correction of autosomal recessive hyper-IgE syndrome due to DOCK8 deficiency by hematopoietic stem cell transplantation. *Klinische Padiatrie*. 2010 Nov;222(6):351-5. PubMed PMID: 21058221.
45. Al-Herz W, Ragupathy R, Massaad MJ, Al-Attayah R, Nanda A, Engelhardt KR, et al. Clinical, immunologic and genetic profiles of DOCK8-deficient patients in Kuwait. *Clinical immunology*. 2012 Jun;143(3):266-72. PubMed PMID: 22534316. Pubmed Central PMCID: 3893030.
46. Bosch M, Dhadda M, Hoegh-Petersen M, Liu Y, Hagel LM, Podgorny P, et al. Immune reconstitution after anti-thymocyte globulin-conditioned hematopoietic cell transplantation. *Cytotherapy*. 2012 Nov;14(10):1258-75. PubMed PMID: 22985195. Pubmed Central PMCID: 3681879.
47. Hosakoppal SS, Bryce PJ. Transplant-acquired food allergy: current perspectives. *Journal of asthma and allergy*. 2017;10:307-15. PubMed PMID: 29238209. Pubmed Central PMCID: 5716392.
48. Khan F, Hallstrand TS, Geddes MN, Henderson WR, Jr., Storek J. Is allergic disease curable or transferable with allogeneic hematopoietic cell transplantation? *Blood*. 2009 Jan 8;113(2):279-90. PubMed PMID: 18469199.