



Aşılarla Karşı Alerjik Reaksiyonlar: Tanı ve Yönetim

Allergic Reactions to Vaccines: Diagnosis and Management

 Hayrunnisa Bekis Bozkurt¹,   Öner Özdemir²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları BD, İstanbul, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları BD, Sakarya Sakarya, Türkiye

ORCID ID: Hayrunnisa Bekis Bozkurt: <https://orcid.org/0000-0001-8642-4872>, Öner Özdemir: <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Öner Özdemir, e-posta / e-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 02-09-2024

Kabul Tarihi / Accepted: 12-09-2024

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2024

Bozkurt H.B., Özdemir Ö. Aşılarla Karşı Alerjik Reaksiyonlar: Tanı ve Yönetim. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024; 8(3):189-194

Öz

Çocukluk çağı aşıları, önlenebilir hastalıklarla mücadelede en uygun maliyetli yöntemdir. Aşılarla karşı alerjik reaksiyonlar genellikle nadirdir. Ancak tüm aşılar potansiyel olarak alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Bu alerjik reaksiyonlar aşının herhangi bir bileşenine (adjuvan, mikrobiyal ajan, stabilizatör, kalıntı antibiyotik, hücre kültürü, vb.) karşı gelişebilir. Aşılarla karşı alerjik reaksiyonların doğru teşhis edilmesi çok önemlidir çünkü aşılarla karşı şüpheli alerjik reaksiyonların sadece %15'i gerçek alerjik reaksiyonlardır ve bağışıklama prosedürlerinin devamı halk sağlığı için gereklidir. Aşılarla karşı alerjik reaksiyonlar bir alerjist-immünolog uzman tarafından değerlendirilmeli ve risk analizi yapılmalıdır. Bu çocukların güvenilir bir şekilde ve garantili bağışıklama prosedürü ile aşılınması hem çocukların hem de toplum sağlığının korunmasına da katkı sağlayacaktır. Bu derlemede aşılarla veya aşı bileşenlerine karşı gelişen ani ve gecikmiş reaksiyonların tanısı ve yönetimi güncel kılavuzlar eşliğinde derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler Alerjik reaksiyonlar, anafilaksi, aşılar, aşı alerjisi, aşı bileşenleri, aşırı duyarlılık reaksiyonları

Abstract

Childhood vaccinations are the most cost-effective method to combat preventable diseases. Allergic reactions to vaccines are generally rare. However, all vaccines can potentially cause allergic reactions. These allergic reactions can develop against any of the components of the vaccine (adjuvant, microbial agent, stabilizer, residue antibiotic, cell culture, etc.). It is very important to correctly diagnose allergic reactions to vaccines because only 15% of suspected allergic reactions to vaccines are real allergic reactions and the continuation of immunization procedures is essential for public health. Allergic reactions to vaccines should be evaluated by an allergist-immunologist expert and a risk analysis should be performed. Vaccination of these children in a reliable way and guaranteed immunization procedure will also contribute to the protection of both children and public health. This study compiles the diagnosis of immediate and delayed reactions to vaccines or vaccine components and their management with current guidelines.

Keywords Allergic reactions, anaphylaxis, vaccines, vaccine allergy, vaccine components, hypersensitivity reactions

GİRİŞ

Aşılar genellikle güvenlidir ve birçok testten titizlikle geçmeleri nedeniyle aşırı duyarlılık reaksiyonları çok nadirdir.¹ Tıp Enstitüsü'ne göre, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (MMR), grip, meningokok, hepatit B, insan papilloma virüsü, suçiçeği ve kombine difteri, tetanoz, boğmaca aşısı dahil olmak üzere birçok aşı alerjik reaksiyonlara neden olabilir.² Şüphelenilen alerjilerin çoğu gerçek alerji değildir ve hastalar aynı formülasyonla aşılanmaya devam edebilir.³ Tüm aşı bileşenleri potansiyel suçlu ajanlar olabilir, bu nedenle stabilizatörler, adjuvanlar, antimikrobiyal ajanlar ve hücre kültürü gibi aşı bileşenleri dikkate alınmalıdır.^{2,3} Aşılar karşı alerjik reaksiyonlar iki ana kategoriye ayrılabilir: ani reaksiyonlar (İR'ler) ve gecikmiş reaksiyonlar (DR'ler).¹⁻³

İR'ler tipik olarak aşılamadan sonra birkaç dakika ile 4 saat arasında ortaya çıkar ve İmmünglobulin E (IgE) aracılığı ile gerçekleşir. İR'ler için ürtiker, eritem, kaşıntı, anjiyoödem, rino-konjonktivit, dispne ve anafilaksiden bahsedilebilir.^{4,5} Ürtiker daha sık görülebilirken, anafilaksi çok nadirdir. Vaccine Safety (aşı güvenliği veritabanı) Datalink'ten alınan sağlık verilerinin kullanıldığı 2016 tarihli bir çalışmada, anafilaksi oranı milyon aşı dozu başına 1.31'dir. Anafilaksi çok nadir görülen ancak hayatı tehdit eden ciddi bir reaksiyondur.^{6,7}

DR'ler aşılamadan saatler veya günler sonra ortaya çıkar ve IgE'nin aracılık etmesi olası değildir. DR'ler genellikle kendi kendini sınırlar ve semptomlar arasında spesifik olmayan döküntüler, kontakt dermatit, kızarıklık, subkutan nodüller, ağrı veya şişlik yer alır. Gecikmiş ürtiker/anjiyoödem tüm DR'lerin yalnızca %10'unda gelişebilir.^{8,9}

Bu çalışma, aşılar ve/veya aşı bileşenlerine karşı ani ve gecikmiş reaksiyonların yönetimini güncel kılavuzlarla derlemektedir.

Aşılar Karşı Reaksiyonların Ayrıcı Tanısı

Öncelikle, tüm semptomlar gerçek bir neden için dikkat-

le değerlendirilmelidir. Şüphelenilen herhangi bir semptom olduğunda, hastalar bir alerjist-immünolog uzmana yönlendirilmelidir.⁴ İR semptomları spesifik olmayabilir ve farklı tanılarla karışabilir. Vazovagal senkop, hipotoni, ağlama spazmları ve hipoglisemi ayırıcı tanılardan bazıdır.^{4,10} Alerjik olmayan deri döküntüleri ürtiker ve/veya alerjik ekzantemden ayırt edilmelidir. Anafilaksi tanısı hayatı tehdit eden bir durum olduğu için çok önemlidir.¹¹ Güncel Dünya Alerji Örgütü (WAO) kriterlerine göre döküntü/cilt tutulumu olmasa bile (ki bu oranın yaklaşık %10-15 olduğu düşünülmektedir) şüpheli alerjen sonrası gelişen dispne ve/veya hipotoni ve/veya laringospazm (ses kısıklığı, öksürük) varlığı anafilaksi olarak kabul edilebilir ve derhal kas içine adrenalin uygulanmalıdır.¹² Aşılama öncesi ayrıntılı muayene ve aşılama sonrası yaşamsal bulguların yakından izlenmesi önemlidir. Anafilakside sıklıkla deri tutulumu görülür ve taşikardi beklenirken, vazovagal senkopta tam tersine soğuk terleme ve bradikardi daha fazla beklenir.¹¹ Ağlama spazmlarında genellikle ek semptomlar ve patolojik bulgular beklenmez.¹²

Alerjik olmayan deri döküntüleri ilaçtan bağımsız olarak gelişmiş olabilir ve DR döküntüleri ile karışabilir, öykü ayrıntılı alınmalıdır.⁹ Sistemik viral enfeksiyonlar, kobalt, nikel gibi diğer kontakt dermatit nedenleri de göz önünde bulundurulmalıdır.^{4,9} Subkutan nodüller altta yatan romatolojik bir hastalığa işaret edebilir ve aşılama dönemine denk gelmiş olabilir.^{13,14} Tüm bunların aşı ile ilişkisini ortaya koymadan önce ayırıcı tanılar akılda tutulmalı, muayene bulguları ve semptomlar kaydedilmelidir. Yine aşı bileşenlerinin de reaksiyondan sorumlu ajanlar olabileceği unutulmamalı ve aşı bileşenleri değerlendirilmelidir.

Erken Aşı Reaksiyonların Teşhisi ve Yönetimi

Herhangi bir alerjik reaksiyon şüphesi geliştiğinde, öncelikle klinik olarak değerlendirilmeli ve aşılama ile reaksiyon arasındaki süreye göre IR tanısı düşünülebilir. Ayırıcı tanıdan sonra hala alerjik reaksiyon şüphesi varsa "Ek doz gerekli mi?" sorusu sorulmalıdır. Eğer evet ise hasta bir alerjist-immünologa yönlendirilmelidir. Gerçek alerjik

reaksiyonun doğrulanması için bir alerji çalışması önerilir.^{15,16} Gıda alerjisi, astım, mastositoz ve ilaç alerjisi öyküsü gibi risk faktörleri değerlendirilmelidir. Hastada herhangi bir risk faktörü varsa ve IRs + ek doz aşıya ihtiyaç duyuyorsa, alerji testlerinin yapılabileceği 3. basamak merkeze yönlendirilmelidir.¹⁶ Alerji testleri IRs'den en erken 4-6 hafta sonra yapılabilir, bu nedenle bu dönemde hasta aşıdan, aşı bileşenlerinden ve çapraz reaktivite yaratabilecek durumlardan kaçınılmalıdır.¹⁷ Aşı deri testleri ve/veya spesifik IgE yapılabilir ve deri prick testi için 1/10 ve 1/1 dilüsyon, intradermal testler için 1/100 ve 1/10 dilüsyon deneyimli üst düzey merkezlerde ve güvenli ortam sağlanmalıdır.^{8,18}

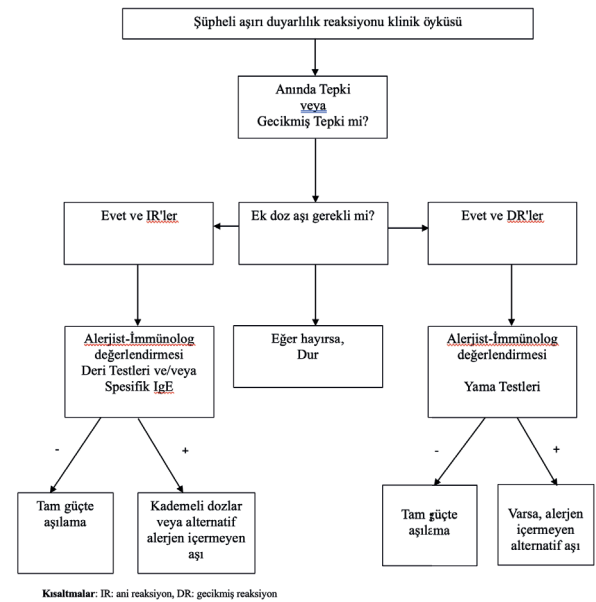
Ürtiker ve/veya anjiyoödem varsa, hekimler anafilaksiyi dışlamalı ve antihistaminikler verebilir. Anafilaksi kriterleri karşılanıyorsa, acil epinefrin intramüsküler uygulanmalıdır ve yönetim diğer klinik ortamlardaki anafilaksi ile aynı endikasyondadır ve anafilaksi kılavuzlarında ayrıntılı olarak gözden geçirilmiştir.^{11,12,19}

Aşı sonrası anafilaksi nadir görülmekle birlikte, tekrarlanan dozlarda reaksiyonun ciddiyet riskinin artması nedeniyle şüpheli anafilaksinin teşhisi ve yönetimi çok önemlidir. Ayrıca aşı yaptırmayı bırakan çocuk sayısında artışa yol açabilir ve halk sağlığını tehlikeye atma riski oluşturabilir.^{16,20}

Gecikmiş Reaksiyonların Teşhisi ve Yönetimi

DR'ler genellikle kendi kendini sınırlar ve çoğunda hafif-orta şiddette reaksiyonlar görülür ve genellikle alerji araştırması gerekmez.^{21,22} Sıklıkla gecikmiş lokal reaksiyonlar ve şişlik, kızarıklık ve ağrı gibi büyük lokal reaksiyonlar (>10 cm) gelişebilir.²² Nadiren kontakt dermatit, subkutan nodüller ve makülopapüler eritem yani tip IV reaksiyonlar gelişebilir. Tip IV aşırı duyarlılık genellikle aşılamadan haftalar sonra gelişir.¹⁴ Subkutan nodüller için bu süre 6 aya kadar uzayabilir. Literatürde alüminyum, stabilizatör, koruyucular, polimiksin, jelatin, maya, ovalbumin, polietilen glikol ve polisorbata 80 DR'lerde suçlu bileşenler

olarak tanımlanmaktadır.^{23,24} Standart aşılama programının kesintiye uğramasını önlemek için şiddetli DR'lerin yönetilmesi önemlidir. Yine benzer şekilde, ayırıcı tanıdan sonra, herhangi bir alerjik reaksiyondan hala şüpheleniliyorsa, "Ek doz gerekli mi?" sorusu sorulmalıdır. Evet ise, hasta risk faktörlerini değerlendirmek üzere bir alerjist-immünologa yönlendirilmelidir. Yama testleri kesin tanı koymada her zaman faydalı değildir.^{23,25} Bununla birlikte, suçlu aşı bileşenlerine karşı tip IV reaksiyonları ayırt etmek ve alternatif aşıların içeriğini değerlendirmek için de kullanılabilirler. Yama testi için piyasada alüminyum, polimiksin, polisorbata 80 ve neomisin gibi aşı haptenleri mevcuttur.^{25,26} Reaksiyonun üzerinden en az 6 ay geçmiş olması tavsiye edilir. Yama testleri deneyimli merkezlerde yapılmalı ve ölçümler 48, 72 ve 96. saatlerde alınmalıdır.²⁷ Lokal reaksiyon gelişirken buz kompresi ve antihistaminikler uygulanabilir. Şiddetli reaksiyonlarda, tedavi için multidisipliner bir yaklaşım kullanılmalı ve aşı ve/veya bileşenlerinden kesinlikle kaçınılmalıdır.⁹ IR ve DR'lerin yönetimi Şekil 1'de gösterilmiştir.



Kısaltmalar: IR: ani reaksiyon, DR: gecikmiş reaksiyon

Şekil 1. Ani ve gecikmiş aşı reaksiyonlarına yaklaşım

Aşı bileşenlerinin Değerlendirilmesi

Aşılar nadiren aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olur,

ancak aşılama sonrası aşırı duyarlılık reaksiyonları genellikle yumurta proteini, jelatin ve potansiyel olarak diğer katkı maddeleri gibi bireysel aşı bileşenlerine bağlıdır. Literatürde özellikle aşı koruyucusu alüminyuma, anti-biyotik ajanlara karşı DR'ler ve jelatin, maya, ovalbumin, polietilen glikol, polisorbat 80 ve diğer katkı maddelerine karşı IR'ler bildirilmiştir.^{23,25-27}

Şu anda mevcut olan ABD aşılarının her biri için üretici prospektüsü ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm> adresindeki web sitesinde bulunabilir.^{3,4}

Aşılarda bu bileşenler çok az miktarlarda bulunmaktadır.²⁸ Bu miktarların genellikle alerjik reaksiyonlara neden olmak için yetersiz dozlar olduğu düşünülmektedir. Ancak, özellikle hassas bireylerde anafilaksi riskinin her zaman mevcut olduğu unutulmamalıdır.^{29,30} Tablo 1'de başlıca aşı bileşenleri ve ilgili aşılama önerileri verilmiştir.⁴

Aşı İçeriği	Aşı	Tavsiye
Yumurta (ovalbumin ve yumurta beyaz)	Sarı humma Grip MMR	Deri testleri ve sIgE ile alerji değerlendirilmesi. Pozitif sonuç durumunda, donanımlı ortamda kademeli dozlarda uygulayın. Alerji değerlendirilmesi önerilmez. Düşük albümin içeriği ile aşılayın. Alerji değerlendirilmesi önerilmez. Standart koşullar altında aşılayın.

Jelatin (α -Gal)	MMR, MMRV MVaricella	Deri testleri ve sIgE ile alerji değerlendirilmesi. Pozitif sonuç durumunda ilk seçenek olarak jelatinsiz bir aşı tercih edin, aksi takdirde donanımlı ortamlarda fraksiyone dozlarda uygulayın.
Maya	Hepatit B Human papilloma virus	Deri testleri ve sIgE ile alerji değerlendirilmesi. Pozitif sonuç durumunda ilk seçenek olarak mayasız bir aşı tercih edin, aksi takdirde donanımlı ortamlarda fraksiyone dozlarda uygulayın.
Antibiyotikler (neomisin, gentamisin, streptomisin ve polimiksin B)	MMR Suçiçeği İnaktive çocuk felci	Standart koşullar altında aşılayın. Yama testleri yapılabilir, pozitif sonuç durumunda anafilaksi öyküsü bildiren hastalar dışında aşılama kontrendike değildir

Kısaltmalar: MMR, measles, mumps, and rubella; sIgE, Spesifik IgE.

SONUÇ

Birey ve toplum sağlığı için hayati önem taşıyan bağışıklama programlarının devamı için aşılarla karşı alerjik reaksiyonların teşhis edilmesi ve yönetilmesi çok önemlidir. Alerjisi olduğu bilinen hastaların yeniden aşılanmasına ilişkin kararlar, önceki reaksiyonun ciddiyeti ve halk sağlığının önemi göz önünde bulundurularak hastanın durumuna göre bireyselleştirilmelidir. Özellikle şüpheli IR vakalarında bir alerji uzmanına sevk edilmesi önerilir. Aşı bileşenlerine karşı aşırı duyarlılığı olduğu belgelenen çocuklarda, her aşılamanın riskleri ve faydaları vaka bazında değerlendirilmeli ve alerjen içermeyen aşılama uygulanmalıdır.

Etik Onay

Derleme çalışması olduğundan etik kurul izni alınmamış-

tır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.B.B., Ö.Ö., Dizayn: H.B.B., Ö.Ö., Veri Toplama ve İşleme: H.B.B., Ö.Ö., Analiz ve Yorumlama: H.B.B., Ö.Ö., Literatür Taraması: H.B.B., Ö.Ö., Makale Yazımı: H.B.B., Ö.Ö.

Çıkar Çatışması

Yazar bu derleme ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Bu çalışmada herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Chung EH. Vaccine allergies. *Clin Exp Vaccine Res.* 2014;3(1). doi:10.7774/cevr.2014.3.1.50
2. Stratton K, Ford A, Rusch E, Clayton EW. The National Academies Press Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. Published online 2012.
3. Nilsson L, Brockow K, Alm J, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2017;28(7). doi:10.1111/pai.12762
4. Arcolaci A, Scarmozzino R, Zanoni G. A practical guide to address reactions to vaccines in children. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2023;34(6). doi:10.1111/pai.13967
5. Halsey NA, Griffioen M, Dreskin SC, et al. Immediate hypersensitivity reactions following monovalent 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccines: Reports to VAERS. *Vaccine.* 2013;31(51). doi:10.1016/j.vaccine.2013.09.066
6. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2016;137(3). doi:10.1016/j.jaci.2015.07.048
7. Chiang V, Mok SWS, Chan JKC, et al. Experience of the first 1127 COVID-19 Vaccine Allergy Safety patients in Hong Kong – Clinical outcomes, barriers to vaccination, and urgency for reform. *World Allergy Organization Journal.* 2022;15(1). doi:10.1016/j.waojou.2021.100622
8. Echeverria-Zudaire LA, Ortigosa-del Castillo L, Alonso-Lebrero E, et al. Consensus document on the approach to children with allergic reactions after vaccination or allergy to vaccine components. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(3). doi:10.1016/j.aller.2015.01.004
9. Aquino MR, Bingemann TA, Nanda A, et al. Delayed allergic skin reactions to vaccines. *Allergy Asthma Proc.* 2022;43(1). doi:10.2500/aap.2022.43.210105
10. Burks WA, Holgate ST, Bacharier LB, et al. Middleton's Allergy 2-Volume Set_ Principles and Practice-. Elsevier. 2020;2(9).
11. Golden DBK, Golden DBK, Golden DBK, et al. Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2024;132(2). doi:10.1016/j.anai.2023.09.015
12. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organization Journal.* 2020;13(10). doi:10.1016/j.waojou.2020.100472
13. Sun J, Fu LB, Xu JS, et al. Confused subcutaneous nodules in children: Differential diagnosis of pilomatricoma in children. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(12). doi:10.1111/jocd.15868
14. Collinson AC, Moore L, Cheung A, et al. Subcutaneous nodules following vaccination. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(3). doi:10.1111/jpc.15900
15. Kelso JM. Drug and Vaccine Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(1). doi:10.1016/j.iac.2014.09.013
16. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics.* 2008;122(3). doi:10.1542/peds.2008-1002
17. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012;130(1). doi:10.1016/j.jaci.2012.04.003
18. Wood RA, Setse R, Halsey N. Irritant skin test reactions to common vaccines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2007;120(2). doi:10.1016/j.jaci.2007.04.035
19. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2022;77(2). doi:10.1111/all.15032
20. Lagos M, Carolina Díaz C, Hernández P. Immune response and allergies to vaccines. *Revista Medica Clinica Las Condes.* 2020;31(3). doi:10.1016/j.rmcl.2020.04.003
21. Aytekin ES, Şekerel BE, Şahiner ÜM. Allergic reactions during childhood vaccination and management. *Turkish Journal of Pediatrics.* 2021;63(6). doi:10.24953/turkjped.2021.06.001
22. Sarti L, Lezmi G, Mori F, et al. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to vaccines. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(9). doi:10.1080/1744666X.2020.1814745
23. Leventhal JS, Berger EM, Brauer JA, et al. Hypersensitivity reactions to vaccine constituents: A case series and review of the literature. *Dermatitis.* 2012;23(3). doi:10.1097/DER.0b013e31825228cf
24. Zanoni G, Migliorini M, Gallo T, et al. Recurrent injection site reactions to vaccines: Two clinical patterns of presentation. *Vaccine.* 2020;38(45). doi:10.1016/j.vaccine.2020.08.073
25. Bergfors E, Inerot A, Falk L, et al. Patch testing children with aluminium chloride hexahydrate in petrolatum: A review and a recommendation. *Contact Dermatitis.* 2019;81(2). doi:10.1111/cod.13303
26. Bergfors E, Trollfors B. Sixty-four children with persistent itching nodules and contact allergy to aluminium after vaccination with aluminium-adsorbed vaccines - Prognosis and outcome after booster vaccination. *Eur J Pediatr.* 2013;172(2). doi:10.1007/s00431-012-1841-2
27. Bindslev-Jensen U, Mortz CG, Andersen KE, et al. Patients with positive patch test to formaldehyde can be safely vaccinated with formaldehyde-containing vaccines. *Contact Dermatitis.* 2023;89(2). doi:10.1111/cod.14350
28. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, et al. International Consensus (ICON): Allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organization Journal.* 2016;9(1). doi:10.1186/s40413-016-0120-5
29. Echeverria Zudaire L, Ortigosa Del Castillo L, Alonso Lebrero E, et al. Consensus position document on the child with an allergic reaction after vaccination or an allergy to vaccine components. *An Pediatr (Engl Ed).* 2015;83(1). doi:10.1016/j.anpedi.2014.11.002
30. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2018;141(2). doi:10.1016/j.jaci.2017.12.971