
Allergiska reaktioner i tandläkarpraxis

MATS JONTELL & PALLE HOLMSTRUP

Summary

Allergic reactions are relatively rare in the dental office. Nevertheless, it is important for the dentist to be able to identify allergic reactions and to act accordingly. The type of allergic reactions may be immediate (Type I), for instance related to latex, penicillin, or food components, or delayed (Type IV), for instance related to amalgam, gold, palladium, composite, or nickel. In most cases, the clinical features described below are sufficient for the correct diagnosis.

Keywords: Allergy, hypersensitivity, oral mucosa, contact allergy, dental materials

Allergier har enligt WHO kontinuerligt ökat i den industrialiserade världen under den senaste 50 åren. Allergiska reaktioner i munhålan är dock relativt ovanliga. Av flera skäl finns det emellertid anledning till att man som tandläkare bör vara väl förtrogen med hur sådana reaktioner kan yttra sig och hur de patienter som drabbas av allergiska reaktioner ska omhändertas. Den främsta anledningen är att akuta allergiska reaktioner kan ha ett fatalt förlopp om inte den drabbade patienten snabbt får adekvat behandling. En annan anledning är patienten kan ha diffusa begrepp om hur allergier yttrar sig, och inte sällan uppfattas olika symtom som ett uttryck för allergi när orsaken är en helt annan. Det är således viktigt att tandläkaren kan bedöma vad som är en allergisk reaktion och när andra förklaringar finns till patientens symtom.

Allergier är immunologiskt betingade och delas vanligtvis upp i omedelbara (typ I) och fördröjda (typ IV) reaktioner. För de orala reaktioner som inte kan relateras till allergier används oftast begreppet överkänslighet.

Omedelbara allergiska reaktioner (typ I)

Omedelbara allergiska reaktioner kallas också typ I-reaktioner. Denna typ av reaktion involverar immunglobulin E som orsakar frisättning av histamin och andra mediatorer från mastceller och basofiler. Patienter med benägenhet för IgE-medierade allergiska reaktioner sägs vara atopiker. Atopi är en genetisk predisposition som innebär att man företrädesvis producerar IgE-antikroppar som svar på en allergen exponering. IgE var tidigare en viktig komponent i det adaptiva immunsvaret när människan drabbades av intestinala parasiter. I vår tid förknippas IgE framför allt med en typ I-reaktion där vi ännu saknar kunskaper om huruvida denna antikropp fyller någon egentlig försvarsfunktion (1).

Typ I-reaktioner kan delas in i två faser: sensibiliseringsfas och provokationsfas. Sensibiliseringsfasen inleds med att individen exponeras för ett antigen via hud och slemhinnor eller via lungorna. Antigenet tas upp av lokala antigenpresenterande celler som därefter vandrar till de regionala lymfkörtlarna för att söka kontakt med de T-lymfocyter som bär receptorer för det specifika antigenet. Hos predisponerade individer (atopiker) främjas de T-lymfocyter som stimulerar B-lymfocyter som efter omvandling till plasmaceller bildar IgE-antikroppar. De antigenspecifika IgE-antikropparna distribueras sedan via blodet till kroppens perifera vävnader där antikropparna binder till receptorer belägna på mastcellernas ytor. Individen är nu sensibiliserad, och provokationsfasen kan inledas vid en förnyad exponering för antigenet.

Provokationsfasen är en snabb reaktion som kännetecknar typ I-reaktionen, och den innebär att när individen åter exponeras för antigenet sker den kliniska reaktionen i form av klåda och svullnad

inom loppet av minuter. De IgE-antikroppar som är bundna till mastcellerna korsbinds av antigenet, vilket resulterar i en degranulering av mastcellen som bland annat utsöndrar vasodilaterande substanser. Vätska lämnar därigenom blodbanan, vilket resulterar i ett ödem.

Den kliniska bilden vid en typ I-reaktion karaktäriseras av att läpparna och tungan svullnar och ger upphov till domningskänsla. Patienten kan också uppleva hetta och rodnad i ansiktshuden. Man kan även få klåda och krypningar i hårbotten som sedan kan sprida sig till ansiktet, näsan och tungan. Dessa tidiga symtom kan utveckla sig till en mer generell reaktion som innebär en systemisk frisättning av mediatorer som påverkar mer än ett system och kallas anafylaxi. Förutom de ovanstående symtomen kan mag-tarmsystemet också påverkas med illamående, magkramper, uppblåsthet och diarré. Patienten kan också drabbas av akut urtikaria (nässelfeber). Systemisk kärlvidgning och generell ödembildning kan resultera i snabbt blodtrycksfall och kallas anafylaktisk chock. Anafylaktisk chock är en av de två vanligaste orsakerna till dödsfall vid anafylaxi; den andra är en svullnad i andningsvägarna som resulterar i kvävning. Vanliga orsaker till anafylaxi är latex, läkemedel, geting- och bistic samt födoämnen, exempelvis jordnötter, nötter, sesamfrö, fisk, skaldjur, mejeriprodukter och ägg.

Den vanligaste typ I-reaktionen inom tandvården utlöses av latex i exempelvis skyddshandskar och kofferdam. Även läkemedel, såsom penicilliner, kan ge upphov till omedelbara allergiska reaktioner. Patienter kan också söka tandvården för födoämnesallergier som kliniskt manifesterar sig i stickningar och angioödem som framför allt kan drabba läppar, tunga och gom.

Fördröjda allergiska reaktioner (typ IV)

Termen fördröjd allergisk reaktion härstammar från att den kliniska reaktionen uppträder först 48-72 timmar efter förnyad provokation

med antigenet, till skillnad från en omedelbar allergisk reaktion, som uppträder inom några minuter. Typ IV-reaktionen förmedlas av T-celler och makrofager snarare än av antikroppar.

Liksom typ I-reaktionen karaktäriseras typ IV-reaktionen av en sensibiliseringsfas och en provokationsfas. Sensibiliseringsfasen inleds med att antigenet tas upp av dendritiska celler, som i hud och slemhinnor representeras av så kallade Langerhansceller. Dessa antigenpresenterande celler uttrycker på sin yta ett komplex av antigenfragment och histokompatibilitetsmolekyler. Efter att cellerna har vandrat ner till regionala lymfkörtlar söker de kontakt med T-lymfocyter som har en specificitet för det aktuella komplexet. De stimulerade T-lymfocyterna delar sig till ett stort antal celler som lämnar lymfkörteln, vandrar ut i blodbanan och därefter patrullerar kroppens vävnader. Patienten är nu sensibiliserad.

Provokationsfasen initieras om patienten åter exponeras för antigenet. Den antigenpresenterande cellen kan nu presentera antigenet direkt för specifika T-lymfocyter ute i den perifera vävnaden. Denna cellkontakt leder till signaler som uppfattas av de lokala kärlens endotelceller som med hjälp av olika markörer kan dirigera inflammationsceller att lämna blodbanan och etablera en typ IV-reaktion på platsen för antigenexpositionen. Lichenoida kontakreaktioner mot fyllningsmaterial är den klassiska typ IV-reaktionen i den orala regionen.

Omedelbara allergiska reaktioner i tandläkarpraxis

Latex

Personal inom tandvården tillhör en riskgrupp för latexallergi, speciellt de som har en atopisk konstitution. Latex kan orsaka både typ I- och typ IV-reaktioner. När det gäller typ I framkallas den av de naturliga proteiner som latex består av, medan typ IV framkallas av de kemiska ämnen som tillsätts vid tillverkningen av slutprodukten.

Screening med hjälp av pricktest har visat att omkring 5 % av den exponerade personalen inom hälso- och sjukvården har en känslighet för naturgummi, medan andelen i befolkningen i övrigt är mindre än 1 % (2). Prevalensen av latexallergi är lägre, eftersom vissa sensibiliserade individer är asymtomatiska (3). Kliniska symtom på latexallergi har minskat parallellt med att puderfria och lågproteinhaltiga latexhandskar används allt mindre inom hälso- och sjukvården. De individer som redan är sensibiliserade löper dock risk att utveckla symtom vid reexposition för latex. Korsreaktivitet kan förekomma mellan latexallergier och sådana frukter som bananer, avokado, kiwi, kastanj och papaya (4).

Typ I-reaktioner mot latex kan börja med lindriga symtom som efter några minuter kan övergå i en mer allvarlig reaktion. Reaktionen behöver inte ge några symtom direkt efter kontakt, utan det kan ta upp till en timme innan symtomen visar sig. Inledningsvis kan patienten uppleva klåda i handflator, fotsulor och svalg, stramhetskänsla i hårbotten, oro och obehagskänsla eller tryck över bröstet. Kliniskt kan man observera angioödem, urtikaria, andningssvårigheter och takykardi (Fig. 1). Dessa symtom ska man vara uppmärksam på, eftersom de kan utveckla sig till en anafylaktisk chock med kramper, blodtrycksfall och medvetslöshet.

Anafylaktiska reaktioner ska primärt behandlas med adrenalin intramuskulärt. Detta sker lämpligast med så kallade adrenalinpennor (såsom Anapen, Epipen, Jext) som innehåller 0,3 mg/dos (vuxna) eller 0,15 mg/dos (barn). Adrenalinet injiceras i lårets yttre framsida, vilket kan ske genom kläderna. Om en dos inte är tillräckligt kan ytterligare injektioner ges med 5 till 10 minuters mellanrum. Kortikosteroider, såsom Betapred, ska också ges efter att adrenalinet injicerats. Tio tabletter, 0,5 mg, löses upp i lite vatten. Man ska undvika att hastigt resa patienten upp, eftersom det kan orsaka ett blodtrycksfall. Medicinsk personal ska tillkallas omgående, då efterbehandling och uppföljning alltid är aktuellt.



Figur 1. Patient som utvecklade en anafylaktisk reaktion efter bruk av kofferdam.

Penicillin

Penicillin är det läkemedel som oftast orsakar läkemedelsbiverkningar (Fig. 2 a, b). Cirka 5 till 10 % av de behandlade patienterna självrappporterar någon form av reaktion (5, 6). I storskaliga studier med pricktest har det dock visat sig att 85-90 % inte är positiva och således kan behandlas med penicillin (6). Dessutom förefaller förekomsten av IgE-medierad penicillinallergi (typ I), som kan innebära livshotande anafylaxi, att ha minskat under de senaste två decennierna baserat på graden av positiva pricktester mot penicillin (7). Det bör också understrykas att anafylaktiska reaktioner är extremt ovanliga vid peroral behandling.



Figur 2. a) Medicininducerad hudreaktion och b) intraorala slemhinnelesioner efter användning av antibiotikum.

Penicillinbehandling ska avbrytas om patienten utvecklar urtikaria eller utslag med besvärlig klåda inom de första 2 behandlingsdygnen eller vid urtikaria med ansiktssvullnad eller andningsbesvär, vid mukokutant syndrom (Stevens-Johnsons syndrom), vid svullnad/värk i leder eller vid bild som tyder på serumsjuka. Vid misstanke om en anafylaktisk reaktion ges akut behandling med adrenalin enligt vad som beskrivits ovan (se Latex). Penicillin kan

dock ges efter sent (mer än 2 dygn efter behandlingens insättande) uppkomna exantem utan klåda och när symtomen är begränsade till magbesvär med illamående/diarré. Ersättningspreparat vid konstaterad penicillinallergi är roxithromycin eller klindamycin.

Födoämnesallergi

Den födoämnesöverkänslighet som är vanligast bland vuxna i Sverige är det så kallade orala allergisyndromet (OAS) med klåda och svullnad i läppar, munhåla och svalg utlöst av nötter och färsk frukt (8). OAS är en typ I-reaktion och är vanligast förekommande hos björkallergiker. Cirka 60 procent av de patienter som utreds och behandlas på grund av rinokonjunktivit orsakad av björkallergi har även födoämnesutlösta orala symtom. Till skillnad från barn är IgE-förmedlad födoämnesallergi hos vuxna relativt ovanlig som orsak med undantag för det orala allergisyndromet.

Aftös stomatit (RAS) och orofacial granulomatos (OFG) har associerats med olika födoämnen (9). Beträffande RAS har nivåerna av antikroppar mot komjölkprotein visat sig vara signifikant högre i patienter i jämförelse med kontroller (10-12). RAS är dock förmodligen att betrakta som ett reaktionsmönster med flera möjliga etiologiska förklaringar, där födoämnen kan spela en roll hos en subpopulation av patienter. Framför allt unga patienter som livslångt har haft RAS och dessutom har gastrointestinala besvär bör utredas avseende födoämnesallergier (Fig. 3). Dessa patienter kan också lida av celiaki, som dock inte är en allergi utan en överkänslighet för gluten.

OFG är en oral sjukdom där de kliniska kännetecknen domineras av läppsvullnad, slemhinneflikar, kullerstensliknande slemhinneförändringar, angulär cheilit och vertikala fissurer i läpparna och sår i munslemhinnan (Fig. 4). Sjukdomen är associerad med Crohns sjukdom men kan också förekomma som enskild entitet. I brittiska studier har man funnit att OFG kan vara associerad med olika födoämnen (13, 14). Det är dock inte helt klarlagt om OFG orsakas av en allergisk reaktion eller om det är frågan om andra



Figur 3. Stora aftös stomatit-liknande lesioner hos patient med allergi mot komjölkspoteiner.



Figur 4. Orofacial granulomatosis med svullen underläpp och angulär cheilit.

typer av överkänslighetsreaktioner mot födoämnen. Förmodligen ska även OFG liksom RAS betraktas som ett reaktionsmönster som kan utlösas av flera olika etiologiska faktorer.

Fördröjda allergiska reaktioner i tandläkarpraxis

Dentala material kan orsaka kontaktallergiska reaktioner mot amalgam, guld, palladium och komposit, och mer sällan mot nickel från tandställningar. Slemhinneförändringar på munslemhinnan som ett resultat av sådana reaktioner är sällsynta, men de kan medföra diagnostiska problem. Det bör också framhållas att det finns ett samband mellan denna typ av förändringar i slemhinnan och mikroorganismer i den biofilm som är associerad med materialytor, vilket innebär att förändringarna i vissa fall kan försvinna efter enbart sköljning med klorhexidin (Fig. 5 a, b) (15, 16). Därför bör man överväga en sådan behandling innan man beslutar om utbyte av dentalt material. Det finns ingen anledning till biopsitagning, eftersom man sällan erhåller ytterligare värdefull diagnostisk information. Det kan också uppstå kontaktreaktioner mot olika smakämnen och färgämnen i tandkräm och mot propolis. Sådana reaktioner är dock så sällsynta att de inte vidare kommer att diskuteras i den här artikeln.



Figur 5. a) Mikrobiologiskt inducerad lichenoid reaktion, b) 3 veckor efter klorhexidinsköljning två gånger dagligen.

Amalgam

I denna årsbok beskrevs för mer än 20 år sedan reaktioner i munslimhinnan relaterade till silveramalgam (15). Även om dessa reaktioner ses relativt ofta hos remissinstanser är de i förhållande till antalet amalgamfyllningar i populationen relativt sällsynta. De förändringar som ger symptom, och då oftast i begränsad omfattning, kännetecknas kliniskt av att de är röda och vita, ibland med sårbildning (Fig. 6). Sveda och irritation uppstår särskilt vid oralt intag av exempelvis citrusfrukter och starkt kryddad föda. Dessa slimhinneförändringar påminner kliniskt om de som karaktäriserar oral lichen planus (OLP). Eftersom den histologiska bilden inte går att skilja från den vid OLP finns det ibland differentialdiagnostiska problem. De kontaktallergiska reaktionerna är dock begränsade till området för kontakten med amalgamfyllningen, medan OLP kännetecknas av en mer diffus spridning utanför kontaktytan (17). Detta innebär att kontaktlesioner primärt finns på tungans sidoränder och buckalslemhinnan och inte i gommen eller munbotten. Eftersom kontaktallergiska reaktioner i huden undersöks med hjälp av ett lapptest, i syfte att identifiera det orsakande allergenet, har detta test också använts för diagnostik av kontaktallergiska lesioner



Figur 6. Lichenoid kontaktlesion med samband med amalgamfyllningar.

i munslemhinnan. Värdet av sådana tester är dock tveksamt (18). Den vanligaste orsaken till slemhinneförändringar i kontakt med amalgam är att frigjort kvicksilver binder till slemhinnans egna proteiner, så att de upplevs som kroppsfrämmande. Man har med avancerad teknik kunnat hitta komponenter från amalgam i de makrofager som finns i den underliggande bindväven (19). Andra komponenter i amalgam kan i mycket sällsynta fall också orsaka en kontaktallergisk reaktion. Utbyte av amalgamfyllningar mot andra fyllningsmaterial resulterar i att 95 % av lesionerna försvinner (20), och därför bör inte lapptest ingå som standard i utredningen av dessa förändringar.

Guld och palladium

I en studie fann man positivt svar på lapptest (epikutantest) för dentala metaller hos 28 av 206 undersökta patienter, men bara i vissa av dessa fall fanns relevanta reaktioner i munslemhinnan (21). Detta understryker det tvivelaktiga värdet av epikutantest för diagnostik av kontaktallergiska reaktioner i munslemhinnan. Det finns dock en korrelation mellan kontaktallergi, som verifierats med lapptest, och närvaron av guldrestaureringar i munhålan (22), men kontaktallergiska reaktioner i munslemhinnan till följd av guldrestaureringar är extremt sällsynta. Den kliniska bilden skiljer sig inte från övriga kontaktallergiska reaktioner i munhålan, men reaktioner på bakterieplack bör, som nämnts ovan, alltid övervägas. Ibland klagar patienter över gingivala symtom efter insättning av nya restaurationer, vanligtvis nya kronor i framtandsregionen. I sådana fall är det i regel inte fråga om allergi utan anslutnings- eller adaptationsproblem. Om lapptest indikerar guldallergi bör framtida användning av guld i munhålan undvikas.

Komposit

Lichenoida kontaktreaktioner i förhållande till kompositfyllningar kan förekomma (23), men sådana lesioner kan framför allt

återspegla en interaktion med mikroorganismer på fyllningsytan. En *Candida*-infektion har konstaterats i 7 av 12 sådana fall. Detta fenomen har förmodligen en bakgrund i en porös ytstruktur. Dessa förändringar och symtom försvinner oftast efter klorhexidinsköjning. Recidivtendensen är hög, troligen på grund av rekolonisation av ytan. I sådana fall kan det vara nödvändigt att ersätta fyllningar med porslin, som har en mer inert yta.

Nickel

Ortodontisk apparatur kan innehålla nickel, som kan utlösa en kontaktallergisk reaktion i munslemhinnan (24). Det kliniska utseendet liknar andra kontaktallergiska reaktioner. I synnerhet ser man reaktioner mot nickel-titanlegeringar när nickelinnehållet är mer än 50 % (16). Extraorala lesioner kan också förekomma, dels som en generell reaktion med eksem, dels som effekter på huden i direkt kontakt med extraoral apparatur. Men det finns också rapporterat avsaknad av reaktioner i munslemhinnan trots att patienten varit positiv vid lapptest mot nickel (25). Det är intressant att konstatera att behandling med nickelhaltiga tandställningar i tidig ålder kan skydda mot nickelallergi senare i livet, såsom i samband med piercing (26, 27). Det finns således tydliga skillnader i patogenes mellan kontaktallergiska reaktioner i munslemhinnan och huden. Man anser att det behövs en högre allergenkonzentration för utveckling av en reaktion i munslemhinnan, och detta är förmodligen anledningen till att kontaktallergiska reaktioner i munhålan är så sällsynta som de är.

Sammanfattning

Allergiska reaktioner i tandläkarpraxis är relativt sällsynta. Det är ändå viktigt att tandläkaren kan bedöma vad som är en allergisk reaktion. De allergiska reaktionerna kan vara av den omedelbara typen (typ I), exempelvis med samband med latex, penicillin och

födoämnen, eller av fördröjd typ (typ IV), exempelvis med samband med amalgam, guld, palladium, komposit och nickel. Vanligvis är den kliniska bild som har beskrivits i det föregående tillräcklig för korrekt diagnos.

REFERENSER

1. Burton OT, Oettgen HC. Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases. *Immunol Rev* 2011;242:128-43.
2. Lopes RA, Benatti MC, Zollner RL. Occupational exposure of Brazilian neonatal intensive care workers to latex antigens. *Allergy* 2004;59:107-10.
3. Reunala T, Alenius H, Turjanmaa K et al. Latex allergy and skin. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:397-401.
4. Cullinan P, Brown R, Field A et al. Latex allergy. A position paper of the British Society of Allergy and Clinical Immunology. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1484-99.
5. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000;160:2819-22.
6. Park M, Markus P, Matesic D et al. Safety and effectiveness of a pre-operative allergy clinic in decreasing vancomycin use in patients with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:681-7.
7. Jost BC, Wedner HJ, Bloomberg GR. Elective penicillin skin testing in a pediatric outpatient setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:807-12.
8. Bengtsson U, Eriksson N. Förrädisk föda, 2 uppl. Södertälje: Astra-Zeneca. 2003.
9. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA et al. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991;20:473-5.
10. Besu I, Jankovic L, Magdu IU et al. Humoral immunity to cow's milk proteins and gliadin within the etiology of recurrent aphthous ulcers? *Oral Dis* 2009;15:560-4.

11. Besu I, Jankovic L, Konic-Ristic A et al. The role of specific cow's milk proteins in the etiology of recurrent aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med* 2013;42:82-8.
12. Calderon PE, Valenzuela FA, Carreno LE et al. A possible link between cow milk and recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:898-9.
13. Fitzpatrick L, Healy CM, McCartan BE et al. Patch testing for food-associated allergies in orofacial granulomatosis. *J Oral Pathol Med* 2011;40:10-3.
14. Campbell HE, Escudier MP, Patel P et al. Review article: cinnamon- and benzoate-free diet as a primary treatment for orofacial granulomatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:687-701.
15. Holmstrup P. Mundslimhindens reaktion på sølvamalgam. I: Hjørting-Hansen E (ed) *Odontologi 92*. København: Munksgaard Danmark 1992, p.137-54.
16. Jontell M, Dahlgren U. Allergiska reaktioner och andra biverkningar. *Tandläkartidningen* 2005;97:56-64.
17. Holmstrup P. Oral mucosa and skin reactions related to amalgam. *Adv Dent Res* 1992;6:120-4.
18. Skoglund A. Value of epicutaneous patch testing in patients with oral, mucosal lesions of lichenoid character. *Scand J Dent Res* 1994;102:216-22.
19. Bolewska J, Holmstrup P, Møller-Madsen B, Kenrad B, Danscher G. Amalgam associated mercury accumulations in normal oral mucosal lesions of lichen planus and contact lesions associated with amalgam. *J Oral Pathol Med* 1990;19:39-42.
20. Bratel J, Hakeberg M, Jontell M. Effect of replacement of dental amalgam on oral lichenoid reactions. *J Dent* 1996;24:41-45.
21. Raap U, Stiesch M, Reh H, Kapp A, Werfel T. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients. *Contact Dermatitis* 2009;60: 339-43.
22. Ahlgren C, Ahnlide I, Björkner B, Bruce M, Liedholm R, Möller H, Nilner K. Contact allergy to gold is correlated to dental gold. *Acta Derm Venereol* 2002;82:41-4.

23. Blomgren J, Axell T, Sandahl O, Jontell M. Adverse reactions in the oral mucosa associated with anterior composite restorations. *J Oral Pathol Med* 1996;25:311-3.
24. Rahilly G, Price N. Nickel allergy and orthodontics. *J Orthod* 2003;30:171-4.
25. Johansson K, Kerosuo H, Lammintausta K. Nickel sensitization in orthodontically treated and non-treated female adolescents. *Contact Dermatitis* 2011;64:132-7.
26. Fors R, Stenberg B, Stenlund H, Persson M. Nickel allergy in relation to piercing and orthodontic appliances – a population study. *Contact Dermatitis* 2012;67:342-50.
27. Van Hoogstraten WM, Andersen KE, von Blomberg BME, Boden D, Bruynzeel DP, Burrows D, Camarasa JG, Dooms-Goossens A, Kral G, Lahti A, Menne T, Rycroft RJG, Shaw S, Todd D, Vreeburg KJJ, Wilkinson JD, Scheper RJ. Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. *Clin Exp Immunol* 1991;85:441-5.