

Allergietesten: nieuwe mogelijkheden

Wat is allergie?

Diagnostiek

De diagnosestelling is gebaseerd op 3 zaken: anamnese en kliniek (*zeer belangrijk!*), huidtesten en de bepaling van allergeen-specifieke IgE antistoffen in serum. Ook provocatietesten (in ziekenhuismilieu) kunnen gebruikt worden om een definitieve diagnose te stellen. Deze labomailing beperkt zich tot informatie over de IgE-antistoffen.

IgE antistoffen

Testprocedure: extract of recombinant?

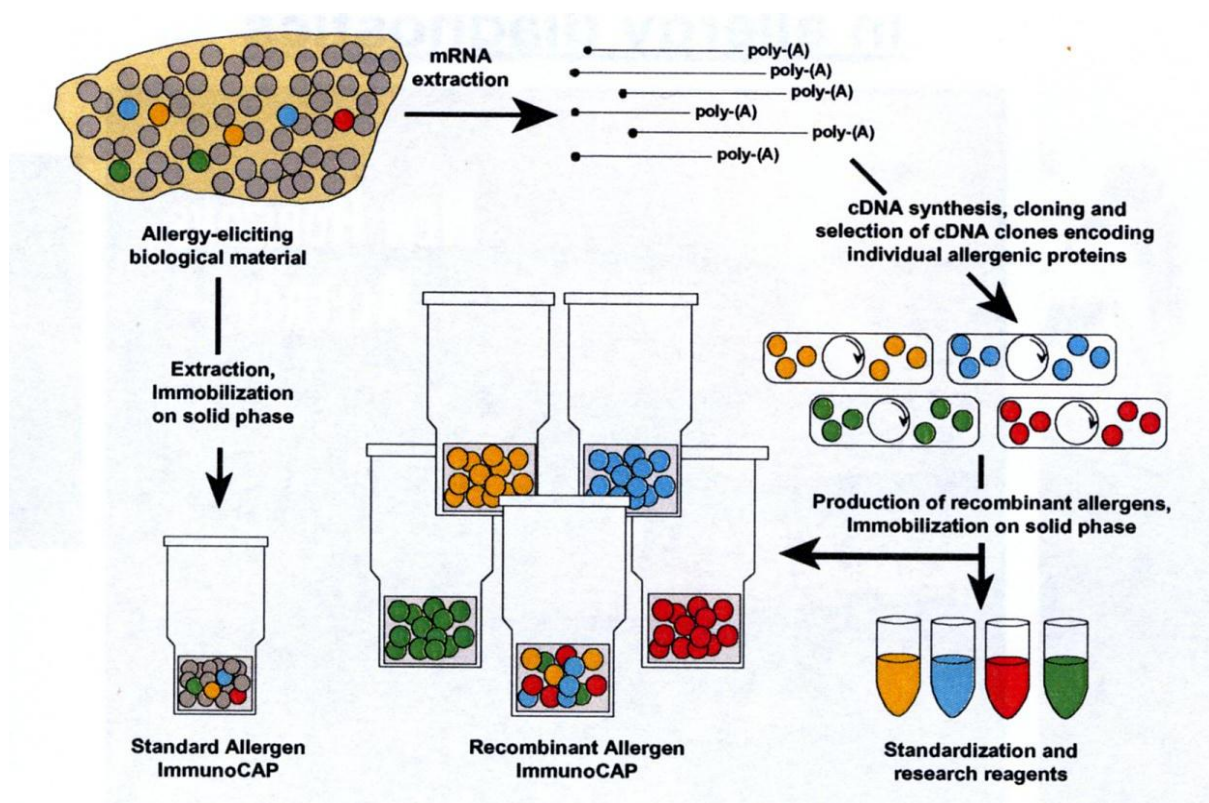
Allergietesten gebruiken doorgaans natuurlijke extracten van allergenen (vb. huisstofmijt d1, ruwe berk t3). Deze extracten bevatten zowel allergene als niet-allergene eiwitten. Bij de analyse in het laboratorium wordt het serum van de patiënt geïncubeerd met deze extracten om specifieke IgE antistoffen op te sporen.

Er kunnen zowel mengsels van extracten getest worden (gekenmerkt door de aanwezigheid van een x in de afkorting: vb. graspollenmengsel gx3, epithelen van dieren ex1,) als individuele extracten.

Deze extractie is moeilijk te standaardiseren. Bovendien kunnen koolhydraten aanwezig op eiwitten van plantaardige oorsprong aanleiding geven tot niet-specifieke IgE binding (cross-reactive carbohydrate determinants, CCD).

Men is er echter in geslaagd om deze extracten verder te analyseren en de individuele eiwitten die erin zitten en die verantwoordelijk zijn voor de sensitisatie te identificeren. Vervolgens is men deze eiwitten recombinant gaan synthetiseren om er daarna specifieke allergietesten voor te ontwikkelen (zie ook Figuur 1).

De waarde van deze recombinante allergenen zal verder in deze tekst naar voren komen.



Figuur 1: Opzuivering van allergeencomponenten

Interpretatie

Indien er specifieke IgE-antistoffen aangetoond worden spreken we ofwel van sensibilisatie (indien geen symptomen) of allergie (wel symptomen).

Verhoogde concentraties van een specifiek IgE geven een verhoogd risico weer op klinische symptomen. Echter, ook lage waarden (0.1-0.35 U/mL) kunnen reeds belangrijk zijn (vooral bij kinderen) en zijn vaak relevant in het geval van voedselallergie, medicamenteuze allergie en allergie aan giften (bij, wesp, ...).

Welke allergenen moet ik testen?

De beslissende stap in de diagnose van de specifieke IgE is nog steeds de anamnese van uw patiënt.

De allergenen om te testen zijn over het algemeen de stoffen waar de patiënt mee in contact komt. Nochtans zijn enkele allergenen meer gebruikelijk als verwekker van allergie dan anderen. Bovendien moet ook rekening gehouden worden met leeftijd, symptomen, hobby's en geografische spreiding.

Suggesties bij eczeem, wheezing, rhinitis en astma

Hieronder vindt u een selectie van allergenen die helpen om patiënten te identificeren wiens symptomen kunnen veroorzaakt worden door allergie. De allergenen werden geselecteerd in overeenstemming met de 'EAACI Pediatrics Section' aanbevelingen voor Europa.¹ Aan te passen aan de individuele patiënt.

Houd er rekening mee dat de Belgische nomenclatuur slechts terugbetaling biedt voor 6 allergenen per bloedafname. Eventuele supplementaire allergenen worden aan de patiënt aangerekend.

Tabel 1: Frequente allergenen in functie van kliniek

Eczeem	Wheezing / rhinitis bij kinderen	Astma / rhinitis bij volwassenen
Kat e1	Kat e1	Kat e1
Hond e5	Hond e5	Hond e5
Garnaal f24	Ruwe berk t3	Ruwe berk t3
Tarwe f4	Els t2	Els t2
Soja f14	Bijvoet w6	Bijvoet w6
Pinda f13	Pinda f13	Ambrosia w1
Hazelnoot f17	Timotheegras g6	Timotheegras g6
Huisstofmijt d1	Huisstofmijt d1	Huisstofmijt d1
Wit van ei f1	Wit van ei f1	Kakkerlak i6
Melk f2	Melk f2	Alternaria alternata m6

Specifieke suggesties

Kruisreactiviteit

- Heel wat verwante allergenen vertonen kruisreactie met elkaar. Het is daarom vaak voldoende om enkele representatieve vertegenwoordigers van een bepaalde klassen te testen. Vb. d1 of d2, ... Op het elektronische aanvraagformulier zijn de belangrijkste allergenen in het groen aangeduid.
- Huisstof (h1/h2) is over het algemeen weinig specifiek en wordt best, in functie van de anamnese, vervangen door de individuele allergenen waaruit de mix bestaat (eg. mijt, dierenepithelen, schimmels, grassen, onkruid, boompollen).

Moleculaire allergologie: component-gebaseerde diagnostiek

Algemeen

Wanneer een bepaald allergeen een positieve reactie vertoont, kan het nuttig zijn om de individuele componenten te gaan testen. Test deze in een tweede tijd, wanneer duidelijk is dat het natuurlijk extract een positieve reactie geeft.

Met het rationele gebruik van component allergenen kunt u:

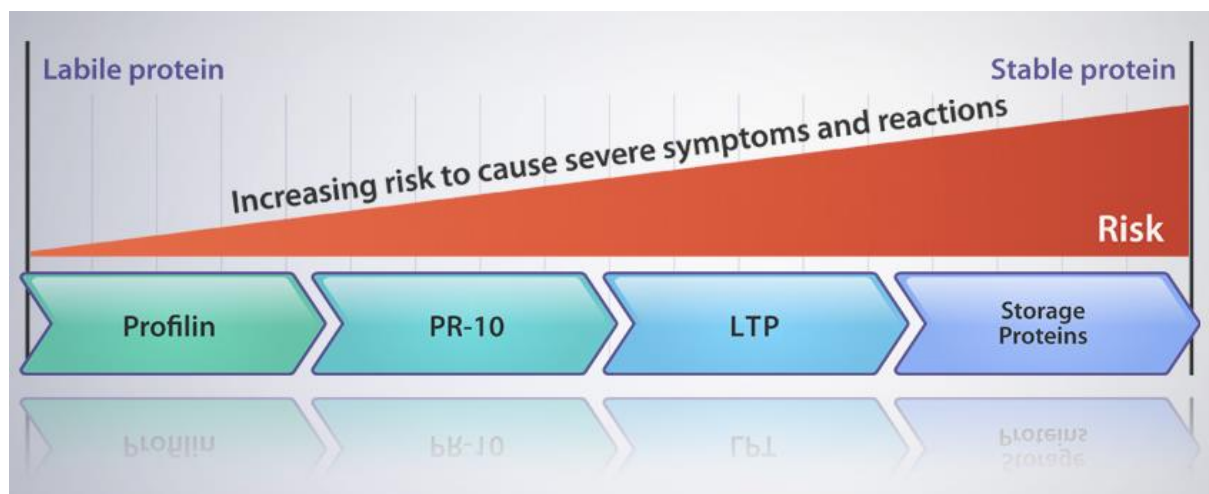
- Het belang van een specifieke immunotherapie beoordelen.
- Het mechanisme van kruisreacties begrijpen
- Het risico op zware allergische reacties beoordelen.

De allergeen componenten hebben een systematisch opgebouwde naam: vb. rBet v1:

- r = recombinant vs. n = natuurlijke origine
- Bet v = eerste 3 letters geslacht (*Betula*) en eerste letter soort (*verrucosa*)
- 1 = oplopende nummering van geïdentificeerd allergeen.

Families van allergene eiwitten

De verschillende eiwitcomponenten zijn verdeeld in verschillende families. Kennis van de familie waartoe een allergeen behoort geeft inzicht in de mogelijke kruisreacties en het risico op ernstige reacties. Naarmate het eiwit stabiel is en in grotere hoeveelheid aanwezig is, stijgt het risico.



Figuur 2: Risico op ernstige reacties naargelang de familie waartoe het allergeen behoort

Tabel 2: Overzicht van de belangrijke allergene families en hun klinische betekenis

ImmunoCAP® Allergene bestanddelen eiwitfamilies

Plantenrijk
<p>PR-10 eiwit, homoloog aan Bet v1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thermolabiel eiwit, gekookte voedingsmiddelen worden vaak verdragen • Vaak geassocieerd met lokale symptomen, zoals het oraal syndroom • Vaak geassocieerd met allergische reacties op fruit en groenten in Noord-Europa
<p>LTP (non-specific Lipid Transfer Protein, nsLTP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stabiel eiwit bij warmte en spijsvertering, lokt ook reacties uit op gekookte voedingsmiddelen • Vaak geassocieerd met systemische, zwaardere reacties • Vaak geassocieerd met allergische reacties op fruit en groenten in Zuid-Europa
<p>Profiline</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zelden geassocieerd met klinische tekens, maar kan bij een kleine minderheid patiënten evenwel zware reacties uitlokken
<p>Opslageiwit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eiwit dat aanwezig is in graan en de groei van nieuwe planten bevordert • Vaak stabiel en thermoresistent, lokt ook reacties uit op gekookte voedingsmiddelen • Vaak geassocieerd met systemische, zwaardere reacties
<p>CCD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Marker van gevoeligheid voor "cross-reactive carbohydrate determinants" (glycaandeterminanten) • Zelden geassocieerd met klinische tekens, maar kan bij een kleine minderheid patiënten evenwel zware reacties uitlokken
Dierenrijk
<p>Tropomyosine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eiwit dat een verbinding maakt met actine in de spiervezels • Marker van kruisreactiviteit tussen schaaldieren, mijtachtigen en andere ongewervelden
<p>Parvalbumine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Een van de voornaamste allergenen van vis • Marker van kruisreactiviteit tussen verschillende soorten vissen en kikvorsachtigen • Stabiel eiwit bij warmte en spijsvertering, lokt ook reacties uit op gekookte voedingsmiddelen
<p>Serumalbumine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veel voorkomend eiwit dat aanwezig is in verschillende biologische vloeistoffen zoals koemelk, rundvlees, eieren en kip • Kruisreacties tussen albumines van verschillende diersoorten zijn goed beschreven, in het bijzonder tussen honden en katten en tussen katten en varkens
<p>Lipocaline</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stabiel eiwit • Allergenisch component met weinig kruisreacties tussen de verschillende soorten.

Het specifieke allergie-aanvraagformulier binnen Lab Online linkt u via de labogids onmiddellijk door naar de interpretatie en betekenis van deze componenten.

Specifieke allergenen

Berkenpollen (*Betula verrucosa*)

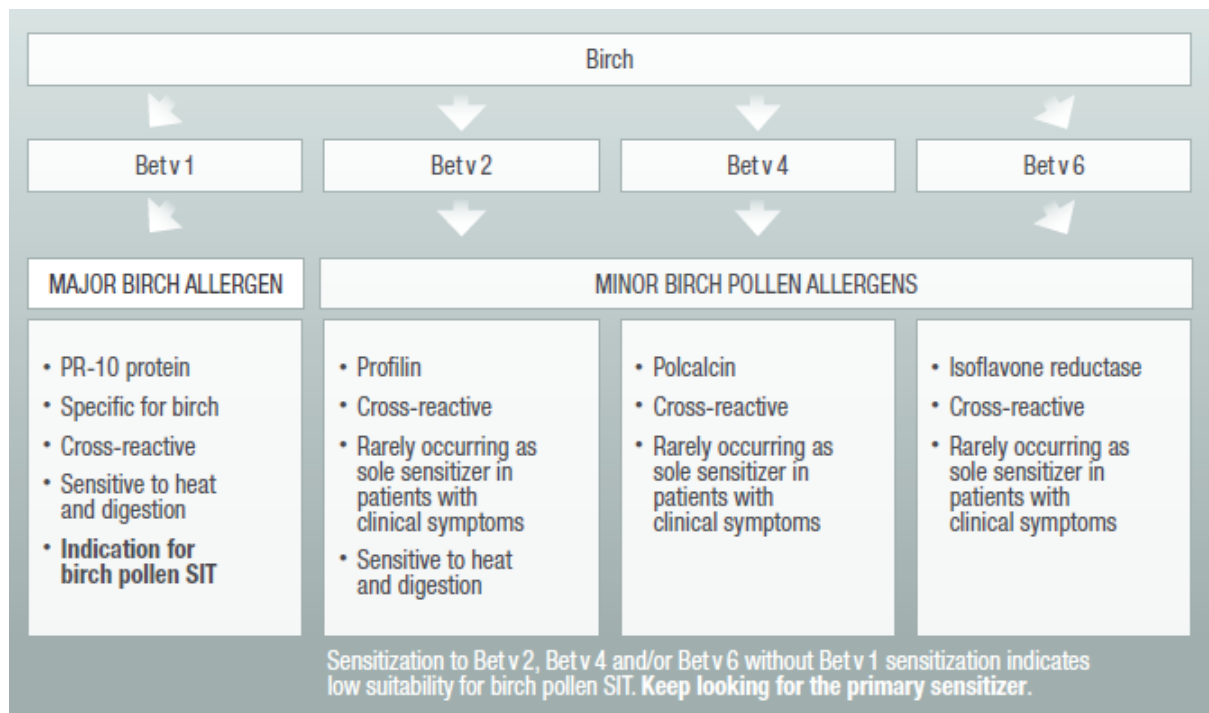
De berk (*Betula* species) is endemisch in het noordelijk halfrond. Ze zijn potente pollenproducenten met een productie van tot 100 miljoen pollen per boom per jaar.

Vele berkenpollenallergische patiënten zijn gesensitiseerd aan meerdere pollen: ofwel door primaire sensitisatie of door allergen kruisreactiviteit. Vele van deze patiënten hebben bovendien een concomitante pollen-gerelateerde voedselallergie.

Berkenpollencomponenten helpen om 'echte' berkenpollenallergie te identificeren (Bet v1), kruisreactiviteit te verklaren (Bet v2/4/6) en berkenpollen-gerelateerde voedselallergie te verklaren (Bet v1/6).

Enkel patiënten gesensitiseerd voor Bet v1 zullen geholpen worden met desensitisietherapie.

Door sensitisatie aan Bet v1, een PR10 eiwit, kunnen patiënten ook reageren op fruit, noten en groenten (appel, peer, hazelnoot). In de meeste gevallen zijn voedsel gerelateerde symptomen beperkt tot een oraal allergiesyndroom en wordt het voedsel wel getolereerd wanneer gekookt.



Birch pollen components for a complete patient management

ImmunoCAP®
COMPLETE
ALLERGENS

ImmunoCAP®
ALLERGEN
COMPONENTS

Betula verrucosa	t3, Birch.
Bet v 1	t 215, PR-10 protein (Pathogenesis-Related group 10). Specific for birch. Patients sensitized to Bet v 1 may also react to other PR-10 proteins, see table below. Up to 95 % of birch pollen allergic patients have IgE antibodies to Bet v 1.
Bet v 2	t 216, Profilin. A cross-reactive component. Profilins are found in pollens, plant foods and latex and share high degree of similarity across species. 15–30 % of pollen-allergic patients are sensitized to Bet v 2.
Bet v 4	t 220, Polcalcin. A cross-reactive component. Polcalcins are found in grass, tree and weed pollens and share high degree of similarity across species. About 10 % of pollen sensitized individuals have IgE antibodies to Bet v 4.
Bet v 6	t 225, Isoflavone reductase. A cross-reactive component. Isoflavone reductases are found in common birch pollen related foods. Minor birch pollen allergen.

Examples of allergens containing Bet v 1-like (PR-10) proteins

Trees	Fruits	Nuts & Legumes	Vegetables
Birch	Apple	Hazelnut	Carrot
Alder	Pear	Walnut	Celery
Beech	Peach	Almond	Parsley
Chestnut	Cherry	Peanut	Asparagus
Hazel	Kiwi	Soy bean	Potato
Hornbeam	Apricot	Kidney bean	
Oak	Strawberry	Pea	

Most PR-10 proteins are digestive and heat labile proteins, primarily localized to the pulp of the fruit.

Olijfboom (*Olea europaea*)

Olijfpollenallergie is een van de belangrijkste oorzaken van seizoensallergie in het Middellandse Zeegebied.

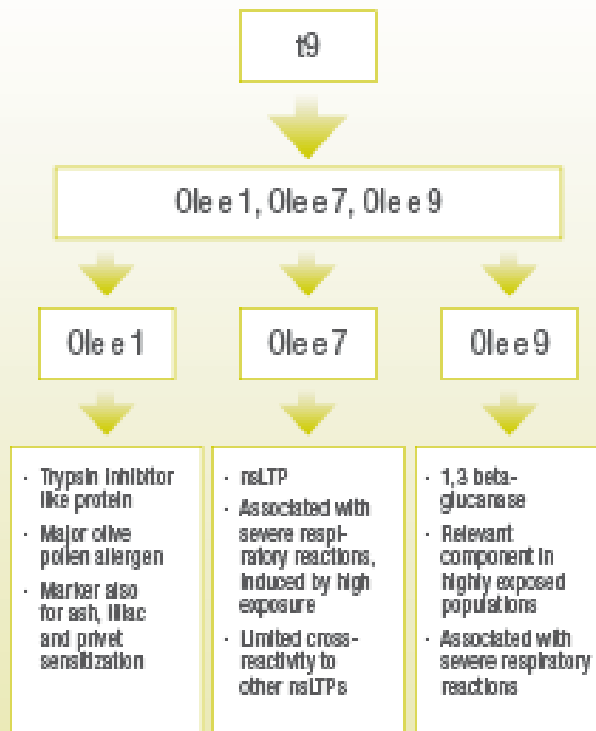
De meeste patiënten met olijfpollenallergie zijn gesensitiseerd aan verschillende boom, kruid of gras allergenen. Bovendien kan een olijfpollenallergie het gevolg zijn van kruisreactie i.p.v. echte olijfpollen sensitisatie.

70% van de patiënten met sensitisatie aan olijfpollen hebben antistoffen tegen Ole e1. Sensitisatie aan kruisreagerende eiwitten zoals profiline, polcalcine en CCD is meestal minder frequent (<20%).

Ole e1 is ook een merker voor allergie aan pollen van de es, sering en liguster aangezien ze botanisch sterk gerelateerd zijn. Aangezien het espollenseizoen overlapt met dat van de berk kan door het testen van Ole e1 (Es) en Bet v 1 (belangrijkste berkenpollenallergeen) de echte oorzaak van de reactie achterhaald worden.

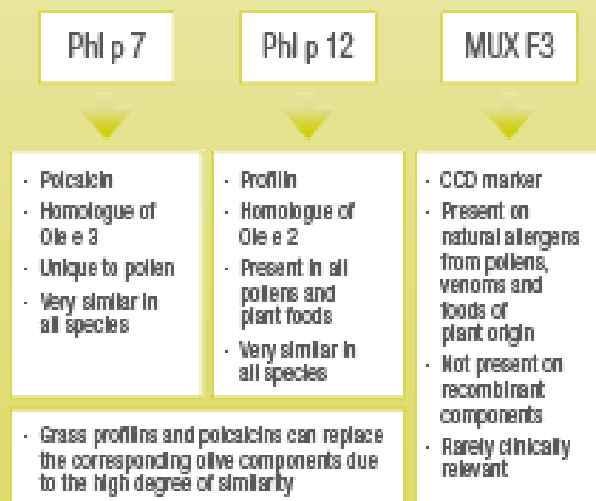
ImmunoCAP COMPLETE EXTRACTS

ImmunoCAP COMPONENTS



MARKERS FOR CROSS-REACTIVITY

ImmunoCAP COMPONENTS



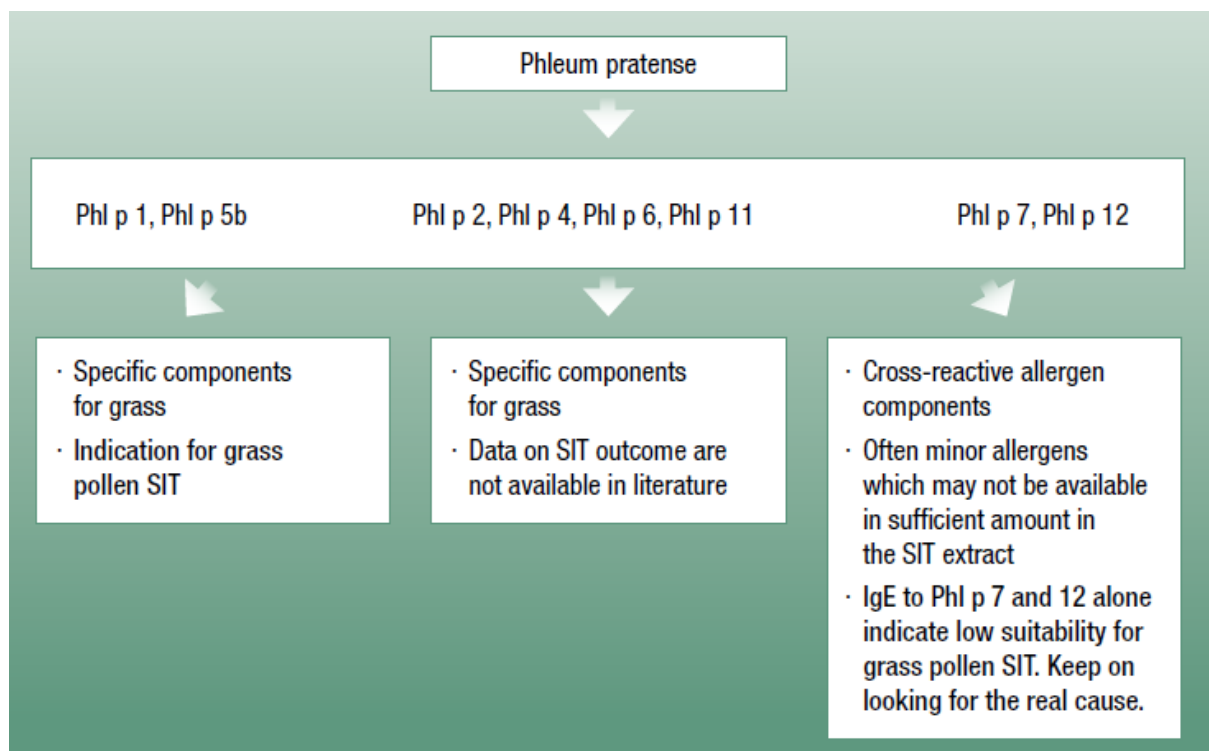
Grassen

Graspollenallergie is wijdverspreid en de meeste graspollen allergische patiënten zijn ook gesensitiseerd aan verschillende andere soorten pollen. Componenten helpen het onderscheid te maken tussen graspollensensitisatie en kruisreactie op voedsel, (on)kruid- of boompollen.

Timotheegras (*Phleum pratense*, g6) wordt gebruikt als indicator voor graspollenallergie.

- Phl p1, p2, p4, p5, p6 en p11 zijn graspollen-specifieke merkers. Aangezien p1 en p5 de dominante allergenen zijn, worden doorgaans enkel deze getest. Meer dan 90% van de patiënten heeft antistoffen tegen (een van) deze 2 componenten.
- Phl p7 (polcalcine) en Phl p12 (profiline) zijn merkers voor kruisreactiviteit.

Een accurate diagnose op het moleculaire niveau verhoogt de kans op een succesvolle desensibilisatie. Patiënten gesensitiseerd voor graspollenspecifieke componenten hebben een betere succesratio dan patiënten enkel gesensitiseerd voor kruisreactieve componenten.



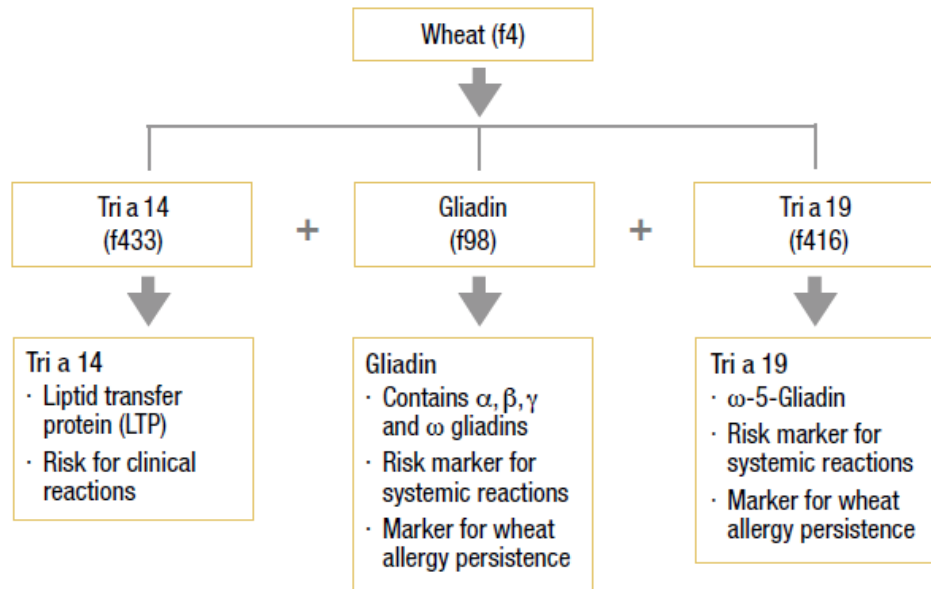
Tarwe (*Triticum aestivum*)

- Tarwe is een gras en is een van de meest voorkomende bronnen van voedselallergie, zowel bij kinderen als volwassenen.

- Onmiddellijke allergie wordt voornamelijk bij kinderen gezien en groeit er doorgaans uit tegen schoolgaande leeftijd. Een minderheid behoudt de allergie echter en deze kan ernstige reacties geven.
- Bij tieners en volwassenen kan de combinatie van tarwe, gevolgd door inspanning of andere stresserende situaties aanleiding geven tot anafylaxie. (WDEIA, wheat dependent exercise induced anaphylaxis.)
- Componenten verhogen de diagnostiek van tarwe-gerelateerde allergieën:
 - Tr a 14, LTP
 - Gliadine (α, β, γ en ω gliadines)
 - Tri a 19, ω -gliadine
- Sensitisatie aan eender welke component is gerelateerd aan allergische reacties op tarwe.
- Sensitisatie aan Tri a 19 en gliadine zijn merkers voor ernstige reacties.
- Persistierende IgE levels tegen gliadine en Tri a 19 zijn geassocieerd met een tragere tolerantie-ontwikkeling.
- WDEIA wordt uitgelokt door inspanning of andere cofactoren zoals NSAIDs, alcohol of stress na tarwe inname. Deze patiënten hebben doorgaans geen historiek van onmiddellijke tarwe allergie en zijn meestal ook negatief in extract gebaseerde tarwe tests. Een meerderheid is echter gesensitiseerd aan Tri a 19 en/of gliadine.
 - Een positieve test voor Tri a 19 en/of gliadine ondersteunt de diagnose van WDEIA.
 - Sensitisatie aan LTP (Tri a 14) kan geassocieerd zijn met een risico voor anafylaxie
- Naast IgE gemedieerde allergie aan tarwe zijn er nog andere hypersensitiviteitsreacties zoals coeliakie en irritable bowel syndroom.
- Er zijn meerdere allergenen componenten in tarwe en de meeste personen zijn aan meerdere gesensitiseerd.
- Sommige kinderen met allergie aan grassen kunnen verkeerd gediagnosticeerd worden als zijnde allergisch aan tarwe en op een tarwe-vrij dieet gezet ten gevolge van een kruisreactie tussen tarwe en grascomponenten zoals proline of CCD.
 - De grasafhankelijke reactie kan uitgesloten worden door gebruik te maken van Tri a 14 (LTP) wat specifiek is voor tarwe en niet kruisreageert met grascomponenten
- Sommige patiënten met tarwe-allergie kunnen ook reageren op rogge en gerst door kruisreactie tussen gluten-eiwitten.
- Aangezien tarwe ook voorkomt in verwerkte voedingsmiddelen zoals bier, kan dit ook symptomen veroorzaken bij gesensitiseerde patiënten.

ImmunoCAP®
COMPLETE
ALLERGEN →

ImmunoCAP®
ALLERGEN
COMPONENTS →



Gliadin gives high sensitivity for detecting wheat food allergy while Tri a 19 provides higher specificity.