

IgE - antikroppar mot allergena komponenter



SÄCHSSKA BARNSJUKHUSET, SÖDERSJUKHUSET



Innehållet i detta häfte baserar sig på författarnas egna kliniska erfarenheter samt på den knapphändiga kliniska forskning som finns inom området.

Ulf Bengtsson*, Artemis Liaskas, Gunnar Lilja, Caroline Nilsson,
Magnus Wickman och Eva Östblom.



SÖDERSJUKHUSET

SJUKHUSBACKEN 10, 118 83 STOCKHOLM, TEL 08-616 10 00
SL BUSS 3, 4, 164, PENDELTÅG STOCKHOLM SÖDRA
WWW.SODERSJUKHUSET.SE

Kvantitativt IgE och komponentanalyser vid diagnostik av födoämnesallergi – användningsområden och tolkning – hur arbetar vi på Sachsska Barnsjukhuset

Diagnostik av födoämnesallergi har hittills baserats på sjukhistoria, resultat av pricktest eller förekomst av allergenspecifika IgE-antikroppar i serum, elimination och provokation. Kvantitativt allergenspecifikt IgE innebar ytterligare en förbättring. Nu är det dessutom möjligt att analysera IgE-antikroppar mot enskilda allergena komponenter från olika allergen, inte minst födoämnesallergen.

Vid utredning av allergi mot animala allergen såsom mjölk, ägg och fisk gäller att ju högre IgE nivåer, desto större är sannolikheten att patienten upplever symtom mot allergenet. För jordnöt, soja och vete, som samtliga kommer från växtriket, ses inte samma tydliga samband. Detta beror på att allergenen från jordnöt, soja och vete innehåller proteinkomponenter som höggradigt korsreagerar med artspecifika pollenallergen. Ett av proteinerna i hasselnöt är strukturmässigt så likt huvudallergenet i björkpollen att varken laborietest eller den som är allergisk kan skilja dem åt. Det är därför individer som är björkpollenallergiska kan få klåda i munnen av hasselnöt och mandel, men också kan reagera med samma symtom om de äter jordnöt eller soja.

Björkpollenallergiska individer som reagerar mot hasselnöt, jordnöt eller soja på grund av korsreaktion med björk löper inte någon större risk att få svåra symtom vid intag av dessa födoämnesallergen. Detta till skillnad från symtom bland dem som är primärt sensibiliserade mot soja, hasselnöt och jordnöt ("äkta jordnöts-, hasselnöts- eller sojaallergi"). Anledningen till att björkallergiska individer med korsreaktion mot jordnöt, hasselnöt eller soja inte reagerar med allvarliga symtom beror på att de björkhomologa allergenen är förhållandevis instabila. De denatureras av magsaftens enzymer och förekommer dessutom i mycket små mängder i exempelvis jordnöt eller hasselnöt. Den förhållandevis lilla dosen björkhomologt allergen bryts således snabbt ned i magsäcken. Förutsättningen är dock att intaget av allergenet i fråga inte varit extremt stort. *OBS - Detta gäller endast under förutsättning att patienten i fråga har en björkrelaterad nöt-, jordnöts- eller sojaallergi och inte en "äkta" allergi.* Blandformer förekommer dessvärre.

Det vi har sammanfattat i detta dokument har gjorts på önskemål av våra kollegor i barnöppenvården. Syftet är att den behandlande läkaren ska få kunskap kring komponentanalys med möjlighet att bättre förstå varför olika allergen korsreagerar och när detta har klinisk betydelse.

Sedan 2007 har vi på Sachsska Barnsjukhuset arbetat med komponentanalys vid allergidiagnostik av våra patienter, vilket avsevärt har förenklat handläggning, förbättrat våra möjligheter till saklig information till patienten, samt minskat behovet av förskrivning av adrenalin i autoinjektor. För oss är det viktigt att kunna förklara för patienten att exponering för ett allergen förvisso kan upplevas som obehaglig, men att en sådan exponering inte är att betrakta som farlig.

DIAGNOSTIK AV ENSKILDA FÖDOÄMNESALLERGEN

Jordnöt

Allergenkomponenter

- Ara h 1 - lagringsprotein (7S globulin)
- Ara h 2 - lagringsprotein (2S albumin)
- Ara h 3 - lagringsprotein (11 S globulin)
- Ara h 8 - Bet v 1 (björk) homolog
- Ara h 9 - lipid transfer protein (LTP)

Vid utredning av jordnötsallergi räcker det oftast att analysera IgE mot Ara h 2 ("äkt") och Ara h 8 (Betv1-homolog). Vid IgE-sensibilisering mot Ara h 2 är ofta Ara h 1 eller Ara h 3 positiva.

Om det finns IgE-antikroppar i serum mot Ara h 2 och/eller Ara h 1/Ara h 3, så rapporterar mer än 95 % av dessa patienter symtom vid intag av jordnöt. Om det föreligger IgE bara mot Ara h 2 och inte mot Ara h 1, 3, eller 8 så rapporterar 87 % av dessa patienter symtom. Om det bara finns IgE mot Ara h 8 och ej mot Ara h 1, 2, 3 är det endast 18 % av barnen/ungdomarna som rapporterar allergiska symtom enligt data från BAMSE-undersökningen.

Eftersom över 95 % av patienter med IgE-antikroppar mot Ara h 2 i kombination med Ara h 1 eller Ara h 3 får symtom av jordnöt är det tveksamt om dessa barn verkligen ska behöva genomgå provokation mot jordnöt. Detta gäller i synnerhet om IgE-nivåerna för Ara h 2 är kraftigt förhöjda. Endast i fall där det är viktigt att ta reda på svårighetsgraden vid reaktion på jordnöt kan provokation övervägas.

Om det endast finns IgE-antikroppar mot Ara h 8 så rapporteras betydligt lindrigare symtom. Mer allvarliga symtom kan dock inte helt uteslutas vid sensibilisering mot Ara h 8 då det är oklart hur pass stabil denna komponent egentligen är mot enzym i magsäcken, dvs hur mycket av allergenet som passerar utan påverkan via magsäcken.

Vid klåda och svullnadskänsla i mun och svalg (som vid reaktion mot äpple hos den som är björkpollenallergisk), kan sensibilisering mot Ara h 2 trots allt inte uteslutas. Testa därför inte bara för Ara h 8 utan även Ara h 2.

Barn/ungdomar som är sensibiliserade och har en klinisk allergi mot jordnöt, men som äter andra nötter/mandel bör kunna fortsätta att äta dessa. Det finns inga vetenskapliga belägg för att det är bra att låta bli trädnötter.

Sammanfattning: Testa framför allt för sensibilisering mot Ara h 2 och Ara h 8. Ara h 9 (LTP), Ara h 1 och Ara h 3 kan övervägas i vissa fall. Analysera alltid för samtidig sensibilisering för björkpollen.

Hasselnöt

Allergenkomponenter

- Cor a 1 - Bet v 1 (björk) homolog
- Cor a 8 - lipid transfer protein (LTP)

Det räcker långt med att analysera Cor a 8 (LTP) och Cor a 1 (Bet v 1 homolog). Ibland blir summan av dessa två komponenter lägre än för helallergen i hasselnöt. I dessa fall har patienten sannolikt IgE antikroppar mot andra proteinkomponenter än Cor a 1 och Cor a 8 i hasselnöt och som vi i dagsläget inte kan analysera.

Testa alltid för björk vid utredning av allergi mot hasselnöt för att kunna relatera till eventuell sensibilisering mot Cor a 1 och Cor a 8. Ett högt Cor a 1 förklaras oftast av en ännu högre IgE-nivå mot björkpollen.

Sammanfattning: Testa för Cor a 1 och Cor a 8. Analys av IgE mot komponenter hos andra nötter finns inte idag. Analysera alltid för samtidig sensibilisering för björkpollen

Andra trädnötter

Om en individ har kliniska symtom och antikroppar endast mot trädnötter finns det ingen anledning att avråda från jordnöt om barnet tidigare har ätit jordnöt och tål detta.

Om ett barn har reagerat på en sorts trädnöt, men tål andra trädnötter, bör barnet fortsättningsvis få äta dessa nötter. Är oron stor inom familjen vad gäller mer generell nötallergi kan man analysera förekomst av art-specifikt IgE mot samtliga nötter. I vissa fall behöver man ta ställning till om en provokation behövs för att klargöra vilka nötter barnet kan äta. Vid höga IgE nivåer mot en allergiframkallande nöt ses som regel låga nivåer av IgE mot andra nötter utan att detta behöver ha någon klinisk relevans.

Om allergi/sensibilisering mot pistage föreligger så bör även IgE mot cashew alltid analyseras och vice versa. Om sensibilisering mot valnöt föreligger så rekommenderas analys av sensibilisering mot pekannöt och vice versa.

Vete

Allergenkomponent

Ω -5 gliadin

Klinisk allergi mot vete är ovanlig, men ej symtomgivande sensibilisering är desto vanligare. Ω -5 gliadin är en bra markör för klinisk veteallergi, men långt ifrån heltäckande. Det finns en god samstämmighet mellan IgE mot vete-komponenten ω -5 gliadin och sannolikheten att reagera med allergiska symtom på vete. Testa för ω -5 gliadin om reaktion på ett födoämne där vete har intagits under några timmar innan reaktion, men där IgE för veteallergen är negativ. Tänk även på ansträngningsutlöst anafylaxi och ω -5 gliadin som utlösande agens.

Sammanfattning:

Analys av IgE- antikroppar mot ω -5 gliadin kan möjligen vara bättre att analysera än analys av sensibilisering mot hel-allergen vid misstanke på allergi mot vete. Kunskapen är dock här begränsad.

Soja

Allergenkomponent

Gly m 4 - Bet v 1 (björk) homolog

Av de patienter som har IgE-antikroppar mot jordnöt har flertalet även IgE-antikroppar mot sojaprotein. I dessa fall är sensibiliseringen mot soja att betrakta som en laboratoriemässig

korsreaktivitet då de allra flesta av dessa (95 %) tål att äta soja. Soja i kosten ska inte elimineras annat än vid klinisk sojaallergi.

Vid misstänkt allergisk reaktion på soja, där IgE mot soja är $<0,35$ kU/L, kan sojakomponenten Gly m 4 analyseras. Gly m 4 är en björkhomolog (Bet v 1). Vid IgE-analys av soja förekommer det ytterst lite av Gly m 4 i testet. IgE mot soja kan därför bli negativt även om det finns rikligt med IgE antikroppar mot Gly m 4.

Svårare reaktioner på soja som kan härledas till Gly m 4 har setts framförallt under björkens pollenperiod hos björkpollenssensibiliserade löpare och som efter fysisk ansträngning druckit sojadryck innehållande rikligt med sojaprotein. Några har till och med fått anafylaxi. Detta talar för att Bet v 1 homologen Gly m 4 sannolikt till en viss del är värme- och enzymstabil. Om en reaktion uppstår är det sannolikt en dosfråga. Samma resonemang skulle kunna gälla för Ara h 8 och Cor a 1 bland björkpollenssensibiliserade individer framför allt under björkpollensäsongen.

Sammanfattning: Analysera soja IgE bara vid misstänkt sojaallergi – inte annars. Om IgE mot sojaallergen är $< 0,35$ kU/L men där det fortfarande är stark misstanke om att soja är involverat i reaktionen så bör individen testas för IgE antikroppar mot Gly m 4 (Bet v 1 homolog) och samtidigt IgE mot björkpollen.

Ägg

Allergenkomponenter

Gal d 1 - ovomucoid

Gal d 2 - ovalbumin

Gal d 3 - conalbumin

Gal d 4 - lysozyme

En nyligen publicerad studie från Japan med ett selekterat patientmaterial visar att om individen har under 1.2 kU/l för ovomucoid (Gal d 1), är sannolikheten 95% eller mer att barnet tål ägg i tillagad (upphettad) form. Om dessa data är överförbara på svenska förhållanden är oklart. I en situation där provokation kan komma på tal, kan det emellertid vara av värde att kontrollera IgE nivåerna för ovomucoid. I de fall då äggsensibilisering kan hänföras till Gal d 2 (ovalbumin) kan ofta ägg tolereras i tillagad (upphettad) form.

Sammanfattning: Överväg analys av IgE-antikroppar mot ovomucoid, framför allt vid ganska låga IgE-nivåer mot ägg och när provokation ska övervägas i hemmet eller på kliniken.

Frukt

Persikoallergenkomponenter

Pru p 1 - Bet v 1 homolog

Pru p 3 - LTP

Pru p 4 - profilin

I medelhavsområdet är sensibilisering mot Pru p 3 (Lipid transfer protein=LTP) vanligt bland personer som är fruktallergiska och som kan reagera med anafylaxi mot frukt, framförallt persika. Bland björkpollenallergiska patienter är det vanligt med symtom från mun och svalg från kärn- och stenfrukter. Dessa reaktioner orsakas i huvudsak av komponenter besläktade

med Bet v 1, sk PR- (pollen related) -10 proteiner, t ex Mal d 1 i äpple och Pru p 1 i persika. Dessa är värme- och enzyminstabila, dvs de tål inte upphettning och denatureras av magsyran. Om däremot mer generella symtom uppstår eller om patienten även reagerar på frukten i beredd form, kan man misstänka Pru p 3 som är ett LTP-allergen. Om Pru p 3 analyseras rekommenderas att alltid samtidigt bestämma mängden Pru p 1. Om Pru p 3 är negativt men Pru p 1 är positivt kan upplevelsen av exempelvis andningssvårigheter vid intag av frukter sannolikt förklaras av en mindre svullnad i svalget som är obehaglig, men inte farlig.

Andra synpunkter på diagnostik av födoämnesallergi

Provokation av jordnöt eller trädnöt – vad ska framgå av remissen?

1. Ange vilket allergen det är fråga om som ska bedömas för en eventuell provokation och på vilket sätt och hur snabbt patienten tidigare har reagerat på allergenet. Likaså är det viktigt att ange om patienten aldrig har smakat, eller om han/hon tidigare har ätit födoämnet i fråga men inte reagerat, och hur lång tid som har förflutit sedan patienten senast åt av det nämnda allergenet.
2. Ange all symtomgivande allergi och alla allergisjukdomar.
3. Det är viktigt att veta om patienten är björkpollenallergisk, såväl sensibiliseringsmässigt som kliniskt. Ange sensibiliseringsnivå.
4. Vid remiss ska det föreligga en aktuell IgE-analys mot det allergen som provokation önskas mot, samt analys av allergena komponenter om möjligt. Dessa analyser ska inte vara äldre än några månader.
5. Föreslå om provokationen skall ske öppet eller blindat. En blindad provokation är framförallt till för de barn och ungdomar som är mycket rädda för att reagera eller för de med ovanliga och/eller svårtolkade symtom.

Övrigt

Serologiska korsreaktioner är vanliga mellan mellan nötter, jordnötter och sesam.

Laboriemässigt korsreagerar:

Ara h 2 möjligen med mandel och paranöt.

Ara h 3 med Cor a 9, svag korsreaktivitet (Cor a 9 är en hasselnötskomponent som ännu inte är kommersiellt tillgänglig).

Trädnötter och sesam korsreagerar sinsemellan via ett flertal komponenter (bla. 2S albumin, oleosin, LTP, och profilin).

Sannolikt finns det fler möjligheter till laboriemässiga korsreaktioner, men den kliniska betydelsen av dessa samband har vi mycket lite kunskap om.

Testa inte med jordnöt, hasselnöt, soja eller vete i pricktestpanelen som screening. Det ställer bara till problem pga korsreaktivitet mellan allergena komponenter i pollen och i olika födoämnen. Testa endast för det/de födoämnesallergen som anamnestiskt misstänks.

Om ett barn äter vissa nötter, men reagerar på någon annan nöt kan det vara av värde att analysera för samtliga nötter, dvs mandel, hasselnöt, pekannöt, pistage, paranöt, valnöt och

cashew. Annars kan man hamna i en svår situation vad gäller informationen till patienterna. Det blir då lätt att man "förbjuder" alla nötter.

Be om exakta svar på IgE, dvs be Laboratoriet att specificera om > 100 kU/L och ned till 0,10 kU/L.

Vid analys av IgE mot hasselnöt och jordnöt skall även IgE mot björkpollen analyseras. Om kvoten mellan specifikt IgE för jordnöt och björkpollen är > 1 , dvs högre IgE mot jordnöt än mot björkpollen, skall man misstänka "äkta" jordnötsallergi. Om kvoten är < 1 , skall man misstänka att jordnötssensibiliseringen sannolikt är orsakad av en korsreaktion med björkpollen, i huvudsak via sensibilisering mot Ara h 8 (Bet v 1-homolog).

Om kvoten IgE hasselnöt/IgE björkpollen är > 1 , skall man misstänka "äkta" nötallergi, samt om kvoten IgE hasselnöt/IgE björkpollen är < 1 , skall man misstänka att sensibiliseringen mot hasselnöt sannolikt är orsakad i huvudsak via sensibilisering mot Cor a 1 (Bet v 1-homolog).

Om en misstänkt allergiframkallande nöt har ett IgE värde på ca 20 - >100 kU/L och IgE för andra nötter är minst 10 ggr lägre, så är de senare värdena sannolikt orsakade av korsreaktioner mellan olika nötkomponenter. Vi vet mycket lite om vad detta har för klinisk relevans.

IgE-nivåerna mot pistage- och cashewnöt korrelerar med varandra, dvs IgE ligger ofta på samma nivå. Om sensibilisering och klinisk reaktion föreligger mot en av dessa båda nötter bör man vara försiktig med den andra nöten tills man vet mer om sambandet (kliniskt och serologiskt) mellan de båda trädnötterna.

Om ett litet barn har reagerat kliniskt på cashew, be alltid att få exakta nivåer av specifikt IgE ner till $<0,10$ kU/L då det erfarenhetsmässigt har visat sig att IgE för cashew ofta ligger lågt, till och med under 0,35 kU/L. Detta till trots för uttalade allergiska symtom eller t o m anafylaxi.

När barn inte längre exponeras för jordnöt/trädnötter sjunker IgE nivåerna, ibland med 50 % eller mer. Värdet under 0,35 kU/L kan ses vid uppföljande kontroll om barnet inte har varit exponerat under en tid. Dessa barn ska inte provoceras förrän tidigast 5 år efter senaste exponeringen (ej vetenskapligt belagt).

En födoämnesreaktion kan inträffa oavsett testresultat även om risken för en reaktion har samband med IgE-nivån. Beakta alltid tidigare reaktion inför en eventuell provokation.

Kokos, solrosfrön, pinjenötter, sesam är inte släkt med trädnötter och går för de flesta att äta trots samtidig nötallergi. Undantag finns dock då vissa komponenter förekommer samtidigt. Sesam innehåller oleosin som också förekommer i nötter. Dessa går att testa för vid misstänkt allergi. Samtliga korsreagerar mer eller mindre med nötter laboriemässigt. Sesamallergi verkar bli allt vanligare.

Barn verkar ganska ofta tåla mandel vid jordnöts- och annan trädnötsallergi och många kan äta mandelmassa.

Det finns lite kunskaper om makadamianötter, men de betraktas som andra nötter och går att testa för.

Allergidiagnostik i samband med ansträngningsutlöst eller idiopatisk anafylaxi

Vid anafylaxi med eller utan ansträngning där orsaken är okänd bör en analys göras av komponenter för vete och soja även om IgE-nivåerna för helallergen (vete eller soja) är under 0,35 kU/l. Undersök även möjligheten av en bakomliggande selleriallergi:

Analys av IgE-antikroppar mot

1. ω -5 gliadin (vetekomponent) framförallt om spec IgE för vete är <0,35 kU/L och vete inte kan uteslutas som allergiframkallande agens
2. Gly m 4 (sojakomponent), även om spec IgE för soja är <0,35 kU/l, analysera samtidigt även IgE-antikroppar mot björkpollen.
3. Selleri, analysera även IgE-antikroppar mot gråbopollen.

* doc Ulf Bengtsson är allergikonsult vid Södersjukhuset

Kontaktperson: magnus.wickman@ki.se

