

Extreem verhoogde IgE-concentraties bij kinderen, wat draagt het bij aan het diagnosticeren van allergische ziekten?

Extremely elevated IgE-concentrations in childhood, what does it contribute to the diagnosis of allergic disease?

D.M. Rellum¹, M.A. Hesselink², dr. B.A. Semmekrot³, dr. G.P.J.M. Gerrits⁴, M.L. Brouwer⁴

Samenvatting

We bestudeerden de klinische relevantie van extreem verhoogde IgE-concentraties in totaalserum (TSIgE) in relatie tot allergische ziekten. We sloten in een retrospectieve studie alle patiënten (0 tot 18 jaar) in die met atopische en allergische klachten kwamen naar het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis tussen juni 2003 en oktober 2008 met TSIgE boven 1000 U/l. TSIgE's werden bepaald met het ImmunoCap250system. TSIgE boven 1000 U/l werden gedefinieerd als extreem verhoogd. Patiënten werden verdeeld over twee groepen: groep A (TSIgE 1000-1999 U/l) en groep B (TSIgE > 2000 U/l). In totaal werden 108 patiënten geïncludeerd: 67 (62,0%) in groep A en 41 (38,0%) in groep B. De mediane leeftijd in groep A was 118 maanden (spreiding 6-209), in groep B 101 maanden (spreiding 8-212). TSIgE-waarden hielden geen verband met leeftijd of geslacht. Allergie bij eerstegraadsfamilieleden was niet gerelateerd aan TSIgE. Er werd geen significante relatie gevonden tussen TSIgE en aanwezigheid van allergeenspecifiek IgE of parasitaire infectie. Wij concluderen dat de mate van verhoging van TSIgE nauwelijks relevant is voor allergie bij kinderen tussen de 0-18 jaar. Groepen met TSIgE van 1000-2000 en daarboven lieten geen verschillende uitkomsten zien. De bepaling van het totaal-IgE bij kinderen met klachten van atopie lijkt daarom niet zinvol voor deze patiëntengroep.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2014;14:130-35)

Summary

Our goal was to study the clinical relevance of extremely elevated total serum IgE (TSIgE) in relation to allergic disease. Infants and children, presenting with allergy at the Canisius-Wilhelmina Hospital in Nijmegen, the Netherlands from June 2003 - October 2008 with TSIgE higher than 1000 U/l, were retrospectively studied. IgE was determined by the ImmunoCap250system. TSIgE above 1000 U/l were defined as extremely elevated. Patients were divided into 2 categories: group A (TSIgE 1000-1999 U/l) and group B (TSIgE > 2000 U/l). In total, 108 patients were included: 67 (62.0%) in group A and 41 (38.0%) in group B. Mean age in group A was 118 months (range 6-209), in group B 101 months (range (8-212). TSIgE showed no association with either sex or age. Allergy in father, mother or sib was not statistically related to TSIgE. No statistically significant relation was found between TSIgE and either presence of allergen-specific IgE or parasitic infection, in neither group A, nor B. Based on these results, we conclude that no clinical

¹arts-assistent kindergeneeskunde, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen; nu: arts-assistent kindergeneeskunde Máxima Medisch Centrum, Veldhoven, ²arts-assistent kindergeneeskunde Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, nu: huisarts in opleiding, Nijmegen, ³kinderarts-neonatalog, ⁴kinderarts-pulmonoloog, afdeling Kindergeneeskunde, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. M.L. Brouwer, kinderarts-pulmonoloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, afdeling Kindergeneeskunde, Postbus 9015, 6500 GS Nijmegen, e-mailadres: m.l.brouwer@cwz.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: allergische ziekte, atopisch syndroom, hyper-IgE-syndroom, IgE, immunoglobuline

Keywords: allergic disease, atopic syndrome, hyper-IgE syndrome, IgE, immunoglobulin s

Ontvangen 15 augustus 2014, geaccepteerd 14 oktober 2014.

difference exists between the magnitude of TSIgE and signs of allergic disease in infants and children aged 0-18 years presenting with atopic disease. Determining TSIgE in these patients is therefore not useful for this group of patients from our population.

Inleiding

Allergie is een van de meest voorkomende chronische aandoeningen op kinderleeftijd met aanzienlijke negatieve impact op de kwaliteit van leven. Laat in de 20^e eeuw nam de prevalentie van allergische ziekte substantieel toe in westerse landen.^{1,2} De totaalserum-IgE-concentratie (TSIgE) in het bloed vormt een van de diagnostische markers die gebruikt worden bij atopische ziekte. Epidemiologische studies geven aan dat TSIgE verhoogd is bij kinderen met allergische ziekte. Daarentegen kunnen ook gezonde personen vergelijkbare IgE-waarden hebben, hetgeen suggereert dat de voorspellende waarde van TSIgE-IgE voor allergie waarschijnlijk laag is.

Verhoogde TSIgE-waarden kunnen ook gevonden worden bij verscheidene andere aandoeningen, zoals parasitaire infectie, myeloom, chronische inflammatoire darmziekte, hiv-infectie of zeldzame aandoeningen zoals het hyper-IgE-syndroom.³⁻⁷ IgE lijkt noch een sensitieve, noch een specifieke marker te zijn voor welke ziekte dan ook. De betekenis van extreem verhoogde TSIgE-waarden blijft echter onduidelijk. Met deze studie wilden we de klinische relevantie van extreem verhoogde TSIgE-waarden bij kinderen in relatie tot allergische ziekte onderzoeken bij de kinderen die we in onze populatie van een algemeen ziekenhuis tegenkomen.

Methoden

Patiënten

Deze retrospectieve studie werd uitgevoerd in het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis (CWZ), een Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ). Alle kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar die onderzocht zijn op allergie tussen juni 2003 en oktober 2008 én een TSIgE-waarde > 1000 U/l hadden, werden geïncludeerd. Het laboratorium van het CWZ verwerkt alle aanvragen voor TSIgE uit de adherente regio. In deze studie hebben we alleen de door kinderartsen ingediende aanvragen geanalyseerd.

Omdat alle statussen retrospectief zijn bestudeerd, en de uitkomst geen invloed had op de behandeling van patiënten, was toestemming van de medisch ethische commissie niet nodig.

Patiënten werden verdeeld in twee groepen op basis van hun totale serum-IgE-concentratie: groep A (TSIgE

1000-1999 U/l) en groep B (TSIgE > 2000 U/l). We definiëerden een TSIgE > 1000 U/l als extreem verhoogd voor alle leeftijden.

Bepaling van TSIgE werd verricht door middel van de 'capsulated hydrophilic carrier' (CAP)-methode met het ImmunoCAP200-systeem in het CWZ.⁸ Uitslagen werden gegeven in U/l. De detectiegrens is < 2 U/l.

Statistische analyse

Alle statistische analyses werden uitgevoerd met behulp van SPSS versie 16.0 voor Windows. Chikwadraattests werden uitgevoerd om na te gaan of gevonden verschillen significant waren. Voor vergelijking tussen groepen werd een 'two sample' ongepaarde t-toets gebruikt. Een p-waarde < 0,05 werd beschouwd als statistisch significant.

Resultaten

In totaal werden 108 patiënten geïncludeerd in deze studie: 67 (62,0%) in groep A en 41 (69,4%) in groep B. Vijfzeventig (69,4%) van alle patiënten waren van het mannelijk geslacht. De gemiddelde leeftijd in groep A was 118 maanden (spreiding 6-209), in groep B 101 maanden (spreiding 8-212).

Er werd geen verband gevonden tussen geslacht en TSIgE. Een overzicht van de patiëntkenmerken inclusief verwijsreden staat weergegeven in *Tabel 1*. Er werd geen correlatie gevonden tussen TSIgE en leeftijd (correlatiecoëfficiënt = -0,073, p = 0,453; gegevens niet getoond).

Familieanamnese

De familieanamnese was bekend van 95 (88,0%) van alle patiënten: 58/67 (86,6%) in groep A en 37/41 (90,2%) in groep B. In de totale groep had 48/95 (50,5%) een atopische moeder en 39/95 (41%) had een atopische vader; 32/95 (33,7%) een atopische zus of broer. Er waren geen significante verschillen tussen groep A of B. Er werd ook geen verband gevonden tussen atopische familieanamnese en TSIgE.

Phadiatop en sensibilisatie

Tabel 2 op pagina 134 toont de resultaten van de Phadiatoptests. Bij 66/67 (98,5%) van de patiënten uit groep A en alle (100%) patiënten uit groep B werd een Phadiatoptest uitgevoerd. In totaal werden 107 (99,1%) kinderen getest. De resultaten waren positief bij 91 (85,0%)

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken.

Groep	A	B
IgE (U/l)	1000-1999	> 2000
n =	67 (62,0%)	41 (38,0%)
Mannelijk/vrouwelijk (%)	68,7 / 31,3	72,7 / 27,3
Leeftijd (jaren)		
- gemiddeld	9,33	7,27
- mediaan (spreiding)	9 (0-17)	7 (0-17)
- standaarddeviatie	4,176	4,692
Leeftijd (maanden)		
- gemiddeld	118	101
- mediaan (spreiding)	116 (8-212)	91 (6-209)
- standaarddeviatie	50,711	55,398
Reden van verwijzing		
- astma	31 (46,3%)	21 (51,2%)
- constitutioneel eczeem	4 (6,0%)	9 (8,3%)
- overige atopisch	2 (3,0%)	4 (3,7%)
- overige redenen*	30 (40,8%)	13 (31,7%)
Diagnose allergie/atopie	50 (70,6%)	33 (80,5%)
Etniciteit		
- Kaukasisch	58 (86,5%)	36 (87,8%)
- Marokkaans	1 (1,5%)	3 (7,3%)
- Turks	2 (3,0%)	0 (0%)
- negroïde	2 (3,0%)	1 (2,4%)
- overig	4 (6,0%)	1 (2,4%)
Plaats van kind in gezin		
- oudste kind	15 (22,4%)	10 (24,4%)
- jongste kind	21 (31,3%)	17 (41,5%)
- middelste kind	10 (14,9%)	2 (6,1%)
- enig kind	9 (13,4%)	8 (19,5%)
- onbekend	10 (17,9%)	4 (9,8%)
Familieanamnese	58 (86,6%)	37 (90,2%)
<i>Atopie/allergie bij moeder</i>		
- aanwezig	30 (51,7%)	18 (43,9%)
- niet aanwezig	28 (48,4%)	19 (46,3%)
<i>Atopie/allergie bij vader</i>		
- aanwezig	25 (43,1%)	14 (34,1%)
- niet aanwezig	33 (56,9%)	23 (56,1%)
<i>Atopie/allergie bij broers/zussen</i>		
- aanwezig	21 (36,2%)	12 (29,3%)
- niet aanwezig	33 (56,9%)	18 (43,9%)
- onbekend	4 (6,9%)	7 (17,1%)
Huisdieren		
- aanwezig	19 (28,3%)	13 (31,7%)
- niet aanwezig	20 (29,9%)	9 (27,3%)
- onbekend	28 (41,8%)	19 (46,3%)
Sanering		
- huis gesaneerd	18 (26,9%)	7 (17,1%)
- slaapkamer gesaneerd	24 (35,8%)	13 (31,7%)

* Vermoedheid, buikpijn of anderszins

van de patiënten: 57/67 in groep A en 34/41 in groep B. Sensibilisatie werd gevonden voor verschillende allergenen, meestal pollen van bomen en grassen, huisstofmijt, honden- en kattenallergenen. Er werd geen significant verschil gevonden in de prevalentie van allergeenspecifiek IgE in groep A of B.

Triple fecestest en parasitaire darminfecties

In de totale patiëntenpopulatie werden bij 35 (32,4%) patiënten triple fecestests (TFT) uitgevoerd. Procentuele aandelen in het totaal van geteste patiënten waren vergelijkbaar: 21/67 (31,3%) versus 14/41 (34,1%). Er werd geen significant verband gevonden tussen TSIgE en het vóórkomen van parasitaire infecties.

Meer TFT-tests waren positief in groep B dan in groep A (respectievelijk 57,1% versus 38,1%), maar dit verschil is niet statistisch significant ($p = 0,27$). Een verscheidenheid aan parasieten werd gevonden waarvan *Dientamoeba fragilis* (37,5%) en *Blastocystis hominis* (31,3%) het meest voorkwamen.

Huidpriktest voor allergie

Veertien (13,0%) van de 108 patiënten ondergingen huidpriktests op zoek naar allergieën. Het aantal uitgevoerde tests was in beide groepen vergelijkbaar. Er werd geen significant verschil gevonden in het aantal positieve uitkomsten en TSIgE ($p = 0,35$).

Verwijzing en diagnose

Atopie was de reden om de kinderarts te raadplegen bij 55,2% van groep A en 68,3% van groep B. Drieëntachtig van de 108 patiënten werden gedefinieerd als atopisch. Dit is meer dan het aantal kinderen dat aanvankelijk werd verwezen vanwege een vermoeden van atopie.

Eosinofilie

Bij 33/67 (49,3%) van de patiënten in groep A werd een eosinofiel celgetal gemeten; de mediaan lag op $0,53 \times 10^9/l$ (spreiding 0,11-1,86). In groep B werden 25 patiënten getest (61,0%). Hier was de mediaan 0,68 (spreiding 0,08-2,06). Er was geen significant verschil tussen de groepen. Kortom, 33,3% van de patiënten heeft een eosinofilie. Een relatie tussen het totale serum-IgE en eosinofilie werd niet gevonden (gegevens niet getoond).

Discussie

In deze studie onderzochten we de klinische relevantie van extreem verhoogd totaalserum-IgE in verhouding tot allergische ziekte bij kinderen. Uit deze studie blijkt dat bij een groep kinderen met extreem verhoogde TSIgE de mate van verhoging geen significante correlatie heeft

met leeftijd, geslacht of familieanamnese van atopische aandoeningen. Groepen met TSIgE-waarden van 1000-2000 en die met hogere TSIgE-waarden verschilden niet. Ook was er geen verband tussen eosinofilie, allergeenspecifiek IgE of uitkomsten van huidpriktest en het TSIgE. De mate van verhoging van TSIgE is dus nauwelijks bijdragend binnen de vraagstelling van allergie bij kinderen tussen de 0-18 jaar in onze populatie.

Dit is een retrospectieve studie, die uiteraard nadelen heeft ten opzichte van een prospectieve studie. Zo ontbreken gegevens in de TFT-tests, huidpriktests en bloedbeelden. Ook een controlegroep van kinderen met normale TSIgE-waarden zou een toevoeging kunnen zijn.

In eerdere literatuur wordt bij kinderen met atopie een toename van TSIgE met de leeftijd beschreven tot de puberteit.^{9,10} Ook verschilt het TSIgE per ras.¹¹ TSIgE-waarden waren echter nooit extreem verhoogd. In deze studie werd geen relatie aangetoond tussen leeftijd en de hoogte van de TSIgE-waarde, wat verklaard kan worden door selectiebias waarbij onze populatie alleen bestaat uit kinderen met een extreem verhoogd IgE.

Er was geen significant verschil in de prevalentie van een positieve familieanamnese voor atopische klachten bij groepen A en B. In vergelijking met de normale populatie kwam in de onderzoekspopulatie een positieve familieanamnese voor atopie veel vaker voor.^{10,11} Dit wordt wellicht verklaard door selectiebias, omdat een trigger om IgE te bepalen immers een positieve familieanamnese was.

Onder het totaal van 108 patiënten met extreem verhoogd TSIgE waren er zestien bij wie een parasitaire infectie bevestigd werd door de TFT-test. Slechts vijf van hen hadden ook klachten van een parasitaire infectie. Omdat er geen parasiet-specifiek IgE is gemeten, blijft het onduidelijk in welke mate de parasitaire darminfectie in deze groep heeft bijgedragen aan de extreem verhoogde TSIgE-waarde. Slechts een klein aandeel van onze patiëntengroep heeft een TFT-test gehad; deze groep vertegenwoordigt mogelijk de populatie niet. Symptomen van atopie of allergie werden slechts bij zeven van de zestien kinderen met een parasitaire darminfectie gevonden. Het aantal patiënten is te klein om een uitspraak te kunnen doen over de aan- of afwezigheid van een oorzakelijk verband tussen parasitaire infectie en atopie of allergie. In de literatuur is beschreven dat parasitaire infectie een beschermend effect kan hebben op atopische klachten met een oddsratio van 0,69 (betrouwbaarheidsinterval 0,60-0,79; $p < 0,01$). De relatie tussen parasitaire infectie en de aanwezigheid van specifiek IgE blijft onduide-

Tabel 2. Allergeenspecifiek IgE.

Groep	A n = 67	B n = 41	Totaal n = 108
	Aantal (%)	Aantal (%)	Aantal (%)
Phadiatop getest	66 (98,5%)	41 (100%)	107 (99,1%)
Phadiatop positief	57 (86,4%)	34 (82,9%)	91 (85,0%)
Sensibilisatie voor:			
- boompollen	41 (71,9%)	15 (44,1%)	56 (61,5%)
- graspollen	40 (70,2%)	17 (50,0%)	57 (62,6%)
- huisstofmijt	51 (89,5%)	26 (76,5%)	77 (84,6%)
- hondenroos	44 (77,2%)	28 (82,4%)	72 (79,1%)
- kattenroos	30 (52,6%)	15 (44,1%)	45 (49,5%)
- schimmel	16 (28,1%)	11 (32,4%)	27 (29,7%)
- timoteegras	10 (17,5%)	8 (23,5%)	18 (19,8%)
- paarden	0 (0%)	2 (5,9%)	2 (2,2%)
- knaagdieren	5 (8,8%)	3 (8,8%)	8 (8,8%)
- vogels	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
- latex	0 (0%)	4 (11,8%)	4 (4,4%)
Voedselmix getest	25 (37,3%)	15 (36,6%)	40 (37,0%)
Voedselmix positief	19 (76,0%)	15 (100%)	34 (85,0%)
Sensibilisatie* voor†:			
- koemelkeiwit	9 (47,4%)	7 (46,7%)	17 (50,0%)
- eiwit	6 (31,6%)	11 (73,3%)	18 (52,9%)
- vis	1 (5,3%)	4 (26,7%)	5 (14,7%)
- tarwe	9 (47,4%)	7 (46,7%)	16 (47,1%)
- pinda	13 (68,4%)	12 (80,0%)	26 (76,5%)
- soja	8 (42,1%)	9 (60,0%)	17 (50,0%)
- cashewnoot	1 (5,3%)	1 (6,7%)	2 (5,9%)
- caseïne	1 (5,3%)	0 (0%)	1 (2,9%)
- hazelnoot	1 (5,3%)	1 (6,7%)	2 (5,9%)

* Sensibilisatie: categorie 1 of meer ($\geq 0,35$ kU/l)
 † Percentage van 'Phadiatop positief' of 'voedselmix positief'

lijk; inconsistente bevindingen in verscheidene studies beschrijven een toename, afname of geen relatie met specifiek IgE.¹⁴ Andere studies beschrijven dat kinderen uit endemische gebieden voor parasitaire infecties hogere TSIgE-waarden hebben en dat de prevalentie van allergie lager is vanwege het blokkeren van mestcellen bij allergeenspecifiek IgE.¹⁵⁻¹⁷

Verscheidene definities worden gebruikt om atopie te definiëren. Een veelgebruikte definitie omschrijft atopische patiënten als individuen die een verhoogd totaal of specifiek IgE hebben voor veel voorkomende omgevingsallergenen.¹⁸ Volgens deze definitie zou onze gehele onderzoekspopulatie kunnen worden omschreven als atopisch, alhoewel niet elk kind een positieve Phadiatop had (85%). In totaal hadden 83/108 patiënten sympto-

men van atopie of allergie (77%). Een groot deel (> 30%) van de atopische kinderen in westerse landen ontwikkelt klinisch relevante allergische ziekte. Op basis van onze studie blijkt dat de mate van IgE-verhoging bij een groep kinderen met extreem verhoogd TSIgE, klinisch niet relevant is. Het is op basis van de epidemiologie aannemelijk dat een groot deel van deze kinderen allergie zal ontwikkelen.

Conclusie en aanbevelingen

De resultaten van de door ons verrichte studie laten zien dat de mate van IgE-verhoging nauwelijks bijdragend is binnen de vraagstelling of er sprake is van allergie bij kinderen in de leeftijd van 0-18 jaar die een algemeen ziekenhuis bezoeken. Er is geen verschil tussen de groepen met een TSIgE van 1000-2000 en hoger. De bepa-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het vinden van een extreem verhoogd TSIgE is in vergelijking met het vinden van een verhoogd IgE niet bijdragend voor het diagnosticeren van allergische ziekte.
2. Bepaling van TSIgE in de diagnostische fase van atopie of allergie is niet zinvol bij kinderen met een verdenking op allergie in een algemeen kindergeneeskundige praktijk.

ling van het totaal-IgE bij kinderen met klachten van atopie lijkt daarom niet zinvol bij deze groep patiënten.

Referenties

1. Asher MI, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one en three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
2. Gupta R, et al. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax* 2007;62:91-6.
3. Pien GC, et al. Evaluation and clinical interpretation of hypergammaglobulinemia E: differentiating atopy from immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:392-5.
4. Amlot PL, et al. Atopy and immunoglobuline E concentrations in Hodgkin's disease and their lymphomas. *BMJ* 1978;1(6109):327-9.
5. Levo Y, et al. Serum IgE levels in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Allergy* 1978;56:85-87.
6. Grieco MH. Immunoglobulins and hypersensitivity in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:11.
7. Moneret-Vautrin DA, et al. Hyperglobulinemia E syndrome with recurrent infections (Job's syndrome). *Rev Med Interne* 1999;20:133-40.
8. www.phadia.com/Global/A%20Document%20Library/Autoimmunity/Promotion%20Material/Brochure_EliA_Phadia250.pdf.
9. Lindberg RE, Aroyave C. Levels of IgE in serum from normal children and allergic children as measured by an immunoassay. *J Allergy Clin Immunol* 1986;4:615-18.
10. Wittig HJ, et al. Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:305-13.
11. Tu YL, et al. Total serum IgE in a population-based study of Asian children in Taiwan: reference values and significance in the diagnosis of allergy. *PLoS One* 2013;8(11):e80996.
12. ISAAC Steering Committee. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
13. Davis JB, et al. Atopy and wheeze in children according to parental atopy and family size. *Thorax* 1981;36:185-9.
14. Feary J, et al. Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2011;66:569-78.
15. Lynch NR, et al. Relationship between helminthic infection and IgE response in atopic and nonatopic children in a tropical environment. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:217-21.
16. Cooper PJ, et al. Human allergy and geohelminth infections: a review of the literature and a proposed conceptual model to guide the investigation of possible causal associations. *Br Med Bull* 2006;79-80:203-18.
17. Cooper PJ. Intestinal worms and human allergy. *Parasite Immunology* 2004;26:455-67.
18. Pearce N, et al. How much is asthma really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54:268-72.