

Hazelnootallergie bij kinderen en volwassenen: diagnostiek en onderliggende mechanismen

Hazelnut allergy in children and adults: diagnosis and underlying mechanisms

dr. L.J.N. Masthoff¹

Samenvatting

Op 20 december 2013 promoveerde Laury J.N. Masthoff aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift *Hazelnut allergy in children and adults: diagnosis and underlying mechanisms*. Haar promotors waren prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen en prof. dr. S.G.M.A. Pasmans en haar copromotor was dr. E. van Hoffen. Het werk werd uitgevoerd in samenwerking met de afdeling Experimentele Immunologie van het AMC Amsterdam onder leiding van prof. dr. R. van Ree en met Thermo Fisher Scientific uit Uppsala, Zweden onder leiding van Jonas Lidholm, PhD. In dit artikel worden de belangrijkste bevindingen uit het proefschrift besproken. (*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2014;13:79-81)

Summary

On 20 December 2013 Laury J.N. Masthoff defended her PhD thesis, entitled *Hazelnut allergy in children and adults: diagnosis and underlying mechanisms*. This work has been executed under the supervision of prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen and prof. dr. S.G.M.A. Pasmans and co-supervision by dr. E. van Hoffen. The thesis was prepared in close collaboration with our colleagues from the department of Experimental Immunology AMC Amsterdam, headed by Professor Ronald van Ree and the group of Jonas Lidholm from Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden. The most important findings are summarized in this report.

Inleiding

Hazelnootallergie is in Nederland de meest voorkomende voedselallergie bij volwassenen, maar komt ook vaak voor bij kinderen. Bij een verdenking op een voedselallergie worden patiënten vaak al op een eliminatiediët gezet op basis van anamnese en sensibilisatie (positieve huidprik- en/of bloedtest). Echter de anamnese kan onbetrouwbaar zijn en ontbreekt vaak bij kinderen, omdat ze nog nooit noten hebben gegeten. Verder blijkt dat minder dan de helft van de kinderen met een sensibilisatie voor hazelnoot echt allergisch is. Kortom, als de diagnose alleen gebaseerd is op een sensibilisatie voor hazelnoot kan dit resulteren in vele onnodige eliminatiediëten. Nadelen van deze eliminatiediëten zijn het risico op voedingsdeficiënties, groeiachterstand, eetstoornissen en

verminderd psychosociaal welbevinden en angst bij kinderen en ouders. De gouden standaard is daarom nog steeds de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPCFC). Dit is een arbeidsintensieve en dure test, die niet altijd beschikbaar is. Naar aanleiding hiervan heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om een betere diagnostische in-vitrobloedtest te ontwikkelen. In het ideale geval zal deze test voorspellen of de patiënt een allergische reactie zal krijgen en wat de ernst van de reactie zal zijn.

Een hazelnootallergie kan zeer uiteenlopende klachten geven variërend van mild, zoals jeuk in de mond, tot zeer ernstig, zoals urticaria, astma-aanval en in zeldzame gevallen anafylactische shock. Van de sterfgevallen ten gevolge van een voedselallergie wordt meer dan 80%

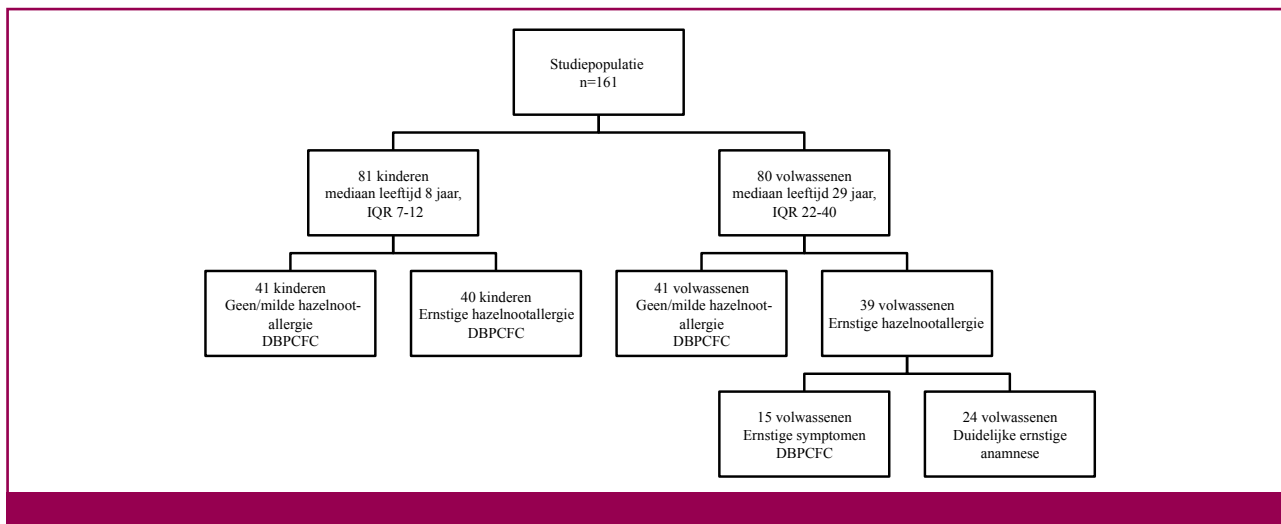
¹dermatoloog in opleiding UMC Utrecht, afdeling Dermatologie/Allergologie (G02.124), Universitair Medisch Centrum Utrecht, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht, tel: 088-7556289, e-mailadres: L.J.N.Masthoff@umcutrecht.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

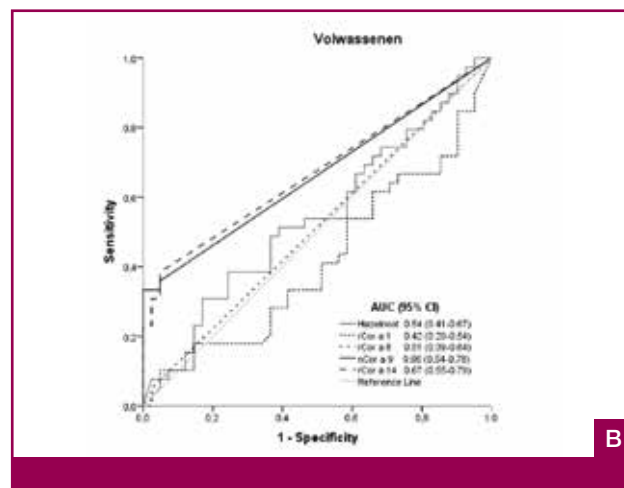
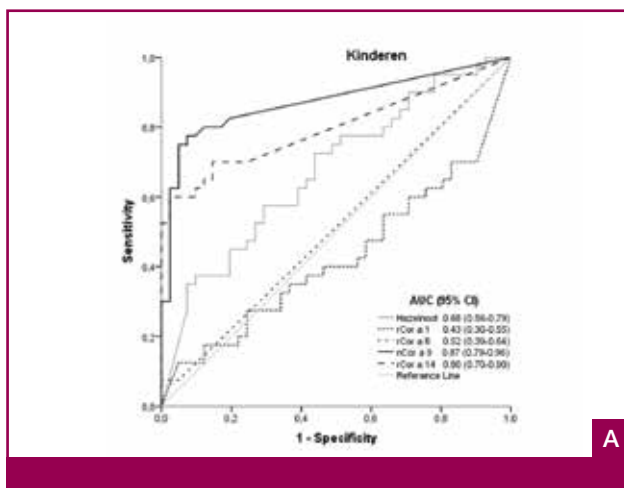
Trefwoorden: diagnostiek, dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie, hazelnootallergie, pinda-allergie, voedselallergie

Keywords: diagnostics, double-blind placebo-controlled food challenge, food allergy, hazelnut allergy, peanut allergy

Ontvangen 7 maart 2014; geaccepteerd 31 maart 2014.



Figuur 1. Studiepopulatie, opgesplitst in kinderen en volwassenen met mediaan leeftijd en interkwartielafstand ('interquartile range', IQR) en ernst van de hazelnootallergie (geen/mild en ernstig), op basis van een dubbelblinde placebogecontroleerde hazelnootprovocatie of overtuigende anamnese. DBPCFC = dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie.



Figuur 2A en B. De diagnostische waarde van de huidige hazelnootallergietest IgE voor hazelnootextract en de componenten rCor a 1, rCor a 8, nCor a 9 en rCor a 14 bij kinderen (A) en volwassenen (B) om een ernstige hazelnootallergie mee aan te tonen met behulp van een 'area under the curve' (AUC). 95% CI = 95%-betrouwbaarheidsinterval.

veroorzaakt door een reactie op hazelnoot, andere noten of pinda. Verder blijkt dat kinderen vaker een ernstige hazelnootallergie hebben dan volwassenen.¹ Vanwege het risico op onverwachte allergische reacties heeft een voedselallergie een grote impact op het dagelijks leven. Het is daarom belangrijk om de diagnose zorgvuldig te stellen, en geschikte dieetbeperkingen en noodmedicatie te adviseren. De huidige diagnostische testen zoals specifiek IgE voor hazelnootextract en de huidpriktest met hazelnootextract zijn geen goede voorspellers voor een ernstige hazelnootallergie.² Er zijn aanwijzingen dat de ernst van de allergische reactie gerelateerd is aan herkenning van specifieke hazelnootallergenen. Verschillende allergenen in hazelnoot zijn geïdentificeerd:

de berkenpollengerelateerde hazelnootallergenen Cor a 1 (PR-10 proteïne) en Cor a 2 (profiline) en de allergenen zonder een relatie met berkenpollen Cor a 8 ('lipid transfer' proteïne), Cor a 9 (11S globuline), Cor a 11 (7S globuline) en Cor a 14 (2S albumine). Recent onderzoek heeft aangetoond dat aanwezigheid van IgE voor de hazelnootallergenen Cor a 9 en Cor a 14 sterk correleert met de ernst van de hazelnootallergie.³

Diagnostiek van een ernstige hazelnootallergie: waarde van de componenten Cor a 9 en Cor a 14

De diagnostische waarde van de huidige en nieuwe hazelnootallergietesten was onderzocht in een populatie van

82 kinderen en 79 volwassenen met een sensibilisatie voor hazelnootextract (zie *Figuur 1*). IgE voor de nieuwe componenten Cor a 9 en Cor a 14 was een betere voorspeller voor een ernstige hazelnootallergie dan IgE voor hazelnootextract (zie *Figuur 2A, 2B*). Om het optimale afkappunt voor de diagnostiek van een ernstige hazelnootallergie te vinden, werden de sensitiviteit en specificiteit van verschillende afkappunten berekend. Bij kinderen bleek IgE voor Cor a 9 ≥ 1 kU_A/l of IgE voor Cor a 14 ≥ 5 kU_A/l zeer specifiek te zijn voor een ernstige hazelnootallergie, met een specificiteit van 93% en een sensitiviteit van 83%. Bij volwassenen bleek IgE voor Cor a 9 ≥ 1 kU_A/l of IgE voor Cor a 14 ≥ 1 kU_A/l al zeer specifiek te zijn voor een ernstige hazelnootallergie, met een specificiteit van 98% en een sensitiviteit van 44%. Deze bevindingen suggereren dat de meerderheid van de kinderen en ongeveer de helft van de volwassenen met een ernstige hazelnootallergie opgespoord kan worden met deze nieuwe diagnostische testen. Een kleine groep kinderen (13%) en de helft van de volwassenen met een ernstige hazelnootallergie had geen IgE voor Cor a 9 of Cor a 14. Deze groep bleek alleen IgE te hebben voor het berkenpollengerelateerde hazelnootallergeen Cor a 1. Dit was een zeer opvallende bevinding, aangezien herkenning van dit allergeen over het algemeen geassocieerd is met milde klachten, beperkt tot de jeuk in de mond en keel na de ingestie van hazelnoot. Deze bevinding geeft aan dat afwezigheid van IgE voor Cor a 9 en Cor a 14 een ernstige hazelnoot-allergie niet met zekerheid kan uitsluiten. Ondanks deze opvallende bevinding zagen wij dat (bijna) alle kinderen (100%) en volwassenen (97%) met een milde hazelnootallergie IgE voor het berkenpollengerelateerde hazelnootallergeen Cor a 1 hadden.³

Het vóórkomen van zowel een hazelnoot- als een pinda-allergie

Een hazelnootallergie komt vaak samen voor met een allergie voor andere noten. Ongeveer de helft van de mensen met een hazelnootallergie heeft ook een allergie voor pinda (een peulvrucht, geen noot). De ernst van een hazelnoot- en pinda-allergie lijkt echter niet gelijk op te gaan, waardoor de ernst van de hazelnootallergie geen goede voorspeller is voor de ernst van de pinda-allergie. Het blijkt dat bijna de helft van de kinderen en volwassenen met antistoffen voor Cor a 9 of Cor a 14 ook antistoffen heeft voor vergelijkbare eiwitten in pinda (Ara h 3 of Ara h 2). Om te onderzoeken of dit veroorzaakt wordt door kruisreagerende antistoffen tussen hazelnoot en pinda, werden tweerichting 'ImmunoCAP inhibitie' gedaan. Hieruit bleek dat de pinda-allergie niet het gevolg was van kruisreagerende antistoffen voor

Cor a 9 of Cor a 14 in hazelnoot. Daardoor lijken de antistoffen voor Cor a 14 en Ara h 2 goede markers te zijn voor een primaire sensibilisatie voor hazelnoot of pinda.⁴ Op T-celniveau werden kruisreacties gezien tussen hazelnoot- en pinda-allergenen. Deze bevinding suggereert dat de kruisreacties tussen hazelnoot en pinda op T-celniveau worden veroorzaakt en niet altijd leiden tot kruisreagerende antistoffen. De kruisreacties op T-celniveau zouden een verklaring kunnen zijn voor het vaak samen voorkomen van een hazelnoot- en pinda-allergie.⁵

Conclusie

Al met al blijkt dat minder dan de helft van de kinderen met een sensibilisatie voor hazelnootextract (zoals gebruikt in standaardhuidtesten en serologie) allergisch blijkt te zijn. Het is belangrijk om alleen een sensibilisatie voor hazelnoot te bepalen bij een klinische verdenking op een hazelnootallergie, om onnodige eliminatiediëten (alleen gebaseerd op testuitslagen) te voorkomen. De diagnostiek van een ernstige hazelnootallergie kan verbeterd worden met de nieuwe componenten Cor a 9 en Cor a 14. Deze componenten voorspellen een ernstige hazelnootallergie beter dan de huidige diagnostische testen. Verder werden er bruikbare afkappunten gevonden voor de klinische praktijk met een zeer hoge specificiteit, waardoor bij de meerderheid van de kinderen en de helft van de volwassenen een ernstige hazelnootallergie opgespoord zou kunnen worden. Daardoor kan het aantal voedselprovoCATies en onnodige diëten verminderd worden. Het onderliggende mechanisme van het gezamenlijk voorkomen van een hazelnoot- en pinda-allergie werd verder onderzocht. Deze bevindingen kunnen een bijdrage leveren aan de ontwikkeling van nieuwe preventieve en therapeutische behandelopties.

Referenties

1. Masthoff LNJ, et al. *Hazelnut allergy differs between children and adults in frequency of severity, aetiology and relevance of diagnostic parameters. Submitted.*
2. Masthoff LJ, et al. *Diagnostic value of hazelnut allergy tests including rCor a 1 spiking in double-blind challenged children. Allergy 2012;67:521-7.*
3. Masthoff LNJ, et al. *Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. J Allergy Clin Immunol 2013;132:393-9.*
4. Masthoff LNJ, et al. *Peanut allergy is common amongst hazelnut sensitized subjects but is not primarily the result of IgE cross-reactivity. Submitted.*
5. Masthoff LNJ, et al. *Major hazelnut and peanut allergens are potent in basophil activation and cross-react at T cell level. Submitted.*