



Specifieke allergenen bij de diagnostiek van pinda-allergie

F.C. van Erp¹, T.M. Le², H.M. Kansen³, Y. Meijer⁴, C.K. van der Ent⁵, E.F. Knol⁶, A.C. Knulst²

Voedselallergie heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven van patiënten en hun naasten. [1] De angst voor een ernstige allergische reactie, het moeten vermijden van bepaalde voedingsmiddelen en bijvoorbeeld het op zak dragen van noodmedicatie zorgen voor een psychische belasting en sociale beperkingen. [2] Pinda is een van de meest beruchte allergenen die kunnen zorgen voor een ernstige allergische reactie. [3,4] Ongeveer 0,22% van de kinderen tussen 1-18 jaar in Europa heeft een pinda-allergie en zelfgerapporteerde aantallen lopen zelfs op tot 1,67%. [5] In dit artikel presenteren wij drie kinderen met een verdenking op pinda-allergie. Aan de hand van deze casus illustreren wij de meerwaarde van specifieke allergenen bij diagnostiek van pinda-allergie in de dagelijkse praktijk.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Hieronder presenteren wij drie kinderen met een mogelijke pinda-allergie.

Casus 1

Een 15-jarig meisje met eczeem en hooikoorts presenteert zich met een strikt eliminatiedieet voor pinda. Op de leeftijd van 1,5 jaar werd zij direct na een hapje van een boterham met pinda-kaas misselijk en moest zij braken. Enkele jaren later kreeg zij na een koekje met pinda bultjes rondom haar mond. Zij wil graag weten of ze pinda nog steeds moet blijven vermijden.

Casus 2

Een jongen van vijf jaar met mild eczeem en astma presenteert zich met een reactie na een boterham pindakaas met direct zwelling van het gezicht, lippen en ogen op de leeftijd van een jaar. Pinda wordt sindsdien min of meer vermeden. Het is voor ouders onduidelijk hoe ernstig de pinda-allergie is. Ouders vermijden kinderfeestjes en laten hem niet bij andere kinderen thuis spelen.

Casus 3

Een jongen van zes jaar presenteert zich met een verdenking op pinda-allergie op basis van een eerdere reactie en een positieve huidpriktest in het verleden. Ongeveer drie jaar geleden at hij voor het eerst nasi met satésaus waarop hij binnen vijftien minuten moest hoesten en huiduitslag kreeg. Sindsdien mijdt hij pinda strikt inclusief voedingsmiddelen waarop staat

vermeld 'kan sporen van pinda bevatten'. Ouders vragen zich af of ze school moeten instrueren over de adrenalinepen.

BELANG VAN EEN GOEDE DIAGNOSE

Gezien de grote impact op kwaliteit van leven en hoge zelfgerapporteerde prevalentie is het van belang dat bij alle kinderen (en ook volwassenen) een pinda-allergie goed wordt gediagnosticeerd, dan wel uitgesloten. Een verdenking op pinda-allergie begint bij een nauwkeurige anamnese. Een allergische reactie is zeer suspect wanneer deze optreedt binnen korte tijd na duidelijke ingestie van pinda en de klachten kenmerkend zijn voor een IgE-gemedieerde allergische reactie, zoals orale allergie, urticaria, angio-oedeem en/of benauwdheid en bloeddrukdaling in combinatie met een positieve sensibilisatietest. [6] Sensibilisatie kan worden aangetoond met het bepalen van specifieke IgE-antistoffen (sIgE) tegen pinda in het serum en/of een huidpriktest. De specificiteit en met name de sensitiviteit van deze testen zijn echter beperkt. De dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPCVP) geldt als gouden standaard voor de diagnose van pinda-allergie. [7,8] Hierbij krijgen patiënten op twee verschillende dagen een opklimmende hoeveelheid van het allergeen (of placebo) toegediend onder gecontroleerde omstandigheden en onder bewaking van ervaren personeel in een dagbehandelingssetting. DBPCVP's zijn echter duur, belastend en ernstige reacties kunnen voorkomen. Daarnaast is ook de interpretatie van de klachten niet altijd makkelijk, met name bij subjectieve klachten zoals jeuk in de mond en buikpijn. [9,10]

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie en Afdeling Kinderlongziekten- en Allergie, UMC Utrecht

⁴ Kinderarts-allergoloog, Afdeling Kinderlongziekten- en allergologie, UMC Utrecht

⁵ Kinderlongarts, afdeling Kinderlongziekten- en Allergologie, UMC Utrecht

⁶ Immunoloog, afdeling Dermatologie en Laboratorium van Translationele Immunologie, UMC Utrecht

COMPONENTDIAGNOSTIEK

Bij alle drie de casus werd sensibilisatieonderzoek gedaan. De resultaten hiervan staan in tabel 1. Concluderend zou er bij de drie kinderen sprake kunnen zijn van een pinda-allergie. Om de hulpvraag van deze kinderen en ouders te beantwoorden was het tot voor kort daarom nodig om bij al deze kinderen een provocatietest te verrichten.

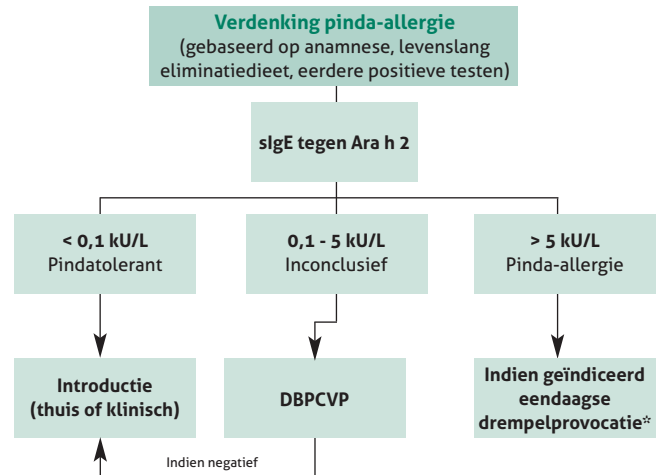
Er is echter sterk bewijs dat het diagnostisch traject voor kinderen met pinda-allergie verbeterd kan worden. De huidige sensibilisatietesten maken gebruik van het extract van de hele pinda. Inmiddels kan ook sIgE worden bepaald tegen specifieke (gezuiverde of recombinante) allergene eiwitten. Deze eiwitten worden componenten genoemd en de diagnostische methode: *component-resolved diagnostics*. Inmiddels zijn er voor pinda ten minste zeventien componenten geïdentificeerd (Ara h 1 t/m 17). [11] Deze componenten zijn in te delen in verschillende eiwitfamilies waaronder de zogenoemde opslageiwitten. De 2S- en 11S-globulines zijn opslageiwitten die door hun samenstelling en structuur stabiel zijn en bestendig tegen hitte en vertering. Hierbij zijn ze meer allergen. [12] sIgE tegen Ara h 2 en Ara h 6 (2S-globulines in pinda) is dan ook geassocieerd met de aanwezigheid van een klinisch relevante allergie. Er is dan sprake van een primaire allergie, dat wil zeggen allergische klachten en sensibilisatie die rechtstreeks geassocieerd zijn met pinda. Aan de andere kant kan sensibilisatie voor PR-10-eiwitten (zoals pinda Ara h 8) een aanwijzing zijn voor pinda-allergie als gevolg van een kruisreactie met berkenpollen. Deze pinda-allergie is meestal mild van aard, zich uitend in orale allergiesymptomen. Serologisch wordt deze bevestigd door een verhoogd sIgE tegen Ara h 8 in afwezigheid van een verhoogd sIgE tegen Ara h 2.

Tabel 1. Het aanvullend onderzoek van de drie casus. SPT = skin prick test; sIgE = specifieke IgE.

Casus	SPT	sIgE pinda (kU/L)
1	Negatief	10
2	Positief	2,8
3	Positief	25

Tabel 2. De componentdiagnostiek van de drie casus. DBPCVPC = dubbelblind placebogecontroleerde voedselprovocatie.

Casus	sIgE Ara h 2 (kU/L)	sIgE Ara h 8 (kU/L)	sIgE Berk (kU/L)	Beleid
1	0,01	5	50,6	Succesvolle thuisintroductie.
2	1,5	< 0,01	< 0,01	DBPCVPC pinda waarop een reactie met benauwdheid en urticaria.
3	17,2	2,3	1,2	Drempelprovocatie gedurende 1 dag met milde reactie: orale allergie en enkele urticaria na 5 hele pinda's. De adrenaline- bleef gehandhaafd maar producten met het label 'kan sporen bevatten' mochten gegeven worden.



Figuur 1. Diagnostische flowchart op basis van Ara h 2. DBPCVPC = dubbelblind placebogecontroleerde voedselprovocatie.

* Indicaties:

- 1) Meer informatie over ernst, drempelwaarde, onduidelijke klachten in anamneses.
- 2) Afname van angst, uitleg over ernst van allergie aan kind/ouders.

DE MEERWAARDE VAN ARA H 2 IN DE PRAKTIJK

Meerdere studies laten zien dat het sIgE tegen Ara h 2 een hogere diagnostische waarde heeft dan sIgE tegen pinda of een huidpriktest met pinda. [13] In een prospectieve studie onderzochten wij bij kinderen met een verdenking op pinda-allergie de meerwaarde van sIgE tegen Ara h 2 in de praktijk. Alle kinderen ondergingen bloedonderzoek en de uitslag van de provocatie (en eventueel follow-up) werd vastgesteld door een expertpanel. De resultaten laten zien dat alle kinderen met een sIgE tegen Ara h 2 < 0,1 kU/L tolerant waren voor pinda, daarentegen waren alle kinderen met een sIgE tegen Ara h 2 > 5 kU/L allergisch voor pinda (figuur 1). Met behulp van deze afkappunten met een 100% NPV en 100% PPV kon met sIgE tegen Ara h 2 bij 62% van de kinderen de aan- of afwezigheid van pinda-allergie goed voorspeld worden. [14]

Bij onze drie casus werd Ara h 2 bepaald, in tabel 2 zijn de resultaten te zien. Er was uiteindelijk maar bij één van de drie kinderen een DBPCVPC nodig om de diagnose vast te stellen.

TOEKOMST

Ook bij andere voedselallergieën kan componentdiagnostiek een belangrijke rol gaan spelen. Cor a 9 en Cor a 14 zijn de meest relevante allergenen voor een primaire hazelnootallergie. [15] En ook bij andere noten zoals walnoot en cashewnoot zijn relevante componenten geïdentificeerd. [16] De diagnostische waarde van deze componenten in de dagelijkse praktijk moet nog verder worden onderzocht. Bovendien is er een gebrek aan validatiestudies en variëren de studies erg in patiëntenpopulatie, gebruikte gouden standaard en afkappunten. Ook het toepassen van andere diagnostische testen die gebruikmaken van componenten kan het diagnostisch proces verder verbeteren. Eerder is onderzocht dat de basofiel acti-

tatietest met Ara h 2 een toegevoegde waarde heeft naast sIgE tegen Ara h 2. [14] Voor pinda doen wij op dit moment een implementatiestudie waarin de flowchart uit figuur 1 wordt geïmplementeerd in meerdere tweedelijnscentra en in een derdelijnscentrum. Zo zal de diagnostische waarde in de tweede lijn maar ook de kosteneffectiviteit van deze werkwijze worden geëvalueerd. Daarnaast onderzoeken wij of ook bij volwassenen een dergelijke flowchart ontwikkeld kan worden die de diagnostische work-up voor patiënten met een verdenking pinda-allergie kan verbeteren.

CONCLUSIE

De drie casus van kinderen met een verdenking op pinda-allergie illustreren het nut van *component-resolved diagnostics* in de praktijk. Het toepassen van specifiek IgE tegen Ara h 2 op basis van de gepresenteerde flowchart zorgt voor efficiënte diagnostiek en voorkomt onnodige dubbelblinde provocatietesten.

LITERATUUR

1. Kansen HM, Le T-M, Meijer Y, et al. The impact of oral food challenges for food allergy on quality of life: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:527-37.
2. Morou Z, Tatsioni A, Dimoliatis IDK, Papadopoulos NG. Health-related quality of life in children with food allergy and their parents: A systematic review of the literature. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:382-95.
3. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
4. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, et al. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: A population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1257-66.e2.
5. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:992-1007.
6. Boyce JA, Jones SM, Rock L, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:S1-58.
7. Hourihane JO, Grimshaw KEC, Lewis SA, et al. Does severity of low-dose, double-blind, placebo-controlled food challenges reflect severity of allergic reactions to peanut in the community? *Clin Exp Allergy* 2005;35:1227-33.
8. Sampson H, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American academy of allergy, asthma & immunology-European academy of allergy and clinical immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
9. Simons FER, Arduoso LRF, Dimov V, et al. World allergy organization anaphylaxis guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:193-204.
10. van Erp FC, Knulst AC, Meijer Y, Gabriele C, van der Ent CK. Standardized food challenges are subject to variability in interpretation of clinical symptoms. *Clin Transl Allergy* 2014;4:43.
11. WHO/IUIS allergen nomenclature sub-committee [Internet]. Available from: <http://www.allergen.org/index.php>
12. Mondoulet L, Paty E, Drumare MF, et al. Influence of thermal processing on the allergenicity of peanut proteins. *J Agric Food Chem* 2005; 53:4547-53.
13. Klemans RJB, van Os-Medendorp H, Blankestijn M, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Knol EF, Knulst AC. Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2015;45:720-30.
14. van Erp FC, Knol EF, Pontoppidan B, et al. The IgE and basophil responses to Ara h 2 and Ara h 6 are good predictors of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2016;139:358-60.e8.
15. Masthoff LJJN, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, 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.
16. Flores Kim J, McCleary N, Nwaru BI, Stoddart A, Sheikh A. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: A systematic review. *Allergy* 2018;73: 1609-21.

SAMENVATTING

Gezien de grote impact op kwaliteit van leven en hoge zelfgerapporteerde prevalentie is het van belang dat een pinda-allergie nauwkeurig wordt gediagnosticeerd, dan wel uitgesloten. Recent wetenschappelijk onderzoek heeft laten zien dat het bepalen van het IgE tegen een specifiek component in pinda (Ara h 2) de diagnostiek naar pinda-allergie kan verbeteren. In dit artikel bespreken wij de meerwaarde van deze *component-resolved diagnostics* aan de hand van drie kinderen met een verdenking pinda-allergie. De door ons toegepaste flowchart op basis van specifiek IgE tegen Ara h 2 zorgt voor efficiënte diagnostiek en voorkomt onnodige dubbelblinde provocatietesten.

TREFWOORDEN

pinda – componentdiagnostiek – sIgE

SUMMARY

Self-reported peanut allergy is common and has a major impact on quality of life. It is therefore important to accurately diagnose or exclude peanut allergy. Recent publications have shown that using specific IgE to a peanut component (Ara h 2) can optimize the diagnostic work-up in patients with suspected peanut allergy. In this article, we describe the use of these component-resolved diagnostics in daily practice based on three children with suspected peanut allergy. The presented flowchart based on Ara h 2 can improve the diagnostic flow of children with suspected peanut allergy and prevent unnecessary double blind placebo controlled food challenges.

KEYWORDS

peanut – component-resolved diagnostics – sIgE

CORRESPONDENTIEADRES

Francine van Erp

E-mail: F.C.vanErp@umcutrecht.nl