

Sensibilisering mot peanøtallergener viser aldersbetingete forskjeller

SAMMENDRAG

Proteiner fra peanøtt er de vanligste og mest potente matallergener, og det som forårsaker flest alvorlige reaksjoner i den vestlige del av verden. Det Nasjonale Registeret for Alvorlige Allergiske Reaksjoner på Mat «Matallergiregisteret» ble etablert i 2000 for å øke kunnskapen om matallergi i Norge. Meldinger til registeret om pasienter sensibilisert mot peanøtt utgjør 20% av alle meldingene.

Ved å måle spesifikke IgE-antistoffer mot isolerte peanøttallergener i serum hos personer sensibilisert mot peanøtt, såkalte komponenter, kan man skille mellom alvorlig peanøttallergi og mindre alvorlige kryssreaksjoner på grunn av primær pollenallergi.

Analyse av 180 sera fra peanøtt-sensibiliserte pasienter rapportert til Matallergiregisteret viste fire aldersgrupper med synkende frekvens av peanøttspesifikt IgE med økende alder; 0–5 år, 6–25 år, 26–45 år og 46–80 år. Kjønnfordelingen skiftet fra 30% jenter hos de minste barna til 72% kvinner blant de eldste.

Komponentbaserte analyser viste at sensibilisering mot de stabile lagringsproteinene i peanøtt, som forårsaker alvorlige reaksjoner, avtok med økende alder. Det labile bjørkepollenhomologe proteinet i peanøtt, som ofte gir mildere symptomer, økte derimot med alderen. Komponentbaserte analyser kan bidra til forbedret diagnostikk og gi viktig informasjon til pasienten.

Ellen Namork, dr. philos, er seniorforsker ved Nasjonalt folkehelseinstitutt, Divisjon for Miljømedisin.

KONTAKTADRESSE:
Ellen Namork
Div. for Miljømedisin
Postboks 4404 Nydalen
NO 0403 Oslo

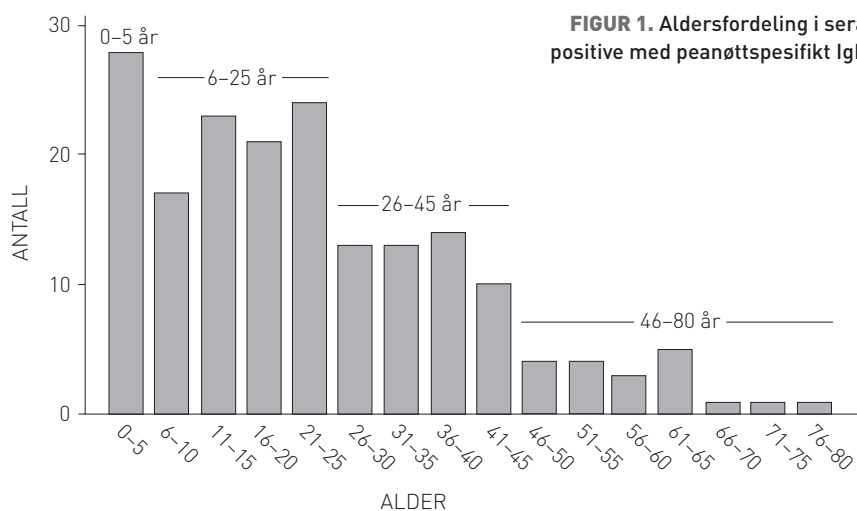
ELLEN NAMORK, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo

Allergiske reaksjoner mot mat regnes som et betydelig folkehelseproblem. Proteiner i peanøtt er de matallergenene som forårsaker flest alvorlige reaksjoner i Europa og USA. Peanøttallergi rapporteres å øke i forekomst, spesielt hos barn (1, 2). Symptomene ved inntak av peanøtt hos allergiske personer kan variere fra milde reaksjoner som urticaria og oralt allergisyndrom (OAS), til pusteproblemer og livstruende anafylaktiske reaksjoner (allergisjokk). Alvorlig peanøttallergi går sjelden over, men varer som oftest livet ut. Peanøttallergi har forårsaket mange dødsfall i Storbritannia (3) og utilsiktede og tilfeldige inntak av peanøtt, selv i små mengder, kan forårsake alvorlige reaksjoner hos peanøttsensibiliserte personer.

Matallergiregisteret

Det Nasjonale Registeret for Alvorlige Allergiske Reaksjoner på Mat «Matallergiregisteret» ble opprettet 1. juli 2000 og finansieres over det ordinære statsbudsjettet. Registeret er et

samarbeid mellom Nasjonalt folkehelseinstitutt som står for den daglige driften, Veterinærinstituttet som er ansvarlig for allergenanalyser av innsendte matprøver, og Mattilsynet som håndterer eventuelle uregelmessigheter ved administrativ kontakt med matprodusenten. Matallergiregisteret er et landsomfattende og frivillig register for rapportering av alvorlige allergiske reaksjoner på mat, der alvorlig er definert som at medisinsk hjelp søkes innen 24 timer etter inntak av den mistenkte maten. Reaksjonene meldes av leger i relevant praksis, ved å fylle ut et ensiders skjema, der det gis opplysninger om pasienten og den aktuelle reaksjonen. Sammen med skjemaet sendes en blodprøve av pasienten som blir analysert for spesifikke IgE-antistoffer mot et panel av matallergener. En samtykkeerklæring som gir oss lov til å registrere meldingen, må undertegnes av alle pasientene. Peanøtter og nøtter er de matvarene som rapporteres oftest å gi reaksjoner og peanøtter for å gi de alvorligste reaksjonene. Beskrivelse



FIGUR 1. Aldersfordeling i sera positive med peanøttspesifikt IgE

Komponentbaserte analyser viser at sensibilisering mot stabile peanøttproteiner som forårsaker alvorlige reaksjoner, avtar med økende alder. Labile bjørkepollenhomologe proteiner som ofte gir mildere symptomer, øker med alderen. FOTO: COLOURBOX.COM

av oppbyggingen og formålet med Matallergiregisteret, samt resultater fra de 10 første årene er publisert (4).

Peanøttallergener

Flere studier rapporterer sammenheng mellom høye nivåer av peanøttspesifikt IgE og alvorlighetsgrad av klinisk reaksjon (5–7). Alvorlige og livstruende reaksjoner kan allikevel forekomme ved alle nivåer av peanøttspesifikt IgE. Peanøtt består av mange proteinallergener og ved bruk av isolerte allergener, såkalte komponenter eller rekombinante allergener, kan man bedre forutsi alvorlighetsgraden av reaksjonen under forutsetning av at man kjenner til hvor stabile eller labile proteinene er. Lagringsproteinene i peanøtt vicilin, conglutin og glycinin er stabile overfor både koking og fordøyelsesenzymer. Disse proteinene finnes i nøtter, peanøtter, korn og frø og forbindes med alvorlig primær peanøttallergi nord i Europa, mens et annet stabilt protein, lipid transfer protein (LTP), som finnes i sydfrukt, spesielt fersken, er mer vanlig syd i Europa. Lignende strukturer i forskjellige plante-LTP'er kan gi allergiske kryssreaksjoner av klinisk betydning. Kryssreagerende labile proteiner, derimot, som profiliner og karbohydrat-antigener er av liten klinisk betydning. De patogeneserelaterte (PR-10) proteinene som, blant andre, gir kryssreaksjoner mellom pollen og peanøtt kan gi kliniske symptomer, men som oftest mildere som ved OAS. De labile

kryssreagerende proteinene tåler hverken varmebehandling eller enzymbehandling.

Allergenkomponenter blir navngitt etter deres latinske navn, samt et etterfølgende tall som indikerer om det er et hovedallergen eller når det ble karakterisert. Rekombinante allergener i peanøtt, *Arachis hypogaea*, er således navngitt på følgende måte; *Ara h1* (vicilin), *Ara h2* (conglutin) og *Ara h3* (glycinin) som er de tre lagringsproteinene, *Ara h9* som er et stabilt LTP og *Ara h8* som er et labilt PR-10 protein. *Ara h8* er homologt med hovedallergen Bet v1 i bjørkepollen og kan kryssreagere hos personer med bjørkepollenallergi.

Komponentbaserte analyser

I en studie utført ved Folkehelseinstituttet ble 180 sera fra pasienter med spesifikt IgE mot peanøtt (helekstrakt), meldt til Matallergiregisteret, analysert for IgE-antistoffer mot de fem peanøttkomponentene (nevnt ovenfor) for å undersøke hvilket allergen som er mest utbredt og alvorlighetsgraden av reaksjonene. For å undersøke forekomsten av kryssreaksjon mellom det bjørkepollenhomologe peanøttprotein *Ara h8* og sensibilisering mot bjørkepollen, ble også spesifikt IgE mot bjørk (helekstrakt) analysert.

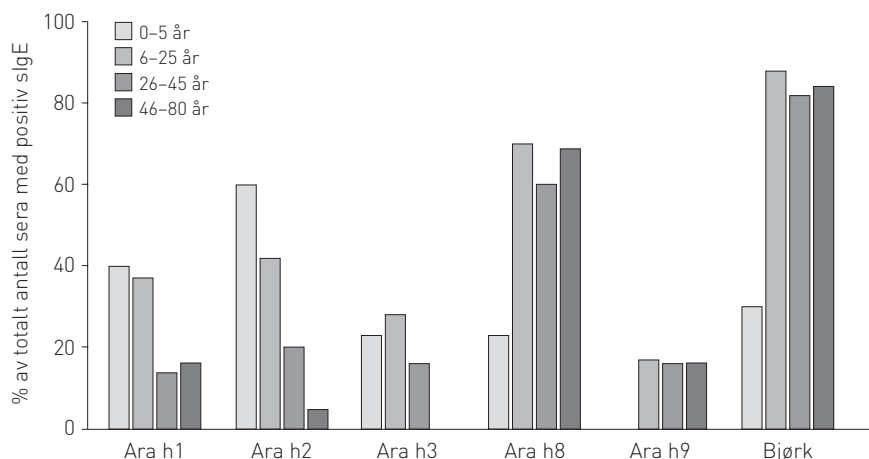
De peanøttsensibiliserte pasientene fordelte seg i fire aldersgrupper, 0–5

år, 6–25 år, 26–45 år og 46–80 år, med høyest antall sensibiliserte blant de yngste barna (FIGUR 1). Med unntak av den eldste aldersgruppen, hadde alle de tre andre aldersgruppene spesifikt IgE i serum mot alle tre lagringsproteinene i forskjellige kombinasjoner. Felles for de tre gruppene var også at flest pasienter var sensibilisert mot *Ara h2*, men med synkende antall sensibiliserte med økende alder (FIGUR 2, s. 30).

Av de yngste barna (0–5 år) var 60% sensibilisert mot *Ara h2*, mens 40% var sensibilisert mot bjørkepollenhomologen *Ara h8* og 30% mot bjørkepollen. I aldersgruppen 6–25 år, hadde færre, 42%, spesifikt IgE mot *Ara h2*, mens flere, 70%, hadde spesifikt IgE mot *Ara h8* og hele 88% var sensibiliserte mot bjørkepollen. I den voksne gruppen, 26–45 år, hadde 20% spesifikt IgE mot *Ara h2*, 60% hadde spesifikt IgE mot *Ara h8* og 82% mot bjørkepollen. Hos de aller eldste (46–80 år) hadde kun 5% spesifikt IgE mot *Ara h2*, 68% hadde spesifikt IgE mot *Ara h8* og 84% var sensibilisert mot bjørkepollen. Det var ingen av de yngste som var sensibilisert mot *Ara h9*. I de tre eldste aldersgruppene var 16% i hver gruppe sensibilisert mot *Ara h9*, hvorav halvparten var monosensibiliserte, mens den andre halvparten i tillegg hadde spesifikt IgE mot enten *Ara h8* og bjørkepollen, eller ett eller flere av de stabile lagringsproteinene.

Komponentbaserte analyser av sera





FIGUR 2. Fordeling av IgE-antistoffer mot peanøttkomponentene, samt bjørk, i de fire aldersgruppene. (Se spesielt reduksjon av spesifikt IgE mot Ara h2 med økende alder).

med spesifikke IgE-antistoffer mot peanøtt, viste at majoriteten av de yngste barna var sensibilisert mot Ara h2 (FIGUR 2). Dette proteinet har også blitt funnet i flere andre studier å være det viktigste allergenet som indikerer alvorlig allergi mot peanøtt (8–12). De voksne med sensibilisering mot Ara h9 i kombinasjon med lagringsproteiner eller bjørkepollen, kan skyldes krysssensibilisering på grunn av primær peanøtt- eller bjørkepollenallergi. Disse vil allikevel kunne oppleve alvorlige reaksjoner da Ara h9 er et stabilt protein. De som ikke blir sensibilisert mot de stabile proteinene i peanøtt i tidlige barneår, vil kunne bli sensibilisert mot kryssreagerende labile peanøttallergener via pollenallergi som gjerne etableres i løpet av tenårene. Ara h8 som er et kryssreagerende protein homologt med hovedallergenet i bjørk, økte med alderen i takt med økende sensibilisering mot bjørkepollen (FIGUR 2).

Data fra Matallergiregisteret har tidligere vist en økning i sensibilisering mot bjørkepollen fra 2001–2010, med påfølgende økt forekomst av kryssreaksjoner mot plantemat generelt og mot nøtter og peanøtter spesielt (4). Dette er i tråd med høy forekomst av pollenrelaterte allergier rapportert i Europa og spesielt i Skandinavia (13, 14). Økningen i sensibilisering mot pollen kan delvis forklares med økt global oppvarming og derved økt utbredelse av bjørkeskog, samt lenger pollensesong.

Kjønnsfordelingen i de fire gruppene skifter fra 30: 70 jenter: gutter hos de yngste til 50: 50 jenter: gutter i alders-

gruppen 6–25 år og til 72,5: 26,5 kvinner: menn hos de to eldste aldersgruppene. Lignende kjønnsforskjeller er funnet hos barn med astma, høysnue og atopi, der gutter ble funnet å ha høyere forekomst enn jenter. Dette skiftet i kjønnsfordeling indikerer at kjønns hormoner er involvert, noe som generelt har stor betydning for forekomst av allergiske sykdommer (15).

Konklusjon

Komponentbaserte analyser viser at sensibilisering mot de stabile peanøttproteinene Ara h 1, 2, og 3, som indikerer alvorlig peanøttallergi, minsker med økende alder. Majoriteten av de sensibiliserte barna var sensibilisert mot Ara h2. Videre viser studien at sensibilisering mot det bjørkepollenhomologe proteinet i peanøtt, Ara h8, som forbindes med mildere symptomer som OAS, øker med økende alder.

Bruk av rekombinante allergener kan være et hjelpemiddel for å skille mellom pasienter med høy risiko for reaksjoner og de med liten risiko og derved gi nyttig informasjon til pasienten. Da Ara h2 er det peanøttallergenet som flest reagerer mot, kan det brukes som en markør for alvorlig, persistent peanøttallergi. Analyser med peanøttkomponenter kan foruten å være en diagnostisk hjelp, minske behovet for dobbel blind placebokontrollerte matprovokasjoner (DBPCFC) som foruten å være ressurskrevende også kan være både ubehagelig og i verste fall risikofylt for pasienten.

REFERANSER

- Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax* 2007; 62: 91–6.
- Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1322–6.
- Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1018–19.
- Namork E, Faeste CK, Stensby BA, Egaas E, Lovik M. Severe allergic reactions to food in Norway: a ten year survey of cases reported to the food allergy register. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 3144–55.
- Neuman-Sunshine DL, Eckman JA, Keet CA, Matsui EC, Peng RD, Lenehan PJ et al. The natural history of persistent peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 326–31.
- Lewis SA, Grimshaw KE, Warner JO, Hourihane JO. The promiscuity of immunoglobulin E binding to peanut allergens, as determined by Western blotting, correlates with the severity of clinical symptoms. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 767–73.
- Wainstein BK, Studdert J, Ziegler M, Ziegler JB. Prediction of anaphylaxis during peanut food challenge: usefulness of the peanut skin prick test (SPT) and specific IgE level. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 603–11.
- Eller E, Bindeslev-Jensen C. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients. *Allergy* 2013; 68: 190–4.
- Blanc F, Adel-Patient K, Drumare MF, Paty E, Wal JM, Bernard H. Capacity of purified peanut allergens to induce degranulation in a functional in vitro assay: Ara h 2 and Ara h 6 are the most efficient elicitors. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1277–85.
- Flinterman AE, van HE, den Hartog Jager CF, Koppelman S, Pasmans SG, Hoekstra MO et al. Children with peanut allergy recognize predominantly Ara h2 and Ara h6, which remains stable over time. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1221–8.
- Koppelman SJ, Wensing M, Ertmann M, Knulst AC, Knol EF. Relevance of Ara h1, Ara h2 and Ara h3 in peanut-allergic patients, as determined by immunoglobulin E Western blotting, basophil-histamine release and intracutaneous testing: Ara h2 is the most important peanut allergen. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 583–90.
- Klemans RJ, Otte D, Knol M, Knol EF, Meijer Y, Gmelig-Meyling FH et al. The diagnostic value of specific IgE to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 157–63.
- Eriksson NE, Moller C, Werner S, Magnusson J, Bengtsson U, Zolubas M. Self-reported food hypersensitivity in Sweden, Denmark, Estonia, Lithuania, and Russia. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 70–9.
- Madsen C. Prevalence of food allergy: an overview. *Proc Nutr Soc* 2005; 64: 413–17.
- Postma DS. Gender Differences in Asthma Development and Progression. *Gender Medicine* 2007; 4: S133–S146.

Prosjektet «Peanøttallergi: hvilke allergener er mest utbredt blant peanøttallergikere i Norge» ved Nasjonalt folkehelseinstitutt er gjennomført ved hjelp av økonomisk støtte fra Forskningsfondet for astma og allergi, Norges Astma- og Allergiforbund og ImmunoDiagnostics, Thermo Fisher Scientific, Phadia AS.