

Analys av IgE-antikroppar och av basofilers känslighet kan förbättra diagnostiken vid matallergi

SAMMANFATTNING

De diagnostiska metoderna, hudpricktest och analys av allergenspecifikt IgE i serum, som vi hittills haft tillgång till vid utredning av matallergi begränsas av svårigheter att skilja ut primär artspecifik sensibilisering, klinisk korsreaktivitet och serologisk korsreaktivitet. Provokationer med födoämnen är resurskrävande och inte alltid helt riskfria. Analys av IgE-antikroppar mot allergena komponenter förenklar handläggningen av patienter med misstänkt reaktion på ett födoämne, förbättrar våra möjligheter till individbaserad information och minskar onödig förskrivning av adrenalin i autoinjektor. För att bedöma allergenkänsligheten hos en patient samt hur denna känslighet förändras med tiden är CD-sens ett utmärkt objektivt, känsligt och riskfritt alternativ till provokationer.

CAROLINE NILSSON¹, GUNNAR LILJA¹, MAGNUS WICKMAN^{1,2}, ANNA NOPP³ OCH SGO JOHANSSON³

IgE-medierad allergi mot mat kan leda till svåra, ibland fatala, allergiska reaktioner. Reaktioner mot komjölk och ägg har hittills ansetts vara de mest frekventa (1) men allergiska reaktioner på intag av jordnötter och trädnötter, t.ex. hasselnötter och cashewnötter, har rapporterats öka i omfattning redan i låg ålder (2, 3). Allergirelaterade sjukdomar under barnåren karakteriseras av att de ofta uppträder i en typisk ordningsföljd (den s.k. «allergiska marschen»). Detta innebär att eksem, eventuellt i kombination med matallergi/överkänslighet, vanligtvis debuterar i de lägre åldrarna och sedan åtföljs av luftvägsallergier i form av besvär från nedre luftvägarna, näsan, och/eller ögonen. Matallergi i späda ålder har i olika studier visat sig vara en riskfaktor för senare utveckling av luftvägsallergi (4), samtidigt som vi vet att många barn kan vara sensibiliserade mot mat utan att ha symtom. Det är mot bakgrund av ovanstående angeläget att rätt kunna diagnostisera matallergi i tidig ålder.

Intresset för diagnostik av IgE-förmedlade matallergier ökar och är i fokus inom allergologiska kretsar. Bakgrunden till det ökade intresset kan bl.a. sökas i att det under senare år blivit möjligt att karakterisera olika ämnens allergena proteininnehåll. Till följd av detta har analys av IgE-antikroppar mot enskilda proteiner i t ex jordnöt medfört en möjlighet till förfinad diagnostik. En aktualisering av den basofila granulocyten roll i den allergiska reaktionen, och möjligheten att analysera basofilers

allergenkänslighet är ett annat «ny-gammalt» diagnostiskt instrument som numera är mycket aktuellt inom klinisk allergologi.

Utredning av matallergi eller om tolerans uppstått är inte enkel, varför nya och alternativa diagnostiska metoder är varmt välkomna. Vi kommer här att närmare redovisa publicerade och egna erfarenheter av användbarheten av att analysera IgE-antikroppar mot allergena proteiner i födoämnen, samt känsligheten hos basofila granulocyter vid stimulering med födoämnesallergen vid utredning av matallergi.

Hittillsvarande möjligheter till diagnostik vid matallergi

Diagnostiken vid matallergi har hittills baserats på anamnes, resultat av pricktest (SPT) och/eller förekomst av allergen-specifika IgE-antikroppar i serum samt via elimination och provokation med födoämnet ifråga. Det finns ingen nedre åldersgräns för att genomföra allergiutredningar.

IgE-antikroppar, oftast i låga nivåer, mot t.ex. ägg, förekommer hos «friska» barn och ungdomar men förekomst av IgE-antikroppar, sensibilisering, likställs ofta felaktigt med att klinisk allergi föreligger. Det är en utmaning att avgöra om förekomsten av IgE-antikroppar är associerat till kliniska symptom mot födoämnet ifråga. För att besvara denna fråga har under den senaste 10-årsperioden kvantitativa resultat från analys av IgE-antikroppar använts i relation till symtom. Så har

1 Sachsska Barnsjukhuset, Stockholm

2 Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet

3 Avdelningen för Klinisk Allergiforskning, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

KONTAKTADRESS:

Caroline Nilsson, MD, PhD

Sachsska Barnsjukhuset

Södersjukhuset

118 83 Stockholm

caroline.nilsson@sodersjukhuset.se



Analys av IgE-antikroppar mot allergena protein i födoämnen och analys av basofilers allergenkänsligheter kan förenkla diagnostiken vid misstänkt matallergi. FOTO: TORE FJELD

storleken (mm) av SPT (5) liksom nivån (kU_A/L) av IgE-antikroppar (6) mot olika födoämnen relaterats till utfallet av orala provokationer. Sannolikhetskurvor mellan kvantitativa in vivo och in vitro resultat och kliniska symptom har publicerats [5, 6]. Sannolikheten för allergisk reaktion ökar med stigande koncentration av IgE-antikroppar, men sambandet är mer tillförlitligt för animaliska födoämnen t ex mjölk, ägg eller fisk än för allergen från växtriket, såsom vete, soja eller jordnöt. Erfarenheter från senare år vid bedömning/ tolkning av om det föreligger ett samband mellan kvantitativa resultat av IgE-sensibilisering och klinisk allergi har visat att en rad olika

TABELL 1. Faktorer som skall beaktas vid utvärdering av den kliniska betydelsen av nivån av IgE-antikroppar:

| |
|--|
| typ av födoämne |
| barnets ålder |
| typ av allergiska symptom vid intag av födoämnet, dvs. svårighetsgrad |
| grad av bakomliggande atopi, dvs. sensibilisering och reaktion på ett jämfört med flera födoämnen eller luftvägsallergen |

faktorer måste beaktas. Hit hör barnets ålder, där det lilla barnet jämfört med ett äldre barn kan reagera trots betydligt lägre nivåer av IgE-antikroppar. Viken typ av allergiska symptom som har förekommit i samband med exponering, t.ex. eksem jämfört med anafylaxi, graden av allergi hos barnet, t.ex. sensibilisering och klinik på ett, jämfört med flera, allergen samt typ av födoämne har betydelse (TABELL 1). Våra kunskaper kring betydelsen av dessa samverkande faktorer vid tolkning av IgE-sensibilisering i relation till kliniska symptom vid matallergi är dock begränsade.

Hittillsvarande diagnostiska metoder vid utredning av matallergi har även andra begränsningar. Allergeninnehållet i de födoämnes-extrakt som används vid SPT är inte tillfredsställande standardiserat, varken vad gäller koncentration eller komposition. Vid analys av allergenspecifikt IgE i serum mäts IgE mot hela födoämnet innehållande många olika allergenkomponenter. Detta kan ha betydelse vid såväl aktuell testning som vid upprepade och jämförande

testningar på individnivå över tid och kan påverka testets sensitivitet och specificitet. I detta sammanhang vill vi påminna om att kvaddelstorleken vid SPT är ett mycket osäkert mått på patientens allergenkänslighet.

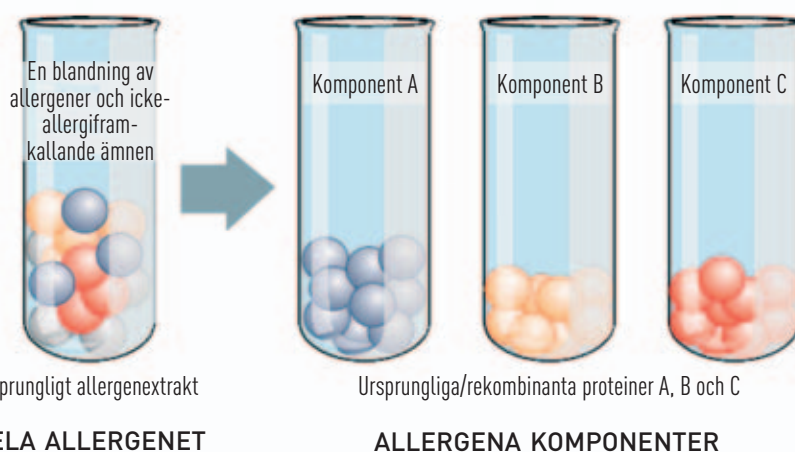
Det slutliga, diagnostiska testet för att fastställa allergi eller tolerans mot ett födoämne är att låta patienten, under kontrollerade förhållanden, exponeras för det förmodade, kliniskt relevanta födoämnet, s.k. provokationstest. Den dos av födoämnet som ger upphov till symptom hos patienten, så att provokationen måste avbrytas, avspeglar graden av känslighet hos patienten för födoämnet ifråga. Dubbel blind, placebo-kontrollerad provokation (DBPCFC) anses vara «gold standard» vid utredning av matallergi, men är komplicerad att genomföra, resurskrävande samt förenad med risker för att patienter kan få svåra allergiska reaktioner. En av svårigheterna med perorala provokationer är att bedöma eventuella symptom. För att en provokation ska bedömas som positiv krävs objektiva allergiska symptom. Det räcker inte med klåda i munnen.



Att hitta ett alternativt diagnostiskt test till provokationen vid utredning av matallergi, som är tillförlitligt och enkelt att utföra, skulle förenkla och spara tid och pengar för både patienter och sjukvården.

IgE antikroppars korsreaktivitet

Vid utredning av allergi mot animala födoämnen såsom mjölk och ägg gäller att ju högre koncentration av IgE-antikroppar, desto större är sannolikheten att individen upplever symtom mot födoämnet. För jordnöt och hasselnöt, som kommer från växtriket, ses inte samma tydliga samband. Detta beror på att det hos björkpollenssensibiliserade individer ofta finns en korsreaktivitet mellan björk och hasselnöt samt mellan björk och jordnöt, men kanske även mot andra nötter och mandel, utan att en sådan reaktivitet behöver ha någon större klinisk betydelse. Ett av flera allergiframkallande proteiner i hasselnöt, men även jordnöt, är strukturmässigt så likt huvudallergen i björkpollen (Bet v 1) att varken laboratorietest eller det egna immunsystemet kan skilja dem åt. Det är därför som individer med björkpollenallergi kan få klåda i munnen av hasselnöt, jordnöt eller andra nötter. Många ämnen innehåller proteiner som har en liknande struktur även om de inte har något uppenbart släktskap. I exempelvis kvalster finns den allergena komponenten tropomyosin, som också finns i räka, sniglar och andra mollusker. Därför kan en individ som är allergisk mot räka få positiv test mot kvalster trots att personen inte reagerar kliniskt på kvalster. Nu är det möjligt



FIGUR 1 En metod som gör det möjligt att kvantifiera IgE-antikroppar mot specifika enskilda allergena proteiner på en molekylär allergologisk nivå.

att analysera IgE-antikroppar mot enskilda allergena proteinkomponenter från olika ämnen inklusive mat och störst erfarenhet har vi av sådana komponenter från hasselnöt och jordnöt.

Allergena komponenter

Molekylär allergologi eller på engelska «Component resolved diagnostics» har gett oss möjlighet att mäta IgE-antikroppar mot enskilda proteiner i bland annat livsmedel (FIGUR 1).

De olika allergena komponenterna/proteinerna är uppkallade efter ämnets latinska namn. T.ex. jordnöt heter på latin *Arachis hypogea* och jordnötens allergena komponenter har därför beteckningen Ara h. Ett ämne kan innehålla flera allergena proteiner/komponenter och de är numrerade i den ordning de har kartlagts, ex Ara h 1, Ara h 2, osv.

För att få en bättre förståelse och

för att kunna kliniskt värdera förekomst av IgE-antikroppar mot allergena komponenter, behövs kunskap kring olika proteingrupper som finns i livsmedel, främst från växtriket.

Profilin är beteckningen på proteiner som är mycket korsreaktiva och finns i de flesta växter. De är instabila och tål inte upphettning eller digestion. IgE-sensibilisering mot profilin sker via sensibilisering mot pollen och är sällan associerad till kliniska reaktioner, men kan ibland ge lokala symtom i form av klåda samt lindrig svullnad i mun och svalg, orala allergi syndromet (OAS). Förekomst av IgE-antikroppar mot melon, vattenmelon, tomat, banan, ananas och/eller apelsin är hos de flesta individer en markör på sensibilisering mot profilin. Sensibilisering mot andra profilin framgår av tabell 2.

PR-10 proteiner är homologa med björkens huvudallergen (Bet v 1) och finns i trädpollen och växtbaserad mat. IgE-sensibilisering mot PR-10 proteiner sker också via sensibilisering mot pollen och associeras med OAS vid intag av frukt och grönsaker. PR-10 proteiner tål i regel inte upphettning och därför tolereras oftast tillagad (upphettad) mat som innehåller dessa proteiner. Exempel på sensibilisering mot PR-10 proteiner är listade i tabell 2.

Lipid transfer proteins (LTP) är proteiner i växter som är stabila mot upphettning och enzymatisk nedbrytning. De finns framför allt i skalet på frukter och grönsaker. Sensibilisering

TABELL 2. Exempel på vanliga ämnen och deras komponenter

| ÄMNET | PROFILIN | PR-10 (BET V 1 HOMOLOG) | LTP | LAGRINGSPROTEINER |
|-----------|----------|-------------------------|----------|---------------------------|
| Äpple | Mal d 4 | Mal d 1 | Mal d 3 | |
| Körsbär | Pru av 4 | Pru av 1 | Pru av 3 | |
| Persika | Pru p 4 | Pru p 1 | Pru p 3 | |
| Päron | Pyr c 4 | Pyr c 1 | Pyr c 3 | |
| Hasselnöt | Cor a 2 | Cor a 1 | Cor a 8 | Cor a 9 |
| Jordnöt | Ara h 5 | Ara h 8 | Ara h 9 | Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 |
| Soja | Gly m 3 | Gly m 4 | Gly m 1* | Gly m 5, Gly m 6 |
| Björk | Bet v 2 | Bet v 1 | | |
| Gräs | Phl p 12 | | | |

* finns endast i skalet på sojaböna som tas bort innan den kan ätas. Denna komponent kan ha betydelse för dem som arbetar med sojaböner.



mot LTP sker via konsumtion av mat innehållande LTP och förekomst av IgE-antikroppar mot LTP i serum kan vara en riskfaktor för systemiska allergiska reaktioner. För exempel på sensibilisering mot LTP, se tabell 2.

Lagringsproteiner finns i nötter och frön och är stabila mot upphettning och enzymatisk nedbrytning. Sensibilisering mot lagringsproteiner sker via konsumtion av nötter och fröer. Sensibilisering mot lagringsproteiner är en riskmarkör för systemiska allergiska reaktioner, se tabell 2.

Klinisk nytta av kännedom om IgE-sensibilisering mot proteinkomponenter

Användbarheten inom allergologisk diagnostik av att analysera IgE mot allergena komponenter har nyligen presenterats i Allergi i Praxis (7). Vi har för att ytterligare exemplifiera den kliniska nyttan valt att fokusera på allergier mot jordnöt, hasselnöt, ägg och vete.

Jordnötter – *Arachis hypogea*

ALLERGENKOMponenter

Ara h 1 – lagringsprotein (7 S globulin)
 Ara h 2 – lagringsprotein (2 S albumin)
 Ara h 3 – lagringsprotein (11 S globulin)
 Ara h 8 – Bet v1 (björk) homolog
 Ara h 9 – LTP

Kommersiellt tillgängliga jordnötskomponenter för analys av IgE-sensibilisering är Ara h 1, 2, 3, 8 och Ara h 9. Vid utredning av misstänkt jordnötsallergi där individen är positiv i test mot jordnöt (f13) kan analys av jordnötskomponenter ge viktig information och hjälpa till att bättra

| | Jenny | Elin |
|-------------------------|---------------------------|--|
| Jordnöt | 61 kU _A /l | 45 kU _A /l |
| Ara h 1 | < 0,35 kU _A /l | 14 kU _A /l |
| Ara h 2 | < 0,35 kU _A /l | 35 kU _A /l |
| Ara h 3 | < 0,35 kU _A /l | 2,7 kU _A /l |
| Ara h 8 | 62 kU _A /l | 3,5 kU _A /l |
| Provokation med jordnöt | Inga symtom | Urtikaria, kraftig magsmärta, rinit, hosta |

FIGUR 2 Två barn med liknande nivå av IgE-antikroppar mot jordnöt där den ena reagerade vid provokation och den andra inte. Vid analys av IgE-antikroppar mot jordnötskomponenter har Jenny endast IgE mot Ara h 8, ett PR-10 protein och björkhomolog. Elin har IgE mot lagringsproteinerna Ara h 1, 2 och 3, som förknippas med en jordnötsallergi.

identifiera kliniskt viktig jordnötsallergi. En svensk studie visar att 95% av individer med IgE-antikroppar mot Ara h 2 i kombination med Ara h 1 eller Ara h 3 rapporterar symtom vid intag av jordnöt (8). Studier där jordnötsallergi fastställts med provokationer visar samstämmiga resultat (9). Ara h 2 anses vara den viktigaste komponenten för att fastställa «äkta» jordnötsallergi och om det föreligger IgE-antikroppar bara mot Ara h2 och inte mot Ara h 1, 3 eller 8 rapporterar 87% av dessa patienter symtom (8). Vår kliniska erfarenhet visar överensstämmande resultat efter jordnötsprovokation och kartläggning av IgE-sensibilisering mot jordnötskomponenter.

Ara h 8 korsreagerar kraftigt med björkens huvudallergen (Bet v 1). Om IgE mot Ara h 8 förekommer, men inte IgE-antikroppar mot Ara h 1, 2, 3, är det endast 18% som rapporterar allergiska symtom och dessa är lindriga (8). Vi vet ännu inte om allvarliga symtom helt säkert kan uteslutas vid sensibilisering mot endast Ara h 8. För att kunna besvara denna viktiga kliniska frågeställning pågår på Sachsska Barnsjukhuset i Stockholm en provokationsstudie med jordnöt av barn och ungdomar, som är sensibiliserade mot jordnöt men som vid komponentanalys enbart har IgE-antikroppar mot Ara h 8.

Eftersom över 95% av patienter med antikroppar mot Ara h 2 i kombination med Ara h 1 och h 3 får symtom av jordnöt är det tveksamt om

dessa patienter ska behöva genomgå provokation med jordnöt för att säkerställa diagnosen. Men i de fall där det är viktigt att ta reda på svårighetsgraden vid reaktion på jordnöt kan provokation övervägas (FIGUR 2).

Sammanfattningsvis kan sägas att vid misstanke om jordnötsallergi skall man testa för IgE-antikroppar, framför allt mot Ara h 2 och Ara h 8.

Studier av barn med misstänkt jordnötsallergi visade god överensstämmelse mellan CD-sens och provokationsresultat. En negativ CD-sens kan således bespara både patient och klinik vidare provokationstestning. FOTO: COLOURBOX.COM



Ara h 9 (LTP), Ara h 1 och Ara h 3 kan övervägas i vissa fall. Analysera alltid för samtidig IgE-sensibilisering mot björkpollen.

Hasselnötter – *Corylus avellana*

ALLERGENKOMPONENTER

Cor a 1 – Bet v 1 (björk) homolog
Cor a 8 – LTP
Cor a 9 – lagringsprotein (11 S protein)

För hasselnöt finns i dagsläget tre allergenkomponenter, Cor a 1 och Cor a 8, samt från helt nyligen även Cor a 9, kommersiellt tillgängliga för IgE-antikropsanalys. Cor a 1 är ett björkhomologt protein, som brukar ge mycket lite besvär (FIGUR 3). Cor a 8, å andra sidan, kopplas till mer allvarliga allergiska symtom (10). Vid testning av IgE-antikroppar mot hasselnöt kan man ibland se att nivån för hasselnöt överstiger nivån för hasselnötskomponenterna tillsammans. Detta beror förmodligen på ytterligare komponenter som vi ännu inte har identifierat (FIGUR 4). Cor a 9 kan vara en av de saknade komponenterna som helt nyligen blivit tillgänglig. Det finns studier som har visat att en stor del av patienter med en systemisk allergisk reaktion på hasselnötter hade IgE-antikroppar mot Cor a 9 (11).

Vid misstanke om allergi mot hasselnöt rekommenderas i första hand test för IgE-antikroppar mot Cor a 1, 8 och om möjligt också Cor a 9. Analysera alltid för samtidig sensibilisering mot björkpollen.

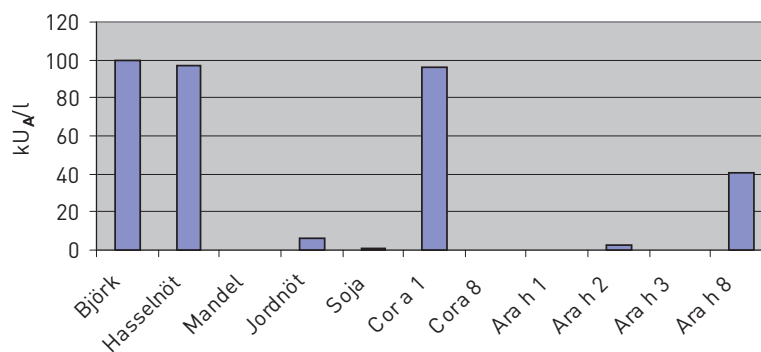
Ägg – *Gallus domesticus*

ALLERGENKOMPONENTER

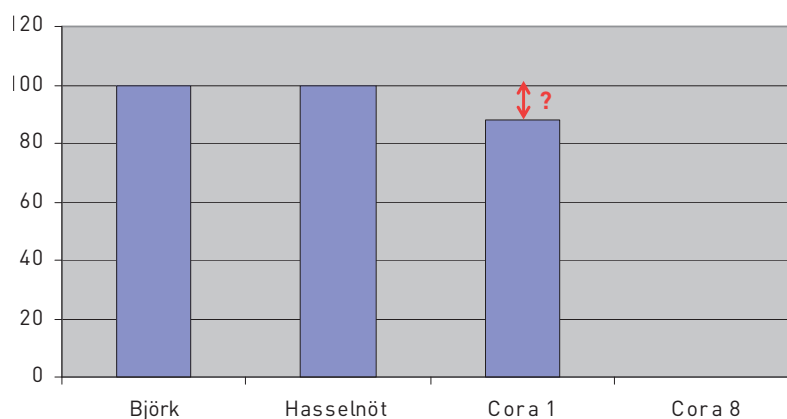
Gal d 1 – ovomucoid
Gal d 2 – ovalbumin
Gal d 3 – conalbumin
Gal d 4 – lysozyme

Det finns fyra kommersiellt tillgängliga allergena komponenter från ägg för analys. Ovalbumin (Gal d 2) är det vanligaste allergenet i äggvita under det att ovomucoid (Gal d 1) anses vara det mest immunodominanta allergenet. I en nyligen publicerad japansk studie genomgick 108 barn (1–11 år) med misstänkt äggallergi DBPCFC med rå och upphettad äggvita. Barn som reagerade på upphettad äggvita hade en högre koncentration IgE-

Allergen-specifikt IgE



FIGUR 3 Skolpojke som har en björkpollenallergi och IgE mot hasselnöt. IgE-antikroppar mot hasselnöts- och jordnötskomponenter analyseras. Han genomgår en provokation med jordnöt utan symtom och därefter en provokation med hasselnöt. Efter dosen 5 g fick han klåda i munnen som gick över spontant utan behandling.



FIGUR 4 Tonårig pojke med känd allergi mot björk (IgE-antikroppar > 100 kUA/L) och hasselnöt (> 100 kUA/L). Analys av IgE mot hasselnötskomponenter visar Cor a 1 86 kUA/L och Cor a 8 < 0,35 kUA/L. Under provokation med hasselnöt får pojken ont i magen, urtikaria, rinit, konjunktivit och påverkat allmäntillstånd. I detta fall är summan av IgE-antikroppar mot Cor a 1 och Cor a 8 lägre än för hasselnöt som vi inte riktigt vet hur hög den är eftersom den angivits som >100 kUA/L. Det verkar fattas någon komponent i hasselnöt. Detta fall illustrerar också vikten av att få ett mer uttömmande svar än > 100 kUA/L.

antikroppar mot ovomucoid (Gal d 1) jämfört med de barn som inte reagerade (12). Vid en nivå under 1,2 kUA/L var sannolikheten 95% eller mer att barnet tålde ägg i tillagad (upphettad) form.

Analys av IgE-antikroppar mot ovomucoid bör, om möjligt, alltid utföras vid utredning av äggallergi framför allt vid låga nivåer av IgE-antikroppar mot ägg och när provokation med ägg ska övervägas (FIGUR 5).

Vete/ceralier – *Triticum aestivum*

ALLERGENKOMPONENT

Omega – 5 – gliadin

Klinisk allergi mot vete är ovanligt men IgE-sensibilisering mot vete utan symtom är vanligare. Omega 5-gliadin är en bättre markör för veteallergi

men är långt ifrån heltäckande. Det finns en god samstämmighet mellan förekomst av IgE-antikroppar mot omega-5-gliadin och sannolikheten att patienten skall reagera allergiskt mot vete. Vid veteberoende ansträngningsutlöst anafylaxi kan ofta IgE-antikroppar mot vete inte påvisas, men däremot mot omega-5-gliadin.

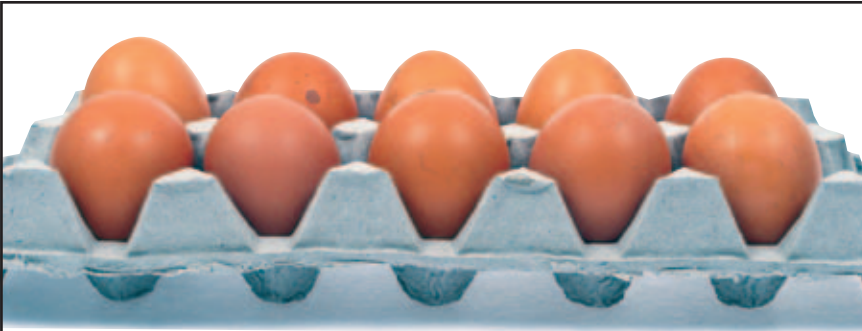
Analys av IgE-antikroppar mot omega-5-gliadin är ett komplement till hel-allergenet vete vid misstanke om veteallergi. Tänk på möjligheten till ansträngningsutlöst anafylaxi och sensibilisering mot omega-5-gliadin.

Basofilaktiveringstest

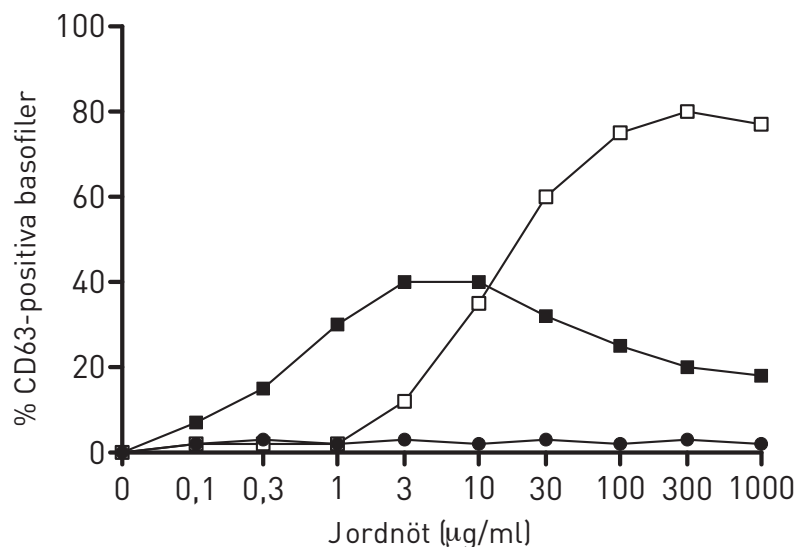
Under 60-talet, innan IgE hade upptäckts, gjordes vid Johns Hopkins Medical School i Baltimore omfattande

studier av hur en persons allergiska reaktion kunde följas via de basofila granulocyterna. Denna cell är en släkting till mastcellen men finns, till skillnad från mastcellen, lätt tillgänglig i cirkulationen. Vad gäller allergenkänslighet är basofiler och mastceller mycket lika. Båda cellsorterna har IgE-receptorer på cellytan och det finns en relation mellan koncentrationen IgE i plasma och antalet IgE-receptorer, och alltså IgE-molekyler, på cellytan. Den procentuella fördelningen IgE-antikroppar av IgE i plasma och på cellytan är också densamma. När IgE-antikroppar mot ett allergen, bundna till sina receptorer, binder sig till sitt allergen bildas bryggor. Det krävs ca 1000 allergen-IgE-antikroppsbyggor för att stimulera basofilen eller mastcellen att frisätta de inflammatoriska mediators, t.ex. histamin. Dessa 1000 byggor kan bestå av IgE-antikroppar mot olika allergen som patienten samtidigt exponeras för och vid klinisk utvärdering bör man därför addera dessa olika icke-korsreagerande IgE-antikropparnas koncentrationer.

FIGUR 5: Två flickor som har en liknande sjukhistoria och IgE-antikroppar mot ägg. Båda genomgick äggprovokation men bara Lisa reagerade. Vid analys av IgE-antikroppar mot äggkomponenter i samband med provokationen hade Lisa en ökad mängd mot ovomucoid, men det hade inte Eva.



| | Eva | Lisa |
|-------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| 3 månader | Eksem | Eksem |
| SPT för ägg | + 5 | + 4 |
| Behandling | Diet, utan ägg | Diet, utan ägg |
| Vid 2 år | Ägg av misstag | Ägg av misstag |
| Symtom | Nässelutslag, astma | Nässelutslag, astma |
| IgE för ägg | 25 kU _A /l | 20 kU _A /l |
| Födoämnesprovokation vid 5 år | Inga symtom | Nässelutslag, hosta snuva |



FIGUR 6 En patient med hög (■ --- ■) CD-sens, men låg reaktivitet, och en med låg (□ --- □) CD-sens och hög reaktivitet. Den tredje patientens (● --- ●) basofiler svarar ej på jordnötsallergen.

I samband med histamin-frisättningen exponeras på cellens yta en struktur, CD63, som kan spåras med flödescytometri. CD63-exponeringen är alltså ett alternativ till att påvisa att IgE-antikroppar stimulerat cellerna att initiera en allergisk inflammation.

Om basofiler med t.ex. IgE-antikroppar mot jordnöt stimuleras med sjunkande doser jordnötsextrakt får man en dos-respons kurva för antalet CD63-positiva celler (FIGUR 6). Ju lägre allergendos som behövs för att stimulera cellen ju känsligare är cellerna, och i förlängningen patienten, för detta allergen. Vi har valt att uttrycka denna känslighet som inverterade värdet för den allergendos som ger 50% av maximal uppreglering av CD63 och döpt värdet till CD-sens (13). Som en konsekvens av inverteringen får vi högre CD-sens ju högre allergenkänsligheten är.

Vi har utfört CD-sens mot ett 25-tal olika allergen inom grupperna pollen, djurepitel, födoämnen, allergenkomponenter och läkemedel. Vid jämförelse mellan CD-sens och allergenkänslighet mätt som SPT-titrering, nasal provokation och bronkial inhalation med allergen titrering får man en mycket god korrelation (13).

Alla studier tyder på att CD-sens är ett enkelt och ofarligt sätt att mycket noggrant mäta patientens allergenkänslighet. Däremot har vi inte i någon av våra kliniska studier hittat någon relation mellan procenten CD63-svar vid en eller ett fåtal höga doser allergen och patientens allergi, t.ex. vid inhalationsprovokation av patienter med allergisk astma. Denna en-dos approach, som mäter cellernas allmänna reaktivitet och ej allergen-

känslighet, lanseras sedan några år kommersiellt för allergiutredning.

CD-sens har använts som mått på patientens allergenkänslighet vid behandling t.ex. med anti-IgE, omalizumab, både för att karakterisera patienter som kommer att svara bra på behandlingen (14) och för att följa behandlingens effekt (15). Vad man bör observera vid mera rutinmässig användning är att blodprovet måste analyseras inom 24–48 timmar och att patienten inte får inta perorala steroider eller höga doser antihistamin.

För närvarande håller vi på och avslutar en studie där vi jämför CD-sens och oral provokation av barn med misstänkt jordnötsallergi. Studien har gjorts som en DBPCFC test. En god överensstämmelse erhöles mellan CD-sens och provokationsresultatet. Ett intressant fynd var att av de 45 fall som hade negativ CD-sens så hade 44 en negativ DBPCFC. I det fall som inte stämde fick patienten bara klåda i munnen. Dessa resultat tyder på att man vid negativ CD-sens inte behöver gå vidare med provokationer vilket skulle innebära stora ekonomiska

besparingar för både klinik och patienter och samt mindre risker för biverkningar.

Sammanfattning

De diagnostiska metoderna, hudpricktest och analys av allergenspecifikt IgE i serum, som vi hittills haft tillgång till vid utredning av matallergi begränsas av svårigheter att skilja ut primär artspezifisk sensibilisering, klinisk korsreaktivitet och serologisk korsreaktivitet. Provokationer med födoämnen är resurskrävande och inte alltid helt riskfria. Analys av IgE-antikroppar mot allergena komponenter förenklar handläggningen av patienter med misstänkt reaktion på ett födoämne, förbättrar våra möjligheter till individbaserad information och minskar onödig förskrivning av adrenalin i autoinjektor. För att bedöma allergenkänsligheten hos en patient samt hur denna känslighet förändras med tiden är CD-sens ett utmärkt objektiva, känsligt och riskfritt alternativ till provokationer.

REFERENSER

1. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 638–46.
2. Fleischer DM. The natural history of peanut and tree nut allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007; 7: 175–81.
3. Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003; 58(7): 559–69.
4. Clark AT, Anagnostou K, Ewan PW. Cashew nuts causes more severe reactions than peanuts: case-matched comparison in 141 children. *Allergy* 2007; 62: 913–16.
5. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1220–36.
6. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107: 891–96.
7. Borres M. Användning av ALLERGENKOMPONENTER öppnar för en ny era. *Allergi i Praxis* 2010; volym 3: 8–15.
8. Asaranoj A, Ostblom E, Ahlstedt S, Hedlin G, Lilja G, van Hage M, Wickman M. Reported symptoms to peanut between 4 and 8 years of age among children sensitized to peanut and birch pollen – results from the BAMSE birth cohort. *Allergy* 2010; 65: 213–19.
9. Nicolau N, Poorafshar M, Murray C, Simpson A, Winell H, Kerry G, Härlin A, Woodcock A, Ahlstedt S, Custovic A. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: Prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 15: 191–7.
10. Skamstrup Hansen K, Ballmer-Weber BK, Sastre J, Lidholm J, Andersson K, Oberhofer H, Lluich-Bernal M, Östling J, Mattsson L, Schocker F, Vieths S, Poulsen LK. Component-resolved in vitro diagnosis of hazelnut allergy in Europe. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1134–41.
11. Beyer K, Grishina G, Bardina L, Grishin A, Sampson HA. Identification of an 115 globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut-induced systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110: 517–23.
12. Ando H, Movérare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, Urisu A. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 583–8.
13. Nopp A, Johansson S.G.O, Ankerst J, Bylin G, Cardell L-O, Grönneberg R, Irander K, Palmqvist M, Öman H. Basophil allergen threshold sensitivity: a useful approach to anti-IgE treatment efficacy evaluation. *Allergy* 2006; 61: 298–302.
14. Johansson S.G.O, Nopp A, Öman H, Ankerst J, Cardell L-O, Grönneberg R, Matsols H, Rudblad S, Strand V, Ståhlennheim G. The size of the disease relevant IgE antibody fraction in relation to «total-IgE» predicts the efficacy of anti-IgE (Xolair®) treatment. *Allergy* 2009; 64:1472–77.
15. Nopp A, Cardell L-O, Johansson S.G.O, Öman H. CD-sens: a biological measure of immunological changes stimulated by ASIT. *Allergy* 2009; 64: 811–14.