

Allergische reacties

Prof.dr. R.C. Aalberse en dr. S.O. Stapel

Allergische reacties zijn overgevoelheidsreacties met een immunologische etiologie en onderscheiden zich hierdoor van de zogeheten 'intoleranties'. Zo is het mogelijk om op verschillende manieren overgevoelig te worden voor koemelk: als de klinische problemen ontstaan door immunologische, IgE-gemedieerde, mechanismen spreken we van koemelkallergie; als de overgevoeligheid daarentegen gebaseerd is op het onvermogen om lactose af te breken ten gevolge van lactasedeficiëntie, wordt de aandoening als 'koemelkintolerantie' aangeduid.

Op basis van de te onderscheiden immunologische mechanismen werden de allergische aandoeningen door Gell en Coombs (1968) onderverdeeld in vier typen:

Type I: als regel IgE-gemedieerd (bijvoorbeeld hooikoorts)

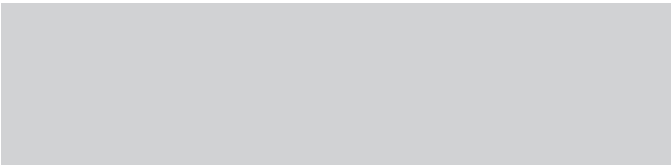
Type II: cytotoxische overgevoeligheid

Type III: klinische aandoeningen ten gevolge van immunocomplexen, zoals bij allergische alveolitis

Type IV: celgemedieerde, antistof-onafhankelijke overgevoeligheid van het 'vertraagde type'

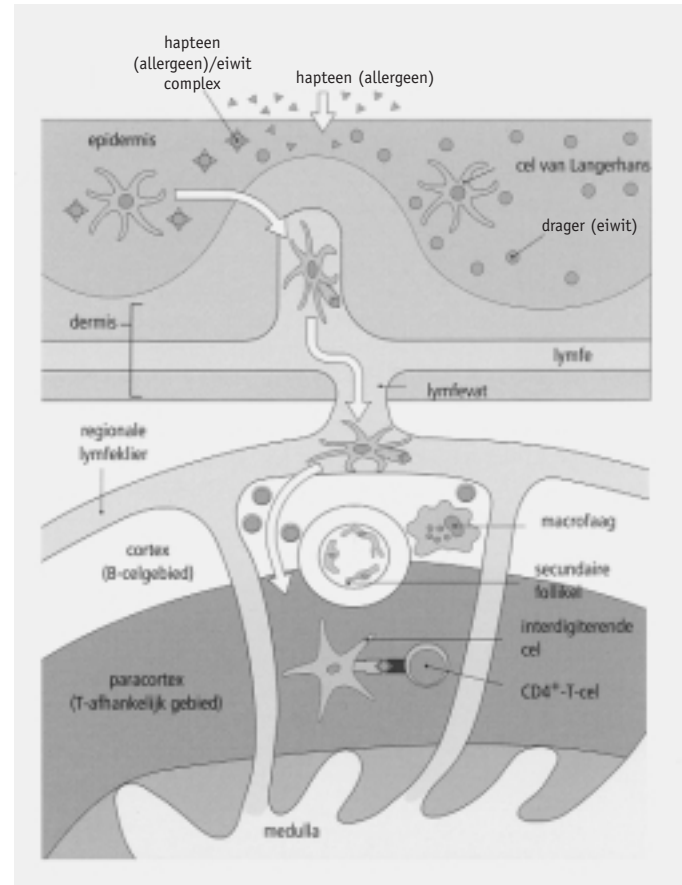
In het geval van een *allergische* aandoening is derhalve sprake van een immunologische factor (een antistof en/of een lymfocyt) die het antigeen (dat in deze context het allergeen wordt genoemd) herkent. Deze herkenning resulteert uiteindelijk in een inflammatoire reactie.

Kenmerkend voor een immunologische reactie is het adaptieve karakter van de respons: in het algemeen is herhaalde bloot-



stelling nodig voordat een reactie waarneembaar is. Deze pre-symptomatische fase wordt de **sensibilisatiefase** genoemd. Bij herhaald contact verandert vaak de aard van de reactie. Meestal wordt de reactie ernstiger en breidt deze zich uit naar andere plaatsen in het lichaam, maar soms wordt bij voortdurende blootstelling de reactiviteit minder; van dit laatste fenomeen wordt gebruikgemaakt bij allergeenspecifieke immunotherapie. De uitzondering op de regel dat voorafgaand contact tussen het immuunsysteem en het allergeen nodig is voordat allergische verschijnselen kunnen optreden, wordt gevormd door de kruisreagerende allergenen (zie Kruisallergie, p. 22).

De immunologische component kan beperkt zijn tot T-lymfocyten. Dit is het geval bij de **allergie van het vertraagde type (type-IV-allergie)**. De meest voorkomende vorm van dit type allergie is *contactallergie*, een allergische reactie die optreedt na contact via de huid. Omdat de intacte huid een efficiënte barrière is met een lipofiel karakter, zijn de allergenen meestal laagmoleculaire, vetoplosbare substanties met chemische reactiviteit ten opzichte van eiwitten. Na penetratie van de huid reageert het allergeen met een eiwit, waarna het door een antigeen presenterende cel (de Langerhans-cel in de huid) aan een T-cel kan worden aangeboden. Voordat een allergische reactie waarneembaar is, moeten de antigeenreactieve T-cellen prolifereren en differentiëren. Het differentiatieproces van de precursor-helpercellen (T_H0 -cellen) leidt tot T-cellen met een verlaagde prikkeldempel, een ander migratiepatroon en een ander cytokineproductieprofiel (type-1-helpercel, T_H1). De ontstekingsreactie komt tot stand via door deze T_H1 -cel uitgescheiden cytokinen (eiwitten met signaalfuncties die een belangrijke rol spelen bij de onderlinge communicatie van cellen), onder meer gamma-interferon. Deze mediators activeren andere cellen, in het bijzonder endotheelcellen en monocyt/macrofagen.



Figuur 1: De sensibilisatiefase van contactovergevoeligheid.

Het hapteen (allergeen) vormt een hapteen-dragercomplex in de epidermis. Cellen van Langerhans nemen het antigeen op en migreren via efferente lymfevaten naar het paracorticale gebied van de regionale lymfeklieren waar ze als interdigiterende cellen het antigeen presenteren aan CD4⁺-T-cellen.

Uit: *Immunologie* – 2^e druk (Bohn Stafleu van Loghum, Houten 2000)

De **allergie van het onmiddellijke type (type-I-allergie)** vereist ook activatie van T-cellen, maar in dit geval leidt de activatie van de T_H0 -cellen niet tot een differentiatie tot T_H1 -cellen, maar tot T_H2 -cellen. Dit type T-cellen heeft ten minste twee belangrijke functies in relatie tot de allergische reactie. T_H2 -cellen hebben een rol bij de activatie van B-cellen, deels vanwege de cytokinen (interleukines; IL) die de T_H2 -cellen uitscheiden (IL-4, IL-5, IL-13) en deels vanwege de adhesiemoleculen die zij op hun oppervlak tot expressie brengen. Beide aspecten zijn essentieel om de B-cel te laten uitrijpen tot een IgE-producerende plasmacel. Naast deze rol bij de sturing van de differentiatie van B-cellen hebben T_H2 -cellen een rol als ontstekingscel. Influx van deze T_H2 -cellen in de weefsels is een belangrijke factor bij de chronische fase van de allergische ontsteking. Wanneer bijvoorbeeld de allergische reactie zich in de slijmvliezen van de luchtwegen afspeelt, wordt de T_H2 -cel daar naartoe aangetrokken. Allergeenspecifieke activatie van T-cellen vereist antigeenpresentatie. In de perifere weefsels is dit proces minder efficiënt dan in de lymfoïde organen. De efficiëntie van dit proces kan worden verhoogd door IgE-antistoffen, via IgE-receptoren op de antigeenpresenterende cel. Er zijn inmiddels sterke aanwijzingen dat interferentie met dit proces (IgE-gefaciliteerde antigeenpresentatie) een van de manieren is waarop allergeenspecifieke immunotherapie tot vermindering van klachten leidt. De met dit type allergische reacties samengaande eosinofilie wordt vooral veroorzaakt door het T_H2 -product IL-5.

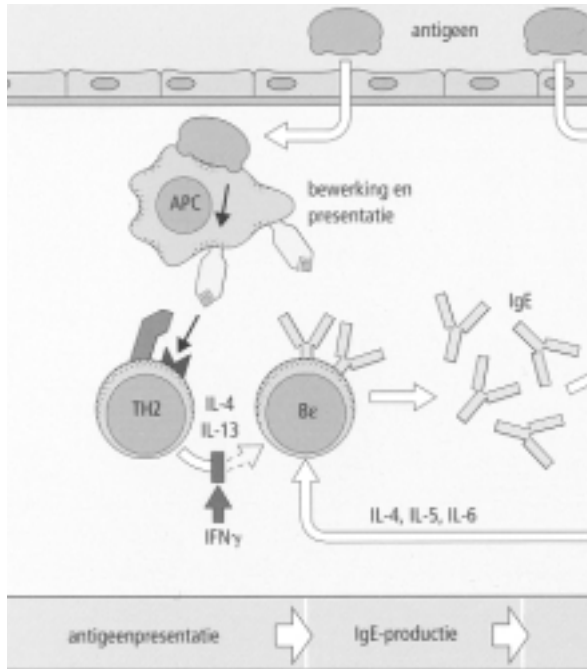
T-cellen spelen dus ook een rol bij type-I-allergie, maar de cruciale factor is de **allergeenspecifieke IgE-antistof**. Zoals alle antistoffen worden IgE-antistoffen geproduceerd door tot plasmacellen gedifferentieerde B-cellen. Voor de ontwikkeling van B-cellen tot dergelijke IgE-producerende plasmacellen zijn relatief grote hoeveelheden IL-4 en IL-13 nodig. Er bestaan nog

niet geïdentificeerde erfelijke factoren die ervoor zorgen dat bij sommige mensen een dergelijke reactie eerder op gang komt. De aanwezigheid van dergelijke factoren wordt een '**atopische constitutie**' genoemd. Deze aanleg vergroot het risico van een IgE-immunorespons tegen allergenen in voedsel en in de ingeademde lucht, in het bijzonder stuifmeel, mijten en allergenen van huisdieren. Personen met een atopische constitutie maken dus meer IgE, maar ook bij hen gaat het om kleine hoeveelheden. De totale hoeveelheid IgE per ml plasma is bij hen meestal minder dan 1/10.000ste van de hoeveelheid IgG. Allergische klachten kunnen worden veroorzaakt door 1 ng/ml IgE-antistof. IgE-antistoffen zijn in een zo lage concentratie werkzaam dankzij een krachtig versterkingsmechanisme: de mestcel, die een hoogavide (sterk bindende) IgE-receptor op het oppervlak draagt. Binding van IgE aan deze receptor heeft nog geen merkbaar effect. Wanneer echter twee of drie IgE-antistoffen op het celoppervlak aan eenzelfde allergeen molecuul binden, worden daardoor de IgE-receptoren in elkaars buurt gebracht. De interactie tussen de intracellulaire gedeeltes van de IgE-receptoren zorgt voor activering van de mestcel, wat leidt tot het uitstoten van de histaminebevattende granula en de synthese en excretie van lipide mediators, zoals leukotriënen C en D.

Diagnostische mogelijkheden

In theorie is het mogelijk om voor de diagnostiek van **type-IV-allergie** onderzoek te doen naar allergeenspecifieke T-cellen. Hierbij wordt gebruikgemaakt van perifere bloedcellen in *in vitro* celkweeksystemen, waarbij allergeengeïnduceerde celproliferatie en/of cytokineproductie wordt gemeten. In de toekomst zal het wellicht mogelijk zijn om ook zonder het kweken van de cellen allergeenreactieve T-cellen aan te tonen,

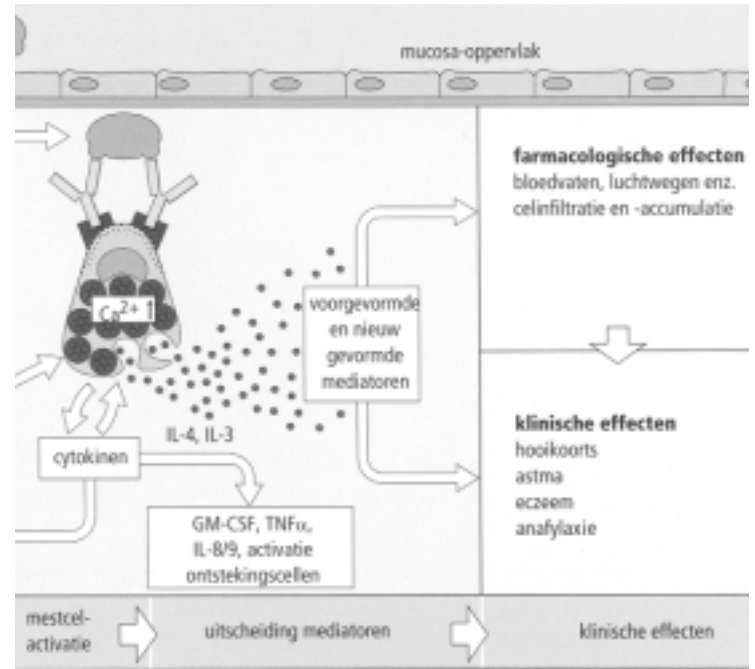
Figuur 2:
Inductie- en
effector-
mechanismen
bij type-I-
allergie



Onschadelijke omgevingsantigenen (allergenen) komen binnen via slijmvliezen en worden opgenomen door antigeen presenterende cellen (APC's), die ze bewerken en presenteren aan T_H -cellen. T_H -2-cellen secreteren cytokinen die B-celproliferatie induceren en een allergeenspecifieke IgE-respons veroorzaken. IgE bindt via Fc-receptoren (Fc ϵ RI) aan mestcellen, waardoor deze gesensibiliseerd worden. Wanneer de gesensibiliseerde mestcel vervolgens in contact komt met allergeen wordt het oppervlakgebonden IgE gecross-linkt, wat door een toename van het intracellulaire Ca^{2+} leidt tot afgifte van voorgevormde mediators, zoals leukotriënen en prostaglandinen. Deze autocoiden veroorzaken de klinische symptomen van allergie.

Cytokinen komen ook vrij bij degranulatie van mestcellen en verhogen mogelijk de ontstekings- en IgE-respons.

Uit: *Immunologie* 2^e druk (Bohn Stafleu van Loghum, Houten 2000)



bijvoorbeeld door middel van immunofluorescentie. Op dit moment berust de diagnostiek in de praktijk uitsluitend op de epicutane huidtest (zie p. 115).

Voor **type-I-allergie** zijn de diagnostische mogelijkheden aanzienlijk beter. Huidtesten (en eventueel andere allergeenprovocatietesten, bijvoorbeeld orale of conjunctivale provocatie) zijn belangrijke onderzoeksmogelijkheden. Het beschikbaar komen van meer potente en beter gestandaardiseerde allergeenprepara-

raten heeft hierbij voor grote vooruitgang gezorgd. Daarnaast zijn er ook *in vitro* mogelijkheden, met name het serologisch onderzoek naar allergeenspecifiek IgE. De aanwezigheid van allergeenspecifiek IgE (b.v. IgE tegen graspollen) is een sterke aanwijzing voor het bestaan van allergische overgevoeligheid. Dit serologisch onderzoek wordt van oudsher aangeduid met het acroniem RAST (*RadioAllergoSorbent Test*), maar er bestaan assay-varianten met een vergelijkbare diagnostische bruikbaarheid. Voor de belangrijkste allergenen is de keuze tussen de verschillende diagnostische mogelijkheden vooral een kwestie van praktische overweging: waar de huidtest wordt gekenmerkt door een hoge gevoeligheid en een snel verkregen aanschouwelijk resultaat, heeft de RAST, hoewel daarbij alleen sensibilisatie (aanwezigheid van specifiek IgE) kan worden gemeten, als specifiek voordeel dat met een relatief kleine hoeveelheid serum (eventueel zelfs met capillair bloed op filtreerpapier) een aantal testen zonder verdere overlast voor de patiënt kan worden uitgevoerd. Daarnaast kan met RAST-onderzoek informatie over patiënt-relevante IgE-kruisreactiviteit worden verkregen.

Kruisallergie

IgE, opgewekt tegen een allergeen, kan soms reageren met een ander allergeen door de aanwezigheid van immunologisch overeenkomstige structuren. Er is dan sprake van IgE-kruisreactiviteit. Een groot aantal IgE-kruisreacties is inmiddels in kaart gebracht. Algemeen bekend zijn de kruisreacties tussen verwante plantaardige voedingsmiddelen, zoals soja en pinda (beide een peulvrucht). Ook tussen inhalatieallergenen en voedingsmiddelen kan IgE-kruisreactiviteit optreden, met als voorbeelden berkenpollen-appel, huisstofmijt-kakkerlak-garnaal, latex-banaan/avocado, in een aantal gevallen met ernstige klinische consequenties.

Er zijn inmiddels sterke aanwijzingen dat de zeer 'breed' optredende IgE-kruisreactie tussen pollen, plantaardige voedingsmiddelen, schaal- en schelpdieren en insectengiften die gebaseerd is op fucose- en/of xylosehoudende suikergroepen of '*Cross-reactive Carbohydrate Determinants*' (CCD'S), weinig of geen klinische relevantie heeft.

Recent werden klinisch belangrijke kruisreagerende allergenen gekarakteriseerd in diverse plantaardige voedingsmiddelen, zoals *Lipid Transfer Protein* (LTP) en 2S-albumine, relatief kleine (ongeveer 10 kD), compacte eiwitten. Opvallend is hun resistentie voor pepsine, waardoor zij de darm in intacte vorm kunnen bereiken. We spreken hier, gezien hun aanwezigheid in vele plantaardige voedingsmiddelen, van 'pan-allergenen'. Op basis van klinische bevindingen en de resultaten van huidtestonderzoek kan het vermoeden van kruisallergie worden gewekt. Dit kan door middel van serologisch onderzoek worden geverifieerd. Hierbij wordt het serum eerst geïncubeerd met één allergeen; vervolgens wordt nagegaan of door deze voorbehandeling de reactiviteit ten opzichte van een ander allergeen is verminderd. Een voorbeeld is de mijt-kakkerlak-kruisallergie. Sommige patiënten met IgE tegen huisstofmijten zijn ook positief voor kakkerlak. Dit kan het gevolg zijn van co-sensibilisatie, maar blijkt (in Nederland) dikwijls het gevolg te zijn van kruisreactiviteit. Om dit te onderzoeken, wordt het serum eerst geïncubeerd met mijtextract (of, ter controle, met buffer). Vervolgens wordt het voorbehandelde serum onderzocht op de aanwezigheid van IgE tegen kakkerlak. Wanneer het met mijt voorbehandelde serum minder reactief is dan het met buffer voorbehandelde serum, is er sprake van kruisreactiviteit. Om nu na te gaan of de IgE-antistoffen in dit serum zijn geïnduceerd door contact met mijt dan wel door contact met kakkerlak, kan het omgekeerde experiment worden uitgevoerd: voorbehandeling van het serum met kakkerlakextract en meten

van resterende activiteit tegen mijt. De rationale hierbij is dat het sensibiliserende allergeen de uitgebreidste neutralisatie geeft. (NB. Dit type bepalingen wordt alleen in specialistische laboratoria uitgevoerd).

Allergeenspecifieke immunotherapie

Naast symptomatische farmacotherapie is ook allergeenspecifieke therapie mogelijk (zie ook p. 190). In de klassieke vorm wordt de patiënt behandeld met opklimmende doseringen allergeenextract, waarbij zorgvuldige observatie nodig is om eventuele allergische reacties, die ernstig kunnen zijn, adequaat te kunnen behandelen. Voor pollen, huisstofmijt, dierlijk epitheel (in het bijzonder van katten en honden) en insectengif (bij en wesp) heeft deze vorm van therapie een bewezen klinische effectiviteit. Het werkingsmechanisme van deze behandeling is nog in onderzoek. Bij een succesvolle behandeling wordt in de regel een sterke (> 10-voudige) toename van het gehalte aan allergeenspecifiek IgG gezien, met name in de IgG4-subklasse. Een van de manieren waarop de gevonden beschermende werking kan worden verklaard, is door aan te nemen dat deze allergeenspecifieke IgG-antistoffen de interactie tussen het allergeen en IgE blokkeren. Hierdoor zou niet alleen activatie van de mestcel kunnen worden tegengegaan, maar zou ook activatie van T_H2 -cellen kunnen worden voorkomen. Er zijn namelijk sterke aanwijzingen dat de activatie van T_H2 -cellen aanzienlijk wordt versterkt door allergeenspecifieke IgE-antistoffen, via een interactie tussen IgE en de antigeenpresenterende cel. Deze IgE-afhankelijke allergeengeïnduceerde activatie van T-cellen zou worden voorkomen door allergeenblokkerende IgG(4)-antistoffen.