

# DE ROL VAN COFACTOREN BIJ ALLERGISCHE REACTIES OP VOEDING

Annick van de Ven, internist-allergoloog-immunoloog  
NVVA 5 oktober 2018

# Disclosures

---

- Voor bijeenkomst geen potentiële belangenverstrengeling

# Wat is voedselallergie?

- Een allergische reactie na ingestie van (sporen van) een bepaald voedingsmiddel met specifieke IgE antistoffen tegen dit voedingsmiddel
  - ▣ IgE gemeten in bloed
  - ▣ Positieve huidpriktesten
  - ▣ Positieve (dubbelblinde) provocatie

# Primaire en secundaire voedselallergie

- Onderscheid primaire / aangeboren en secundaire / kruisallergie
- Primair: ontstaat op jonge leeftijd, vaak ernstig, IgE direct tegen voedingsmiddel gericht
  - ▣ B.v. pinda, cashew, vis, soja
  - ▣ Sporen vermijden, AAI
  - ▣ Groeien soms overheen

# Primaire en secundaire voedselallergie

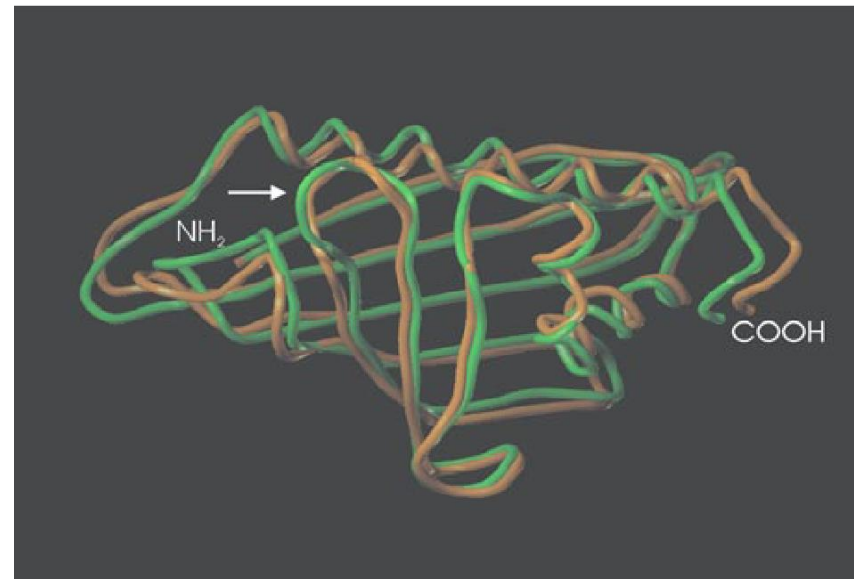
- Secundair: allergie voor pollen, en het voedselallergeen lijkt sterk op het pollenallergeen
  - ▣ Vaak pas op latere leeftijd
  - ▣ Meestal al bekend met hooikoorts
  - ▣ Mildere symptomen: oral allergy syndrome
  - ▣ Bewerkte producten gaan in principe goed!

# Oral allergy syndrome

Klachten:

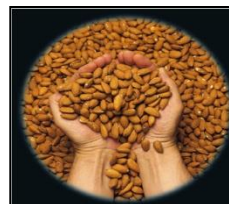
- Jeuk: in de mond, gehemelte, oren, keel
- Oedeem: lippen, tong, keel
- Slijmvorming: speeksel, schrapend gevoel in de keel
- Vies metaalsmaak

*Pru av-1 (groen (kers))  
en Bet v-1 (bruin)*



# Paraberksyndroom

- **Roosfruit:** appel, peer
- **Steenvruchten:** pruim, perzik, kersen
- Kiwi
- **Noten:** hazelnoot, amandel, walnoot, paranoot



# Paragrassyndroom

- Allerlei groentes
  - ▣ O.a. komkommer, wortel, paprika, aardappel

- Pinda

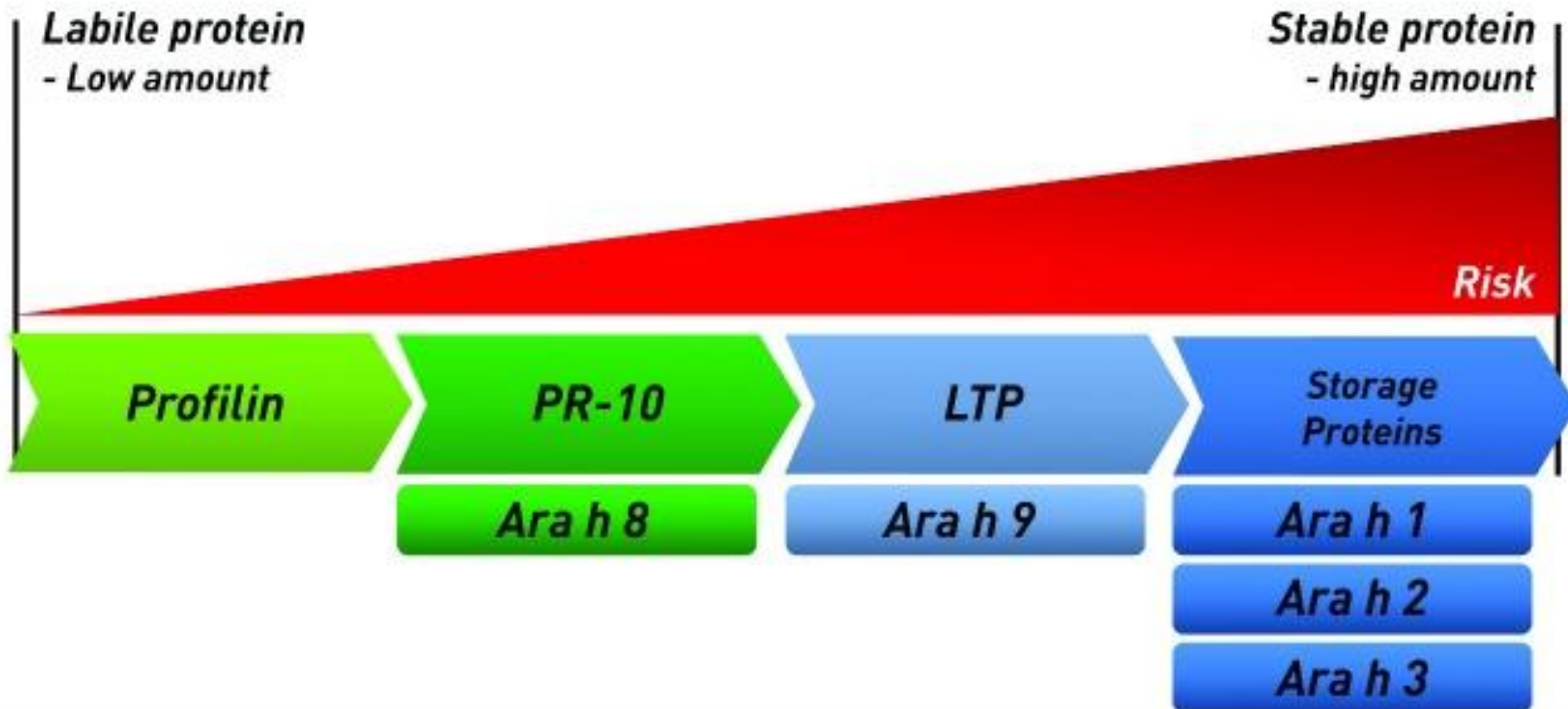


# Hoe maak je het onderscheid?

- Goede anamnese! Leeftijd ontstaan, hoeveelheid allergeen, symptomen, bewerkt/onbewerkt
- Prick-to-prick bewerkte en onbewerkte noten
- Provocatie bewerkte en onbewerkte noten
- Voor aantal voedingsmiddelen: IgE tegen specifieke componenten bepalen

# Componenten: pinda-allergie

Increasing risk of allergic symptom



# Is dit alles?

- Nee, nog meer factoren die de ernst beïnvloeden....
- Ca. 5% van de patiënten met OAS heeft spontane progressie tot meer systemische reacties (Ma *et al.*, JACI 2003)
  - ▣ 1.6% anafylaxie
- Soms verloopt reactie ernstiger dan anders...

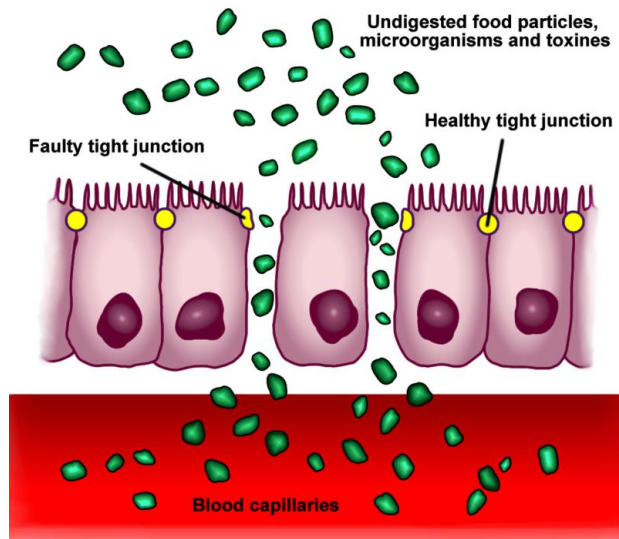
# Waarom ene keer ernstiger dan de andere keer?

- Hoeveelheid allergeen, nuchtere maag
- Bewerkt, onbewerkt
- Seizoen bij secundaire allergieën
- Onderliggende ziekte: astma, hartaandoening, mastocytose
- Cofactoren / versterkende factoren
  - ▣ Inspanning
  - ▣ Alcohol
  - ▣ NSAIDs en andere medicatie
  - ▣ Oestrogenen
  - ▣ Infecties
  - ▣ Zuurremming

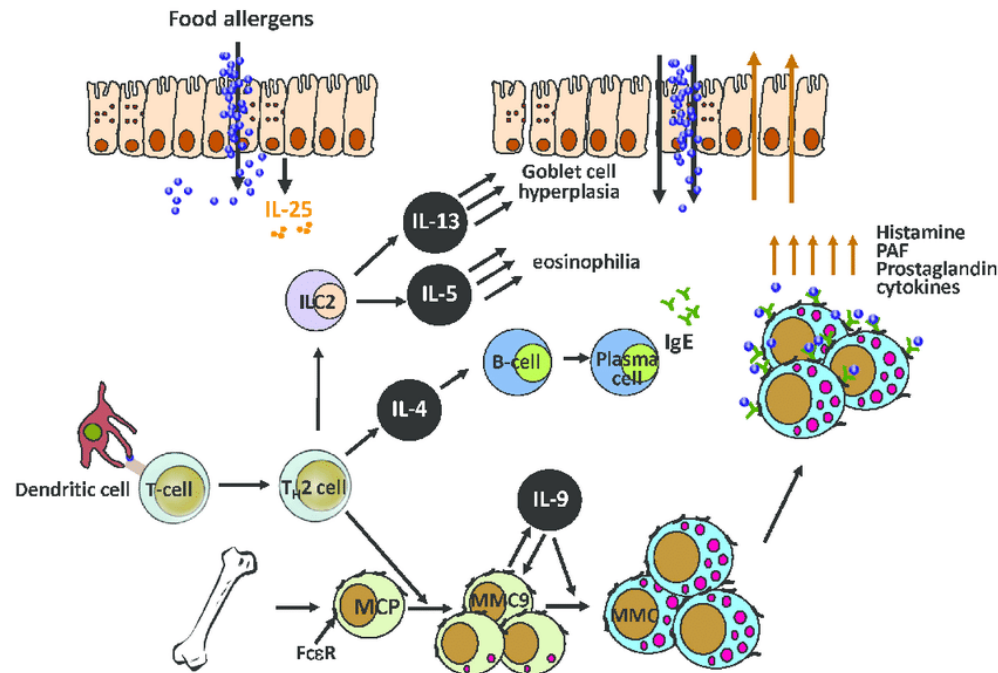
# Cofactoren

Versterken (de kans op) een allergische reactie door:

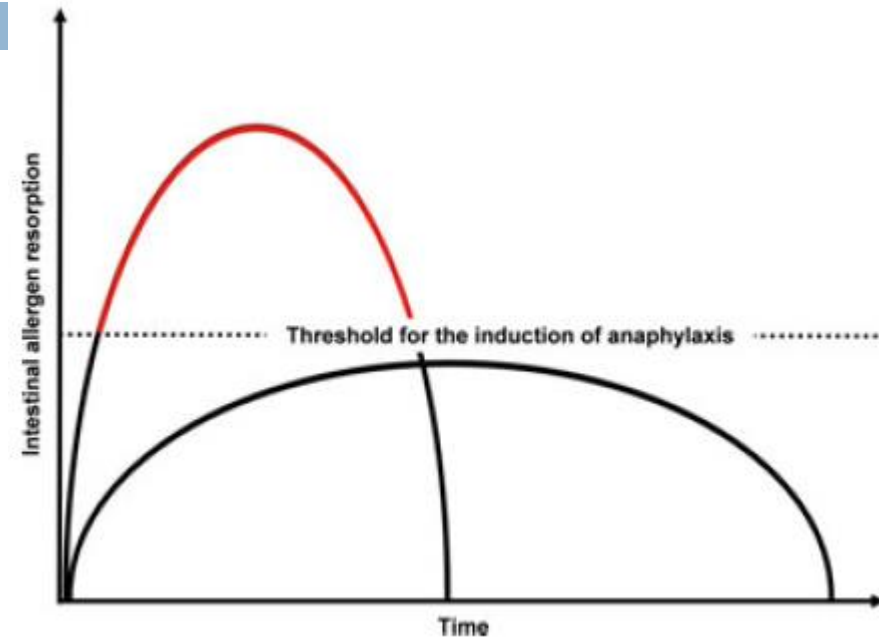
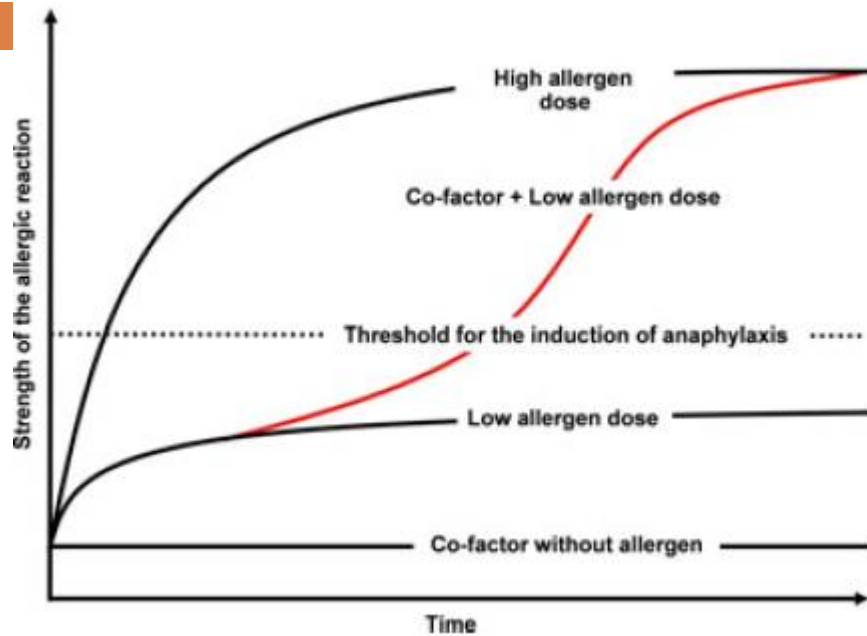
1. Verhoogde allergeenabsorptie in de darm
2. Toegenomen celactivatie



Wolbring *et al.*, Allergy 2013



# Cofactoren



- Inspanning
- Alcohol
- NSAIDs en andere medicatie
- Geslachtshormonen
- Infecties
- Zuurremming

# Inspanning

- Inspanning rondom inname voedsel kan allergische reactie versterken
- Bij 10% van de anafylactische reacties ook inspanning betrokken (*Versluis, Immun Inflamm Dis 2016*)
- Meest bekend: inspanningsgerelateerde tarwe-allergie (WDEIA, wheat-dependent exercise-induced allergy) (*Morita, J Dermatol Sci 2007*)
  - ▣ Pinda, noten, selderij, schelp-/schaaldieren, tomaat
- Mechanisme onbekend, wel allerlei theorieën over

# Inspanning

- WDEIA: IgE tegen omega-5-gliadine of Tri a 9
- Theorie 1: inspanning geeft activatie van het enzym tissue transglutaminase (TTG)
  - ▣ Dit enzym moet gliadines uit voedsel afbreken en verteren
  - ▣ TTG vormt grote complexen met o-5-gliadine
  - ▣ Deze TTG/o-5-gliadine complexen binden makkelijker aan specifiek IgE dan o-5-gliadine alleen
    - Palosuo, JACI 2003
  - ▣ TTG wordt opgereguleerd onder 'stress'

# Inspanning

- Theorie 2: inspanning geeft toegenomen intestinale allergeenabsorptie
  - ▣ Door kleine beschadigingen van mucosa?
    - Doordat de lichaamstemperatuur stijgt, gaan celverbindingen (tight junctions) sneller los
    - Beschadiging slijmvlies doordat al het bloed van darmen naar spieren gaat; ischemie-reperfusieschade
  - ▣ Daardoor hogere allergeenconcentratie in het bloed → sneller een reactie
  - ▣ Echter: 8u intensief sporten nodig... (*Robson-Ansley et al., Curr Op All Clin Immunol*) dus ook andere mechanismen noodzakelijk

# Inspanning

- Theorie 3: inspanning heeft een direct effect op mestcellen door stijging plasma osmolariteit
  - ▣ Prikkeldrempel voor de mestcellen daardoor lager

# Alcohol

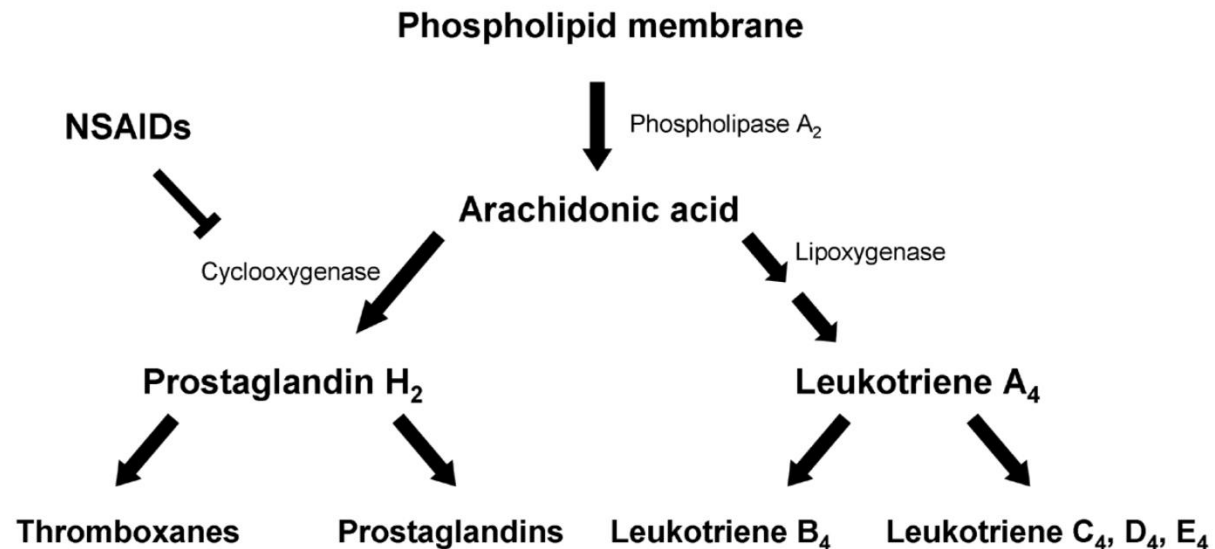
- Zou bij 10-15% van de anafylactische reacties betrokken zijn (*Versluys, Imm Inflamm Res 2014; Wolbing et al., Allergy 2013*)
- Theorie: alcohol verhoogt allergeenopname
  - ▣ Toename permeabiliteit intestinaal epitheel
    - Verandering expressie ZO-1 en claudin-1, eiwitten van tight junctions (*Wang et al., Mol Med Rep 2014*)
- Alcohol vermindert adenosine opname in de cellen → meer extracellulair adenosine → toename FcER1 gemedieerde activatie mestcellen en basofielen (*Nagy et al., J Bion Chem 1990*)

# NSAIDs

- Bij <22% van voedselgerelateerde anafylaxie NSAIDs betrokken
  - ▣ Kans op anafylaxie 11x zo groot (*Moneret-Vautrin, Bull Acad Natl Med 2009*)
  - ▣ Mediterraanse landen nog vaker, 58% (*Sala Cunill Allergy 2012*)
- Ook meerdere theorieën
- Theorie 1: door NSAIDs beschadiging maagdarmslijmvlies

# NSAIDs

- NSAID = prostaglandine synthetase remmer
  - ▣ Remmen COX enzym, verandering arachidonzuur metabolisme
    - Minder prostaglandine
    - Méér leukotriënen



# NSAIDs

- Prostaglandines nodig voor reparatie en bescherming maagdarmslijmvlies
  - ▣ Minder prostaglandinen → meer schade → meer allergeenopname?
  - ▣ Tevens directe beschadiging van mitochondrieën in darmepitheelcellen door de NSAIDs, waardoor toegenomen permeabiliteit

# NSAIDs

- Tweede theorie: NSAIDs direct effect op IgE activatie van mestcellen en basofielen?
  - ▣ Amplicatie van de activatie en degranulatie
  - ▣ Bartra et al: COX pathway
- Effect cyclooxygenase; toename leukotrienen, adenosine

# Andere medicatie

- ACE remmers en betablokkers: versterkende factoren (A 13x, B 6.8x) bij allergische reactie
  - ▣ Mogelijk alleen in combinatie
- ACE remmers en betablokkers activeren de IgE receptor op mestcellen in muisonderzoek
  - ▣ Nassiri *et al.*, JACI 2015
- Statines?
  - ▣ Laag cholesterol meer kans op ernstige anafylaxie?
  - ▣ Verhogen spiegel platelet-activating factor (PAF)
    - Bindt PAF-receptor op mestcellen → activatie

# Vrouwelijke geslachtshormonen

- Catameniale urticaria, verergering astma rond de menstruatie
- Vaker anafylaxie bij vrouwen dan bij mannen
  - ▣ Verschil wordt gemaakt in vruchtbare leeftijd; rol voor geslachtshormonen (oestrogeen, progesteron)?
- Geen bewijs nog in mensen, wel in muizen

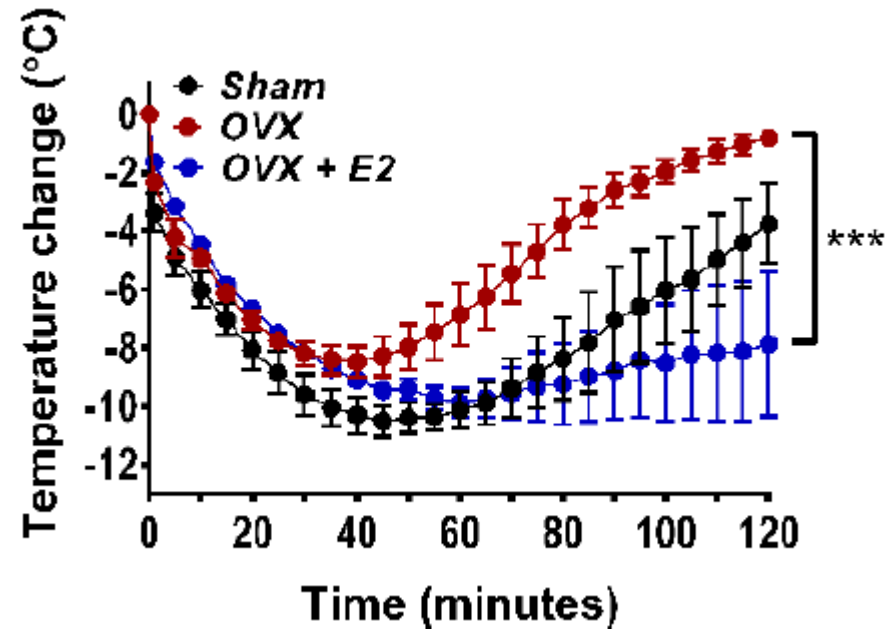
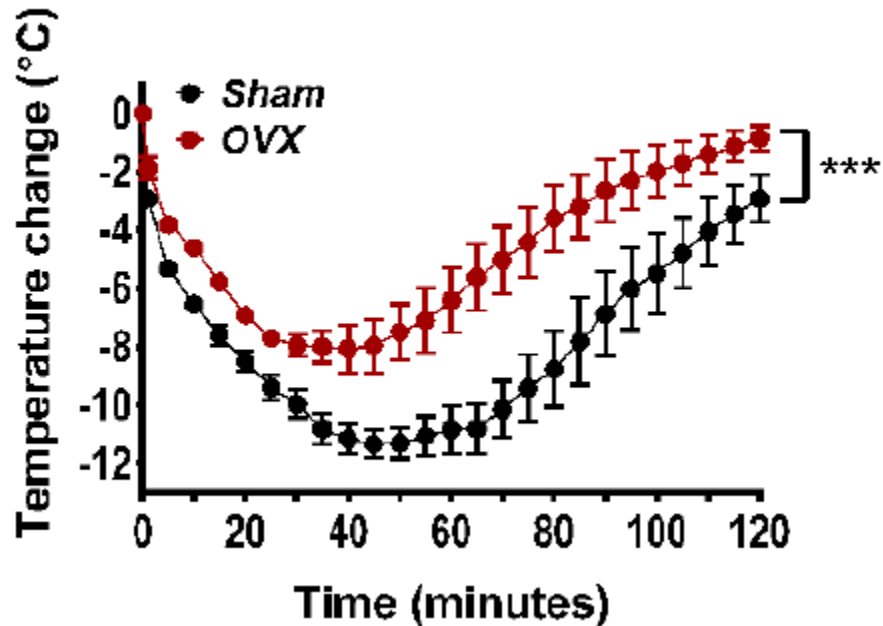
# Oestrogenen

- Muismodel anafylaxie van Hox et al., JACI 2015
  - ▣ Eierstokken verwijderd → minder anafylaxie
  - ▣ Implantatie s.c. hormoondepot → weer meer anafylaxie
- Oestrogeen verhoogt expressie van stikstofoxide synthase op endotheel (eNOS);
  - ▣ Meer stikstofoxide
  - ▣ Toegenomen permeabiliteit vaatwand
  - ▣ Betere allergeenopname
  - ▣ Meer anafylaxie

# Oestrogenen

- Muismodel anafylaxie van Hox et al., JACI 2015

B.



# Infecties

- Bij 2.5-3% van de anafylaxie bij kinderen en 1.3-11% van de volwassenen (*review Wolbing et al. Allergy 2013*)
- Celactivatie door opregulatie van immuunreceptoren van het aangeboren afweersysteem
- Productie anafylatoxines
- Activatie via Fcγ-receptoren

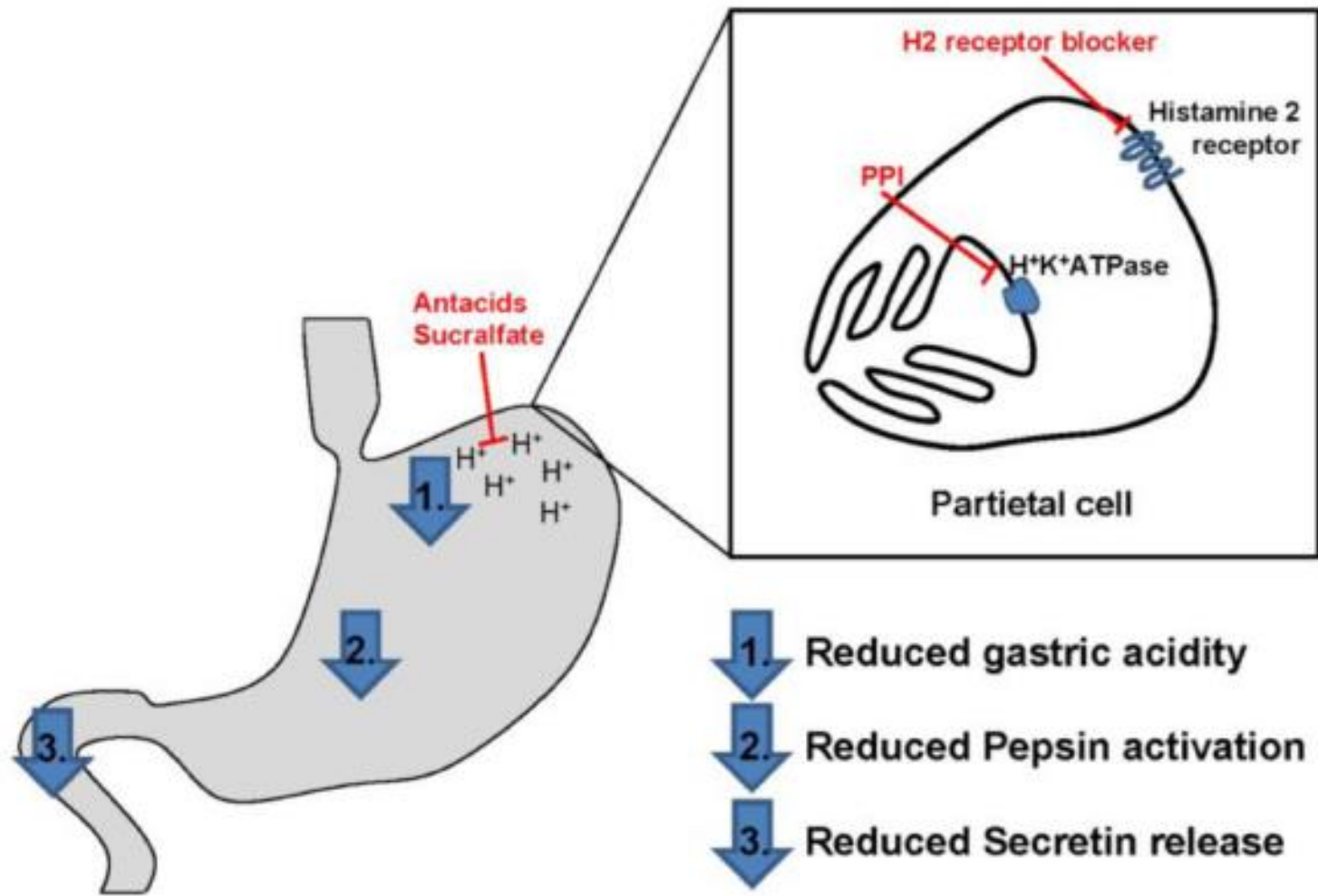
# Zuurremming

- Cofactoren vaak invloed op allergeenabsorptie in de darm...
  - ▣ Daarvoor moet het nog langs de maag
- Protonpompremmers (PPI) betrokken bij ca 5% van de allergische reacties (*Versluys et al., Imm Inflamm Dis 2014*)

# Functie maag en diens lage pH

- Lage **pH** initieert degradatie eiwitten
- Lage pH nodig voor omzetten proenzym **pepsinogeen** in pepsine → eiwitdegradatie
- Lage pH van voedselbolus in duodenum stimuleert S-cellen van duodenummucosa tot productie **secretine**
- Secretine stimuleert pancreas tot afgifte **trypsine, chymotrypsine en carbopeptidases** → verdere afbraak tot aminozuren of kleine peptides, opname via enterocyten

# Verschillende manieren van zuurremming



# Meer voedselallergie bij zuurremming?

- Visallergie en hazelnoot model in BALB/c muizen
  - ▣ Muizen die kaviaar /parvalbumine kregen met zuurremming kregen meer IgE-kaviaar, meer T celreactiviteit, meer gastrointestinale eosinofielen en mestcellen. SPT en provocaties positief.
  - ▣ Muizen die hazelnoot + PPI kregen ontwikkelden vaker type I allergische reacties

Untersmayr et al., JACI 2002, 2003, 2005, 2007

Schöll et al., Am J Clin Nutr 2005

# Ook effect PPI in mensen?

- Patiënten met visallergie kregen SPT en provocaties met visextract onbewerkt en bewerkt op pH 2.0 en 3.0; bij 3.0 vergelijkbaar met onbewerkt
- Ook meer sensitisatie hazelnoot in MDL patiënten die PPI gebruiken

Untersmayr et al., JACI 2002, 2003, 2005, 2007  
Schöll et al., Am J Clin Nutr 2005

# Casus 1: vrouw 29j, reactie op notenmix

## Medische voorgeschiedenis

- 2006: migraine
- 2014: spondylolyse
- 23-2-2017: anafylaxie door voedsel

## Chirurgische voorgeschiedenis:

- 2012: Gastric bypass

## Medicatie:

- omeprazol 40mg
- seretide 50/250
- macrogol /zak
- amitriptyline 20mg
- calchichew 12ug
- fentanyl 12ug/3dgn
- vit B12 1x/4wk sc
- geen allergietabletten of neusspray

# Casus 1: vrouw 29j, reactie op notenmix

## Anamnese:

- Handje notenmix Nuts Royal van Alesto (*Lidl; hazelnoot, cashewnoot, walnoot, amandel. Sporen noten/pinda*); direct oral allergy klachten.
- Daarna diepvries gaan sjouwen. Toen erger; egaal rode borst en armen, zwelling lippen en tong. Later dyspnoe, piepen. Geen duizeligheid of gevoel van flauwvallen.
- Behandeling met tavegil, ranitidine 50mg iv, prednisolon 50mg iv, zuurstoftoediening. Bij dalen RR 0.5mg adrenaline i.m. gegeventotaal 3x. Nacht observatie IC.
- Geen noten meer gegeten. Nog nooit zo'n reactie gehad.
- Avond ervoor ook handje notenmix gehad, toen oral allergy klachten. Had dit wel vaker, al jaren. Ook bij appel, kiwi, perzik en rauwe hazelnoot (geen Nutella)

# Casus 1: vrouw 29j, reactie op notenmix

## Aanvullende atopie anamnese:

- Ogen: wel klachten in seizoen, begint nu in voorjaar weer.
- Neus: wel klachten in seizoen, begint nu in voorjaar weer
- Longen: heeft astma, goed gecontroleerd bij de huisarts, geen extra pufjes nodig, geen recente antibiotica of prednisolonkuur. Fysische prikkels; warmte. Geen nachtelijke benauwdheid
- Huid: eczeem. Bij hond meer last.

# Sensibilisatie; kruisallergie hazelnoot

## IMMUNOLOGIE

|                                      |                                  |        |   |
|--------------------------------------|----------------------------------|--------|---|
| Tryptase (Serum/Plasma)              | Laatste Bereik: 0,00 - 11,4 ug/L | 3,50   |   |
| Totaal IgE (Serum/Plasma)            | Laatste Bereik: 0 - 115 kU/L     | 202    | ▲ |
| IgE-Amandel (Serum/Plasma)           | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L  | 0,18   |   |
| IgE-Boompollen (Serum/Plasma)        | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L  | 3,0    | ▲ |
| IgE-Cashewnoot (Serum/Plasma)        | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L  | <0,010 |   |
| IgE-Graspollen (Serum/Plasma)        | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L  | 5,6    | ▲ |
| IgE-Hazelnoot (Serum/Plasma)         | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L  | 2,5    | ▲ |
| IgE-Hazelnoot rCor a1 (Serum/Plasma) | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L  | 3,5    | ▲ |
| IgE-Hazelnoot rCor a8 (Serum/Plasma) | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L  | <0,010 |   |
| IgE-Hazelnoot rCor a9 (Serum/Plasma) | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L  | <0,010 |   |
| IgE-Pinda (Serum/Plasma)             | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L  | 0,050  |   |

# Casus 2: vrouw 53j, reactie op notenmix

## Voorgeschiedenis:

'Hooikoorts'

2015 sept: gastric bypass

## Medicatie:

Fit for Me vitamine tabletten

kalktablet 3dd

## Anamnese:

- ❑ Okt 2015: handje Alesto notenmix (*walnoten, hazelnoten, cashew, amandel, sporen van andere noten en pinda's*) < 60 min: jeuk handpalmen en gezicht, ogen, daarna urticaria gelaat en benauwd gevoel in de keel. Dikke oogleden en lippen. Zakte na 30 min af met tavegil
- ❑ Sindsdien noten vermeden m.u.v. macadamia, pinda gaat ook goed. Vermijdt geen sporen.
- ❑ Okt 2017: Zelfde notenmix: na 30 min zelfde klachten.
- ❑ Hiervoor altijd alles kunnen eten, ook geen orale allergieklachten.

# Sensibilisatie; kruisallergie hazelnoot

| IMMUNOLOGIE                          |                                 |        |
|--------------------------------------|---------------------------------|--------|
| Totaal IgE (Serum/Plasma)            | Laatste Bereik: 0 - 115 kU/L    | 19     |
| IgE-Amandel (Serum/Plasma)           | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L | 0,010  |
| IgE-Boompollen (Serum/Plasma)        | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L | 1,4 ▲  |
| IgE-Cashewnoot (Serum/Plasma)        | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L | <0,010 |
| IgE-Graspollen (Serum/Plasma)        | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L | 0,010  |
| IgE-Hazelnoot (Serum/Plasma)         | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L | 1,3 ▲  |
| IgE-Hazelnoot rCor a1 (Serum/Plasma) | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L | 1,7 ▲  |
| IgE-Hazelnoot rCor a8 (Serum/Plasma) | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L | <0,010 |
| IgE-Hazelnoot rCor a9 (Serum/Plasma) | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L | <0,010 |
| IgE-Kruidpollen (Serum/Plasma)       | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L | 0,17   |
| IgE-Pinda (Serum/Plasma)             | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L | 0,020  |
| IgE-Pinda rAra h2 (Serum/Plasma)     | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L | <0,010 |
| IgE-Pinda rAra h8 (Serum/Plasma)     | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L | 0,36 ▲ |
| IgE-Walnoot (Serum/Plasma)           | Laatste Bereik: 0,0 - 0,34 kU/L | <0,010 |

***Waarom hebben deze patiënten heftigere reacties terwijl het sensibilisatiepatroon bij mildere kruisallergie past?***

# PPI beïnvloeden allergeniciteit. Doet een gastric bypass dit ook?

- Prospectieve studie 9 pt met bariatrische chirurgie → toename positieve SPTs en IgE voor voedsel-/inhalatie gedurende 12 mnd follow-up

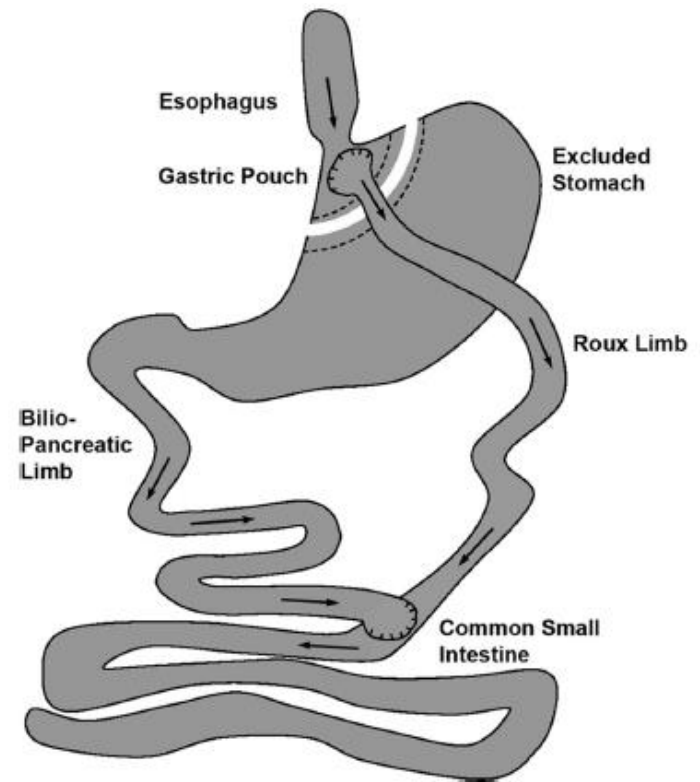


Fig. 1 Schematic diagram of the gastrointestinal digestive tract after RYGB surgery. Arrows indicate the passage of chyme and bile components through the digestive system with both substances being mixed in the lower small intestinal tract

# Bariatric Surgery: A Novel Risk Factor for Food Allergy?

Magali Blockhuys<sup>a</sup> Margaretha A. Faber<sup>b</sup> Vito Sabato<sup>b</sup> Guy Hubens<sup>a</sup>  
Didier G. Ebo<sup>b</sup>

Departments of <sup>a</sup>Abdominal Surgery and <sup>b</sup>Immunology-Allergology-Rheumatology, University of Antwerp and Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgium

## Established Facts

- Impairment of gastrointestinal digestion (e.g., gastric hypoacidity) was found to be associated with an elevated risk for food allergy induction.

## Novel Insights

- We hypothesize that impairment of gastric digestion due to bariatric surgery might cause a transition from a mild oral allergy syndrome (OAS) to more generalized allergic reactions upon consumption of plant food containing Bet v 1 (*Betula verrucosa*) homologs.

Blockhuys *et al.*: case report patient met paraberksyndroom ontwikkelde urticaria, angio-oedeem en dyspnoe direct na eten van een perzik

- Inmiddels 8 patiënten (UMCG, Diakonessenhuis) verzameld die na bariatrische chirurgie systemische reacties op voedsel ontwikkelen
  - ▣ Voorheen geen of alleen oral allergy klachten
  - ▣ Wolters *et al.*, manuscript in revision
  
- Wees alert op gastric bypass in de voorgeschiedenis!

# Behandeling en adviezen

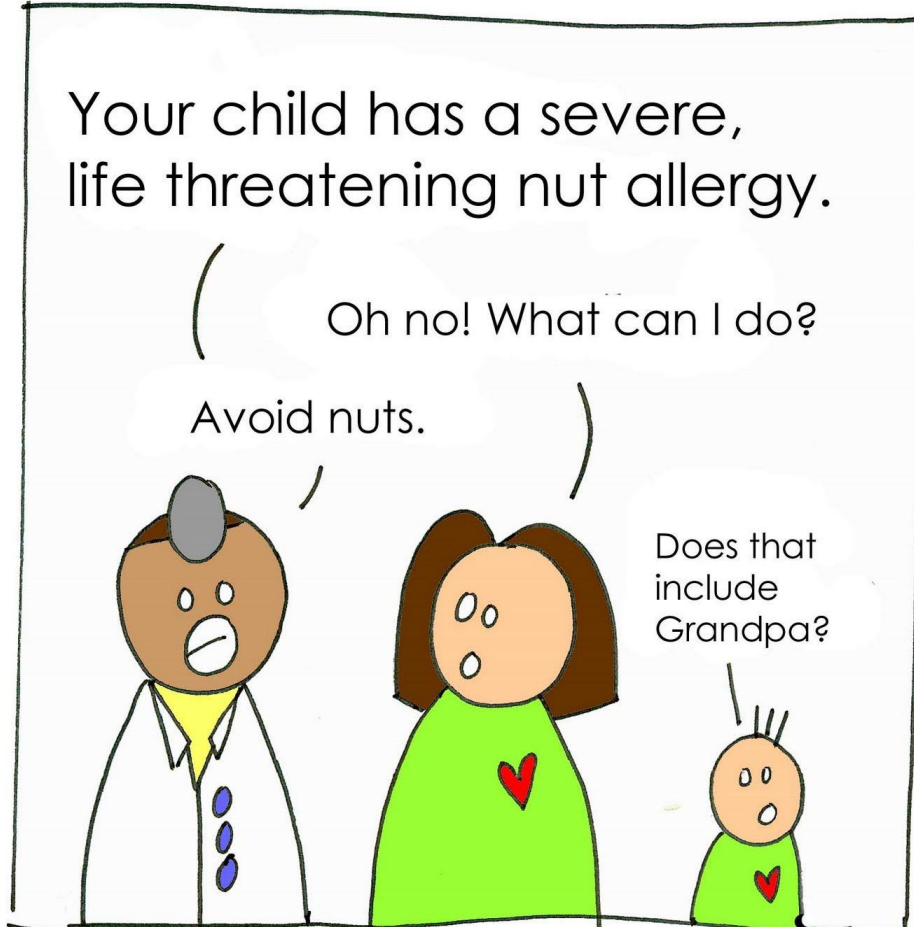
- Bewustwording van deze cofactoren is voor veel patiënten belangrijk
  - ▣ Via allergiediëtist
  - ▣ Helaas geen hele strakke adviezen mogelijk
- Bij WDEIA >4u voor inspanning geen tarwe
- Niet teveel inspanning/alcohol/NSAID/..... combineren, of sommige cofactoren geheel vermijden

# Conclusies voedselallergie & cofactoren

- Voedselallergie is niet zwart -wit
- Anamnese is het belangrijkste voor de diagnose
  - ▣ Daarnaast: IgE, huidtesten, provocaties
- Onderscheid primaire en secundaire voedselallergie
  
- Cofactoren kunnen de ernst en drempelwaarde van allergische reacties beïnvloeden
  - ▣ Door invloed op allergeenabsorptie en celactivatie
- Belangrijke cofactoren zijn inspanning, alcohol, NSAIDs, 'hartmedicatie', oestrogenen, infecties en zuurremming
  - ▣ Nieuwste manier van zuurremming: maagverkleining

# Vragen?

## Food Allergy Fun



www.foodallergyfun.com

TGF 2010



Search ID: bfm318  
"DO I HAVE TO SAY 'CHEESE'?"  
"I'M LACTOSE INTOLERANT!"