

19. Moller GM, Overbeek SE, Helden-Meeuwse CG van, Haarst JM van, Prens EP, Mulder PG, Postma DS, Hoogsteden HC. Increased numbers of dendritic cells in the bronchial mucosa of atopic asthmatic patients: downregulation by inhaled corticosteroids. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 517-524.
20. Idzko M, Hammad H, Nimwegen M van, Kool M, Muller T, Soullie T, Willart MA, Hijdra D, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. Local application of FTY720 to the lung abrogates experimental asthma by altering dendritic cell function. *J Clin Invest* 2006; 116: 2935-2944.
21. Hammad H, Kool M, Soullie T, Narumiya S, Trottein F, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. Activation of the D prostanoid 1 receptor suppresses asthma by modulation of lung dendritic cell function and induction of regulatory T cells. *J Exp Med* 2007; 204: 357-367.
22. Idzko M, Hammad H, Nimwegen M van, Kool M, Vos N, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. Inhaled iloprost suppresses the cardinal features of asthma via inhibition of airway dendritic cell function. *J Clin Invest* 2007; 117: 464-472.
23. Ettmayer P, Mayer P, Kalthoff F, Neruda W, Harrer N, Hartmann G, Epstein MM, Brinkmann V, Heusser C, Woisetschlager M. A novel low molecular weight inhibitor of dendritic cells and B cells blocks allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 599-606.
24. Matsubara S, Koya T, Takeda K, Joetham A, Miyahara N, Pine P, Masuda ES, Swasey CH, Gelfand EW. Syk activation in dendritic cells is essential for airway hyperresponsiveness and inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34: 426-433.
25. Idzko M, Hammad H, Nimwegen M van, Kool M, Willart MA, Muskens F, Hoogsteden HC, Luttmann W, Ferrari D, Di Virgilio F, et al. Extracellular ATP triggers and maintains asthmatic airway inflammation by activating dendritic cells. *Nat Med* 2007; 13: 913-919.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006; 33: 29-34

Kruisreactiviteit

L. ZUIDMEER en R. van REE

Kruisreactiviteit tussen allergenen betekent dat IgE-antistoffen aangemaakt tegen één allergeen, ook binden met andere allergenen. De term 'kruissensibilisatie' wordt gebruikt wanneer huidtesten en/of in-vitrotesten die specifieke IgE-antilichamen meten, zoals de RAST (radio-allergosorbenttest) of het Pharmacia CAP-systeem, door kruisreagerend IgE positief zijn voor verschillende allergenen. Kruisreactiviteit kan veroorzaakt worden door eiwitten of koolhydraatgroepen. IgE-antistoffen tegen eiwitten kunnen klinisch relevant zijn. IgE-antistoffen tegen koolhydraatgroepen lijken klinisch niet relevant en leiden tot fout-positieve CAP- en RAST-resultaten. Een primaire voedselallergie, veroorzaakt door sensibilisatie voor eiwitten in voedingsmiddelen, gaat vaak gepaard met allergie voor fylogenetisch verwante voedingsmiddelen. Bij de secundaire voedselallergie, veroorzaakt door sensibilisatie voor eiwitten in inhalatie-allergenen die ook in voedselallergenen voorkomen, komt kruissensibilisatie veel vaker voor dan allergie ten gevolge van deze kruisreactiviteit. In bepaalde situaties kunnen dergelijke kruisreactieve allergenen echter wel tot klinische reacties aanleiding geven. Sinds enkele jaren is er door de toename van inhalatieallergieën een duidelijke toename van de secundaire pollen-, latex- en huismijt-geassocieerde voed-

selallergieën. De diagnose steunt vooral op anamnese en priktests met verse voedingsmiddelen, soms aangevuld met RAST- of CAP-testen. In geval van twijfel kunnen eliminatie- en eventueel provocatietesten aangewend worden.

Allergie is een vorm van overgevoeligheid waarbij het immuunsysteem een rol speelt. In principe dient het immuunsysteem om ziekteverwekkers onschadelijk te maken, echter bij sommige mensen wordt het gestimuleerd tot het aanmaken van specifieke (IgE-)antilichamen tegen onschuldige eiwitten (allergenen). Dit type antistoffen kan binden aan specifieke receptoren op mestcellen, die met name aanwezig zijn in de mucosale oppervlakken. Nadat allergeenspecifiek IgE is gevormd in de sensibilisatiefase zal bij hernieuwd contact van het allergeen met mestcel-gebonden allergeenspecifiek IgE degranulatie van deze gesensibiliseerde mestcellen kunnen optreden, waarbij stoffen (o.a. histamine) kunnen vrijkomen die klinische problemen kunnen induceren. De aanwezigheid van allergeenspecifiek IgE is dus een belangrijke graadmeter voor het bestaan van allergische overgevoeligheid. Het aantonen van allergeenspecifiek IgE kan op meerdere manieren; in vivo, door middel van de huidtest, gebaseerd op allergeenspecifieke mestceldegranulatie in de huid, en in vitro met een RAST/CAP-test of immunoblots, waarbij allergeenspecifiek IgE direct in het serum wordt aangehouden. De (in)directe basofiele histaminereleasetest (BHR) is feitelijk een combinatie van deze twee. Deze in-vitrotests worden steeds vaker gebruikt om biologische activiteit van (gezuiverde recombinant)allergenen aan te tonen. Deze methoden zullen in de onderstaande alinea's nog aan de orde komen.

Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Afdeling Experimentele Immunologie, Amsterdam

Correspondentie: L. Zuidmeer, Academisch Medisch Centrum, Afdeling Experimentele Immunologie, Allergie Laboratorium, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam
E-mail: l.zuidmeer@amc.uva.nl

Wanneer IgE-antilichamen, opgewekt tegen het ene allergeen, ook reageren met andere allergenen, spreekt men van kruisreactiviteit. Wanneer men het heeft over kruisreactiviteit is het belangrijk onderscheid te maken tussen sensitisatie en klinische symptomen. Sensitisatie wordt gedefinieerd als de productie van specifieke IgE-antilichamen door het immuunsysteem als reactie op blootstelling aan een allergeen. In-vitro- en in-vivo-testen zoals de huidtest (SPT) detecteren dit specifieke IgE. Alhoewel de SPT additionele informatie geeft over de potentie van het specifieke IgE om histaminerelease te geven uit mestcellen is het nog steeds zo dat de combinatie van in-vitrotesten en SPT geen eenduidig uitsluitel geven over de ontwikkeling van een klinische respons op het eten van bepaald voedsel. Er is altijd meer kruisreactiviteit op serologisch gebied dan ook daadwerkelijk in de kliniek gevonden wordt. Daarom wordt hier de klinisch relevante en irrelevante IgE-kruisreactiviteit tegen allergenen/voedingsmiddelen apart besproken.



























































Klinisch relevante kruisreactiviteit

De eerste keer dat klinisch relevante kruisreactiviteit werd waargenomen was in 1970, toen beschreven werd dat inhalatieallergie tegen *Alsem ambrosia* ('ragweed'-pollinose) heel vaak gepaard ging met allergische reacties tegen meloen en banaan (1). Daarna werden nog twee andere gevallen van kruisreactiviteit tussen pollen en plantaardig voedsel gevonden; berkappel (2, 3) en bijvoet-wortel-selderij (4). De verant-

woordelijke allergenen waren toen nog niet bekend en pas in 1989 werd het belangrijkste kruisreagerende allergeen, Bet v 1 uit berkenpollen, geïdentificeerd als 'pathogen-related (PR) protein' (5). Vlak daarna werd ook profiline ontdekt als een allergeen dat in bijna alle pollen en plantaardige voedingsmiddelen voor kruisreactiviteit zorgt (6). Voor de Bet-v1-gerelateerde allergenen geldt over het algemeen dat ze labiel zijn (m.a.w. niet resistent zijn tegen verhitting en enzymatische digestie) en vaak aanleiding geven tot milde symptomen (ook wel aangeduid met 'oral allergy symptoms' OAS). De klinische relevantie van profiline is nog steeds onderwerp van discussie en komt hieronder ook nog ter sprake.

Ook werden er rond 1990 klinisch belangrijke kruisreagerende allergenen gekarakteriseerd in diverse plantaardige voedingsmiddelen, zoals 'lipid transfer protein' (LTP) en 2S-albumine, relatief kleine (~10 kD), compacte eiwitten. Over het algemeen zijn deze eiwitten zeer resistent tegen verhitting en enzymatische digestie, waardoor zij de darm in intacte vorm kunnen bereiken. Deze allergenen vormen dan ook een risicofactor voor de heftige, systemische reacties (chronische urticaria, bloeddrukdaling en zelfs anafylactische reacties).

Sicherer heeft in 2001 een duidelijk overzichtsartikel gepubliceerd waarin de klinische implicaties van kruisreacties tussen plantaardige voedingsmiddelen worden beschreven (7). Figuur 1 is overgenomen uit deze studie, en laat duidelijk per voedingsmiddel zien wat er tot

Indien allergisch voor:	Risico van allergische reactie op tenminste één van de	Risico in %
een peulvrucht  pinda	andere peulvruchten  erwten  linzen  bonen	5% 
een noot  walnoot	andere noten  paranoot  cashew  hazelnoot	37% 
een vis  zalm	andere vissen  zwaardvis  tong	50% 
een schaaldier  garnaal	andere schaaldieren  krab  kreeft	75% 
een graan  tarwe	andere granen  gerst  rogge	20% 
koemelk  koemelk	rundvlees  hamburger	10% 
koemelk  koemelk	geitenmelk  geit	92% 
koemelk  koemelk	paardenmelk  paard	4% 
pollen  berk  ambrosia	fruit, groenten  appel  perzik  meloen	55% 
perzik  perzik	andere rosaceae  appel  pruim  kers  peer	55% 
meloen  meloen	ander fruit  watermeloen  banaan  avocado	92% 
latex  latex handschoen	fruit  kiwi  banaan  avocado	35% 
fruit  kiwi  banaan  avocado	latex  latex handschoen	11% 

Reprinted from *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (6): 881-889.
Clinical implications of cross-reactive food allergy. Dr. S.H. Sicherer, with permission from Elsevier

Figuur 1. Klinisch relevante kruisreactiviteit.

nu toe bekend is over het risico op kruisreactiviteit met andere voedingsmiddelen (gebaseerd op dubbel-blinde, placebogecontroleerde voedselprovoCATies). Belangrijke klinisch relevante kruisreacties zijn o.a. gevonden voor huisstofmijt-kakkerlak-garnaal (veroorzaakt door tropomyosine) en latex-banaan/avocado.

Klinisch irrelevante kruisreactiviteit

Ongeveer vijftientig jaar geleden werd voor het eerst het bestaan van IgE-antilichamen tegen z.g. 'cross-reactive carbohydrate determinants' (CCD's) beschreven (8). CCD is een verzamelnaam voor suikergroepen die aanwezig zijn op eiwitten van plantaardige oorsprong, zoals pollen en plantaardige voedingsmiddelen, maar ook in lagere invertebraten (mossels, oesters) en op eiwitten in insectengiften. De klinische relevantie van IgE-antilichamen tegen deze suikergroepen lijkt echter zeer gering. Aan de ene kant zijn er studies in pollenallergische patiëntengroepen die aantonen dat de IgE-antilichamen in het serum van deze patiënten kruisreageren met bijna alle plantaardige voedingsmiddelen zonder dat deze patiënten ook daadwerkelijk klinische klachten hiertegen hebben. De lage biologische activiteit van deze antilichamen werd bevestigd met huidtesten en de basofiele histaminereleasetest (9, 10). Aan de andere kant zijn er ook een aantal publicaties verschenen die aangetoond hebben dat suikerspecifieke IgE-antilichamen wel degelijk histaminerelease kunnen induceren. Foetisch en collega's (11) isoleerden een glycoproteïne uit tomaat, α -fructofuranosidase, en toonden aan dat dit allergeen (Lyc e 2) kon leiden tot degranulatie van basofielen die gesensitiseerd waren met IgE van patiënten die allergisch zijn voor tomaat. Een recombinant geproduceerd Lyc e 2, zonder de suikergroepen, leidde niet tot dit resultaat. Echter, serum van zes van de tien patiënten met grote hoeveelheden suiker-specifiek IgE leidt toch niet tot degranulatie van basofielen. Ook zijn de concentraties Lyc e 2 benodigd voor degranulatie rond de 1-10 $\mu\text{g/ml}$, terwijl dit voor gezuiverde major allergenen normaal gesproken rond de 0,001-10 ng/ml ligt (12, 13). Een vergelijkbare studie bij een glycoproteïne uit selderij liet dezelfde resultaten zien, maar ook hier waren de gebruikte concentraties om tot degranulatie te komen vrij hoog: 0,1-1 $\mu\text{g/ml}$.

Ook voor een ander pollengerelateerde allergeen, profiline, is de klinische relevantie niet onomstreden. Aan de ene kant is er een studie van Wensing en collega's (14) die aantoonden dat de kruisreactiviteit van IgE tegen profiline uit pollen en plantaardige voedingsmiddelen zelden samengaat met klinische verschijnselen. Zij baseerden hun conclusies op een populatie van patiënten die geselecteerd waren op pollenallergie en een of meer positieve huidtesten op plantaardige voedingsmiddelen. Aan de andere kant zijn er ook een aantal publicaties bekend waarin profiline als een belangrijk allergeen naar voren komt in geselecteerde populaties van voedselallergische patiënten (15-18).

Over het algemeen lijkt uit de studies naar voren te komen dat de klinische relevantie van pollengeïnduceerde IgE-antilichamen tegen suikergroepen en profiline in de grote groep van pollenallergische patiënten laag is, maar dat deze kruisreacties in een beperkte groep voedselallergische patiënten wel belangrijk zijn.

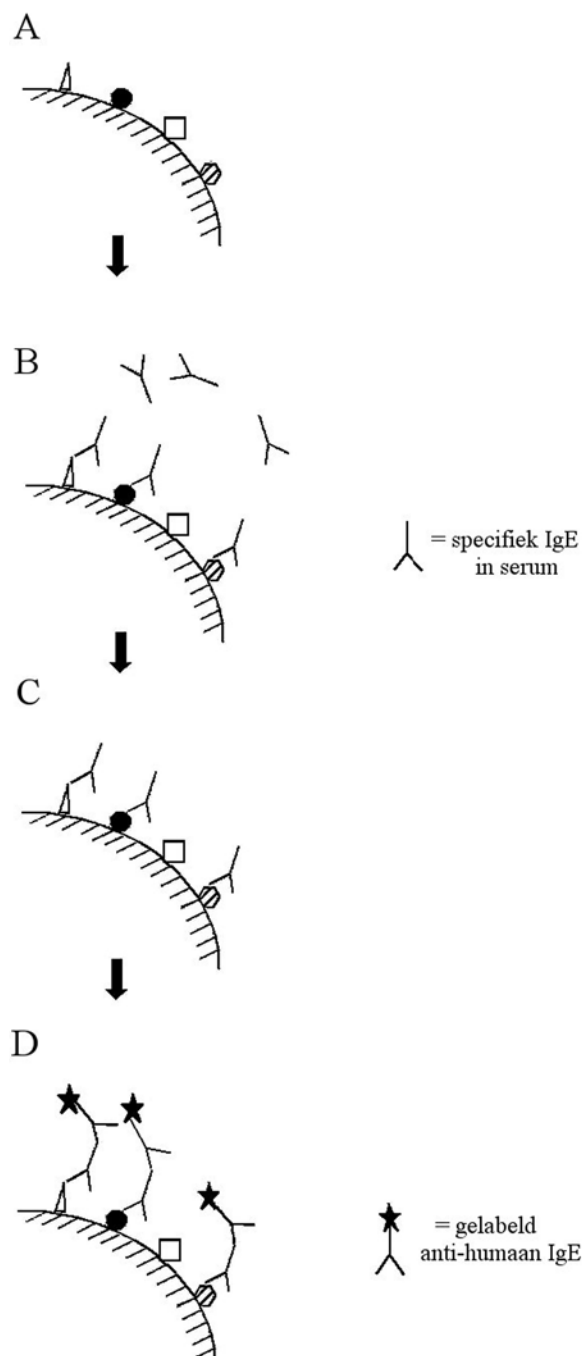
Allergie diagnostiek en kruisreactiviteit

Als een positieve dubbelblinde provocatie als referentie wordt gebruikt voor de klinische situatie, dan is de 'gevoeligheid' van een diagnostische test het percentage positieve testen in een populatie met bewezen voedselallergie, terwijl de 'specificiteit' afhankelijk is van het aantal vals-positieve testen in een niet-allergische controlepopulatie. In de diagnostiek van voedselallergie kan de gevoeligheid beïnvloed worden door een lage kwaliteit van gezuiverd allergeen of een lage kwaliteit/kwantiteit van het allergeen in het extract. Kruisreactiviteit is een belangrijke oorzaak die leidt naar een verlaagde specificiteit van diagnostische testen. Het is belangrijk om hier onderscheid te maken tussen de specificiteit van een bepaling voor antilichaam detectie en de 'klinische specificiteit'; meestal zijn IgE antilichamen wel degelijk aanwezig en worden ze in de in vitro bepalingen opgepikt, maar veroorzaken ze geen klinische reactie in de patiënt. Als er allergeen(extracten) van een hoge kwaliteit worden gebruikt (m.a.w. de relevante allergenen zijn niet enzymatisch afgebroken en zijn in voldoende hoeveelheid aanwezig) dan is de gevoeligheid van de bepalingen die we hieronder behandelen over het algemeen hoog, wat resulteert in een hoge 'negatieve voorspellende waarde'. Oftewel, als er geen IgE tegen bepaalde allergenen in het serum van een patiënt gedetecteerd wordt, dan is het erg onwaarschijnlijk dat deze patiënt daadwerkelijk voedselallergie heeft. Zoals in de eerdere alinea's is beschreven, is er voor sommige allergene structuren een lage correlatie tussen de aanwezigheid van IgE antilichamen en het voorkomen van klinische symptomen (bijv. CCD's). Andere allergenen veroorzaken relatief milde klachten (zoals bij Bet v 1-gereleerde allergenen in voedingsmiddelen zoals appel en hazelnoot). Dan zijn er ook nog allergenen die een groot risico vormen voor heftige, systemische reacties (LTP, 2S albumine). Informatie over het profiel van IgE sensitizatie van de patiënt tegen verschillende individuele allergenen kan helpen om te komen tot een goede klinische diagnose en prognose en om strategieën te bedenken ter preventie van volgende allergische reacties. Hieronder worden in het kort een aantal bepalingen beschreven die veel gebruikt worden in allergiediagnostiek en eventuele implicaties van kruisreactiviteit op de uitkomst van deze bepalingen.

Huidpriktest

In de allergologie, zijn huidpriktesten belangrijke diagnostische bepalingen. Met deze test kan de biologische activiteit van specifiek IgE gemeten worden (d.m.v. mest-cel activatie in de huid) en de test kan semi-kwantitatief beoordeeld worden, echter, deze test geeft weinig informatie over de hoeveelheid specifiek IgE. De huidpriktest voor voedselallergie wordt vaak uitgevoerd als een prik-prik test met verse voedingsmiddelen, omdat commercieel verkrijgbare extracten vaak een slechte gevoeligheid hebben vanwege de labiliteit van bepaalde belangrijke allergenen gedurende de extractie en opslag (o.a. de Bet v 1-gereleerde allergenen in appel en kers). Tijdens de extractie van vruchten komen polyfenol oxidases en peroxidases vrij die zorgdragen voor het bijna compleet verliezen

van de IgE-activiteit van deze allergenen. Er zijn extractiemethoden ontwikkeld die deze processen tegengaan, maar voor de meeste commercieel verkrijgbare fruitextracten worden deze methodes niet toegepast, o.a. omdat ze ongeschikt zijn voor in-vivotoepassingen (19, 20). Een alternatief voor de prik-priktest is de huidpriktest met gezuiverde (recombinant)allergenen. Het voordeel is dat deze test makkelijker gestandaardiseerd kan worden, en dat de voorspellende waarde van de z.g. 'component-resolved-diagnosis' voor de klinische reactiviteit is verbeterd (21).



Figuur 2. Een schematische weergave van de RAST-techniek. Na koppeling van het allergeen(extract) aan een vaste drager (A), volgt incubatie met serum (B). Het niet-gebonden IgE wordt weggewassen, en specifiek IgE gebonden aan het allergeen blijft over (C), wat vervolgens gedetecteerd wordt met gelabeld anti-humaan IgE-antilichaam (D).

Soms wordt gesuggereerd dat de huidpriktest een lage specificiteit heeft omdat atopische patiënten die bepaalde voedingsmiddelen tolereren, toch een positieve uitslag kunnen hebben. Dit wordt meestal veroorzaakt door de aanwezigheid van specifiek IgE voor het voedingsmiddel dat zonder klinische consequenties blijft. De afwezigheid van een klinische reactie kan veroorzaakt worden door een aantal factoren, zoals de afwezigheid van cofactoren, een te laag gehalte of een lage affiniteit van het specifieke IgE, of een hoge drempelwaarde. Ook is van sommige vruchten (bijv. aardbei, tomaat en citrusfruit) bekend dat ze z.g. acetylsalicylzuur en 'biogene amines' bevatten, die leiden tot allergieachtige symptomen terwijl er geen IgE-antilichamen aangemaakt zijn.

RAST/CAP/EAST

Er zijn verschillende bepalingen op de markt voor de kwantitatieve analyse van specifieke IgE-antilichamen, die echter allemaal op hetzelfde principe berusten; het koppelen van allergeen(extracten) aan een vaste drager (en sommige bepalingen werken met allergeen in oplossing), incubatie met serum, weggwassen van niet gebonden materiaal en detectie van het gebonden IgE. Een schematische weergave van de RAST is te zien in figuur 2. Voor een overzicht van de aanwezige technologieën en methoden, gelieve de lezer deze overzichtsartikelen te raadplegen (22, 23).

Voor in-vitrobepalingen kunnen de extracten zo geproduceerd worden dat de IgE-activiteit van de allergenen beter bewaard blijft, zonder de restricties die in-vivogebruik met zich meebrengen. Om die reden komen fout-negatieve testen minder voor, aangenomen dat de allergenen wel in voldoende hoeveelheid vertegenwoordigd zijn in het extract. Bij deze testen speelt kruisreactiviteit echter wel een grote rol, aangezien alleen de hoeveelheid IgE bepaald wordt, en dit geen directe maat is voor de te verwachten klinische reactiviteit. Om kruisreactiviteit van IgE antilichamen te detecteren kan men gebruik maken van de zogenaamde 'RAST/CAP-remming'. Hierbij wordt gekeken of een RAST/CAP-test met allergeen(extract) A aan de vaste drager en serum met IgE gericht tegen allergeen(extract) A, geremd kan worden door het serum te pre-incuberen met allergeen(extract) B. Als B IgE-bindende epitopen deelt met A, dan zal het IgE, gericht tegen deze epitopen, niet meer beschikbaar zijn om te binden met A, en zal de RAST geremd worden. De mate van overeenkomst bepaalt de mate van remming.

Verschillende groepen hebben getracht 'klinisch relevante' grenswaarden aan te geven, waarboven men met 95% zekerheid kan voorspellen dat een positieve RAST vertaald wordt in klinische reacties (24, 25), echter dit resulteerde in vaak zeer uiteenlopende resultaten zelfs voor hetzelfde voedingsmiddel (24-27). Bepalingen met een betere klinische voorspellende waarde moeten waarschijnlijk meer rekening houden met de biologische activiteit van de IgE-antilichamen, oftewel, het vermogen om effectorcellen te stimuleren.

Immunoblotten

Een meer kwalitatieve benadering om een indruk te krijgen van de IgE-bindende eiwitten in een extract

kan verkregen worden door de eiwitten in dat extract eerst te scheiden op basis van molecuulgewicht (SDS-PAGE), lading (IEF) of allebei (2-DE). Nadat de eiwitten van elkaar zijn gescheiden, kunnen ze gefixeerd worden en gedetecteerd met behulp van specifieke antilichamen. Deze techniek kan ook gebruikt worden in een remmingtest, om de specificiteit van de interactie te testen en/of met behulp van het molecuulgewicht, de pI of een bekend gezuiverd allergeen de identiteit van bepaalde IgE-bindende eiwitten vast te stellen. Gevoeligheid van immunoblotten wordt door meerdere factoren beïnvloed. Net als bij de RAST/CAP testen speelt kruisreactiviteit van IgE-antilichamen een grote rol en kan geen onderscheid gemaakt worden tussen klinisch relevante en niet-relevante kruisreacties.

Basofiele histaminereleasetesten

Zoals in de introductie al aangegeven zijn er meerdere in-vitrotesten om biologische activiteit van allergeen(extracten) te meten, de directe en indirecte basofiele histaminereleasetesten (BHR). Bij deze testen worden de basofielen geïsoleerd van een allergische (voor de directe test) of een niet-allergische donor (voor de indirecte test). Bij de indirecte test worden dan eerst de aanwezige IgE-antilichamen door een melkzuurbehandeling van de basofielen verwijderd. Vervolgens worden de basofielen geïncubeerd met serum van een allergische patiënt en daarna met verschillende concentraties allergeen. Als het patiëntenserum specifiek IgE tegen het allergeen bevat zal dit leiden tot degranulatie van de cellen, waarbij het vrijkomen van histamine een maat is voor de allergische reactie. Deze in-vitrotesten worden steeds vaker gebruikt om biologische activiteit van gezuiverde (recombinant-) allergenen aan te tonen. In theorie is de klinische relevantie van deze in-vitrotesten hoger dan die van de bepalingen die simpelweg de aanwezigheid van specifiek IgE aantonen, en verschillende studies laten inderdaad een hogere specificiteit en betere correlatie met klinische studies zien (EAACI position paper 'Biological allergy tests': Poulsen et al. (in druk)). Zoals in een eerdere alinea is aangegeven, zijn de BHR-testen ook gebruikt om biologische activiteit van suikergroepen aan te tonen, echter zijn de benodigde concentraties allergeen om tot degranulatie te komen vele malen hoger. Door de bewerkelijkheid van de BHR is dit nog niet de ideale bepaling om onderscheid te maken tussen klinisch (ir-)relevante reacties.

Dubbelblinde placebo-gecontroleerde voedselprovocaties

Een provocatie is een diagnostische test die de meest overtuigende ondersteuning geeft voor een aanwezige voedselallergie, maar omdat provocatiestudies tijdrovend zijn en niet in ieder ziekenhuis voldoende middelen aanwezig zijn om op een veilige manier provocaties uit te voeren, proberen artsen zoveel mogelijk op basis van anamnese, huidpriktesten en IgE-bepalingen een diagnose te stellen. Ook al wordt de voedselprovocatie als 'gouden standaard' gezien, toch wordt deze test niet overal op dezelfde wijze uitgevoerd, en zijn er geen gestandaardiseerde provocatierecepten, waardoor het moeilijker wordt om verschillende testresulta-

ten van verschillende centra met elkaar te vergelijken. Er zijn een aantal factoren die toch een fout-negatief resultaat kunnen geven bij een provocatie; het recept dat gebruikt wordt om het voedsel te maskeren kan invloed hebben op de mate van opname in het maag/darmstelsel en eventuele (afwezigheid van) inspanning of gebruikte medicijnen. Voor zover tot nu toe bekend zijn er geen fout-positieve resultaten bij provocaties ten gevolge van kruisreactiviteit van IgE-antilichamen.

Conclusie

Alhoewel verre van volledig, hebben we in dit artikel een algemeen beeld gegeven van de rol die kruisreacties spelen in de voedsel/pollen allergie. Ook is het verschil tussen klinisch relevante en minder relevante kruisreacties behandeld, en is aangegeven welke rol kruisreacties kunnen spelen in de allergiediagnostiek en waar men rekening mee moet houden bij het interpreteren van (positieve) allergietesten.

Referenties

1. Anderson LB, Jr., Dreyfuss EM, Logan J, Johnstone DE, Glaser J. Melon and banana sensitivity coincident with ragweed pollinosis. *J Allergy* 1970; 45 (5): 310-9.
2. Andersen KE, Lowenstein H. An investigation of the possible immunological relationship between allergen extracts from birch pollen, hazelnut, potato and apple. *Contact Dermatitis* 1978; 4 (2): 73-9.
3. Hannuksela M, Lahti A. Immediate reactions to fruits and vegetables. *Contact Dermatitis* 1977; 3 (2): 79-84.
4. Wuthrich B, Hofer T. [Food allergy: the celery-mugwort-spice syndrome. Association with mango allergy?]. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109 (25): 981-6.
5. Breiteneder H, Pettenburger K, Bito A, Valenta R, Kraft D, Rumpold H et al. The gene coding for the major birch pollen allergen Betv1, is highly homologous to a pea disease resistance response gene. *EMBO J* 1989; 8 (7): 1935-8.
6. Valenta R, Duchene M, Ebner C, Valent P, Sillaber C, Deviller P et al. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. *J Exp Med* 1992; 175 (2): 377-85.
7. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(6):881-90.
8. Aalberse RC, Koshte V, Clemens JG. Immunoglobulin E antibodies that crossreact with vegetable foods, pollen, and Hymenoptera venom. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68 (5): 356-64.
9. Veen MJ van der, Ree R van, Aalberse RC, Akkerdaas J, Koppelman SJ, Jansen HM et al. Poor biologic activity of cross-reactive IgE directed to carbohydrate determinants of glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100 (3): 327-34.
10. Mari A. IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: analysis of the distribution and appraisal of the in vivo and in vitro reactivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129 (4): 286-95.
11. Foetisch K, Westphal S, Lauer I, Retzek M, Altmann F, Kolarich D et al. Biological activity of IgE specific for cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (4): 889-96.
12. Oort E van, Heer PG de, Leeuwen WA van, Derksen NI, Muller M, Huvencers S et al. Maturation of Pichia pastoris-derived recombinant pro-Der p 1 induced by deglycosylation and by the natural cysteine protease Der p 1 from house dust mite. *Eur J Biochem* 2002; 269 (2): 671-9.
13. Oort E van, Heer PG de, Lerouge P, Faye L, Aalberse RC, Ree R van. Immunochemical characterization of two Pichia pastoris-derived recombinant group 5 Dactylis glomerata isoallergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 126 (3): 196-205.

14. Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA, Stapel SO, Bruijnzeel-Koomen CA, Aalberse RC et al. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (3): 435-42.
15. Rodriguez-Perez R, Fernandez-Rivas M, Gonzalez-Mancebo E, Sanchez-Monge R, Diaz-Perales A, Salcedo G. Peach profilin: cloning, heterologous expression and cross-reactivity with Bet v 2. *Allergy* 2003; 58 (7): 635-40.
16. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S, Zanoni D, Barocci F et al. Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112 (2): 427-32.
17. Rodriguez-Perez R, Crespo JF, Rodriguez J, Salcedo G. Profilin is a relevant melon allergen susceptible to pepsin digestion in patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (3): 634-9.
18. Willeroider M, Fuchs H, Ballmer-Weber BK, Focke M, Susani M, Thalhamer J et al. Cloning and molecular and immunological characterisation of two new food allergens, Cap a 2 and Lyc e 1, profilins from bell pepper (*Capsicum annuum*) and Tomato (*Lycopersicon esculentum*). *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131 (4): 245-55.
19. Bjorksten F, Halmepuro L, Hannuksela M, Lahti A. Extraction and properties of apple allergens. *Allergy* 1980; 35 (8): 671-7.
20. Vieths S, Schoning B, Petersen A. Characterization of the 18-kDa apple allergen by two-dimensional immunoblotting and microsequencing. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104 (4): 399-404.
21. Bohle B, Vieths S. Improving diagnostic tests for food allergy with recombinant allergens. *Methods* 2004; 32 (3): 292-9.
22. Bindslev-Jensen C, Skov PS, Madsen F, Poulsen LK. Food allergy and food intolerance--what is the difference? *Ann Allergy* 1994; 72 (4): 317-20.
23. Matsson P, Hamilton RG, Adkinson NF, Esch R, Homburger H, Maxim P et al. Evaluation methods and analytical performance characteristics of immunological assays for human immunoglobulin E (IgE) antibodies of defined allergen specificities, proposed guidelines (NCCLS document I/LA20-P). 1st ed. Wayne, PA, USA, 1996.
24. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107 (5): 891-6.
25. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100 (4): 444-51.
26. Osterballe M, Scheller R, Stahl SP, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Diagnostic value of scratch-chamber test, skin prick test, histamine release and specific IgE in birch-allergic patients with oral allergy syndrome to apple. *Allergy* 2003; 58(9):950-3.
27. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107 (3): 548-53.

Summary

Zuidmeer L, Ree R van. Crossreactivity. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneek 2008; 33: 29-34.

Cross-reactivity between allergens is caused by the presence of homologous structures that bind the same IgE molecules. The term 'cross-sensitization' indicates that skin prick-tests and/or RAST or CAP tests are positive for different allergens due to the presence of cross-reactive IgE. Cross-reactive IgE can be directed to peptides or to carbohydrate moieties. IgE to peptides may be clinically relevant, whereas IgE to carbohydrate moieties seems not clinically relevant and causes multiple false positive RAST or CAP-tests. A primary sensitization to peptides in foods often causes cross-allergy to phylogenetically related foods. As far as the secondary or inhalant allergen associated sensitizations to food allergens are concerned, cross-sensitization is far more frequent than actual allergy caused by these cross-reactive IgE molecules. However, cross-reactive allergens in foods can provoke clinical reactions. Due to the increasing prevalence of inhalant allergies, there is a definite increase in the prevalence of these secondary pollen, latex or house dust mite associated sensitizations to food allergens. For the diagnosis of cross-reactive food allergy the patient's history and skin prick tests with fresh foods are of paramount importance. Additionally, specific IgE-determinations are helpful. In case of doubt, elimination trials or provocation tests might be required.