

DE ONTWIKKELING VAN KLINISCHE TOLERANTIE BIJ KINDEREN MET KOEMELKALLERGIE GAAT GEPAARD MET KOEMELKSPECIFIEKE SUPPRESSIE VAN DEGRANULATIE VAN BASOFIELE GRANULOCYTEN

Bron Wanich N, Novak-Wegrzyn A, Sampson HA, Shreffler WG. Allergen-specific basophil suppression associated with tolerance in patients with milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:789-94.

Door Dhr. dr. E.F. Knol, medisch bioloog/immunoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

(Ned Tijdschr Allergie 2009;9:111-2)

Inleiding

Bij zowel koemelk- als kippenei-allergie treedt bij jonge kinderen spontaan tolerantie op die het vermijden van koemelk(producten) en kippenei(producten) in diëten overbodig maakt. Middels een gecontroleerde provocatie is door de behandelaar te bepalen of tolerantie is opgetreden en of eliminatie van het bewuste voedsel kan worden gestopt. Deze provocatie is intensief en voor de patiënt vervelend. Dit speelt vooral een rol bij kleinere kinderen bij wie het innemen van voedselporities met daarin het gemaskeerde allergeen moeizaam gaat.

In de basofiëlactivatietest (BAT) wordt de aanwezigheid van allergeenspecifiek-IgE op basofielen functioneel aangetoond door degranulatie van de basofielen na 'cross-linking' van het membraangebonden allergeenspecifiek-IgE.¹ De degranulatie wordt gekwantificeerd middels flowcytometrische analyse van de toename van CD63 op de plasmamembraan van de basofielen na degranulatie.² Deze bepaling kan worden uitgevoerd in 50-250 µl ontstold bloed per allergeen. Deze test heeft een aantal voordelen ten opzichte van IgE-bepalingen met bijvoorbeeld ImmunoCap® en Immulite®. Zo wordt alleen multivalente binding van IgE aan een allergeen bepaald en vindt stimulatie van de effectorcellen plaats in de context van eventuele modifierende factoren in het bloed. Enkele van deze factoren zijn bijvoorbeeld blokkerende antistoffen zoals die worden geïnduceerd tijdens de ontwikkeling van tolerantie bij allergeenimmunotherapie.

Opzet studie

In de studie van Wanich en medewerkers is de al-

lergische status van kinderen met koemelkallergie onderzocht in 4 groepen. De allergische status werd vastgesteld door provocatie. De eerste groep had nog steeds koemelkallergie, de tweede groep kon al hittebehandelde koemelk nuttigen, de derde groep was volledig tolerant geworden en de vierde groep bestond uit niet-koemelkallergische controles. Voorgaand onderzoek door deze groep onder leiding van Nowak-Wegrzyn heeft laten zien dat de tweede groep kinderen, die hittebehandelde koemelk verdragen, de populatie is die snel tolerantie ontwikkelt voor koemelk.

De degranulatie van basofielen werd onderzocht in deze 4 groepen patiënten na activatie met verschillende concentraties koemelk, IL-3, anti-IgE en 'formylated-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine' (fMLP).

Resultaten studie

In de BAT bleek de gevoeligheid voor koemelk in de tweede groep significant verlaagd te zijn ten opzichte van de eerste groep. Hoewel groep 2 ook op het niveau van huidpriktesten en specifiek-IgE verlaagde gevoeligheid vertoonde, was dit verschil niet zo onderscheidend als in de BAT. Wanneer groep 2 werd vervolgd en er onderscheid werd gemaakt tussen de patiënten die nog steeds koemelk vermijden en de groep die in het dieet koemelk had geïntroduceerd bleek de laatste sterk verlaagde koemelkgeïnduceerde basofiëledegranulatie te hebben ontwikkeld. De verlaagde gevoeligheid van de tweede groep bleek veroorzaakt te worden door factoren in het serum. Wanneer namelijk de stimulatie van de basofielen werd uitgevoerd in afwezigheid van autooloog serum, werd vooral bij de lagere concentraties koemelk een sterke toename van degranulatie gedetecteerd. Opmerkelijk was dat in de eerste groep een trend tot

minder degranulatie optreedt in afwezigheid van autooloog serum.

De remmende effecten van autooloog serum in de tweede groep werden niet alleen voor het allergeen gevonden, maar ook voor anti-IgE ('cross-linkt' al het membraangebonden-IgE) en IL-3, terwijl de degranulatie na het chemoattractant fMLP niet werd beïnvloed door autooloog serum. Dit impliceert dat factoren zoals IgG in het serum de degranulatie van basofielen via verschillende activaties kunnen remmen, maar niet de G-eiwitgemedieerde activatiepaden zoals na fMLP. Een zeer voor de hand liggend mechanisme is dat IgG bindt aan FcγRIIb, de Fc-receptor voor IgG. Via deze receptor worden signalen geïnduceerd die de activatie via FcεRI, de hoog-affiene receptor voor IgE remt.³

Conclusie

In deze studie wordt gedemonstreerd dat (ontwikkelende) tolerantie bij voedselallergie kan worden aangetoond door flowcytometrische analyse van degranulatie van basofielen met de relevante allergenen. De BAT lijkt meer informatie te verschaffen dan bepalingen van specifiek-IgE-bepalingen in het serum. Ook het tegenovergestelde lijkt op te gaan, namelijk dat de BAT in staat is de zeer gevoelige koemelkallergische individuen te detecteren. Mogelijk zal de BAT de bepaling van ontwikkelde tolerantie in koemelkallergische patiënten middels provocaties overbodig maken.

Commentaar

Deze studie laat een veelbelovende ontwikkeling zien in de diagnostiek van allergische aandoeningen met de BAT in het vervolgen van de ontwikkeling van tolerantie. Alhoewel dit artikel zich heeft geconcentreerd op koemelkallergie, heeft dezelfde groep op bijeenkomst van de 'American Academy of Allergy Asthma and Immunology' in Washington (maart 2009) en op de 'World Immune Regulation Meeting' in Davos (maart 2009) getoond dat met deze techniek ook de geïnduceerde tolerantie na orale immunotherapie met pinda detecteert. Tijdens de bijeenkomst van de 'European Academy of Allergology and Clinical Immunology' in Barcelona (juni 2008) toonden andere onderzoeksgroepen dat dit ook mogelijk lijkt voor klassieke immunotherapie.

Deze studies dienen echter nog te worden geconformeerd door andere groepen. Voor de behandelaars die geen toegang hebben tot een goed ingewerkt onderzoekslaboratorium is deze techniek helaas nog niet mogelijk.

Jammer genoeg is het onderliggend mechanisme nog niet opgehelderd. Een deel van de remmende activiteit is IgG, maar dit kan niet alles verklaren. Ook is het niet duidelijk of IgG4 of juist IgG1 de remmende werking heeft geïnduceerd. Ook de remming van de responsen die allergeenafhankelijk zijn (anti-IgE en IL-3, maar niet fMLP) zijn niet verklaard en de rol van de FcγRIIb en/of bepaalde signaalactivatieroutes in de basofielen dienen te worden opgehelderd.

Referenties

1. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Aerts NE, De Clerck LS, Stevens WJ. *Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology. Cytometry B Clin Cytom* 2008;74:201-10.
2. Knol EF, Mul FPJ, Jansen H, Calafat J, Roos D. *Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. J Allergy Clin Immunol* 1991;88:328-38.
3. Zhu D, Kepley CL, Zhang K, Terada T, Yamada T, Saxon A. *A chimeric human-cat fusion protein blocks cat-induced allergy. Nat Med* 2005;11:446-9.