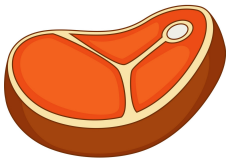
# VOEDSELALLERGIE: KRUISREACTIVITEIT en CO-FACTOREN

**Sebastiaan Tuyls**

Pneumologie GZA Sint-Augustinus
Allergie-Immunologie UZ Leuven







# OUTLINE

## ALGEMENE CONCEPTEN

Wat is allergie (en wat is het niet)?
IgE-gemedieerde of type I allergie – symptomen en anafylaxie

## DIAGNOSTIEK

Algemene aanpak
sIgE's en recombinantanalyse
Huidtesten met voeding en aeroallergenen

## KRUISREACTIVITEIT

Pollen-Food Allergy (PFA) en kruisreactiviteit bij plantaardige voeding
Oraal Allergie Syndroom (OAS)

## CO-FACTOREN in VOEDSELALLERGIE

Algemeen
Wheat-dependent exercise induced anaphylaxis (WDEIA)
LTP-allergie
alpha-gal syndroom

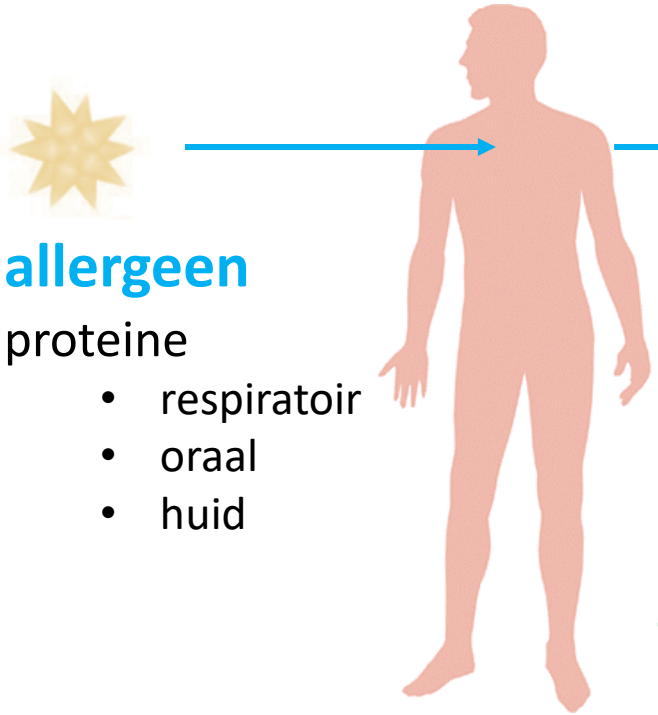
# Wat is allergie?






Clemens Von Pirquet 1906

**ALLERGIE =** symptomatische immunologisch gemedieerde overgevoeligheidsreactie gericht tegen een lichaamsvreemde ongevaarlijk stof (= allergeen)

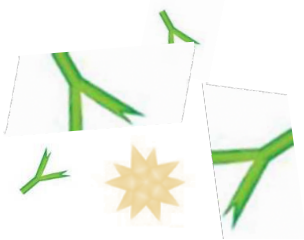


**allergeen**

proteine

- respiratoir
- oraal
- huid

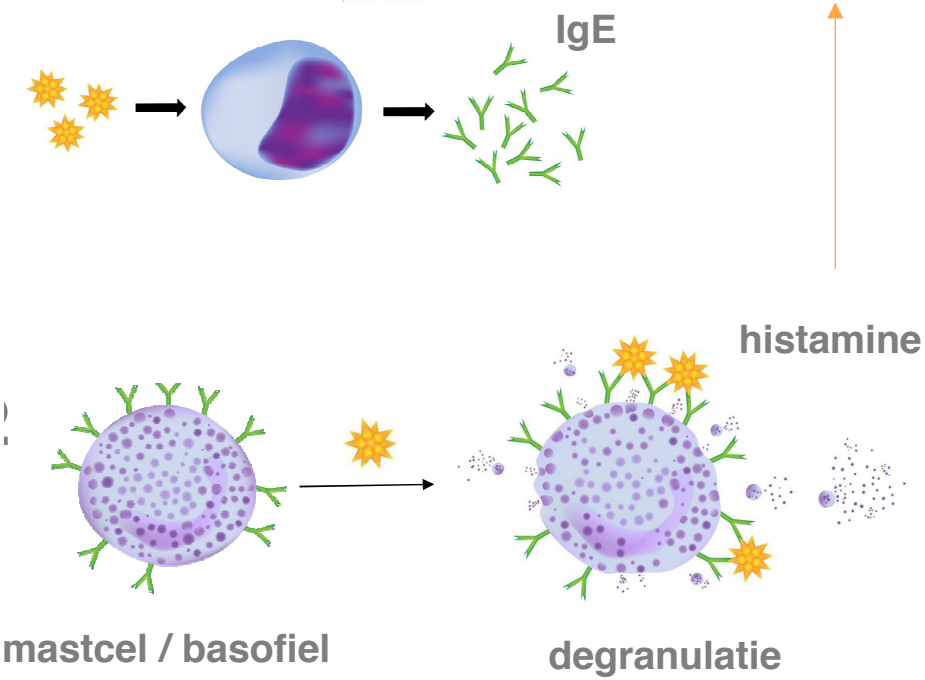
immunologische reactie
IgE, IgG, T-cellen



**TRYPTASE bepaling!**

na 1-3u en > 24u

1.2x (baseline) + 2 = significant



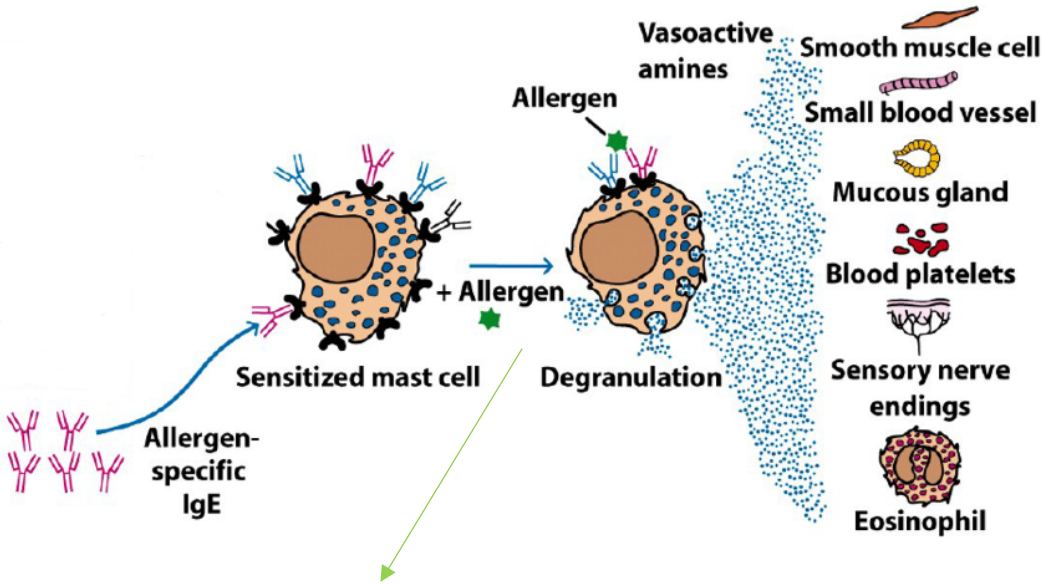

**TYPE I**
**Gell & Coombs**

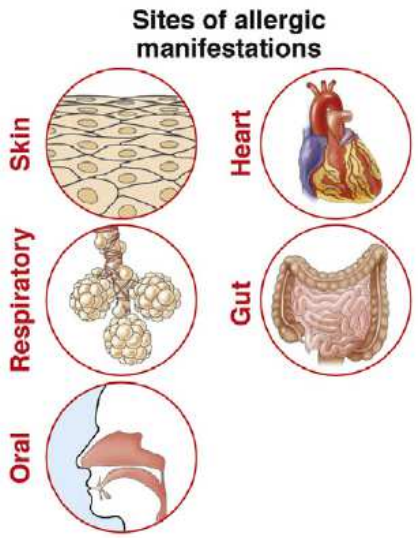
er moet ooit expositie geweest zijn
(of iets dat er op lijkt!)

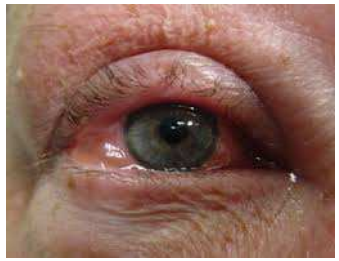
# Symptomen van TYPE I of IgE-gemedieerde reactie



Kuby Immunology 8th edition





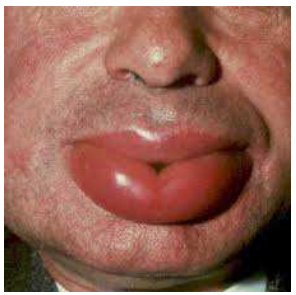
## VOEDING

AERO-ALLERGEEN

MEDICATIE











**URTICARIA**
**ANGIO-OEDEEM**
**RHINOCONJUNCTIVITIS**
**BRONCHOSPASMEN/ASTMA**





**Potentieel levensgevaarlijke reacties!**

# ANAFYLAXIE



## ANAFYLAXIE is zeer waarschijnlijk in geval van :

**1** **Plots** optreden (minuten-uren) van **huiduitslag** (jeuk, urticaria, erytheem) en/of **slijmvlieszwelling** (gezwollen lip, tong, uvula, …)



+ minstens 1 van:



ADEMHALING: **Kortademigheid**, **piepen**, hoest, **stridor**, daling $0_2$-sat



HEMODYNAMIEK: **Plotse bloeddrukdaling**, **collaps**, incontinentie

**OF** **2** **Plots** optreden (minuten-uren) van **2 of meer van de volgende** symptomen na **blootstelling aan een mogelijk allergeen of een trigger** voor een allergische reactie.



Plotse **jeuk, huiduitslag, zwelling** slijmvliezen



Plotse **kortademigheid**, **piepen**, hoest, **stridor**, daling $0_2$-saturatie



Plotse **bloeddrukdaling**, **collaps**, incontinentie



Plotse **krampen**, **buikpijn**, **braken**

**OF** **3** **Bloeddrukdaling** bij mogelijke blootstelling aan een **gekend allergeen voor die patiënt** (minuten-uren).

Simons et – JACI 2011
Sampson et al – Ann Emerg 2006



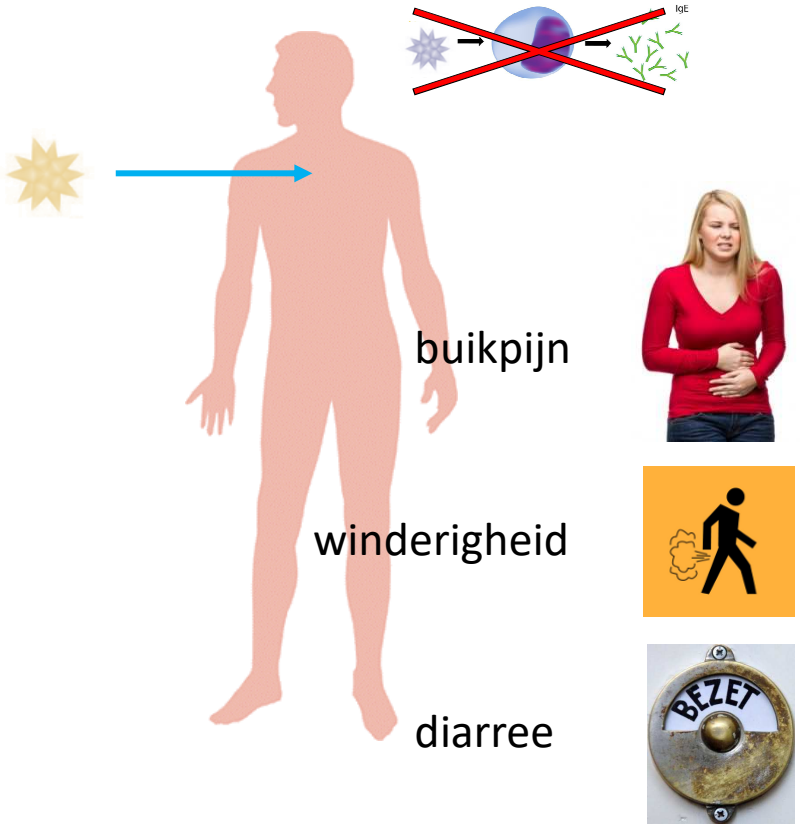



**R/ ADRENALINE! > H2 blok > corticoiden (trage werking!)**

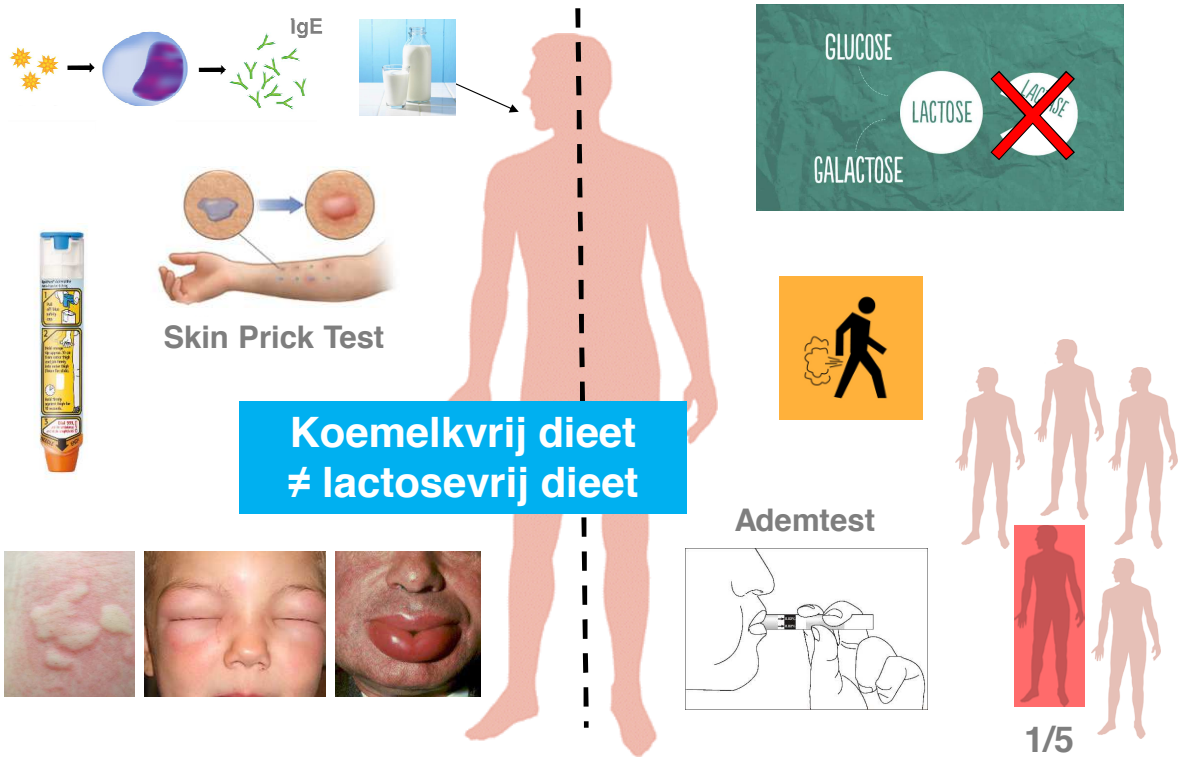
# ALLERGIE vs. INTOLERANTIE



## intolerantie ≠ ALLERGIE



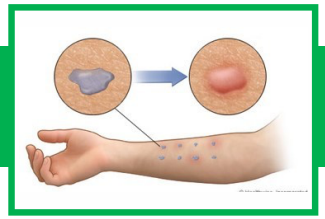

## Koemelkallergie vs. lactose-intolerantie




**IgE gemedieerde voedselallergie**

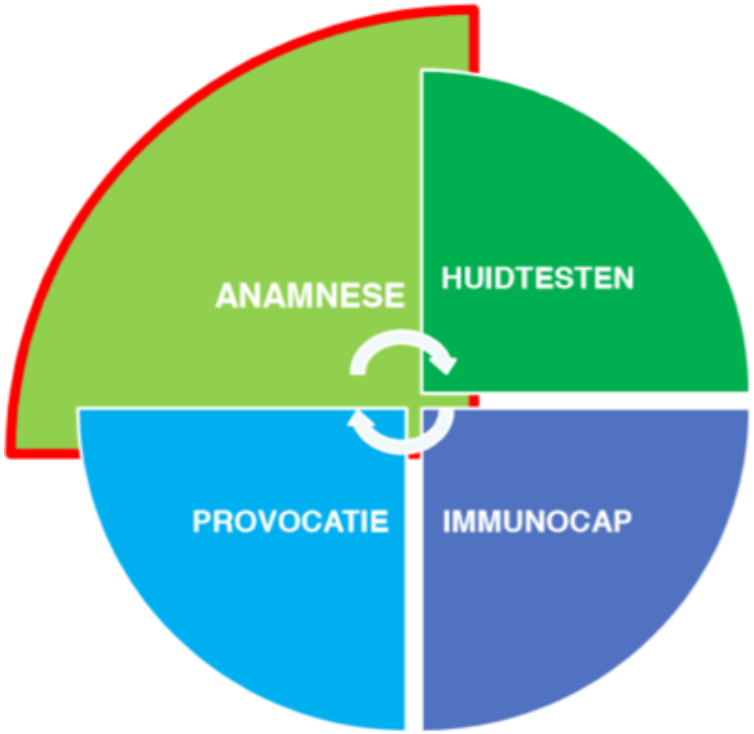
1. onmiddelijke reacties
2. ernstige reacties - anafylaxie
3. steeds sensibilisatie voorafgaand
4. op basis van (hittestabiele) eiwitten

# DIAGNOSTIEK van IgE gemedieerde allergie

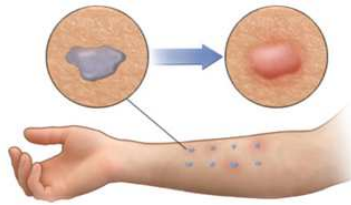


## fundament - tijdsintensief

- aard van klachten
- temporele relatie
- reproduceerbaarheid
- medicatie/behandeling
- co-factoren

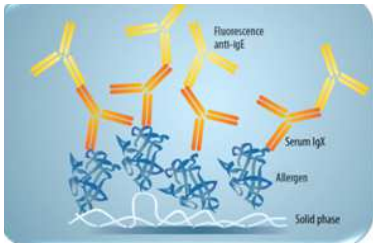



## expertise bij plaatsen interpretatie



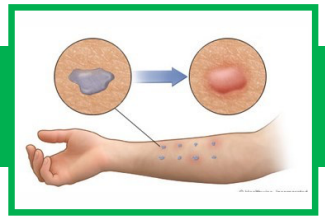
*Skin prick test*
*Prick prick test*

voeding en medicatie
dagziekenhuis setting
risicovollere testing – risico op anafylaxie
multistep toediening, oplopend

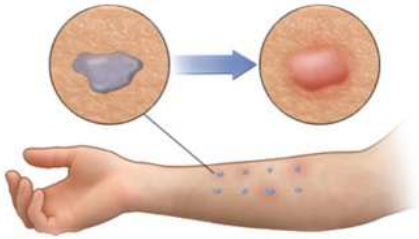


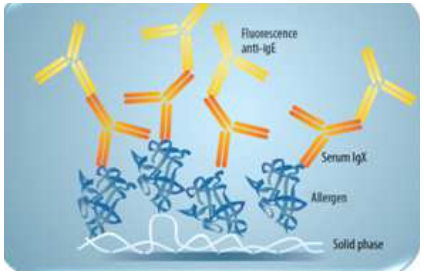

**totaal IgE!**

# DIAGNOSTIEK van IgE gemedieerde allergie

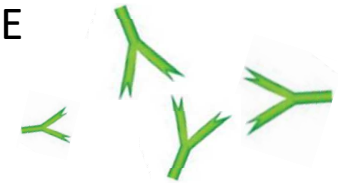


## SENSIBILISATIE






IgE



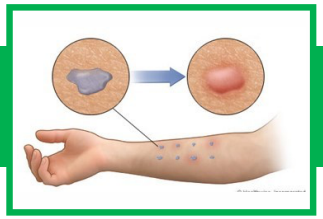
~~klachten~~

≠ **ALLERGIE**

Opsporen van sIgE of immunoCAPs
zonder uitgebreide anamnese of klinisch verhaal is waardeloos!

het vinden van positieve sIgE kan soms meer verwarring scheppen

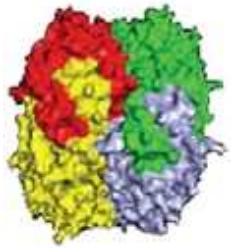
# DIAGNOSTIEK: RECOMBINANT ANALYSE

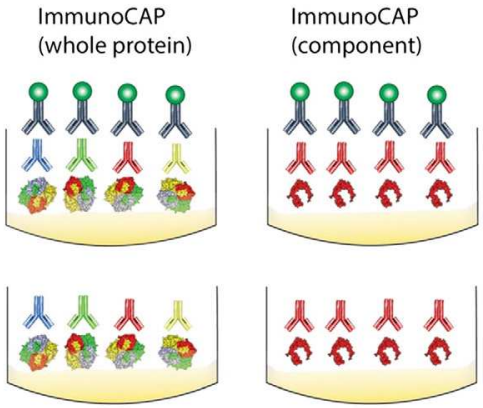


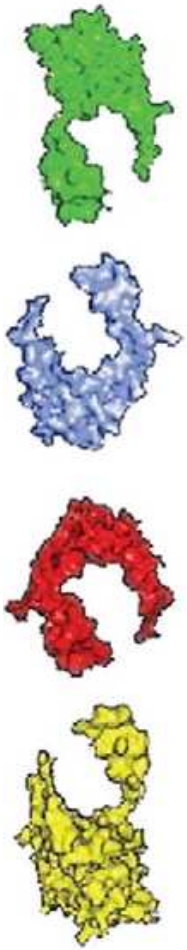
## sIgE: van bron naar recombinant



***Hazelnoot***
*Corylus avellana*





***Cor a1***
***PR10 (Bet v1 homoloog)***



***Cor a8***
***ns Lipid Transfer Protein***

***Cor a9***
***Stapeleiwit***



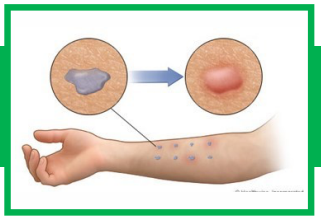


***Cor a14***
***Stapeleiwit***

Naar Prof. Christine Breynaert UZL

*Naar: Clinica Chimica Acta 444 (2015) 54–61*
*EAACI Molecular Allergology User's Guide 2016*

# DIAGNOSTIEL: HUIDTESTEN met VOEDING en AEROALLERGENEN

















IgE



KOEMELK



EI



SOYA



TARWE (WHEAT)



PINDA



BOOMNOTEN



VIS & SHELLFISH

# KRUISREACTIVITEIT bij VOEDING



| If Allergic to: | Risk of Reaction to at Least One: | Risk: |
|---|---|---|
| A legume* (peanut) | Other legumes (peas, lentils, beans) | 5% |
| A tree nut (walnut) | Other tree nuts (brazil, cashew, hazelnut) | 37% |
| A fish* (salmon) | Other fish (swordfish, sole) | 50% |
| A shellfish (shrimp) | Other shellfish (crab, lobster) | 75% |
| A grain* (wheat) | Other grains (barley, rye) | 20% |
| Cow's milk* | Beef (hamburger) | 10% |
| Cow's milk* | Goat's milk (goat) | 92% |
| Cow's milk* | Mare's milk (horse) | 4% |

adapted from Sicherer et al
Curr Opin Allergy Clin Immunology 2001

| If Allergic to: | Risk of Reaction to at Least One: | Risk: |
|---|---|---|
| Pollen (birch, ragweed) | Fruits/vegetables (apple, peach, honeydew) | 55% |
| Peach* | Other Rosaceae (plum, pear, apple, cherry) | 55% |
| Melon* (cantaloupe) | Other fruits (avocado, watermelon, banana) | 92% |
| Latex* (latex glove) | Fruits (avocado, kiwi, banana) | 35% |
| Fruits (banana, kiwi, avocado) | Latex (latex glove) | 11% |

kruisreactiviteit tussen plantaardige en dierlijke proteinen
vaak complexe interactie
homologie (=structureel gelijkaardig)

**TABLE I.** Features that affect clinical relevance in cross-reactions

| Immune responses | Protein characteristics | Exposure |
|---|---|---|
| Affinity of IgE antibody | Homology | Concentration |
| Degree of response (concentration of IgE) | Solubility | Route (oral and respiratory) |
| | Stability-digestibility | Cofactors (exercise and ethanol) |

# KRUISREACTIVITEIT bij PLANTAARDIGE VOEDING



labiel proteine
lage hoeveelheid



stabiel proteine
grote hoeveelheid

**risico op anafylaxie**

Increasing risk to cause systemic symptoms and reactions

lower risk → higher risk

| CCD | PROFILIN | PR-10 | LTP | STORAGE PROTEINS |
|---|---|---|---|---|
| glycoproteinen gebonden aan suiker | meestal asymptomatische sensibilisatie | hitte-labiel onderhevig aan vertering | hitte-stabiel weerstandig aan vertering | hitte-stabiel weerstandig aan vertering |
| geen klinisch impact | zeer veel voorkomend in de natuur | meestal locale reacties | zowel locale als systemische reacties | systemische reacties |
| zeer veel kruisreactiviteit | | berkenpollen (OAS) | steenfuit | primaire sensibiliatie |

Adapted from Thermo Fischer Scientific

# KRUISREACTIVITEIT bij PLANTAARDIGE VOEDING

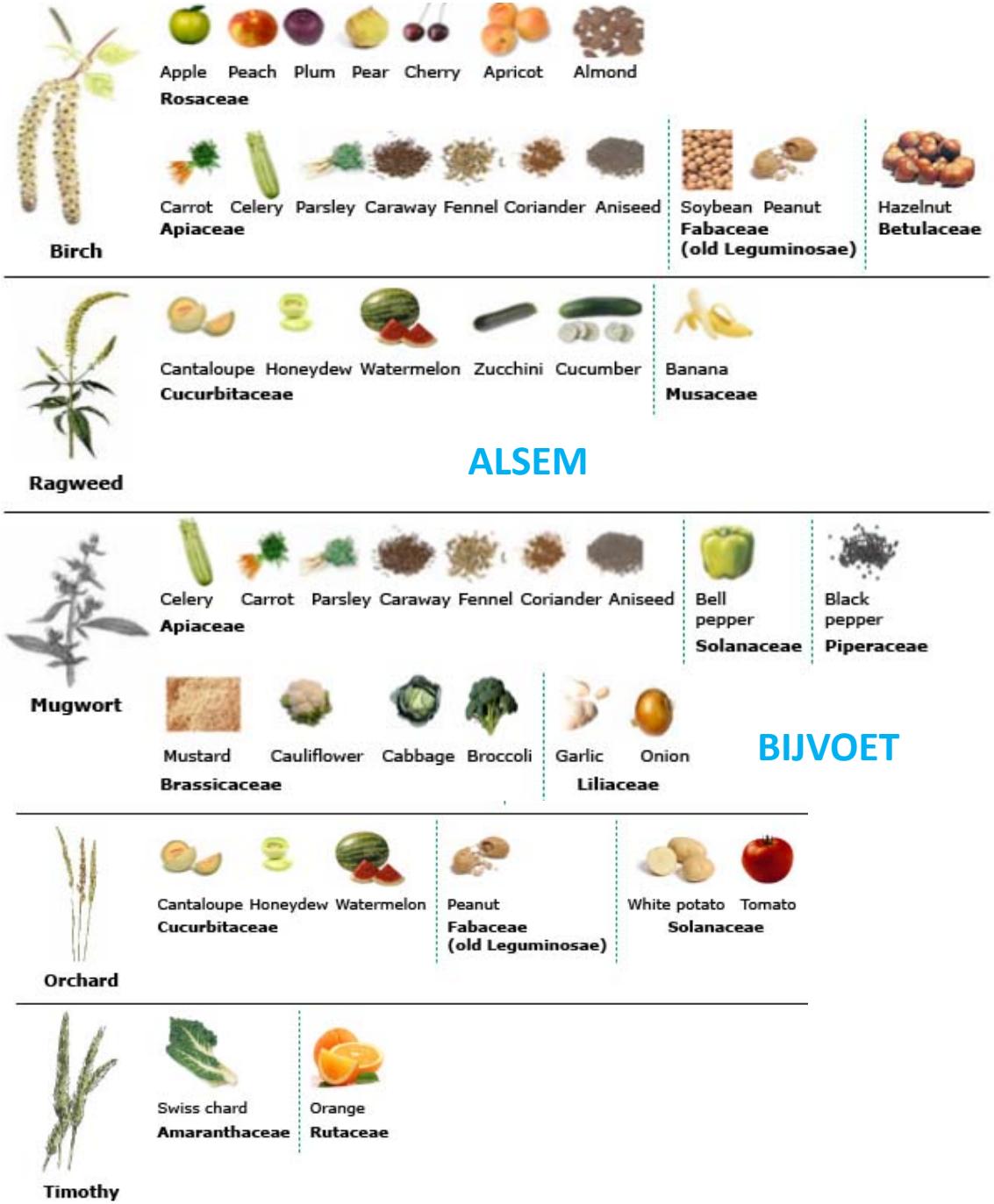


risico op anafylaxie

| | CCD | PROFILIN | PR-10 | LTP | STORAGE PROTEINS |
|---|---|---|---|---|---|
| Peanut | MUXF3* | Bet v 2** | Ara h 8 | Ara h 9 | Ara h 1<br>Ara h 2<br>Ara h 3<br>Ara h 6 |
| Hazelnut | | | Cora 1 | Cora 8 | Cora 9<br>Cora 14 |
| Walnut | | | | Jugr 3 | Jugr 1 |
| Brazil Nut | | | | | Ber e 1 |
| Cashew | | | | | Ana o 3 |

# POLLEN-FOOD ALLERGY SYNDROME












aeroallergisch voor
pollen van planten, bomen en grassen

X

homologe plantaardige proteinen
in bepaalde voedingsmiddelen
met variabele allergische kliniek

# PR-10 geassocieerd ORAAL ALLERGIE SYNDROOM



## Kruisallergie met berkenpollen

= PR10 geassocieerd oraal allergiesyndroom



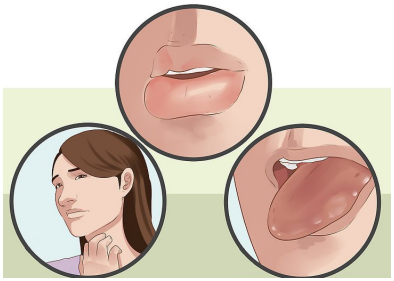


PR10

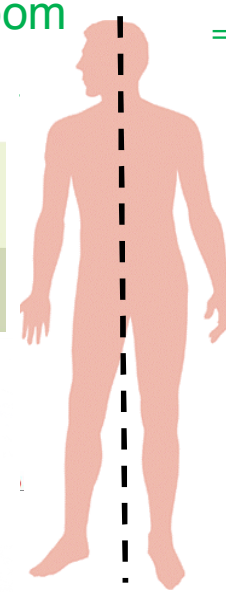
Betv1

X

milde-matige kliniek orofaryngeaal
hitte-labiel
enzymatische afbraak/digestie





## Primaire hazelnootallergie

=










### pit-en steenfruit – noten – wortel/selder



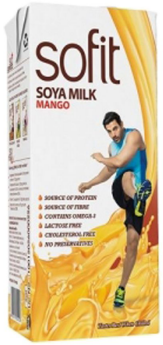

PR10




**CAVE!**

- grote hoeveelheden, onverwerkt
- onderliggend astma



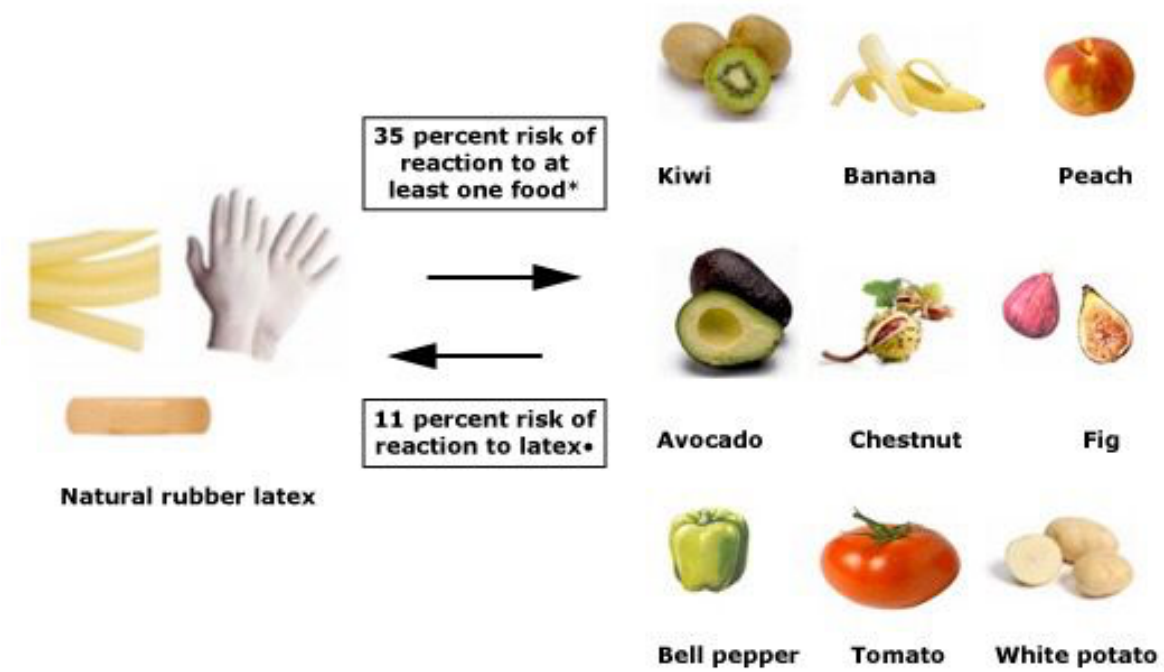


# LATEX-FOOD SYNDROME



Hevea Brasiliensis






Hev b 1
Hev b 2
Hev b 5
Hev b 6.01
Hev b 13

Wagner et al - Biochem Soc Trans 2002
Blanco et al - Curr Allergy Asthma Rep 2003
Figure adapted from UpToDate

# En anderen…



*Bird - egg > Gal d 5*



bird egg

*House dust mite - crustacea > Der p 10*



house dust mite crustacea

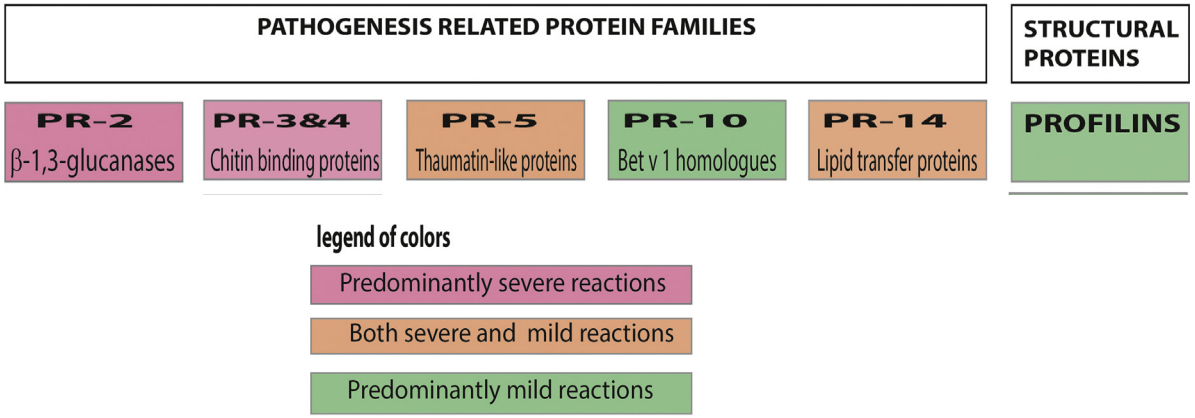
*Cat - pork meat > Fel d 2*



cat pork meat

## Cross-Reactive Aeroallergens: Which Need to Cross Our Mind in Food Allergy Diagnosis?

Margaretha A. Faber, MD, PhD[a], Athina L. Van Gasse, MD[a,b], Ine I. Decuyper, MD[a,b], Vito Sabato, MD, PhD[a], Margo M. Hagendorens, MD, PhD[a,b], Christel Mertens, MLT[a], Chris H. Bridts, MLT[a], Luc S. De Clerck, MD, PhD[a], and Didier G. Ebo, MD, PhD[a] *Antwerp, Belgium*




Faber et al – JACIp 2018

# CO-FACTOREN in VOESDELALLERGIE



Christensen et al – JACIp 2019
Oropeza et al – Allergy 2017
Worm et al – Allergy 2012
Baek et al – Allergy 2010

## CO-FACTOR enhanced anafylaxis

uitlokken van een allergische reactie in aanwezigheid van een bepaalde co-factor

vermoedelijk betrokken in meer dan 50% van alle anafylaxie

- inspanning
- NSAIDs en aspirine
- alcohol
- infectie
- maandstonden
- stress









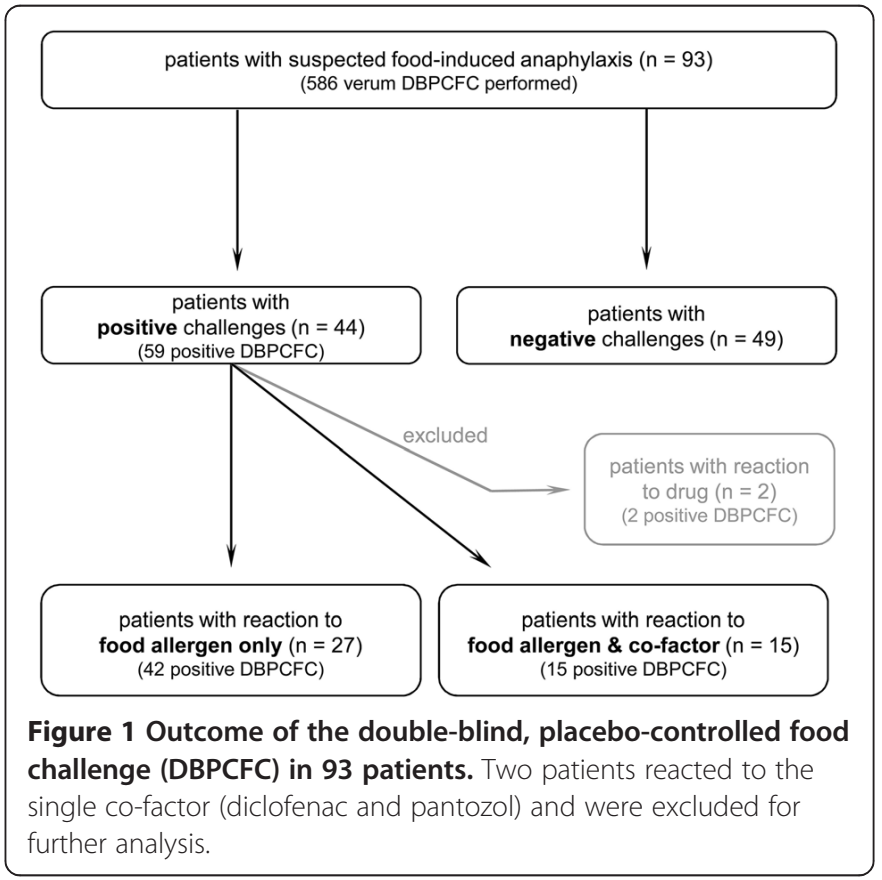




**Figure 1 Outcome of the double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) in 93 patients.** Two patients reacted to the single co-factor (diclofenac and pantozol) and were excluded for further analysis.

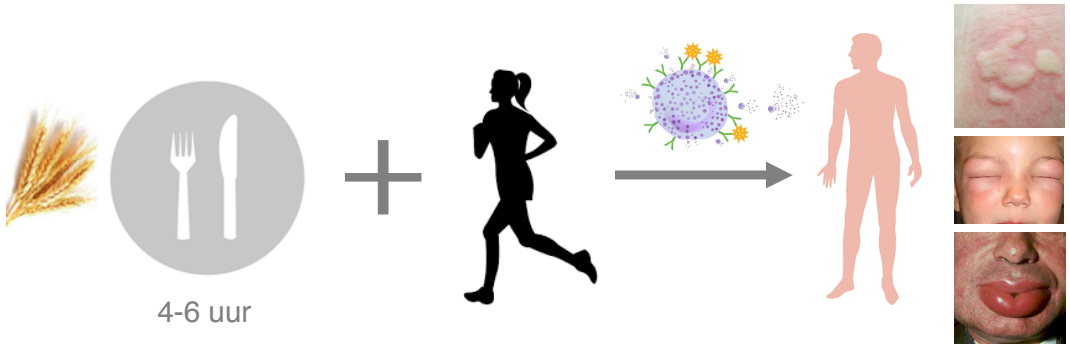
Hompes et al – Clin Transl All Immunol 2013

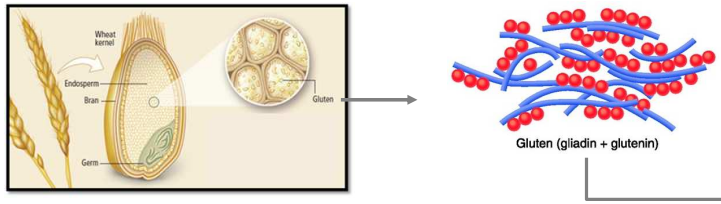
# VOEDSELALLERGIE: WDEIA



## De uitzondering op de regel: delayed hypersensitivity

### *WHEAT DEPENDENT EXERCISE INDUCED ANAPHYLAXIS*

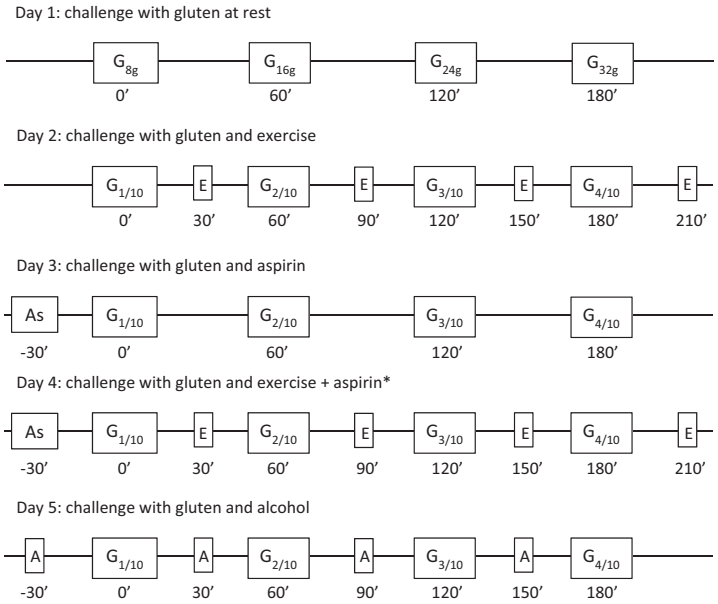


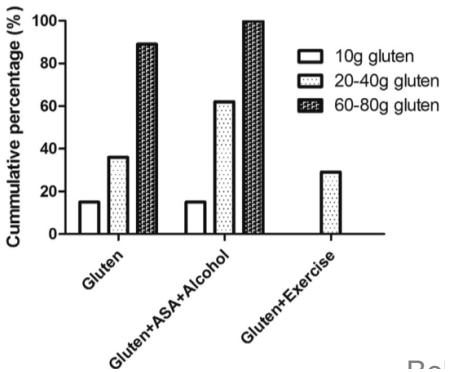




**Tri a19**
**Omega-5-gliadine**




Christensen et al – JACIp 2019




Brockow et al – JACI 2015

**Behandeling:**







carry Epipen® + rescue antihistamines at all times!

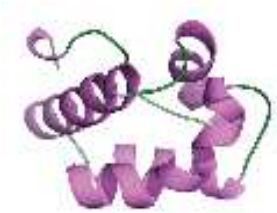
# VOEDSELALLERGIE: LTP-syndroom



## LTP syndroom

**LTP eiwitten (ns Lipid Transfer Proteins)**





*Plantaardig panallergeen*

Pru p3



Mal d3 

Cor a8 

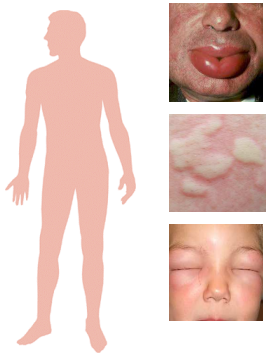
Jug r3 

Ara h9 

Tri a14 

Art v3

Ole e7 



LTP sensitisatie is vaak symptoomloos
Frequent zijn cofactoren noodzakelijk







Romano et al – Clin Exp Allergy 2012
Asero et al – Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013

Behandeling:

MOEILIJKER!
Dieet: alle plantaardige voedingsmiddelen?
Enkel diegenen die reactie gaven?

# CANNABIS-FOOD SYNDROOM



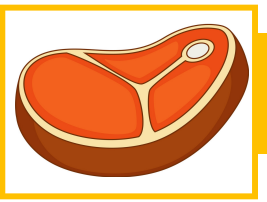
**LTP eiwitten (ns Lipid Transfer Proteins)**

kruissensibilisatie



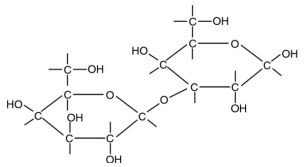


# alpha-Gal syndroom



## Een suikerallergie bestaat niet!

Voedselallergeen = per definitie een proteïne



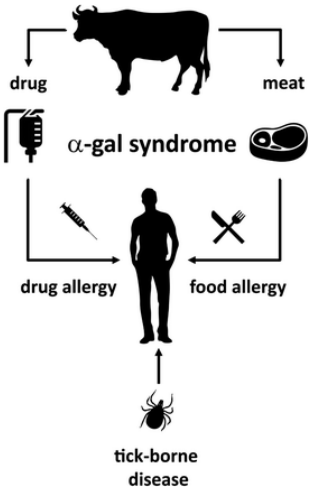
galactose-*alpha*-1,3-galactose

Eén grote uitzondering op deze regel: **α-gal syndroom**





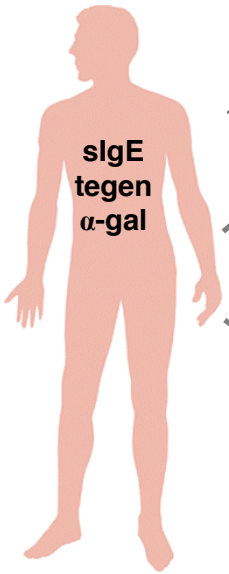








*Expositie route: huid!*




*Trage absorptie in de circulatie?*



**Symptomen na orale ingestie**

**Delayed hypersensitivity to mammalian meat**

(3-5 uur na ingestie)



**Symptomen na IV infusie**

**Immediate (< 20 min) reactions to cetuximab**



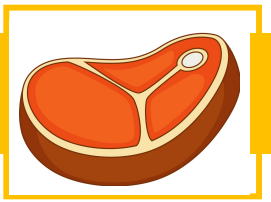






Behandeling: vermijden van zoogdierenvlees, dierlijke gelatines, tekenbeten

# alpha-Gal syndroom

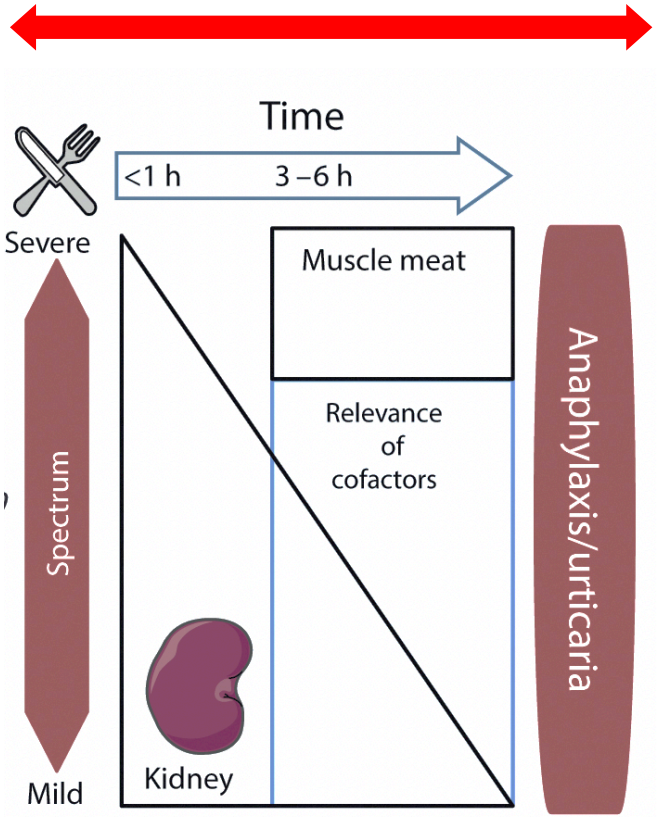


## onmiddelijke reactie

klassieke type I reactie

IV medicatie afgeleid van zoogdieren-derivaten bv. gelatine-infusen, biologicals,…





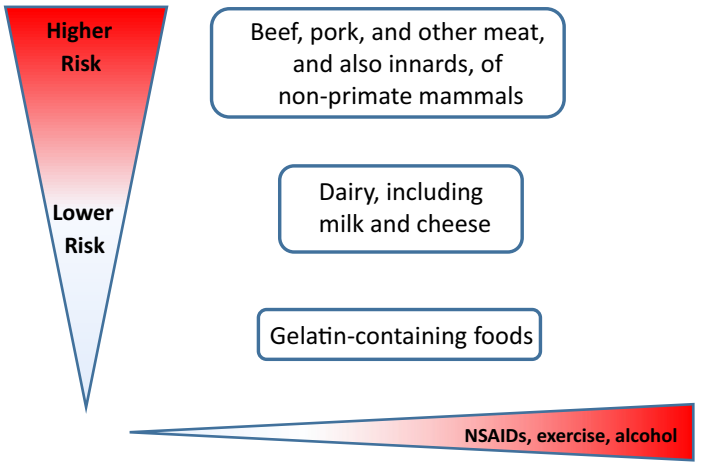

## uitgestelde reactie

vnl. cutaan + GI

niet bij elke blootstelling

niet elke gesensibiliseerde patient reageert

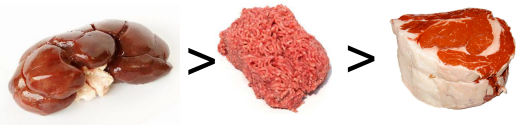
zoogdierenvlees en zijn afgeleiden




| | | |
|---|---|---|
| Primary | Foods | • Red meat (beef, pork, lamb, deer) |
| | | • Innards (pork kidney, liver, heart, intestines) |
| | | • Pork gut casings for sausages |
| Secondary | Foods | • Dairy (milk, cheese, yogurt, butter) |
| | | • Gelatin (marshmallows, jelly babies, other sweets) |
| | | • Collagen (eg, beef collagen casings) |
| | | • Lard |
| Incomplete data | Foods | • Canned tuna (contaminated with dolphin or whale) |
| | | • Chicken or fish cooked on a contaminated grill |

Platts-Mills et al - JACIp 2020

## soort vlees



Morinet et al – Allergy 2012

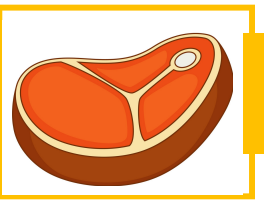


Commins et al – Allergo J Int 2016

## co-factoren



# alpha-Gal syndroom



no clear recommendations or guidelines!

## What can we tell our patients?

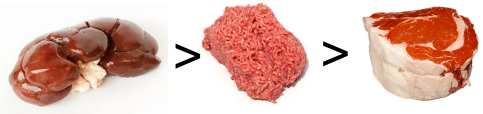
- not all patients react or react the same

**“You are allergic to red meat but…”**

- watch out for co-factors

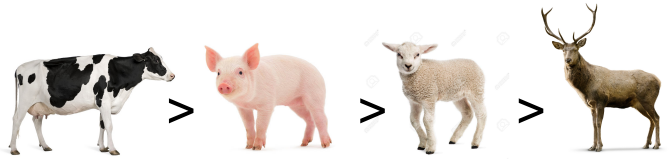



- type of meat (innards!)



Morinet et al – Allergy 2012

but also



Commins et al – Allergo J Int 2016




allergy to mammalian meat (**α**-Gal syndrome)

CONTRA-INDICATION for

- ❑ gelatine containing IV products (Gelofusin®)
- ❑ monoclonal antibodies: cetuximab, infliximab, ustekinumab






carry Epipen® + rescue antihistamines at all times!

❖ **Should eat strikly vegan?**

NO

Milk also contains **α**-Gal = dairy and milk are almost always tolerated

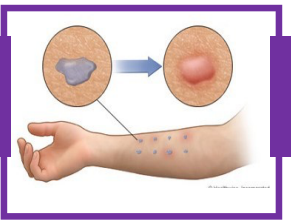
Fisher et al: maintaining tolerance?

complete avoidance might give severe anaphylaxis to small amounts of meat?

# CONCLUSION







- **belang van anamnese** m.n. ernst van reactie, kliniek van anafylaxie, tijdsverloop en (her)expositie (**co-factoren!**)

- belang van verschil tussen **voedselallergie vs. voedselintolerantie**

- diagnostiek berust op combinatie **immunoCAP testen (sIgE's)** en **huidtesten** al dan niet aangevuld met **provocatietest** – geen enkele test heeft zin in afwezigheid van kliniek!

- **kruisreactiviteit komt veelvuldig voor** tussen verschillende voedinsgmiddelen (en aeroallergenen) met als frequentst voorkomend het **oraal allergie syndroom (OAS)**

- sommige voedselallergien komen enkel tot uiting als bepaalde **co-factoren** aanwezig zijn, waardoor ze soms een uitgesteld karakter krijgen (LTP, WDEIA, alpha-gal) – **moeilijk dieet advies**!


Kurelle
Premium
YARN