

# Diagnostikk av reaksjon på hvete i maten hos barn

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Sensibilisering mot hvete, vist ved positiv prikktest og påvisning av spesifikt IgE, uten kliniske reaksjoner på hvete i mat er vanlig. Kostprovokasjoner har hittil vært nødvendig for å identifisere personer med alvorlig hveteallergi. Vi ønsket å undersøke om testing av spesifikt IgE mot ulike hvete-komponenter (f79, f98 og f4) gir nyttig tilleggsinformasjon i denne type utredning

**Materiale og metode.** 29 barn i alderen ni måneder til ni år, henvist til Voksntoppen for utredning av allergi mot hvete i mat, ble testet. Alle hadde høyt spesifikt IgE-nivå målt ved f4-test. Måling av spesifikt IgE mot tre ulike komponenter i hveteprotein og kostprovokasjoner ble utført.

**Resultater.** Hos 14 barn med milde til alvorlige reaksjoner på hvete i maten var det høye spesifikke IgE-nivåer og stort samsvar mellom de tre IgE-testene. Det var negativt resultat av kostprovokasjon med hvete hos 15 barn og mer sprikende resultater testene imellom.

**Fortolkning.** Utstrakt bruk av spesifikt IgE mot ulike hvete proteiner er kostbart og har liten nytteverdi i diagnostikk av mulig hveteallergi. Kostprovokasjoner er fortsatt nødvendig i diagnostikken.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

**Marianne H. Aas\***

*marianneas2@yahoo.no*

**Ragnhild Halvorsen**

Voksntoppen  
Rikshospitalet  
0791 Oslo

\* Nåværende adresse:  
Barnemedisin  
Kvinne-barn-divisjonen  
Ullevål universitetssykehus

IgE-mediert sensibilisering mot hvete proteiner målt ved forhøyet spesifikt IgE er vanlig i småbarnsårene (1). Kliniske symptomer på hveteallergi er sjeldnere og kan ha ulike uttrykksformer, som forverring av atopisk eksem (2–4), gastrointestinale plager (f.eks. malabsorpsjonssymptomer) (5) eller reaksjon fra luftveiene ved inhalasjon av hvete-støv (6). Det er beskrevet alvorlige reaksjoner hos større barn og voksne ved inntak av hveteholdige produkter og etterfølgende fysisk anstrengelse (anstrengelsesutløst anafylaksi) (7, 8). Anafylaktiske reaksjoner hos små barn kan forekomme etter inntak av små mengder hveteprotein uten etterfølgende anstrengelse (9).

Med tilgjengelige diagnostiske metoder har det ikke vært mulig å skille ut den gruppen som får alvorlig reaksjon, og det er heller ikke kjent om det er forskjellige hvete proteiner som er involvert i de ulike måtene å reagere på. Hveteproteinene er dels vannløselige albuminer og globuliner, dels etanol- og saltløselige gliadiner og gluteniner.  $\omega$ -5-gliadin er assosiert med klinisk allergi for hvete i mat (4). Det er identifisert som et viktig allergen ved hveteindusert anstrengelsesutløst anafylaksi (8, 10, 11) og andre former for klinisk hveteallergi (12), men uten at graden av in vitro-reaksjon på dette proteinet kunne forutsi alvorlighetsgraden av klinisk reaksjon.

Hovedbestanddelen i den vanligste IgE-testen for hvete, f4, er de vannløselige hvete proteinene, overveiende  $\alpha$ -amylase (13). Vi ville undersøke om måling av spesifikke IgE-antistoffer mot de alkohol- og saltløselige proteinene i hvete, nemlig gliadin- og glutenfraksjonene (13), kunne gi nyttig tilleggsinformasjon i utredningen ved å sammenlikne testresultatene med resultater av kostprovokasjon. Vår hypotese var at bruk av kommersielt tilgjengelige tester for spesifikke IgE-antistoffer mot gliadin og gluten, representert ved henholdsvis Agf98 og f79, er egnet

til å øke den diagnostiske presisjon ved utredning av hveteallergi hos barn.

## Materiale og metode

Pasientgruppen bestod av 29 barn i alderen ni måneder til ni år (gjennomsnittsalder tre år) med mistenkt hveteallergi, henvist fra norske barneavdelinger til Voksntoppen for kostprovokasjon med hvete. Alle hadde forhøyet spesifikt IgE-nivå mot hvete og hadde unngått hveteholdig mat etter råd fra lege. Alder ved prøvetaking og reaksjonsmønster fremgår av tabell 1. Barna som hadde de alvorligste reaksjonene, er beskrevet tidligere (9).

Blodprøver ble tatt ved venepunksjon. Spesifikt IgE-nivå ble bestemt med Pharmacia Cap FEIA på Unicap 100 (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sverige), og resultatene oppgitt i kUA/l. Til påvisning av spesifikt IgE mot hvete komponenter brukte vi Immunocap f4, hovedsakelig bestående av  $\alpha$ -amylase, men også andre hvete proteiner, f79 med hovedsakelig gluten og noe gliadin, og Agf98, som inneholder alle gliadinfraksjoner.

Kostprovokasjoner ble utført etter retningslinjer nedtegnet i Voksntoppens prosedyrebok. Standardiserte mengder hvete ble gitt i brød eller bolle, der man under nøye observasjon begynte med mengder som tilsvarende mindre enn 1 g hvetemel og gradvis økte dosene opp til 30–60 g i løpet av 2–4 timer. Barnet ble observert i avdelingen frem til neste morgen, og alle typer potensielt relevante reaksjoner registrert på et skjema. De positive reaksjonene på hvete i mat kunne være kløe i munnen, lokal eller generell elveblest, larynxødem, akutt obstruksjon eller begynnende anafylaksi. Generell reaksjon definerte vi som reaksjon fra mer enn ett organ,



## Hovedbudskap

- Sensibilisering overfor hvete er vanlig hos barn
- Kliniske symptomer ved inntak av hvete i mat er mer sjeldent
- In vitro-diagnostikk med flere hvete proteiner er ikke nok for å skille mellom dem som reagerer på hvete i maten og dem som bare er sensibilisert
- Kostprovokasjoner er nødvendig for å kunne stille diagnosen allergi mot hvete i maten

**Tabell 1** Resultater av prikktest og spesifikk IgE-testing mot hveteproteinene  $\alpha$ -amylase (f4), gluten (f79) og gliadin (f98) hos pasienter med og uten reaksjon etter kostprovokasjon med hvete

Pasient	Fødselsår	Blodprøve måned/år	Prikktest Hvete	Spesifikt IgE Hvete f4 kUA/l	Spesifikt IgE Gluten f79 kUA/l	Spesifikt IgE Gliadin f98 kUA/l	Resultat av kostprovokasjon
1	1998	Mars 2001	+++	> 100	> 100	> 100	Generell reaksjon
2	1998	November 2001	+++	> 100	> 100	> 100	Generell reaksjon
3	1998	Mai 2000	+++	> 100	> 100	> 100	Generell reaksjon
4	1994	August 2000	+++(+)	> 100	> 100	> 100	Generell reaksjon
5	1998	Februar 2001	+++	> 100	> 100	> 100	Generell reaksjon
6	1995	Januar 2003	+++	> 100	> 100	> 100	Generell reaksjon
7	1999	Januar 2004	+++(+)	94	> 100	> 100	Generell reaksjon
8	2001	Oktober 2002	+++	91,1	58,6	100	Generell reaksjon
9	2002	August 2003	+	46	48,5	79,4	Generell reaksjon
10	1999	Mai 2002	+++(+)	> 100	> 100	> 100	Generell reaksjon
11	1999	April 2002	++(+)	5,74	4,33	3,27	Mild reaksjon
12	2000	Desember 2000	+	3,9	4,21	6,89	Mild reaksjon
13	2000	Februar 2002	+	5,9	5,68	8,51	Mild reaksjon
14	2001	Mars 2003	(+)	77,8	50,5	47,1	Mild reaksjon
15	2001	Desember 2003	++++	5,5	4,02	4,32	Negativ reaksjon
16	2001	Desember 2003	0	4	1,92	3,2	Negativ reaksjon
17	1994	September 2002	0	4,5	0,84	0,61	Negativ reaksjon
18	2000	Februar 2003	0	8	7,31	8,69	Negativ reaksjon
19	1999	November 2001	+++(+)	> 100	81,3	58,2	Negativ reaksjon
20	2000	August 2001	0	14,5	3,58	13,5	Negativ reaksjon
21	2002	Juni 2003	++	8	2,04	2,92	Negativ reaksjon
22	1999	Februar 2001	0	90	8,88	6,36	Negativ reaksjon
23	1997	Mars 2001	+++	> 100	88,0	91,4	Negativ reaksjon
24	1999	Mai 2003	+++	91,4	94,4	84,3	Negativ reaksjon
25	2000	Desember 2001	+(+)	> 100	> 100	> 100	Negativ reaksjon
26	1998	Mars 2001	0	58	19,4	6,88	Negativ reaksjon
27	1995	Mars 2002	0	6,40	0,45	0,66	Negativ reaksjon
28	1993	Mai 2002	+	5,29	1,94	1,44	Negativ reaksjon
29	1997	Juni 2002	+++	92	47,6	34,2	Negativ reaksjon

for eksempel elveblest eller hudkløe og luftveisobstruksjon. Elveblest eller hudkløe uten tendens til systemreaksjon ble definert som mild reaksjon. Ved begynnende straksallergiske reaksjoner ble provokasjonen avbrutt. Avhengig av symptomene ble det gitt antihistamin, eventuelt adrenalin, bronkodilatator på forstøver, oksygen og systemiske steroider. Ved begynnende allmennsymptomer ble det alltid gitt adrenalin 1 mg/ml, 0,1 ml per 10 kg kroppsvekt.

**Resultater**

Ti barn (pasient 1–10) fikk generell reaksjon, fire fikk mild reaksjon og 15 ingen reaksjon etter inntak av hvete. Alle med generell reaksjon hadde høye spesifikke IgE-nivåer mot de ulike hvete-komponentene, og det var høy grad av samsvar mellom verdiene i de tre testene (tab 1). Alle unntatt én hadde spesifikke IgE-verdier over 90 kUA/l. En pasient fikk utilsiktet store mengder hveteallergen og måtte overflyttes intensivavdeling pga. kraftig reaksjon.

Blant barn med milde reaksjoner (pasient 11–14) var det stor variasjon i spesifikke IgE-verdier, men det var høy grad av samsvar mellom de tre IgE-testene. Hos dem som ikke reagerte på hvete i maten, var det både svært høye og svært lave spesifikke IgE-verdier, og det var relativt stort samsvar mellom testene.

**Diskusjon**

Vår hypotese var at IgE-testing mot gliadin og gluten ville gi nyttig tilleggsinformasjon ved utredning av hveteallergi hos barn, slik at man ved in vitro-diagnostikk kunne skille ut barn med risiko for alvorlige kliniske reaksjoner. Undersøkelsen viser ingen konsistent forskjell mellom IgE-nivåene mot f4, f79 og Agf98 i gruppene med kliniske reaksjoner på hveteallergi. Alle med generell reaksjon etter kostprovokasjon hadde høye verdier ved samtlige tester. Hos tre av fire barn med milde kliniske reaksjoner var det lavere verdier, men uten forskjell mellom testene.

Hos barna som ikke hadde symptomer etter kostprovokasjon, var det stor variasjon i IgE-reaktiviteten mot hvete-komponentene. Ettersom sju av 15 barn uten kliniske symptomer på allergi mot hvete i maten hadde spesifikke IgE-verdier over 52,5 kUA/l, er ikke bestemmelse av spesifikt IgE mot hvete egnet til å skille ut pasienter med risiko for alvorlige reaksjoner. Også hos barna uten symptomer på hveteallergi viste testene med f79 og Agf98 høy grad av samsvar med f4-testen. Disse testene gir derfor liten tilleggsinformasjon. Dette kan forklares ut fra fremstillingen av allergenpreparatene til in vitro-testing. Immunocap f4 inneholder hvetemel med rester fra alle proteinfraksjonene.

Spesifikk IgE-måling med in vitro-metoder for påvisning av hveteallergi er lite spesifikk for tilstedeværelse av kliniske symptomer. Dette kan muligens forklares med at individer med atopisk disposisjon er sensibilisert mot hvete via luftveiene av kryssreagerende pollen fra en rekke gress- og korsorter eller hvetestøv (6). De fleste vil samtidig ha utviklet toleranse for hvete-proteiner i mage-tarm-tractus og tåle hvete i maten. Måling av spesifikt IgE er en kostbar metode. Det er derfor viktig at testingen er målrettet, med relevante allergener, og at testresultatene fortolkes riktig.

Ingen av de kommersielt tilgjengelige testene for hvete-proteiner er spesifikke nok til å diagnostisere klinisk betydningsfull hveteallergi, og våre resultater viser at analyser av spesifikt IgE mot f79 og Agf98 ikke gir nyttig tilleggsinformasjon utover analyser av spesifikt IgE mot f4. Det forskes på utvikling av tester mot de enkelte epitoper i allergenene. Slike vil kunne gi betydelige høyere spesifisitet. Inntil denne type tester blir tilgjengelig, er ikke in vitro-diagnostikk tilstrekkelig for å kunne stille diagnosen hveteallergi med symptomer etter inntak av hvete i mat. Vi advarer mot å eliminere hvete fra kosten ut fra spesifikke IgE-undersøkelser alene.

>>>

Manuskriptet ble godkjent 6.7.2005.

#### Litteratur

1. Palosuo K. Update on wheat hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 205–9.
2. Sampson HA. IgE mediated food intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 495–504.
3. Burks AW, James JM, Hiegel A et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998; 132: 32–6.
4. Varjonen E, Vainio E, Kalimo K. Antigliadin IgE – indicator of wheat allergy in atopic dermatitis. *Allergy* 2000; 55: 386–91.
5. Jarvinen KM, Turpeinen M, Suomalainen H. Concurrent cereal allergy in children with cow's milk allergy manifested with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1060–6.
6. Jones SM, Magnolfi CF, Cooke SK et al. Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 341–51.
7. Varjonen E, Vainio E, Kalimo K. Life threatening, recurrent anaphylaxis caused by allergen to gliadin and exercise. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 162–6.
8. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E et al. A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 912–7.
9. Halvorsen R. Anafylaktiske reaksjoner etter inntak av produkter med hvetemel. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2909–10.
10. Lehto M, Palosuo K, Varjonen E. Humoral and cellular responses to gliadin in wheat dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 90–5.
11. Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM et al. Wheat omega-5-gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 634–8.
12. Battais F, Pineau F, Popineau Y. Food allergy to wheat: identification of IgE and IgG binding proteins with sequential extracts and purified proteins from wheat flour. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 962.
13. Sandiford CP, Tatham AS, Fido R et al. Identification of the major water/salt insoluble wheat proteins involved in cereal hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1120–9.