

Wat gebeurt er bij een allergie?

Allergie is een complex verschijnsel. Naast kennis omtrent de veroorzakers, de reactie van het immuunsysteem en de uiterlijke verschijnselen, is het van belang te weten wat er nu precies in het lichaam gebeurt bij het optreden van een allergie. Een allergie kan zich op elke leeftijd manifesteren. Allergische reacties kunnen optreden in de neus, ogen, longen, de huid en andere organen.

Overgevoeligheid

De term 'overgevoeligheid' wordt gebruikt als overkoepelende term. Hieronder vallen niet alleen alle vormen van allergische reacties, maar ook intoleranties, controversiële bijwerkingen van voedsel en toevoegingen aan voedsel (additiva), bijwerkingen van geneesmiddelen, psychologische reacties en gedragsproblemen waarvoor omgevingsfactoren verantwoordelijk worden gesteld.

Allergie

Het gebruik van de term 'allergie' wordt beperkt tot die reacties waaraan immunologische mechanismen ten grondslag liggen of vermoed worden. Indien een immunologisch mechanisme niet kan worden aangetoond, wordt voorgesteld om het begrip 'niet-allergische overgevoeligheid' te hanteren. Een voorbeeld hiervan is overgevoeligheid voor aspirine.

Atopie

Atopie is een persoonlijke of familiale aanleg om IgE-antilichamen te produceren in re-



Allergische reactie van de huid.

actie op lage doses allergenen, gewoonlijk eiwitten, en om de typische symptomen van astma, rinoconjunctivitis of eczeem/dermatitis te krijgen.

IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde allergie

Met de nieuwe terminologie wordt een onderscheid gemaakt tussen IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde allergieën. Voorbeelden van deze laatste zijn ziektebeelden waar-

bij IgG-antilichamen (mede) een rol spelen, zoals anafylaxie door geneesmiddelen. Contactallergie en coeliakie zijn andere voorbeelden van niet-IgE-gemedieerde allergie. In al deze gevallen domineren andere antilichamen dan IgE of bepaalde ontstekingscellen, bijvoorbeeld eosinofielen, het beeld. Met deze classificatie als achtergrond zijn alle allergische aandoeningen onderverdeeld in IgE-gemedieerd en niet-IgE-gemedieerd.

Het immuunsysteem

Onze gezondheid hangt voor een belangrijk deel af van een evenwichtig werkend immuunsysteem. Het immuunsysteem en de ontstekingsreactie stellen het lichaam in staat indringers te verwijderen en zich te herstellen. Soms treden dit soort afweerprocessen op zonder dat daarvoor een reden is: het immuunsysteem is dan uit balans en schiet zijn doel voorbij. Er ontstaat zonder reden een ontstekingsreactie die schadelijk is voor het lichaam. Dit soort schadelijke reacties ligt ten grondslag aan vrijwel alle 'welvaartsziektes'.

Hoe ontstaan allergische klachten?

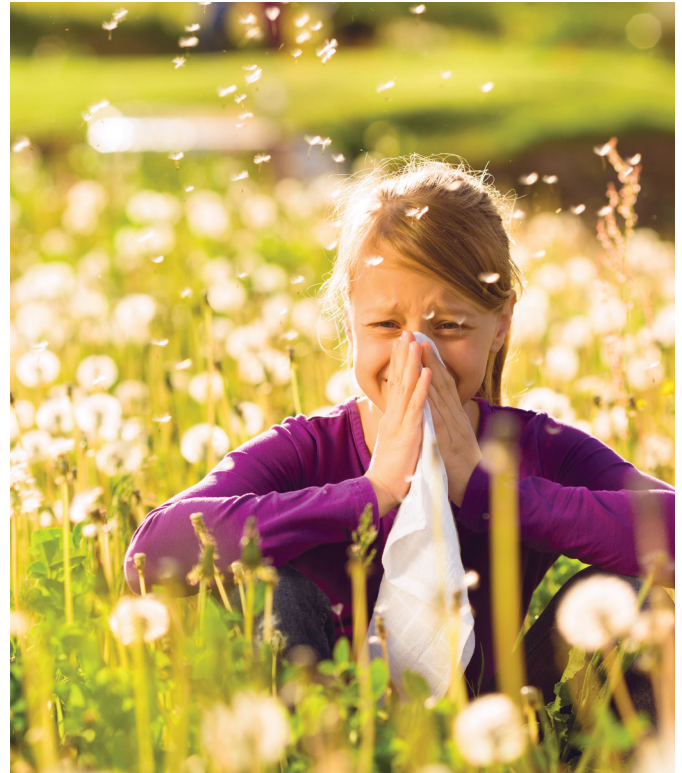
Allergische klachten zoals eczeem worden niet door de stof zelf veroorzaakt, maar door het immuunsysteem dat te heftig reageert. De stoffen die een allergische reactie kunnen veroorzaken, worden allergenen genoemd. Een allergie kan pas ontstaan na eerdere blootstelling aan het allergeen. De eerste keer

dat iemand met een allergeen in aanraking komt, via de huid of de slijmvliezen van het ademhalingsorgaan inclusief de longen of via het spijsverteringskanaal inclusief de mond, kan deze door bijvoorbeeld een dendritische cel worden herkend. Deze cel neemt het allergeen op (fagocytose), waarna het opgenomen eiwit in stukken wordt geknipt en de brokstukken op een speciaal molecuul aan de buitenkant van de cel, het MHC (Major Histocompatibiliteits Complex), worden gepresenteerd: de antigeenpresentatie. Hierdoor kan het worden herkend door de T-cellen. Er zijn verschillende typen T-cellen. Bij allergie spelen de T-helper-(TH)-cellen en de regulatoire (TREG-)cellen een belangrijke rol. TH-cellen kunnen B-cellen aansturen en ervoor zorgen dat B-cellen IgE-antilichamen gaan maken, die dan specifiek zijn voor dat deel (epitoot) van het allergeen dat aan het begin door de dendritische cel is gepresenteerd. Als iemand geen allergische klachten heeft, maar wel IgE dat specifiek is voor een bepaald allergeen, is hij gesensibiliseerd. Het IgE is dan gebonden aan mestcellen en basofielen. Bij een volgend contact met het allergeen kunnen de mestcellen reageren en gaan degranuleren. Ze geven een groot aantal stoffen af, zoals histamine, prostaglandines en leukotriëen. Vooral het vrijgekomen histamine veroorzaakt de klachten.

Waarom gaan B-cellen IgE maken?

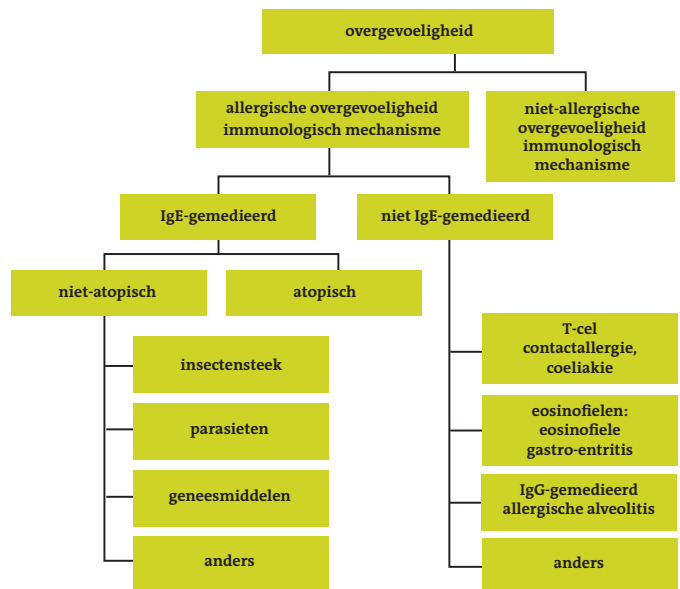
Verreweg de meeste allergische reacties behoren tot de Type-I-, IgE-gemedieerde, overgevoelighedsreactie. Voorafgaand aan een allergische reactie worden eerst IgE-antilichamen tegen het allergeen gemaakt. Voor het produceren van IgE-antilichamen zijn specifieke signalen nodig die door de TH2-cellen worden geleverd en niet door TH1-cellen. Het

betreft hier twee soorten signalen: via direct celcontact en het afgeven van bepaalde cytokines. Cytokines spelen een belangrijke rol in de handhaving van de T-helpercelbalans. TH2-cellen kunnen verschillende cytokines uitscheiden en welke dat zijn bepaalt mede welk type immunoglobuline de B-cel gaat maken. Als de TH2-cel de cytokines IL-4 en IL-13 uitscheidt, maakt de B-cel IgE-antilichamen. TREG-cellen kunnen de TH-cellen remmen door IL-10 te produceren. IL-10 is belangrijk in het voorkomen van allergische reacties, omdat het ervoor zorgt dat er in plaats van IgE een bepaalde vorm van de IgG-antilichamen, de IgG4-antilichamen, worden gemaakt. De productie van het IgG4 is, net als die van het IgE, afhankelijk van stimulatie door TH2-cellen, alleen veroorzaakt het IgG4 geen allergische klachten. De mestcellen die door te degranuleren de symptomen veroorzaken, hebben wel een receptor voor IgE, maar niet voor IgG4. Mensen die gesensibiliseerd zijn, hebben eerder contact gehad met het allergeen en daarop een immunoreactie gegeven. Na een immunoreactie worden ook geheugencellen aangemaakt. Gesensibiliseerde mensen kunnen dus IgE-producerende geheugencellen hebben. Deze cellen zorgen ervoor dat er continu wat IgE geproduceerd wordt, dat in de circulatie terecht komt. Dit circulerende IgE komt vroeg of laat op een mestcel of basofiel terecht. Het is dan slechts wachten tot er zich een allergeen aandient dat door de IgE-moleculen op de mestcel wordt herkend en de allergische reactie kan beginnen. Bij een gezond immuunsysteem is er een evenwicht tussen TH1- en TH2-cellen en tussen deze beide en de TREG-cellen. TREG-cellen beïnvloeden het soort antilichamen dat de B-cellen gaan maken. IgE-antilichamen worden gemaakt onder invloed van het cytokine



Een op de vijf mensen heeft last van hooikoorts.

Schema voor de terminologie van de verschillende overgevoelighedsreacties.



De definitie van overgevoeligheid luidt:

overgevoeligheid veroorzaakt objectief reproduceerbare symptomen en verschijnselen, die worden opgewekt door blootstelling aan een scherp omschreven stimulus in een dosis die getolereerd wordt door normale personen.



Allergietest op de huid.

IL-4. Onder invloed van het door de TREG-cellen geproduceerde cytokine IL-10 worden IgG4-antilichamen gemaakt die niet betrokken zijn bij allergische reacties (zie FIGUUR 1).

De allergische ontsteking

Kenmerkend bij een ontsteking zijn pijn, warmte, zwelling, roodheid en functieverlies op de plek van de ontsteking. De vijf kenmerken treden vooral op bij een acute ontsteking en niet, of veel minder, bij een chronische ontsteking.

Alle typen overgevoeligheidsreacties leiden tot een ontsteking, die soms ook chronisch kan worden. Bij allergische ontstekingen is vooral het his-

tamine belangrijk; het bradykinine wordt belangrijk als er vaatbeschadigingen optreden. Bij de IgE-gemedieerde allergische reactie treedt vaak na de eerste reactie – de zogenoemde vroege reactie die binnen 30 minuten plaatsvindt – tussen 2-8 uur na contact met het allergeen nog een tweede reactie op – de zogenoemde late reactie die soms lang kan aanhouden en die ook zeer heftig kan zijn. De late reactie wordt veroorzaakt door ontstekingsfactoren die werden vrijgemaakt bij de vroege reactie. Op de ontstekingsplek worden bij de late reactie weinig neutrofielen, maar wel veel eosinofielen gevonden: de eosinofiele infiltratie. De eosinofiel is een typische ontstekingscel.

Allergische reactie in de darm

Allergische reacties in de darm, zoals bij de diverse voedselallergieën, kunnen tot chronische ontstekingen leiden. De situatie is complexer dan in de luchtwegen door het intensieve contact met veel verschillende micro-organismen en stoffen in het voedsel. Een belangrijk deel van het lymfoide (= witte bloedcellen bevattende) weefsel zit dan ook in de darmwand, het zogenoemde GALT (Gut Associated Lymfoid Tissue). Daarmee is het GALT een belangrijke producent van de regulatore T-cellen. In samenwerking met darminhoud, darmbacteriën, wormen en parasieten ontstaat als het goed is een evenwicht tussen de

TREG, TH1- en TH2-cellen. Bij een overmaat aan TH1-cellen ontstaat de neiging tot ontsteking, bij een overmaat aan TH2-cellen ontstaat de neiging tot de ontwikkeling van een allergie. TH1-cellen ontwikkelen zich door infecties, vooral door infecties met bacteriën, virussen en protozoa. Dit ondersteunt de hygiënehypothese met betrekking tot de toename van allergieën. Volgens deze hypothese worden door overdreven hygiëne, waaronder ook het gebruik van antibiotica valt, de TH1-cellen onvoldoende gestimuleerd. Daardoor ontstaat er een relatieve overmaat aan TH2-cellen, met als gevolg een neiging tot het ontwikkelen van een allergie. TH2-cellen ontwikkelen zich onder andere door worminfecties. Specifieke probiotica, zoals *Lactobacillus casei* en *Lactobacillus rhamnosus*, stimuleren de TH2-cellen. Ze kunnen misschien een bijdrage leveren bij de therapie van ontstekingen, maar niet bij de therapie van een allergie. Darmklachten verdienen altijd aandacht. Een vervuilde darm is ongezond, vergiftigt het lichaam en ontregelt het immuunsysteem, met als gevolg een neiging tot ontstekingen en het ontwikkelen van een allergie.

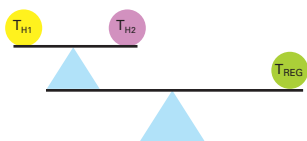
Voedselallergie

Acute reactie

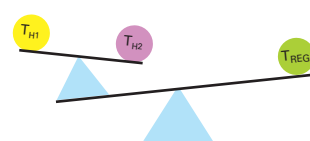
Een allergische reactie in de huid (eczeem) komt veel voor en wordt sterker naarmate de huid minder goed functioneert. Een van de manieren om te meten of iemand allergisch is, is de huidpriktest. Deze test is op de allergische huidreactie gebaseerd. Een allergische reactie op stoffen in het voedsel staat bekend als een 'voedselallergie'. In de darmen wordt het lichaam geconfronteerd met grote hoeveelheden verschillende micro-organismen en lichaamsvreemde stoffen. Toch komt een voedselallergie relatief weinig voor. De reden daarvan is dat in de darmen

FIGUUR 1

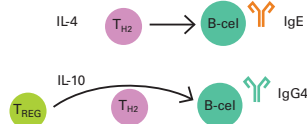
T-cel-balans gezond



T-cel-balans in allergie



T_{REG} en IgE



een grote tolerantie is opgebouwd: er zijn hoge concentraties cytokines die de afweer en vooral de vorming van IgE onderdrukken. De afweer in de darmen berust voor een groot gedeelte op de aanwezigheid van veel macrofagen en de IgA-antilichamen die niet bij allergische reacties betrokken zijn. In geval van een voedselallergie is er een onvoldoende tolerantie en zijn de specifieke TH2-cellen relatief te veel aanwezig en/of worden te weinig afgeremd, waardoor er toch een overgevoeligheidsreactie kan optreden.

Late reactie

Naast de acute reactie kan ook een late reactie optreden, die in de luchtwegen tot chronische astmatische klachten kan leiden. In de darmen kan de late reactie aanleiding geven tot het ontstaan van chronische darmondstekingen. De late reactie wordt vooral door eosinofielen veroorzaakt. Deze reactie is ook afhankelijk van IgE, maar komt pas na 2 tot 8 uur op gang. Hij duurt meestal niet langer dan 14 uur, maar kan langer aanhouden. Bij de degranulatie van mestcellen komen allerlei signaalstoffen vrij. Soms zijn er maar weinig mestcellen betrokken bij de allergische reactie en krijgt een patiënt (bijna) geen acute klachten. In zo'n geval kan hij echter wel een late overgevoeligheidsreactie krijgen. Dit komt regelmatig voor bij eczeem en astma, die dan ook vaak chronisch worden. Allergische klachten kunnen als een vorm van ontsteking worden beschouwd, omdat er verschillende soorten immuuncellen bij betrokken zijn en de voor een ontsteking zo typische toename in doorbloeding optreedt. Hoewel IgE een randvoorwaarde is voor een allergische reactie, betekenen relatief hoge IgE-concentraties niet zonder meer dat je ook allergisch bent. Het aanwezige IgE hoeft niet specifiek te zijn

voor een allergeen. Daarnaast kan iemand bijvoorbeeld meer IgG4 hebben, waardoor de allergenen door het IgG4 worden herkend voordat er IgE aan bindt. Ook immunotherapie kan erop gericht zijn te zorgen dat er meer IgG4 geproduceerd wordt dan IgE. Hierdoor zal het allergeen niet aan meerdere IgE-moleculen op een mestcel of basofiel binden en dus geen klachten veroorzaken.

Voeding en gedrag

Grote hoeveelheden lichaamsvreemde substanties passeren de darm. Een belangrijk deel bestaat uit onschadelijke, noodzakelijke voedingscomponenten. Daarnaast kunnen ook schadelijke bacteriën en virussen aanwezig zijn in het voedsel. Het immuunsysteem is dan ook ruim aanwezig in de darm en zorgt enerzijds voor een goede verdediging tegen vreemde en schadelijke stoffen, maar voorkomt anderzijds dat het op alle onschuldige stoffen uit de voeding gaat reageren. Het vermogen om onderscheid te maken tussen gevaarlijke en niet-gevaarlijke componenten 'leert' het immuunsysteem op jonge leeftijd (tot 2 jaar). Dit proces noemt men tolerantie-inductie. Sommige vreemde stoffen die in het maag-darmkanaal terechtkomen (bijv. toxines van stafylokokken die een ernstige diarree kunnen veroorzaken) kunnen, al dan niet na opname, schadelijk zijn en een ontsteking veroorzaken. Veel bacteriën hebben speciale hechtingseiwitten ofwel adhesines, waarmee ze zich voorafgaand aan een infectie aan het weefsel/celoppervlak kunnen hechten. Op de darmcellen zijn specifieke receptoren voor deze adhesines aanwezig, waarmee de darm kan bepalen welke soort bacteriën in de darm zullen blijven en welke niet. Gebonden bacteriën kunnen de darmwand niet verder binnendringen en kunnen eventueel afgebroken of opgenomen



Ook voedsel kan een allergische reactie veroorzaken, bijvoorbeeld aardbeien.

(fagocytose) en verteerd worden. Daarnaast zorgt ook de normale darmmicrobiota voor een verweer tegen bacteriële infecties door de schadelijke bacteriën eenvoudigweg te verdringen. Bij zuigelingen tot een halfjaar kunnen door de nog onvolledige afsluiting van de darmwand (darmpermeabiliteit) een aantal voedingseiwitten (bijv. afkomstig van melk en ei) in een nog onvoldoende afgebroken vorm worden opgenomen, hetgeen bij gevoelige personen een allergie voor deze voedingsmiddelen kan veroorzaken. Voedselovergevoeligheid uit zich niet alleen in lichamelijke klachten, ook psychologisch en gedragsmatig kun je er problemen door krijgen: depressie, angsten, agressie, leer- en gedragsstoornissen kunnen hun oorsprong vinden in negatieve reacties op voeding. Hoewel tegenwoordig duidelijk is dat stemmingen, emoties en gedrag in wisselwerking staan met de darmen en het immuunsysteem, zijn

de relaties zeer complex en bij lange na niet opgehelderd.

Anafylaxis door voedsel

De schattingen over het voorkomen van voedselallergieën variëren nogal. Ze schommelen tussen de 3-6% voor jonge kinderen en rond de 2% voor volwassenen. Aangenomen wordt dat 1-2% van deze mensen kans heeft op het ontwikkelen van anafylaxis. In dat geval is er een aantal van circa 10.000 mensen met een risico op een door voedsel uitgelokte anafylactische shock. Het probleem is dat er geen enkele manier is om vast te stellen wie tot die risicogroep behoort.

De tekst is een bewerking van hoofdstuk 4 uit Het Allergieboek (ISBN 9789031377527). Auteurs: Roy Gerth van Wijk (§ 4.1), Huub Savelkoul (§ 4.2, 4.3 en 4.4), Gerco den Hartog (§ 4.3) en Frans Timmermans (§ 4.5): Houten, Bohn Stafleu van Loghum