

*De betekenis van immunoglobuline E (IgE) voor de kliniek*

Hoewel het verheugend is dat na de vele recente publikaties in buitenlandse bladen ook in dit tijdschrift aandacht wordt geschonken aan de betekenis van immunoglobuline E, meen ik dat enige kanttekeningen bij het caput selectum van REERINK-BRONGERS en AALBERSE (1975) op hun plaats zijn.

Bij de bewijsvoering voor de identiteit van myeloma-IgND met IgE wordt het door STANWORTH e.a. (1967) beschreven inhibitie-experiment in de Prausnitz-Küstner(P.K.)-reactie aangehaald. Dezelfde STANWORTH toonde later remming van de P.K.-reactie aan door middel van IgG4 (STANWORTH en SMITH 1973). Voorts is een dergelijke inhibitie mogelijk met een intrinsieke serumfactor C<sub>3</sub>-INA (KAF) (TORISU e.a. 1968). Met geen van beide toont IgE ook maar enige overeenkomst!

Hoe weten REERINK-BRONGERS en AALBERSE dat er IgE-moleculen zonder antistofactiviteit bestaan, dat deze vervolgens een niet-immunologische binding met huisstofallergeen kunnen aangaan en wat is dan de betekenis van deze IgE t.o.v. de specifieke IgE die wel tot een immunologische binding met huisstofallergeen in staat zou zijn?

Bij het opstellen van voorwaarden waaraan reagineen moeten voldoen, noemt men: warmtelabiliteit, complement-onafhankelijkheid en fixatie aan mestcellen. De voorwaarden, te stellen aan reagineen, komen echter voort uit de klinische praktijk van de P.K.-reactie. En daartoe behoort niet complement-onafhankelijkheid, aangezien deze nimmer in vivo is aangetoond.

De complement-onafhankelijkheid van IgE is uitsluitend in vitro onderzocht. Voor de histamine-release uit mestcellen onder invloed van graspollenextract, bleek een serumvrij systeem mogelijk (gewassen cellen) (LICHTENSTEIN 1968). Later is in dit systeem de aanwezigheid van aan de cel gefixeerde complementfactoren op de gewassen cellen aangetoond (MALLEY e.a. 1973), welke na het plaatsvinden van de reactie in geactiveerde vorm aanwezig waren (GRANT e.a. 1975). Het betreft hier een zg. „cellular system”. In een „fluid phase system” is in vitro complement-activering onder invloed van diverse atopische allergenen aangetoond, welke de interventie van een humane thermolabele serumfactor — niet IgE zijnde — vereist (BERRENS e.a. 1973). Dit was mogelijk zowel in sera van atopische als van niet-atopische individuen. Het criterium van complement-onafhankelijkheid geldt daarom hoogstens voor IgE.

Voorts gebruikt men de algemene term reagine, daar waar uitsluitend atopische reagine van toepassing is of bedoeld wordt. Wat anders te denken van de klassieke, complement-bindende, thermostabiele Wassermann-reagineen, van de overdraagbare en met een P.K.-reactie aantoonbare reagineen van patiënten met — niet-atopische — urticaria solaris, etc.? Het voorstel, de naam reagine te reserveren voor antistoffen die aan de gestelde voorwaarden voldoen, lijkt mij dan ook onaanvaardbaar: het miskent het bestaan van talrijke serumreactanten en antistoffen, van belang bij vele nog onduidelijke immunologische en overgevoeligheidsreacties.

Ten slotte zijn ook de door PARISH beschreven homocytotrope IgG-antistoffen in wezen reagineen. Of zij atopische reagineen zijn (BRYANT), zal moeten worden geverifieerd.

*Literatuur:* BERRENS, L. en J. VAN RIJSWIJK-VERBEEK (1973) *Int. Arch. Allergy* 45, 30. — GRANT, J. A., E. DUPREE en A. S. GOLDMAN (1975) *J. Allergy clin. Immunol.* 55, 86. — LICHTENSTEIN, L. M. (1968) Mechanism of allergic histamine release from human leukocytes. In: K. F. AUSTEN en E. L. BECKER, *Biochemistry of the acute allergic reaction*, bl. 153. Blackwell, Oxford. — MALLEY, A., L. BEACHER, G. CROSSLEY en D. BURGER (1973) *Int. Arch. Allergy* 44, 122. — REERINK-BRONGERS, E. E. en R. C. AALBERSE (1975) *Ned. T. Geneesk.* 119, 664. — STANWORTH, D. R., J. H. HUMPHREY, H. BENNICH en S. G. O. JOHANSSON (1967) *Lancet* II, 330. — STANWORTH, D. R. en A. K. SMITH (1973) *Clin. Allergy* 3, 37. — TORISU, M., H. SONOZAKI, K. ITO en S. SHIRAIISHI (1968) *J. Immunol.* 101, 1095.

Utrecht, mei 1975

B. P. M. MARTENS

Met behulp van immunodiffusietechnieken werd de identiteit van IgE met IgND vastgesteld (BENNICH e.a. 1969). Door de WHO werd de IgE-klasse van immunoglobulinen vervolgens op basis van deze twee preparaten gedefinieerd, zodat de identiteit van deze 2 eiwitten nauwelijks meer ter discussie kan worden gesteld. Wel kan ter discussie worden gesteld of reagineen tot de IgE-klasse behoren. Eén van de argumenten hiervoor is dat IgE (ND) de Prausnitz-Küstner(P.K.)-reactie kan remmen. Als deze remming niet zou optreden, zou dit een duidelijk argument tegen deze stelling zijn. Dit betekent niet dat andere stoffen deze reactie niet zouden mogen verhinderen, zoals bij voorbeeld te illustreren is met de remming van de P.K.-reactie door antihistaminica. De remming door IgE verschilt trouwens van die door IgG4 doordat de IgE-remming vele uren tot weken na de intracutane injectie van de remmer aantoonbaar blijft, terwijl de remming door IgG4 niet veel langer dan 4 uur na de intracutane injectie mogelijk is. Of de P.K.-reactie in het algemeen door IgG4 is te remmen, staat overigens nog niet vast. Een onzer (E.R.) is het niet gelukt het IgG4-experiment van STANWORTH te reproduceren hoewel 4 verschillende IgG4-myeloomeiwitten werden gebruikt. De door TORISU e.a. (1968a) gevonden inhibitie van de P.K.-reactie met een C<sub>3</sub>-INA-preparaat dat volgens de auteurs zelf uit zuiver transferrine bestaat (TORISU e.a. 1968b) is een interessante maar nog niet goed te interpreteren waarneming, vooral omdat een belangrijke rol van intact C<sub>3</sub> bij de P.K.-reactie onwaarschijnlijk is (zie verder). Bevestiging van deze waarneming hebben wij in de literatuur niet kunnen vinden.

IgE-moleculen zonder antistofactiviteit ten opzichte van allergenen in huisstof zijn onzes inziens te vinden in sera van patiënten met IgE-myelomatosis waarbij nooit atopie kon worden aangetoond. Deze IgE bindt aan componenten in gezuiverd huisstofextract met een affiniteit die veel lager is dan die van allergeenspecifieke IgE. Deze laag-avide binding kan geremd worden door verscheidene chemisch niet verwante, polykationische verbindingen. De binding van allergeenspecifieke IgE wordt hierdoor niet geremd. Ook absorptie-experimenten en experimenten met IgE van donoren met tropische parasitaire infecties wijzen op het bestaan van een laag-avide niet-immunologische interactie tussen IgE en componenten in huisstofextract (AALBERSE 1974). In vivo speelt deze binding waarschijnlijk geen of slechts een ondergeschikte rol,

daar de affiniteit veel geringer is dan die van antistoffen ten opzichte van huisstof. Het is echter niet uitgesloten, dat „fout-positieve” huidreacties op huisstof mede hierop berusten.

Wat onder het begrip „reagine” verstaan dient te worden, is op dit moment nog een kwestie van persoonlijke smaak, al blijkt uit de literatuur een duidelijke voorkeur het gebruik van dit woord te beperken tot antistoffen met een hoge affiniteit voor mestcellen en basofielen en tot dusver zijn geen IgG-antistoffen gevonden die aan dit criterium voldoen (ISHIZAKA en ISHIZAKA 1973). PARISH (1973, 1974) zelf beschouwt de door hem beschreven „short-term sensitizing” IgG-antistoffen dan ook nadrukkelijk *niet* als reaginen. Ter voorkoming van begripsverwarringen verdient het onzes inziens de voorkeur, de vage term reagine te vermijden en waar mogelijk antistoffen op grond van hun immunologische karakteristieken te omschrijven, en in dit geval dus te spreken van IgE-antistoffen. De term „atopische reaginen” kan de indruk wekken dat deze antistoffen alleen bij atopici gevonden worden. Het is echter bekend dat ook zeer vele niet-atopici IgE-antistoffen kunnen produceren tegen een grote verscheidenheid van antigenen, zoals tetanustoxoïd, difterietoxoïd, vele darmparasieten enz.

Het is niet waar dat complement-onafhankelijkheid van IgE-antistoffen nooit *in vivo* is aangetoond. PARISH (1973) behandelde apen met een niet-toxische factor uit cobragif, waardoor het gehalte aan hemolytisch complement daalde tot 5-12% van het oorspronkelijke. Deze behandeling had geen of nauwelijks invloed op IgE-afhankelijke reacties, maar C<sub>3</sub>-afhankelijke reacties zoals het Arthus-fenomeen, werden grotendeels of geheel geremd. Deze resultaten maken het ook minder aannemelijk, dat de experimenten van TORISU en medewerkers toegeschreven moeten worden aan C<sub>3</sub>-inactivatie.

Of allergeen-reagine-afhankelijke histaminerelease uit leukocyten *in vitro* complementafhankelijk is, c.q. door complementfactoren beïnvloed kan worden, is nog niet definitief aangetoond. De door MALLEY e.a. (1973) gepostuleerde C<sub>3</sub>-afhankelijkheid kon door GRANT en LICHTENSTEIN (1973) worden teruggedrukt op een verontreiniging in het door MALLEY en medewerkers gebruikte antiserum. Er zijn geen aanwijzingen dat complementfactoren tijdens de histamine-release-reactie worden geactiveerd. In de door MARTENS geciteerde literatuur (GRANT e.a. 1975a) werden geactiveerde complementfactoren aan het systeem toegevoegd (GRANT e.a. 1975b). Huisstofextract bevat componenten die in staat zijn humaan complement *in vitro* te inactiveren. De samenhang tussen de aanwezigheid van deze componenten en het opwekken van huidreacties met dergelijke extracten is nog niet duidelijk aangetoond. Ook de klinische relevantie van het fenomeen is nog onduidelijk, vooral gezien de niet onaanzienlijke hoeveelheden huisstof, die nodig zijn voor de *in vitro*-inactivering van complement: zelfs bij „gevoelige” serummonsters is per 15 µl serum 1 µg nodig van de meest krachtig werkende fractie van huisstofextract (fractie E). Dit komt overeen met ongeveer 60 µg fractie E of wel 20.000 huidtest-eenheden per ml serum (BERRENS 1970).

*Literatuur:* AALBERSE, R. C. (1974) *IgE, allergens and their interaction*. Proefschrift Amsterdam. — BENNICHI, H., K. ISHIZAKA, T. ISHIZAKA en S. G. O. JOHANSSON (1969) A comparative antigenic study of E globulin and myeloma IgND. *J. Immunol.* 102, 826. — BERRENS, L. (1970) The allergens in house dust. *Progress in allergy* 14, 259. Karger, Basel. — GRANT, J. A. en L. M. LICHTENSTEIN (1973) The

role of complement in human immediate hypersensitivity: evidence against involvement of the alternate pathway of complement activation. *J. Immunol.* 111, 733. — GRANT, J. A., E. DUPREE en A. S. GOLDMAN (1975a) Characterization of release of histamine from human basophils by complement (abstract). *J. Allergy clin. Immunol.* 55, 86. — GRANT, J. A., E. DUPREE, A. S. GOLDMAN, D. R. SCHULTZ en A. L. JACKSON (1975b) Complement mediated release of histamine from human leukocytes. *J. Immunol.* 114, 1101. — ISHIZAKA, K. en T. ISHIZAKA (1973) Role of IgE and IgG antibodies in reaginic hypersensitivity in the respiratory tract. *Asthma, physiology, immunopharmacology and treatment*, bl. 55. Ed. K. F. AUSTEN en L. M. LICHTENSTEIN. Academic Press. — MALLEY, A., L. BAECHER, G. CROSSLEY en D. BURGER (1973) Allergin reagin-mediated histamine release reactions. I. Role of the alternate complement pathway. *Int. Arch. Allergy* 44, 122. — PARISH, W. E. (1973) A human heat stable anaphylactic or anaphylactoid antibody which may participate in pulmonary disorders. *Asthma, physiology, immunopharmacology and treatment*, bl. 711. Ed. K. F. AUSTEN en L. M. LICHTENSTEIN. Academic Press; (1974) Skin sensitizing non IgE antibodies association between human IgG S-TS and IgG<sub>4</sub>. *Progress in immunology* II, vol. 4. Ed. L. BRENT en J. HOLBOROW. North Holland Publishing Company. — TORISU, M., H. SONOZAKI, K. ITO en S. SHIRAISHI (1968a) The effect of C<sub>3</sub> inactivator and Cu-chlorophyllin on the Prausnitz-Küstner reaction. *J. Immunol.* 101, 1095. — TORISU, M., H. SONOZAKI, S. SHIRAISHI en K. NISHIOKA (1968b) Purification of C<sub>3</sub> inactivator from human serum. *Nature* 218, 1163.

Amsterdam, mei 1975

E. E. REERINK-BRONGERS  
R. C. AALBERSE

## Lepra

Het ingezonden stuk van collega GRAMBERG (1975), hoezeer ook te waarderen als een poging om een kloof te overbruggen, gaat voorbij aan belangrijke feiten, terwijl de gebruikte argumenten telkens zodanig gerelativeerd worden dat de lezer minder dan ooit begrijpt waarom het gaat. Allereerst, de Nederlandse Stichting voor Leprabestrijding (NSL) heeft de reeds jarenlang bestaande controverse niet naar buiten gebracht. Dit was al gebeurd door een persartikel getiteld „Conflict tussen twee lepra-organisaties”. Zelfs toen heeft de NSL nog gezwegen. Pas na de Tros-uitzending die volgens collega GRAMBERG zelf „vol minder gelukkige momenten en uitspraken” zat en nadat gebleken was dat Nederlandse leprapatiënten diep geschokt waren, heeft de NSL zich publiekelijk uitgesproken. Het is ons onbegrijpelijk dat de film vergoelikt wordt met het argument dat het doel om geld in te zamelen bereikt werd. De NSL wijst het principe dat het doel de middelen heiligt, af.

De NSL volgt principieel de internationaal erkende richtlijnen voor moderne leprabestrijding. Collega GRAMBERG zelf betitelt het werk van het Leprafonds als een „typisch voorbeeld van een ouderwetse opzet”. Dit biedt geen basis voor samenwerking. Hij stelt dat uitstoting het lot is van iedere leprapatiënt in dat land (Columbia). Een feit is echter dat ook daar reeds jarenlang leprapatiënten ambulante worden behandeld. Blijkbaar is de situatie minder zwart-wit. Door dit werk te steunen, door extra hulp te bieden aan patiënten die in de samenleving verblijven, kan het stigma