

4 Allergidiagnostik vid luftvägsallergier

LENNART NORDVALL & NILS E. ERIKSSON

En noggrann anamnes utgör grundvalen för allergidiagnos och kan i kombination med hudtester eller IgE-blodprovstester i de flesta fall leda till en riktig diagnos samt medverka till att öka förståelsen för och optimera behandling av allergiska sjukdomstillstånd. Allergiska sjukdomar kan ibland behandlas med allergenspecifika metoder, dvs. elimination eller hyposensibilisering. Allergidiagnostik utgör därför ofta en viktig del i utredningen. Kunskap om testmetodernas begränsade precision är nödvändig, om inte utredningarna ska leda till felaktiga slutsatser eller bli onödigt kostnadskrävande.

Motiv för allergiutredning

Allergiutredning är speciellt viktig för patienter med kroniska eller långdragna besvär, t.ex. patienter med astma.

När man överväger en allergiutredning bör man fråga sig om en specifik allergidiagnos får praktiska konsekvenser. För patienter med astma ger allergiutredningen framför allt en bättre förståelse och kan hjälpa oss och patienterna att förstå deras sjukdomsbild, dess säsongsvariationer etc. Denna kunskap har betydelse då den kan och bör användas för att styra kortisonanvändningen. Exempel på detta är patienter med en dominerande pälsdjursallergi, som

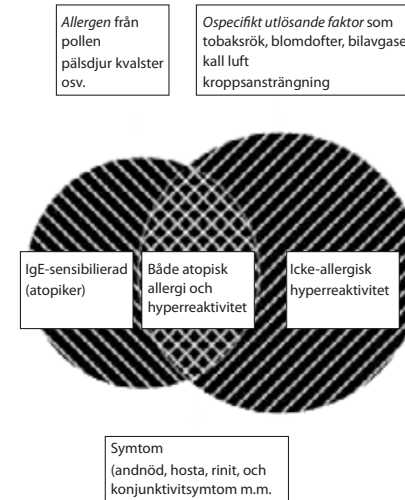
ofta har sina svåraste besvär under höst och vinter, medan de är näst intill besvärsfria under sommarhalvåret då kortisonoserna ofta kan minska kraftigt. Liknande säsongsvariation förekommer vid kvalsterallergi, medan pollenallergiker har sina besvär företrädesvis vår och sommar.

Allergiutredningen är speciellt betydelsefull om det finns anledning att förmoda att någon allergenkälla kan elimineras. Om patienten har en allergi av sådan typ och svårighetsgrad att hyposensibilisering kan bli aktuell är allergiutredningen också en förutsättning för att man ska kunna ge allergenspecifik terapi.

Allergidiagnostik som beskrivs i detta kapitel kan bara påvisa IgE-förmedlad allergi. För många astma- och rinitpatienter, framför allt äldre, är det en helt annan typ av överkänslighet (*hyperreaktivitet*) som är väsentlig, se figur 4.1. Sådan överkänslighet ska förstås tas på minst lika stort allvar som den IgE-förmedlade allergin.

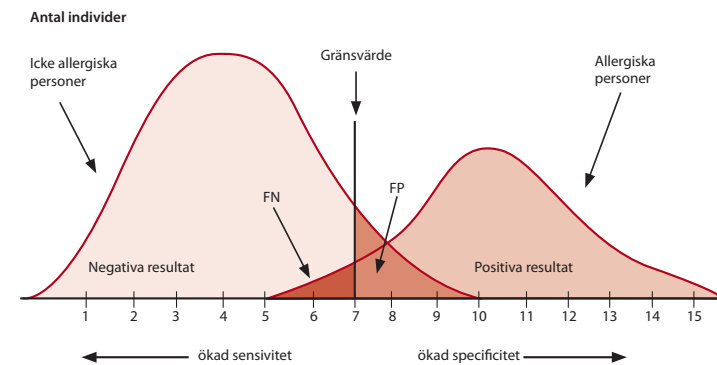
Diagnostiska begrepp

Det finns inga diagnostiska metoder som med hundra procentig säkerhet kan ange att patienten "i verkligheten" är allergisk eller frikänna vederbörande från allergi. Några allergiker har negativa (falskt negativa) testresultat och en del icke-allergiker har posi-



Figur 4.1 Samband mellan allergisk och icke-allergisk överkänslighet.

tiva (falskt positiva) testresultat. En testmetods *sensitivitet* anger frekvensen sant positiva resultat i den grupp som har sjukdomen, medan testets *specificitet* anger hur stor andel av "friska" (individer som inte har sjukdomen i fråga) som har ett negativt testresultat, ett sant negativt svar (tabell 4.1).



Figur 4.2 Illustration av förhållandet mellan falska och sanna tester. Om man flyttar gränsvärdet mellan negativ och positiv åt vänster får testet ökad sensitivitet (färre falskt negativa tester) och minskad specificitet (ökad antal falskt positiva tester). Om det flyttas åt höger ökas specificiteten på bekostnad av sensitiviteten.

Sensitiviteten hos ett visst test kan ökas på bekostnad av specificiteten, och tvärtom, när det gäller metoder som ger kvantitativa resultat vars referensgränser kan varieras. En referensgräns kan t.ex. vid hudtest vara storleken på den kvaddel som ska kallas positiv. Om man placerar gränsvärdet högt får man en låg sensitivitet (ett stort antal falskt negativa värden), men en hög specificitet (ett lågt antal falskt positiva värden). Om man i stället placerar gränsvärdet lägre blir resultatet det motsatta, se figur 4.2. Man väljer vanligen en brytpunkt som ger både god sensitivitet och god specificitet som gränsvärde för positivt test. I vissa sammanhang vill man dock öka sensitiviteten; det gäller t.ex. om det är mycket viktigt att kunna utesluta en åkomma. I andra sammanhang vill man öka specificiteten på bekostnad av sensitiviteten. Hudtester och blodprovstester för allergidiagnostik har, så som de används i praktiken vid inhalationsallergier, såväl sensitivitet som specificitet på ungefär 70–90 procent.

Observera att när man beräknar sensitiviteten respektive specificiteten är "sanningen" fastställd på något sätt och testerens resultat relateras till denna sanning.

Som kliniker möter man emellertid testresultaten på ett annat sätt, oftast i form av ett negativt eller ett positivt svar. Man vill då förstås veta hur mycket man kan lita på svaret. Detta kan uttryckas som *prediktiva värden* (PV) av ett negativt respektive ett positivt testutfall. Det är viktigt att känna till att de prediktiva värdena inte bara är beroende av testets specificitet och sensitivitet utan också av sjukdomens prevalens bland de patienter som man testar. Definitionen på PV_{neg} och PV_{pos} framgår av tabell 4.1. Om testet används på en patientgrupp med mycket hög allergifrekvens, blir PV_{neg} lågt och PV_{pos} högt. Om man å andra sidan använder testet på en population med mycket låg frekvens allergi (t.ex. vid en populationsstudie) blir PV_{neg} högt och PV_{pos} lågt. Detta illustreras bäst av ett räknexempel, se tabell 4.2. Det är alltså så, att man redan innan man testar patienten har en viss sannolikhet för allergi respektive icke-allergi. Detta kallas i engelsk litteratur *pre-test probability*, på svenska kallas det *sannolikhet före test*.

Likelihood-kvoten beskriver sannolikheten för att få ett visst testresultat hos en allergisk person, i relation till sannolikheten att få samma resultat hos en icke-allergisk person. Se tabell 4.2.

Tabell 4.2 Exempel på hur PV_{neg} och PV_{pos} påverkas av prevalensen allergi bland patienterna som testas. 200 individer antas testas med ett test som har sensitivitet 85 % och specificitet 95 %. I exempel A är prevalensen (pre-test probability) 20 %, i B 50 % och i C 80 %.

	A (prevalens 20 %)			B (prevalens 50 %)			C (prevalens 80 %)		
	-	+	Summa	-	+	Summa	-	+	Summa
Patientgrupp	-	+	Summa	-	+	Summa	-	+	Summa
Negativ test	152	6	158	95	15	110	38	24	62
Positiv test	8	34	42	5	85	90	2	136	138
Summa	160	40	200	100	100	200	40	160	200
PV_{neg}	152/158 = 96 %			95/110 = 86 %			38/62 = 61 %		
PV_{pos}	34/42 = 81 %			85/90 = 94 %			136/138 = 99 %		

- = icke-allergiska patienter enligt "facit" + = allergiska patienter enligt "facit".

Tabell 4.1 Diagnostiska begrepp.

Testresultat	Icke-allergisk	Allergisk	Summa
Negativt	SN	FN	SN+FN
Positivt	FP	SP	FP+SP
Summa	SN+FP	FN+SP	SN+FN+FP+SP

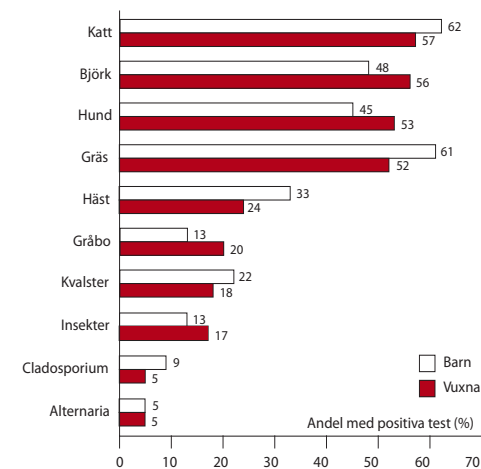
SN = sant negativt test
 FN = falskt negativt test
 FP = falskt positivt test
 SP = sant positivt test
 PV_{neg} = prediktionsvärde av negativt test
 PV_{pos} = prediktionsvärde av positivt test
 Sensitivitet = $SP/(FN+SP)$
 Specificitet = $SN/(SN+FP)$
 PV_{neg} = $SN/(SN+FN)$
 PV_{pos} = $SP/(FP+SP)$
 Effektivitet = $(SN+SP)/(SN+FP+FN+SP)$
 Positiv likelihood-kvot (LR+): $Sensitivitet/(1-Specificitet)$
 Negativ likelihood-kvot (LR-) : $(1-Sensitivitet)/Specificitet$

Anamnes

Vid misstanke om allergisk sjukdom är en noggrann sjukhistoria det första och ofta viktigaste steget i allergiutredningen. Förutom vanliga frågor om den aktuella sjukdomens förlopp osv. ingår detaljerade frågor om hem- och arbetsmiljö liksom om patientens eller föräldrarnas observationer angående samband mellan olika omgivningsfaktorer

Tabell 4.3 Frågor för att bedöma förekomsten av allergi vid astma och rinokonjunktivit.

Pollen	Förvärras symtomen vissa årstider?
Pälsdjur	Uppkommer symtom när du besöker ett hem där det finns pälsdjur? Om det finns pälsdjur i patientens hem, förbättras symtomen när patienten är borta från hemmet en vecka eller längre? Förvärras symtomen inom ett dygn efter återkomsten hem? Uppträder symtom i ett rum där det pågår dammsugning? Uppkommer rodnad och klåda i ögonen när du sysslar med sällskapsdjur? Om djuret slickar på huden, uppkommer det då rodnad och klåda?
Husdammskvalster	Uppträder symtom i ett rum där det pågår dammsugning? Vid bäddning av sängen?
Förrådkvalster	Uppkommer symtom i ladugård eller stall, på loge?
Mögel	Uppkommer symtom sommar/höst? Vid kontakt med kompost, gammalt gräs, gräsklippning? Förbättring när snön kommer? I närheten av hö eller i ladugård, stall, loge?
Yrkesallergen	Uppkommer symtom i anslutning till vissa aktiviteter på arbetet eller efter hemkomsten från arbetet? Om symtom uppkommer under arbetet, förbättras de när patienten är borta från arbetet några dagar?



Figur 4.3 Positiva pricktester med inhalationsallergen hos atopiska barn och vuxna i Sverige. Data från en multicenterstudie.

och symtom. Exempel på frågor ges i tabell 4.3. Ett frågeformulär som patienten kan fylla i hemma underlättar anamnesupptagande avsevärt (bilaga 2: Allergiutredning – frågeformulär).

För handläggningen är det viktigt att läkaren känner till vilka allergier som är vanligast och vilka allergen som dominerar i patientens miljö. För barn såväl som vuxna är pälsdjurs- och pollenallergi speciellt vanligt förekommande i vårt land. Figur 4.3 visar fördelningen av positiva pricktester bland atopiska patienter vid svenska allergimottagningar och ger en uppfattning om vad som är vanligt. Kvalster är betydligt vanligare och ett mycket större problem på Västkus-

ten och i Skåne än i Mellansverige och Norrland. Marknära villaboende ökar också risken för kvalsterförekomst och detta gäller också om man bor i en fuktig bostad, t.ex. med mycket kondens på fönstren. I villaområden runt städerna har barnfamiljerna mycket ofta pälsdjur och indirekt exponering för olika pälsdjur är av stor betydelse. Sjukdomsbilderna är också betydelsefulla i sammanhanget. Vid svår astma hos barn och ungdomar finns det anledning att mistänka pälsdjursallergi, även om man anamnestiskt bara får fram skov vid infektioner. Astma förenad med en perenn rinit leder tanken till både pälsdjurs- och kvalsterallergi och detsamma gäller vid uttalad dammkänslighet.

Det är också nödvändigt att kunna skilja mellan å ena sidan vanliga allergenkällor och å andra sidan vanliga *ospecifikt luftvägsirriterande faktorer*. Till den senare gruppen hör hårsprayer, deodoranter, parfym, bilavgaser, tobaksrök, målarfärg, trycksvärta och dessutom en del växter; björkris, starkt luktande blommor som hyacinter, mimosa, syren, lövkoja och liljekonvalj, julgranar och os från stearinljus.

Vissa allergier är överrepresenterade i speciella yrkesgrupper. Allergi mot latex (naturgummi) förekommer speciellt hos sjukvårdspersonal (främst inom opererande specialiteter och särskilt inom tandvård) liksom hos arbetare i latexindustrin och patienter med ryggmärgsbräck eller urogenitala abnormiteter (blåskateter). Man bör vid misstanke om latexallergi fråga efter allergiska symtom som uppkommit i samband med operation eller gynekologiska undersökningar, röntgenundersökningar med gummikatetrar (kolonröntgen) eller tandläkarbehandling. Dessutom kan man fråga om lokala eller andra allergiska symtom uppkommit vid samlag med kondom. Lek

med ballong kan hos latexallergiska barn ha orsakat allergiska symtom.

Anamnesen utgör ibland enbart grundval för fortsatt utredning. För vissa allergier, t.ex. husdammskvalster, kan anamnesens diagnostiska precision vara låg, för andra, t.ex. björkpollenallergi, kan anamnesens PV_{pos} vara mycket hög om typiska hösnus-symtom på våren är förenade med ”parabjörksymtom” (se kapitel 18).

Olika allergitester

Med olika *blodprovstester (in vitro-tester)* kan man påvisa halten av IgE-antikroppar mot olika allergen i serum. Med *tester direkt på patienten (in vivo-tester)* kan man påvisa IgE-antikroppar bundna till mastceller i huden (hudtester) eller till mastceller i slemhinna (konjunktivaltest, nasal provokation, bronkiell provokation), se tabell 4.4.

Tabell 4.4 Metoder för allergidiagnostik vid typ I allergi.

<i>Differentialdiagnos allergi/inte allergi</i>	
Anamnes	
IgE screening-test (Phadiatop m.fl.)	
Total IgE (dålig precision)	
<i>Allergenspecifik diagnos</i>	
Anamnes (utgör grundval för diagnostiken)	
In vivo-tester:	Hudtest
	Provokationstester
	Expositions försök
In vitro-test:	IgE-antikroppar i serum ("RAST", ImmunoCAP, Immulite m.fl.)

Vid testning på stora patientmaterial finner man att resultaten från de olika metoderna visar höggradig korrelation med varandra, dvs. hög halt IgE-antikroppar i blodet är förenat med starka hudtestreaktioner och positiva provokationstester med utspädda

allergenextrakt. I det enskilda fallet kan resultatet från olika testmetoder emellertid avvika avsevärt.

Hudtester

Med hudtester påvisas förekomsten av cellbundna IgE-antikroppar i huden.

FÖRUTSÄTTNINGAR FÖR HUDTESTNING

För att man ska kunna lita på hudtester måste de kriterier som framgår av tabell 4.5 vara uppfyllda. Ju mer allergen som införs i huden, och ju mer cellbundna IgE-antikroppar det finns i huden, desto kraftigare blir reaktionen i huden. Graden av positivitet anges vanligen som storleken på den hudreaktion (kvaddel), som åstadkoms med en viss allergenstyrka. Positiv kontroll är viktig för att verifiera att patienten verkligen kan reagera (att den inte tagit antihistamin-tablett) och negativ kontroll för att utesluta benägenhet till ospecifik reaktivitet.

Tabell 4.5 Kriterier för användning av hudtest.

- Patientens symtom ska vara kända för att kunna utlösas via IgE-antikroppar.
- Allergenextrakten som används måste vara pålitliga, med känd aktivitet och testade på patienter med motsvarande allergi (se kapitel 6 om allergen, tabell 6.1 och 6.2).
- Allergenextrakten måste användas i så låga koncentrationer att man inte får ospecifika reaktioner, men i tillräckligt höga för att ge positiva resultat hos patienter som har motsvarande IgE-antikroppar i huden.
- Allergenen ska införas i huden med en teknik som är reproducerbar och ger obetydligt trauma.
- Vid bedömning av hudreaktionen måste läkaren vara medveten om att hudtestresultatet inte är ett bevis för klinisk signifikans.
- Resultatet måste värderas i relation till sjukhistorien.
- Positiv (histamin) och negativ kontroll måste användas.

Hudtestresultaten influeras även av andra faktorer än allergenstyrka och mängden IgE-antikroppar.

Läkemedel kan undertrycka hudreaktionerna. Antihistaminpreparat påverkar snabbreaktionen påtagligt. Höga doser systemiska kortikosteroider liksom starka kortisonkrämer kan likaledes påverka reaktionen något. Antihistaminer bör utsättas 3–5 dygn före hudtestning. Leukotrienantagonister behöver inte utsättas.

Individuella faktorer har betydelse för testresultatet. Hudreaktiviteten kan växla mellan olika individer, vilket är en anledning till att inte direkt jämföra två patienters reaktioner.

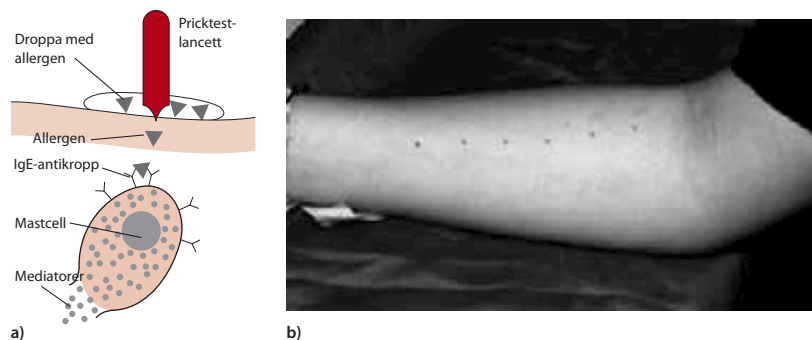
För att vid bedömningen ta hänsyn till den individuella reaktionsbenägenheten, kan man relatera de kvaddlar som utlösts av allergen med den kvaddel som hos samma patient utlöses av den positiva kontrollen (histamin).

Hudtestmetoder som i dag används är framför allt *pricktest* och (i mycket liten omfattning) *intraokulärtest*. I vissa fall kan man utföra *gnidtest* med en misstänkt allergenkälla.

Som *testområde* används vanligen underarmarnas volarsidor eller ryggen. Vilka *allergen* som ska användas vid hudtestning är förstås beroende av patientens miljö. I Sverige räcker ofta för rutinbruk en allergenpanel bestående av husdammskvalster, katt, hund, häst, björk, timotej och gråbo, och hos barn dessutom *Cladosporium herbarum* och *Alternaria alternata*.

PRICKTEST

Pricktest är den enklaste och mest användbara metoden. När pricktest utförs med bra extrakt och av väl tränad personal fungerar metoden bra.



Figur 4.4 Princip för pricktest. a) Extrakt med allergen droppas på underarmen. En lancett sticks genom droppen in i huden varvid allergen förs med och reagerar med IgE-antikroppar på mastceller varvid det frisätts mediatorer som ger upphov till kvaddel och rodnad i huden (b). Se även färgplansch 4.4b.

Illustratör: Niklas Hofvander.

Utförande

En droppe allergenextrakt med lämplig aktivitet (i regel 5–10 HEP; HEP = *histamine equivalent prick*) läggs på huden. En yttlig punktering av hudens yttersta lager görs genom droppen. Vanligen använder man speciella pricktestlansetter med 1 mm spets. Man för lansetten vinkelrätt mot huden genom droppen och trycker in spetsen i huden (se figur 4.4). Därefter drar man långsamt ut lansetten utan att lyfta på huden. Den enskilda testarens teknik har betydelse för resultaten. Ju hårdare och ju längre tid man trycker in lansetten i huden, desto mer allergen kommer in i huden och desto större blir den positiva reaktionen.

De enskilda allergendropparna bör om möjligt läggas minst fyra cm från varandra för att inte en positiv reaktion från ett extrakt ska influera en angränsande testreaktion. Hos barn är det emellertid inte alltid möjligt att få plats med alla allergener med sådana avstånd.

Förutom med allergen görs testning med en positiv kontroll (histamin-dihydroklorid 1–10 g/l) och en negativ kontroll (NaCl).

Registrering

Testresultaten avläses vanligen efter 15 minuter. Vid positiv reaktion får man en kvaddel med omgivande rodnad.

En i Norden ofta använd metod för registrering av testresultaten är att jämföra de allergenutlösta kvaddlarna med den kvaddel som utlöses av den positiva kontrollen. En kvaddel som är lika stor som den histaminutlösta kvaddeln kallas 3+. En dubbelt så stor benämns 4+. En kvaddel dubbelt så stor som en 4+ kallas 5+ osv. En kvaddel hälften så stor som histaminkvaddeln kallas 2+ medan en reaktion mindre än 2+ men större än den negativa kontrollen kallas 1+. Som hjälpmedel vid plusgradering kan en linjal med cirklar användas (figur 4.5).

Man kan också mäta kvaddlarnas diametrar. Om kvaddeln inte är cirkelrund mäter man den längsta diametern och den mot denna vinkelräta diameter (se figur 4.6) och anger dessa diametrars summa, produkt eller medeltal. Kvaddlar med medeldiameter ≥ 3 mm kallas positiva.

Senreaktioner, bestående av rodnad, ödem och induration, uppkommer ibland 5–6 tim-