

LTT auf Umweltschadstoffe und Schimmelpilze

Der Lymphozytentransformationstest (LTT) hat sich in der Diagnostik von Medikamentenallergien im Vergleich zum Epikutantest als überlegen erwiesen (1). Dieses führte für diese Fragestellung zur Empfehlung des LTT in den Diagnostik-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie sowie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (2).

Dagegen wird die Aussagekraft des LTT zum Nachweis von Sensibilisierungen auf Xenobiotika und Schimmelpilze von „offizieller Seite“ noch immer kritisch gesehen, obwohl es wegen des identischen Testmechanismus keine vernünftige Erklärung dafür gibt, dass der LTT bei diesen Allergenen weniger spezifisch oder sensitiv sein sollte. Hier wird traditionell noch der Epikutantest empfohlen, obwohl gerade bei toxischen und karzinogenen Substanzen ein Labortest besser geeignet wäre als ein Epikutantest, bei dem diese Substanzen unmittelbar auf die Haut appliziert werden.

Der LTT zeigt nicht nur die Exposition an

Nicht selten wird beim LTT auf Umweltschadstoffe oder Schimmelpilze angemerkt, dass positive Befunde „lediglich eine Exposition anzeigen“, die nicht immer mit einer klinischen Symptomatik verbunden sein muss. Eine im LTT (aber auch im Hauttest!) nachgewiesene Sensibilisierung muss tatsächlich nicht zwingend mit einer klinischen Entzündungssymptomatik assoziiert sein, was aber die vorliegende Sensibilisierung nicht in Frage stellt. Es ist richtig, dass nicht jede Sensibilisierung zu jedem Zeitpunkt auch eine allergische Symptomatik zur Folge hat. Positive LTT-Befunde zeigen aber nicht „lediglich eine Exposition an“. Sonst müsste die Rate positiver Reaktionen z. B. auf Metalle wie Nickel oder auch das im Zigarettenrauch enthaltene Cadmium weit höher sein. Die Prävalenz positiver Reaktionen im LTT liegt weit unter der hohen Zahl entsprechend exponierter Personen.

Die methodischen Arbeiten zum LTT werden wegen der guten Verfügbarkeit von betroffenen Patienten häufig mit Nickel durchgeführt. Zum Nachweis einer Typ IV-Sensibilisierung auf Nickel stellt der LTT unbestritten das Mittel der Wahl dar (3). Am Institut für Klinische Immunologie der Universitätsklinik Essen wurde die Korrelation der verschiedenen Testmethoden LTT, Epikutantest und Zytokinanalysen untereinander und zum klinischen Befund untersucht (4). Es zeigte sich eine hervorragende Korrelation der Ergebnisse des LTT, des Epikutantestes und der Zytokinanalysen. Im Vergleich zum klinischen Bild zeigten sowohl der LTT als auch der Epikutantest eine Korrelation (Epikutantest $r = 0,73$, $p < 0,0001$; LTT $r = 0,74$, $p < 0,0001$).

Bei Duftstoffunverträglichkeiten (5), jodhaltigen Kontrastmitteln (6) und Methacrylaten (7) sowie Weichmachern ist belegt, dass der LTT für die häufig problematische Differenzierung zwischen allergischen und irritativen Reaktionen geeignet ist.



Ärztlicher Befundbericht

Lymphozytentransformationstest Umweltschadstoffe

	SI		SI
Permethrin	9,2	Phthals.anhydrid	1,0
PCB	1,1	Dichlloftuanid	1,0
PCP	1,0	Lindan	1,0
CKW	1,0	Latex	1,0
PAK-Mix	1,0	BTX	7,8
Formaldehyd	1,0	Diisocyanatohexan	1,9

Negativkontrolle 2482			
Positivkontrolle (Antigen)	34801 cpm	14,0	
Mitogenkontrolle (PWM)	51989 cpm	20,9	

Befund
Im LTT Nachweis einer zellulären Sensibilisierung im Sinne einer Typ IV-Immunreaktion gegenüber Permethrin und gegenüber dem Lösungsmittelgemisch BTX (Benzol/Toluol/Xylol). Gegenüber den weiterhin getesteten Umweltschadstoffen liegt kein Hinweis auf eine immunologisch bedingte Unverträglichkeitsreaktion vom Typ IV vor.

Abb. 1 Musterbefund LTT-Umweltschadstoffe



Ärztlicher Befundbericht

Lymphozytentransformationstest Schimmelpilze

	SI		SI
Alternaria	1,0	Trichophyton	1,0
Cladosporium	1,0	Botrytis	1,0
Rhizopus	1,1		
Penicillium	6,3	Candida	13,4
Mucor	1,0	Positivkontrolle	33,1
Stachybotris	1,0		
Aspergillus	13,8		

Negativkontrolle 1808			
Positivkontrolle (Antigen)	59785 cpm	33,1	
Mitogenkontrolle (PWM)	68156 cpm	37,7	

Befund
Im LTT Nachweis einer zellulären Sensibilisierung vom Typ IV gegenüber den Schimmelpilzantigenen Aspergillus fumigatus und Penicillium chrysogenum. Auf die weiterhin getesteten Schimmelpilze liegt keine Sensibilisierung vor. Gegenüber LTT-positiven Allergenen sollte eine Exposition vermieden werden. Zur Hilfestellung verweisen wir auf die beiliegende Patienteninformation.

Dagegen ist die nachgewiesene Sensibilisierung auf Candida albicans in dieser Höhe als normal anzusehen, da der Stimulationsindex unter dem der vergleichend getesteten Immunitätsantigene (Antigenkontrolle) liegt. Eine Sensibilisierung in dieser Höhe ist somit wahrscheinlich als normal anzusehen und deutet nicht darauf hin, dass sich das Immunsystem aktuell mit Candida auseinandersetzt (Infektion) oder übersteigert auf dieses reagiert.

Abb. 2 Musterbefund LTT-Schimmelpilze

Die Qualität der Testdurchführung entscheidet

Alle neueren Studien zeigen, dass die Validität der ermittelten LTT-Ergebnisse weit mehr von der Qualität der Testdurchführung im jeweiligen Labor abhängt als vom methodischen Verfahren an sich. Die heute in immunologischen Speziallaboratorien angewandten LTT-Technologien sind sehr verlässlich und zeichnen sich durch

**Bei fachlichen Fragen zu dieser Analytik helfen Ihnen unsere Kollegen des IMD Berlin unter +49 (0)30 770 01-220 gerne weiter.
Bei allen anderen Fragen wenden Sie sich bitte an die Kollegen des IMD Potsdam unter +49 (0)331 28095-0.**

eine hohe Sensitivität und Spezifität aus. Dazu beigetragen haben die Weiterentwicklungen der Zellkulturtechniken, die Qualität der zur Zellstimulation verwendeten Allergene und nicht zuletzt die Verwendung von gentechnisch hergestelltem Interferon- α als Zusatz in der Zellkultur (8).

Bei präventiven Fragestellungen sollte der LTT bevorzugt angewendet werden

Prinzipiell sollte bei vorbeugenden Testungen auf Typ-IV-Sensibilisierungen der Epikutantest nicht eingesetzt werden, da durch die Applikation der Testsubstanz auf die Haut eine potentielle Sensibilisierungsgefahr besteht (9). Agrup zeigte in einer Studie mit zweimaliger Durchführung des Epikutantestes auf Standardallergene, dass es bei der wiederholten Testung nach 6 Monaten zu einer signifikanten Anzahl von „Neusensibilisierungen“ gekommen war. Die Prävalenz der iatrogenen Sensibilisierungen betrug z.B. für Kobalt 5 %, p-Phenylendiamin 4,6 %, Chrom 2,3 % und p-Aminoazobenzene 9,9 %. Weitere dokumentierte Falldarstellungen gibt es zu Benzoylperoxid, Butylhydrochinon, Kompositen-Mix, paratertiärem Butylcatechin, diversen Pflanzenextrakten, Budesonide, Formaldehyd, Nickel und Acrylaten.

Die Bestätigung eines positiven LTT-Ergebnis durch einen Epikutantest verbietet sich, weil bei sensibilisierten Patienten eine Verstärkung der klinischen Symptomatik durch Exposition mit dem Test-Kontaktallergen möglich ist. Ohnehin schränkt die verminderte Sensitivität und die mangelnde Reproduzierbarkeit des Epikutantest die Indikationen derartiger „Nachtstellungen“ ein.

Die in den vergangenen mehr als 15 Jahren gesammelten Erfahrungen zeigen, dass ein standardisiert durchgeführter LTT vor allem bei folgenden Fragestellungen wichtig ist:

1. negatives Epikutantestergebnis bei dringendem klinischen Verdacht auf eine Kontaktallergie
2. fraglich positive Ergebnisse im Epikutantest (toxische Reaktionen?)
3. präventive Testungen (z. B. vor Einbringung von Zahnersatzmaterial) oder berufsgenossenschaftliche Fragestellungen
4. Testung von potentiell sensibilisierenden oder karzinogenen Substanzen, die man nicht mit der Haut in Berührung bringen möchte.

Literatur

[1] Merk HF. Diagnosis of drug hypersensitivity: lymphocyte transformation test and cytokines. *Toxicology* 2005;209: 217-20

[2] Leitlinie zur Invitro- Allergiediagnostik der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI) in Abstimmung mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* (2006) 4; 72-85

[3] Hallab NJ. et al. Lymphocyte transformation testing for quantifying metal-implant-related hypersensitivity responses. *Dermatitis*. 2004;15:82-90.

[4] Lindemann M et al. ELISpot: a new tool for the detection of nickel sensitization. *Clin. Exp. Allergy* 2003;33:992-8

[5] Sieben S et al. Characterization of T cell responses to fragrances. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2001;172:172-8

[6] Kanny G et al. T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: evaluation by skin and lymphocyte activation tests. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:179-85.

[7] Kanerva L et al. 10 years of patch testing with the (meth)acrylate series. *Contact Dermatitis*. 1997;37:255 - 8

[8] von Baehr et al. Improving the in vitro antigen specific T cell proliferation assay: the use of interferon- α to elicit antigen specific stimulation and decrease bystander proliferation. *J. Immunol. Methods* 2001; 251: 63-71.

[9] Agrup A., Sensitization induced by patch testing *Br.J. Derm.* 1986;80;631-634.

Im LTT sind zahlreiche Umweltschadstoffe und Schimmelpilze standardisiert testbar. Zur Erleichterung der Laboranforderung wurden die wichtigsten Allergene in Profilen zusammengestellt, die sich zum Teil in ihren Inhalten überschneiden.

LTT-MCS-Umweltfaktoren	Nickel, Quecksilber, Latex, PCP, PCB, Permethrin, Formaldehyd, Methylmethacrylat, Aspergillus fumigatus, Penicillium notatum, Phthalsäureanhydrid, Dichlofluanid, PAK-Mix, 1,6-Diisocyanatohexan
LTT-Umweltschadstoffe	Formaldehyd, BTX, CKW, Lindan, PAK-Mix, PCB, PCP, Permethrin, Latex, 1,6-diisocyanatohexan, Phthalsäureanhydrid, Dichlofluanid
LTT-Schimmelpilze	Aspergillus fumigatus, Penicillium notatum, Trichophyton mentagrophytes, Cladosporium herbarum, Mucor mucedo, Alternaria alternata, Rhizopus nigricans, Botrytis cinerea, Stachybotris atra und die Hefe Candida albicans
LTT-Flammschutzmittel	Tris - 2 - chloroethylphosphat (TCEP), Tris-2-butoxyethylphosphat (TBEP), Tris-2-ethyl-hexylphosphat (TEHP)
LTT-Weichmacher	Phthalsäureanhydrid, Diethylphthalate, Dimethylphthalate, Dibutylphthalate, Dioctylphthalate

Der Deutsche Berufsverband Klinischer Umweltmediziner e. V. hat eine Stellungnahme veröffentlicht „Bedeutung von Epikutantest und Lymphozytentransformationstest für die Diagnostik von Typ IV - Sensibilisierungen“. *Journal of Laboratory Medicine* 2006; 2: 101-106

Sollten Sie Interesse an der Volltextfassung haben, senden wir Ihnen diese gerne zu. Bitte wenden Sie sich an unser Serviceteam unter Tel. (030)77 001 - 220.