



# Appelallergie

## Samenvatting

Appelallergie komt frequent voor, voornamelijk bij patiënten die pollinosis hebben op basis van sensibilisatie voor berkenpollen. Bij deze groep patiënten leidt het eten van een appel meestal tot zogenaamde 'oral allergy' symptomen. Dit is waarschijnlijk te wijten aan twee allergenen in de appel, bekend als Mal d 1 en Mal d 4, die berk gerelateerd zijn. In landen waar de berk niet voorkomt, zoals bijvoorbeeld in Spanje en Zuid-Italië, kan het eten van een appel heftige systemische reacties veroorzaken. Bij deze patiënten vindt men echter géén sensibilisatie voor berkenpollen. Mogelijk spelen de niet aan berkenpollen gerelateerde allergenen Lipid Transfer Protein (LTP) en 'thaumatine-like protein' daarbij een rol.

(Ned Tijdschr Allergie 2001;4:161-164)

## Trefwoorden

- voedselallergie
- appel
- fruit
- kruisreactiviteit

## Inleiding

De prevalentie van voedselallergie is niet exact bekend. Deze wordt voor Europa geschat op 2% bij volwassenen en 8% bij kinderen.<sup>1-3</sup> De prevalentie lijkt echter toe te nemen. Dit kan samenhangen met het toenemend voorkomen van atopie en/of een veranderd consumptiepatroon.

Tot de symptomen, die kunnen optreden als gevolg van een allergische reactie op voeding, behoort het zogenaamde 'oral allergy syndrome' (OAS). Dit is een IgE gemedieerde voedselallergie die gekenmerkt wordt door een jeukend gehemelte, jeuk in de mond en van het strottehoofd, soms doortrekkend naar de oren. Dit treedt voornamelijk op na het eten van verschillende soorten vers fruit, groenten en noten. Verder kunnen de volgende symptomen optreden als gevolg van een allergische reactie op voeding: urticaria, angio-oedeem, rhinoconjunctivitis, astma, gastro-intestinale symptomen en zelfs anafylactische shock. In Europa heeft 5-6% van de bevolking last van hooikoorts ten gevolge van allergie voor berkenstuifmeel.<sup>4</sup> Via berkenstuifmeel kunnen patiënten gesensibiliseerd worden voor diverse pollenallergenen waaronder het zogenaamde 'major' berkenpollen allergeen Bet v 1, afgeleid van de Latijnse naam *Betula verrucosa*. Dit allergeen vertoont homologie met allergenen die voorkomen in onder andere vers fruit van de Rosaceae familie, zoals in appels, peren, perziken, abrikozen, kersen, amandelen en pruimen. Hierdoor kan kruisreactiviteit ontstaan. Dit houdt in dat IgE antistoffen gericht tegen berkenpollen, reageren

met één of meerdere van de genoemde fruitsoorten. Door deze kruisreactiviteit ontwikkelt 70%<sup>2,5</sup> van de patiënten met een berkenpollensensibilisatie een klinisch manifeste voedselallergie.

Jaarlijks worden in Europa 7-8 miljard kg appels geproduceerd.<sup>6</sup> Verreweg het meest geproduceerde ras is Golden Delicious (3 miljard kg). Andere veel geproduceerde rassen zijn Red Delicious, Jonagold en Granny Smith. Al deze appelvariëteiten staan bekend als sterk allergeen.<sup>7</sup> Jaarlijks worden er in Nederland ongeveer 400 miljoen kg appels geproduceerd, waarvan Elstar en Jonagold de belangrijkste rassen zijn. Appelallergie is in omvang één van de belangrijkste voedselallergieën. Het eten van een appel kan bij patiënten met een appelallergie heftige reacties in de mond en keel, maar ook systemische verschijnselen veroorzaken. Allergie voor fruit, waaronder de appel, komt ook voor in landen waar de berk *niet* voorkomt, zoals in de Zuid-Europese landen. De symptomen van de patiënten met een appelallergie in de Zuid-Europese landen zijn mogelijk ernstiger dan die bij patiënten in de landen waar de berk *wél* groeit. Naast OAS komen hier veel frequenter systemische klachten voor.<sup>8,9</sup>

Tot op heden zijn vier appelallergenen geïdentificeerd. In Nederland blijkt appelallergie vooral voor te komen bij patiënten met berkenpollenallergie, wat te verklaren valt door de eerder genoemde kruisreactiviteit. Het belangrijkste allergeen van de appel, Mal d 1, is de homologo van het 'major' berkenpollen

## Auteurs

S.T.H.P. Bolhaar  
R. van Ree  
A.C. Knulst

allergeen Bet v 1 (Molecuulgewicht (Mw): 18 kD).<sup>10</sup> Bet v 1 gerelateerde kruisreacties komen voornamelijk voor in Noord- en Midden-Europa en Noord-Amerika, waar de berk in grote aantallen groeit. Profiline is een ander allergeen, dat aanvankelijk beschreven is voor berkenpollen en wordt Bet v 2 genoemd. Inmiddels is diens homoloog in de appel bekend. Dit appel profiline is Mal d 4 (Mw: 12-15 kD).<sup>5,11</sup> Dit allergeen speelt waarschijnlijk een minder belangrijke rol.

Bij Zuid-Europese patiënten met een appelallergie is berkenpollensensibilisatie doorgaans niet aantoonbaar. Hoewel kruisreacties wel een rol spelen bij deze vorm van appelallergie, blijven deze hoogstwaarschijnlijk beperkt tot plantaardige voedingsmiddelen. Hierbij zijn allergenen behorend tot de zogenaamde 'lipid transfer proteïns' (LTPs)<sup>12</sup> betrokken. LTPs komen zeer algemeen voor in het plantenrijk en vertonen structureel sterk verwante kenmerken. LTPs zijn geïdentificeerd in onder andere de appel (Mal d 3, Mw: 9-13 kD), perzik, abrikoos en kers, maar ook in plantaardige voedingsmiddelen die niet tot de Rosaceae familie behoren. LTPs worden echter niet in berkenpollen aangetroffen. Van een aantal LTPs, waaronder appel LTPs, is beschreven dat zij voornamelijk voorkomen in de schil.<sup>13</sup> De allergeniciteit van de schil van Rosaceae fruit is hierdoor hoger dan van het vruchtvlees en neemt toe bij verdere rijping van het fruit.<sup>14</sup>

Het vierde appelallergeen is het zogenaamde 'thaumatine-like protein', ook wel aangeduid als Mal d 2 (Mw: 31 kD).<sup>15</sup> Het belang van 'thaumatine-like protein' als appelallergeen is echter nog onduidelijk. Waarschijnlijk zijn er verschillen in Mal d 1, Mal d 2, Mal d 3 en Mal d 4 gehalten tussen de verschillende appelrassen en mogelijk correleert dit met de verschillen in allergeniciteit van de diverse appelsoorten. Tot slot kan de allergeniciteit ook beïnvloed worden door kweekmethoden, rijpingsstadia en na-oogst behandelingen, waarbij ook kwalitatieve verschillen tussen de allergenen een rol kunnen spelen.

### Diagnostiek

De diagnostiek van voedselallergie is niet eenvoudig. Hiervoor maakt men gebruik van een nauwkeurige anamnese, huidtesten (Skin Prick Test, SPT) en bepaling van specifiek IgE in het serum door middel van Radioallergosorbent test/CAP Pharmacia (RAST/CAP). De 'double blind placebo controlled food challenge' (DBPCFC) blijft tot op heden de gouden standaard. Maar deze test geeft bij de appel een technisch probleem. Voor deze test moet er namelijk

een mengsel gemaakt worden van de appel en de basis waarin deze wordt verwerkt. Tijdens dit proces worden de hitte labiele allergenen, zoals het in de appel voorkomende allergeen Mal d 1, gedenatureerd. Recent is een methode voor DBPCFC met appel beschreven.<sup>16</sup> Deze studie laat zien dat vers geperst appelsap zijn allergeniciteit snel verliest en dat zowel vers geraspte appel als gevriesdroogd appelpoeder de allergeniciteit van verse appels in hoge mate benaderen. De DBPCFC is echter tijds- en arbeidsintensief en wordt derhalve eigenlijk alleen in onderzoeksverband verricht. In de praktijk wordt voornamelijk gebruik gemaakt van SPT en RAST/CAP, maar hier zijn wel nadelen aan verbonden. De meeste, commercieel verkrijgbare appelextracten voor huidtesten zijn weinig sensitief en specifiek. Het is moeilijk om een goed fruitextract te ontwikkelen, omdat men te kampen heeft met snelle denaturatie tijdens productie en opslag. Een alternatieve SPT methode die deze problemen grotendeels omzeilt, is de zogenaamde 'prick-prick' methode. Hierbij wordt met een lancet in een verse appel geprikt en vervolgens direct in de huid. Ook aan deze methode zitten haken en ogen. Vanwege seizoensgebondenheid van sommige fruitsoorten is het niet altijd mogelijk om aan het verse fruit te komen. Standaardisatie is niet mogelijk bij de 'prick-prick' techniek. Toch wordt in de literatuur<sup>17</sup> wel beschreven dat de 'prick-prick' methode tot de meest sensitieve behoort. Een risico van deze test is de (geringe) kans op anafylaxie; het uitvoeren van deze test hoort dan ook in geoefende handen thuis. Een Italiaanse groep maakt gebruik van een appelextract gebaseerd op alleen de schil van de appel. Vergeleken met andere commercieel verkrijgbare appelextracten heeft het nieuwe extract een verbeterde sensitiviteit, die de 'prick-prick' methode benadert.<sup>18</sup> Een andere, veel gebruikte diagnostische methode is de RAST/CAP. Het probleem van deze test is dat er een kans bestaat op fout-positieve uitslagen. Het is dus belangrijk om een goed appel extract (SPT) te ontwikkelen, dat bij voorkeur biologisch gestandaardiseerd dient te zijn. In de toekomst bieden huidtesten met gezuiverde of recombinant allergenen mogelijk uitkomst.

### Behandeling

Behandeling van voedselallergie bestaat tot nu toe vooral uit het elimineren van het allergeen uit de voeding. Dit levert bij patiënten met een allergie voor veel soorten fruit en groenten soms grote problemen op. Men dient bedacht te zijn op vitamine tekorten en men moet de patiënten duidelijk voorlichten wat ze wel en niet kunnen eten. Bewerkte

producten zoals appelsap, appelmoes en appeltaart kunnen vaak zonder problemen genuttigd worden door patiënten met een appelallergie. Het inschakelen van een diëtiste bij een gecompliceerde voedselallergie is geïndiceerd.

Bij ernstige systemische reactie, op basis van een voedselallergie, is het geïndiceerd om een adrenaline auto-injector (Epipen®) te verstrekken. Het is van belang om patiënten die een auto-injector voorgeschreven krijgen, mondeling, schriftelijk en door middel van een demonstratie voor te lichten over het juiste (tijdstip van) gebruik ervan en het handelen direct na de toediening.<sup>19</sup>

In de toekomst zou immunotherapie een mogelijke behandeling kunnen zijn. Immunotherapie wordt wereldwijd met succes gebruikt bij behandeling van hooikoorts en insectengifallergie, maar zelden bij voedselallergieën. Door enkele onderzoekers wordt gesuggereerd dat immunotherapie met berkenpollen extract bij patiënten met berkenpollen-geassocieerde appelallergie een mogelijke behandeling van de appelallergie zou kunnen vormen.<sup>20,21</sup> Deze claims zijn echter nooit in goede klinische studies bevestigd. Hiertegenover staan onderzoekers, die waarschuwen dat door immunotherapie met berkenpollenextract de fruitallergie zich juist klinisch manifesteert.<sup>22</sup>

## Discussie

Waarschijnlijk is er verschil in de kliniek van appelallergie tussen de landen waar de berk wel en niet voorkomt. Dit zou kunnen berusten op een verschil in de route van sensibilisatie, enerzijds door directe sensibilisatie door fruit en anderzijds door kruissensibilisatie via pollen. Tot op heden zijn er vier verschillende appelallergenen bekend, Mal d 1 tot en met Mal d 4. Het 'major' appelallergeen (Mal d 1) speelt de belangrijkste rol bij appelallergie in landen waar de berk voorkomt. Onduidelijk is nog de rol van de overige drie allergenen. Het is belangrijk om inzicht te krijgen in de oorzaak van de verschillen in allergeniciteit van de verschillende rassen. De vier allergenen hebben ieder een eigen biologische functie: Mal d 1 (een Bet v 1 homolog) behoort tot een groep planteneiwitten die een rol spelen bij de weerstand tegen ziekten. Profilin (Mal d 4) komt in vrijwel alle plantensoorten voor. Het heeft een functie bij de opbouw van het planten cytoskelet. LTP (Mal d 3) lijkt een belangrijke rol te spelen bij de afweer tegen bacteriële- en schimmelinfecties. Het 'thaumatine-like protein', Mal d 2, heeft eveneens een functie bij de afweer tegen schimmelinfecties.<sup>23</sup> Vandaag de dag bestaat behandeling van appelaller-

gie eigenlijk alleen uit het elimineren van de appel uit het dieet en het geven van advies ten aanzien van het nuttigen van bewerkt fruit. Een mogelijke behandeling in de toekomst is immunotherapie, maar in de literatuur zijn hier tot nu toe nog weinig en bovendien tegenstrijdige resultaten over beschreven. Een andere oplossing voor in de toekomst is mogelijkserwijs de ontwikkeling van een hypoallergene appel door middel van veredeling of genetische manipulatie.

## Conclusie

Appelallergie in Noord- en Midden-Europa berust voornamelijk op kruisreactiviteit met het zogenaamde 'major' berkenpollen allergeen (Bet v 1). Deze kruisreactiviteit staat ook wel bekend als het parakerk syndroom. Het Bet v 1 gerelateerde allergeen in appel, Mal d 1 genoemd, speelt hierbij een belangrijke rol. Anamnestic vindt men bij deze patiëntenpopulatie voornamelijk OAS symptomen. Bij allergologisch onderzoek vindt men een positieve huidtest en/of een positieve RAST/CAP. Op dit moment is eliminatie van de appel uit het dieet de enige behandeling. Wanneer er een allergie bestaat voor meerdere fruit- en/of groentensoorten dient de volwaardigheid van het dieet gewaarborgd te worden.

## Referenties

1. Bruijnzeel Koomen CAFM, Ortolani C, Aas K, Bindslev Jensen C, Bjorksten B, Moneret Vautin D et al. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995;50:623-35.
2. de Groot H, de Jong NW, Vuijk MH, Gerth vanWijk R. Birch pollinosis and atopy caused by apple, peach and hazelnut; comparison of three extraction procedures with two apple strains. *Allergy* 1996;51:712-8.
3. Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:446-56.
4. Jones NS, Carney AS, Davis A. The prevalence of allergic rhinosinusitis: a review. *J Laryngol Otol* 1998;112:1019-30.
5. Ebner C, Hirschehr R, Bauer L, Breiteneder H, Valenta R, Ebner H et al. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:962-9.
6. Bus H. Prognosfruit: minder peren en meer appels. *Fruiteelt* 1999;32:12-6.
7. Vieths S, Jankiewicz A, Schoning B, Aulepp H. Apple allergy: the IgE-binding potency of apple strains is related to the

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

1. Appelallergie geeft voornamelijk 'oral allergy' symptomen. In zeldzame gevallen, met name bij patiënten zonder sensibilisatie voor berkenpollen, kunnen systemische verschijnselen voorkomen.
2. Voor de diagnostiek kan men het beste de 'prick-prick' methode gebruiken met verse appels van de soorten: Granny Smith of Golden Delicious. Cave anafylaxis.
3. Behandeling bestaat uit eliminatie van verse appels uit het dieet. In de praktijk blijkt dat sommige patiënten bepaalde appelsoorten wél verdragen en andere niet. Dit berust waarschijnlijk op verschillen in allergeniciteit. Belangrijk is dat de patiënt weet dat hij/zij in het algemeen bewerkt fruit, in de vorm van appelsap, appelstroop, appeltaart en dergelijke zonder problemen kan gebruiken, zodat het dieet niet onnodig beperkt wordt.

occurrence of the 18-kDa allergen. *Allergy* 1994;49:262-71.

8. Fernandez RM, van Ree R, Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:728-33.

9. Asero R. Detection and clinical characterization of patients with oral allergy syndrome caused by stable allergens in Rosaceae and nuts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:377-83.

10. Vanek KM, Hoffmann SK, Laimer-Da-Camara MM, Susani M, Ebner C, Kraft D et al. Cloning and sequencing of Mal d 1, the major allergen from apple (*Malus domestica*), and its immunological relationship to Bet v 1, the major birch pollen allergen. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214:538-51.

11. van Ree R, Fernandez RM, Cuevas M, van Wijngaarden M, Aalberse RC. Pollen-related allergy to peach and apple: an important role for profilin. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:726-34.

12. Sanchez MR, Lombardero M, Garcia-Selles FJ, Barber D, Salcedo G. Lipid-transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:514-9.

13. Garcia OF, Molina A, Segura A, Moreno M. The defensive role of nonspecific lipid-transfer proteins in plants. *Trends Microbiol* 1995;3:72-4.

14. Fernandez RM, Cuevas M. Peels of Rosaceae fruits have a higher allergenicity than pulps. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1239-47.

15. Inschlag C, Hoffmann SK, O'Riordain G, Ahorn H, Ebner C, Scheiner O et al. Biochemical characterization of Pru a 2, a 23-kD thaumatin-like protein representing a potential major allergen in cherry (*Prunus avium*). *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:22-8.

16. Skamstrup Hansen K, Vestergaard H, Stahl Skov P et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge with apple. *Allergy* 2001;56:109-17.

17. Cuesta HJ, Lazaro M, Martinez A, Alvarez CE, Figueredo E, Martinez J et al. A method for quantitation of food biologic activity: results with peach allergen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:275-80.

18. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Antoniotti P, Cislighi C, Falagiani P. A new apple extract. *Allergy* 1999;54:87-8.

19. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1368-73.

20. Bijl A, Groot de H. Stellingen over de adrenaline auto-injector. *Bulletin* 2000;16:15.

21. Kelso JM, Jones RT, Tellez R, Yunginger JW. Oral allergy syndrome successfully treated with pollen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:391-6.

22. Herrmann D, Henzgen M, Frank E, Rudeschko O, Jager L. Effect of hyposensitization for tree pollinosis on associated apple allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995;5:259-67.

23. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;6:27-36.

## Correspondentie-adres auteurs:

**Mw. Drs. S.T.H.P. Bolhaar<sup>1</sup>, arts-onderzoeker dermatologie/allergologie**

**Dr. R. van Ree<sup>2</sup>, stafmedewerker afdeling Immunopathologie, hoofd Laboratorium voor Allergeen-karakterisatie en -standaardisatie**  
**Dr. A.C. Knulst<sup>1</sup>, dermatoloog/immunoloog**

<sup>1</sup> Universitair Medisch Centrum Utrecht, Afdeling Dermatologie/Allergologie G02.124, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht

<sup>2</sup> Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst, Postbus 9892, 1006 AN Amsterdam

## Correspondentie gaarne richten aan:

**Mw. Drs. S.T.H.P. Bolhaar, arts-onderzoeker dermatologie/allergologie**

Universitair Medisch Centrum Utrecht  
Afdeling Dermatologie/Allergologie G02.124  
Postbus 85500, 3508 GA Utrecht  
Tel: 030-2506289, Fax: 030-2505404  
E-mail: S.Bolhaar@azu.nl