

# Peulvruchten(kruis)allergie en de relatie met een pinda-allergie bij kinderen - ervaringen van de kinderarts-allergologen

(Cross)Allergenicity in legume botanic family in children with peanut allergy

dr. E. de Geus<sup>1</sup>, dr. J. Emons<sup>2</sup>, dr. H. Merkun-Wieland<sup>3</sup>, dr. H. de Groot<sup>4</sup>

## SAMENVATTING

Voedselallergieën, waaronder de pinda-allergie, komen bij kinderen regelmatig voor. Pinda's behoren tot de botanische familie peulvruchten. Over kruisreacties met peulvruchten bij een pinda-allergie en over de betrokken allergeencomponenten van peulvruchten naast de pinda is weinig literatuur beschikbaar. Een retrospectieve, observationele cohortstudie werd verricht onder 16 kinderen met een pinda-allergie dan wel een doperwt en/of linzenallergie zonder sensibilisatie voor pinda. Tevens werd een enquête naar peulvruchtenallergie gehouden onder de leden van de Sectie Kinderallergologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Kinderen met een pinda-allergie bleken in 91% (10 van de 11 kinderen) van de gevallen op oudere leeftijd tolerant voor doperwt te zijn geworden. Kinderen met een doperwt en/of linzenallergie zonder sensibilisatie voor pinda konden in 60% (3 van de 5

kinderen) van de gevallen wederom op oudere leeftijd doperwten en/of linzen tolereren. Deze bevindingen suggereren dat kinderen met een pinda-allergie naar verwachting de meeste peulvruchten zullen tolereren en dat zij in hun dieet niet uit voorzorg overige peulvruchten hoeven te vermijden. Alertheid is vereist bij kinderen met doorgemaakte anafylaxie op een andere peulvrucht naast de pinda en verergering van uiteenlopende atopische klachten na herhaaldelijke inname van overige peulvruchten naast pinda. Nader onderzoek is nodig naar de betrokken allergeenen en het effect van bewerking op de eiwitcomponenten van een peulvruchten(kruis)allergie. Daarnaast is aandacht nodig voor het ontwikkelen van dubbelblinde provocaties en een veilig thuisintroductieschema specifiek gericht op peulvruchten. (NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20:51-57)

<sup>1</sup>coassistent, afdeling Kindergeneeskunde, Reinier de Graaf, Delft, <sup>2</sup>kinderarts-allergoloog, afdeling Kinderlongziekten en Allergologie, Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam, <sup>3</sup>diëtist, afdeling diëtiëk, Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam, <sup>4</sup>allergoloog, afdeling Allergologie, Delfts Allergie centrum, Reinier de Graaf, Delft.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. H. de Groot, allergoloog, Reinier de Graaf Gasthuis, 2625 AD, Delft, tel.: 015 260 4783, e-mailadres: h.degroot@rdgg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** doperwt, kruisallergie, peulvruchten, pinda-allergie, voedselprovocaties.

**Keywords:** cross-allergenicity, food provocation, legume botanic family, peanut allergy.

ONTVANGEN 31 MEI 2019, GEACCEPEERD 8 OKTOBER 2019.

## SUMMARY

Food allergies including peanut allergy are common in children. Peanuts belong to the legume botanic family. The existing literature concerning cross-allergenicity in the legume botanic family is scarce. A retrospective, observational study was performed in a cohort of 16 children with either a peanut allergy or green pea and/or lentil allergy without peanut sensitization. Furthermore, a survey regarding legume allergy was conducted among members of the Section Pediatric Allergology of the Dutch Society of Pediatrics (NVK). Children with a peanut allergy appeared to develop tolerance over time in 91% (10 of 11 children) of cases. Children with a green pea and/or lentil allergy without peanut sensitization develo-

ped tolerance in 60% (3 of 5 children) of cases. These findings suggest that children with a peanut allergy are most likely able to tolerate the majority of legumes.

Therefore, there is no need for these children to avoid legumes apart from peanuts in their diet. However, caution should be taken in case of extreme allergic reactions to legumes (especially green peas and lentils) in the patient's medical history. Further research concerning specific allergens of legume allergy and cross-allergenicity in legume botanic family is needed. In addition, double blind provocation tests and home-based introduction schemes should be developed focusing on legumes.

## INLEIDING

Bij kinderen komen voedselallergieën regelmatig voor met een incidentie van 5 tot 10% in Westerse landen. Volgens de HealthNuts-studie, verricht in Australië in 2014, zouden naar schatting 2,9% van de kinderen tussen de 2 en 18 jaar een pinda-allergie hebben.<sup>1</sup> Ongeveer 1 op de 5 kinderen ontwikkelt een pinda-tolerantie op oudere leeftijd, echter worden ook op volwassen leeftijd nog anafylactische reacties bij pinda-allergieën gezien.<sup>2</sup> Pinda's behoren tot de botanische familie peulvruchten: een verzamelnaam voor bonen, kiemgroenten en pinda's. Om die reden wordt dikwijls de vraag geopperd of andere peulvruchten ook vermeden zouden moeten worden bij kinderen gediagnostiseerd met een pinda-allergie. Over zogenaamde kruisreacties bij pinda-allergie met andere peulvruchten is weinig literatuur beschikbaar. Het optreden van kruisreacties berust op de gemeenschappelijke eiwitfamilies en zogenaamde 'superfamilies' waartoe de allergeencomponenten van diverse peulvruchten behoren. Voor zover bekend, maakt het merendeel van de allergeen van peulvruchten deel uit van de prolamine-, cupine- en profilinesuperfamilie.<sup>3</sup> Het klinisch voorkomen van een kruisallergie voor peulvruchten bij pinda-allergie is volgens beschikbare literatuur slechts 5%, hetgeen niet correleert met aangetoonde in vitro kruisreacties tussen diverse peulvruchten.<sup>2-7</sup> Er is echter een gebrek aan casestudies die het klinisch voorkomen van een kruisallergie voor peulvruchten bij pinda-allergie beschrijven of aantonen. Tegenwoordig worden tevens meer allergische reacties gezien op andere peulvruchten naast de pinda, bijvoorbeeld op doperwt, linzen en soja. Hierbij resteert de vraag of deze allergische reacties het gevolg zijn van een kruisreactie met de pinda of dat het een solitaire allergie

betreft. In dit artikel worden 11 patiënten besproken met een pinda-allergie en bijna allen een sensibilisatie voor doperwt waarbij een voedselprovocatie is uitgevoerd, en 5 patiënten met een doperwt- en/of linzenallergie zonder sensibilisatie voor pinda. Tevens worden de resultaten gepresenteerd van een enquête naar peulvruchtenallergie afgenomen onder leden van de Sectie Kinderallergologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NvK), aangezien dermate weinig bekend is over de relevantie van deze kruisallergie.

## ACHTERGROND

Peulvruchten behoren tot de vlinderbloemige planten (*Leguminosae* of *Fabaceae*) en peulvruchten is een verzamelnaam voor bonen (bruine bonen, witte bonen, zwarte bonen, kidneybonen, lupinebonen), snijbonen, sperziebonen, tuinbonen, fenegriek, zoethout, tamarinde, Johannesbrood, erwten (groene erwten, spliterwten, kapucijners, kikkererwten, doperwten), linzen, sojabonen, kiemgroenten (taugé, alfalfa) en pinda's. In tegenstelling tot de pinda worden in de praktijk zelden allergische reacties gezien op sperziebonen, snijbonen, witte en bruine bonen. Peulvruchten worden in Nederland tegenwoordig op allerlei manieren gegeten. Van oudsher stonden peulvruchten onder andere als erwtensoep op tafel, nu worden peulvruchten bijvoorbeeld verwerkt tot hummus.

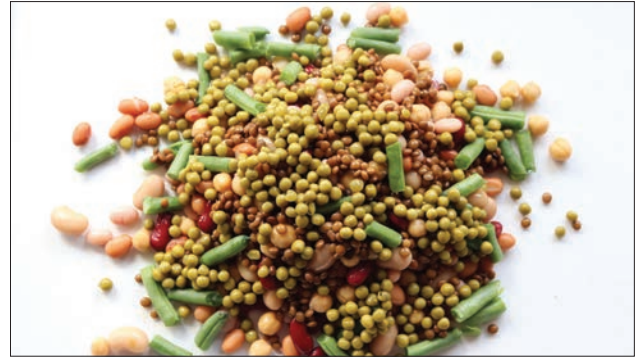
Daarnaast vertegenwoordigt Nederland veel culturen, wat tevens onze eetcultuur beïnvloedt. Onder andere de Middellandse en Aziatische keuken verwerken zeer frequent peulvruchten in hun gerechten. Pinda, soja en lupine vallen onder de verplichte 0% regel met betrekking tot etikettering van ingrediënten. Pinda en soja zijn bekende allergeen. Lupinemeel lijkt een klinisch veel minder



**FIGUUR 1.** Pinda met schil.

voorkomend allergeen te zijn, maar kan wel degelijk anafylaxie geven in individuele gevallen.<sup>8</sup> Lupine kan voor vervelende allergische reacties zorgen met als voordeel dat als het een rol speelt in de voeding, dit via de ingrediëntendeclaratie snel ontdekt en vermeden kan worden. Voor overige peulvruchten geldt geen 0% regel en deze behoeven dan ook niet verplicht bij naam vermeld te worden in ingrediëntenlijsten, maar mogen onder groepsnaam 'peulvruchten' worden benoemd. Hierdoor is een allergie voor bijvoorbeeld doperwten soms moeilijker te ontdekken.

Wat betreft allergieën bevatten pinda en soja de meest onderzochte allergeencomponenten die informatie geven over de aard en de kans op een allergische reactie. Daarnaast verschillen peulvruchtenallergieën zowel klinisch en immunologisch tussen werelddelen en landen onderling. De plaatselijke blootstelling aan pollen en verschillen in culinaire bereiding van peulvruchten zijn de meest waarschijnlijke oorzaken voor dit fenomeen.<sup>3</sup> In West-Europa is gebleken dat Ara h8 en Ara h9 de voornaamste allergeencomponenten vormen bij patiënten met een pinda-allergie.<sup>3,9</sup> De eiwitstructuur kan qua allergeniciteit veranderen na bereiding of bewerking van het allergeen, bijvoorbeeld door verhitting. Van de pinda is bekend dat het allergeen versterkt wordt na het roosteren van de pinda.<sup>10</sup> Bij soja is het mogelijk dat sojamelk een ernstige allergische reactie veroorzaakt, terwijl dezelfde patiënt de sojaboon en ketjap (een van de verwerkte varianten van soja) zonder enig probleem kan eten. Ook genetische manipulatie kan ervoor zorgen dat de eiwitstructuur verandert, waardoor peulvruchten meer of minder allergeen kunnen worden.<sup>11,12</sup> Over de resterende peulvruchten is deze informatie omtrent componenten en verandering van eiwitstructuur bij bewerking van de peulvrucht niet bekend. Bij erwten wordt nog weleens gezien dat een allergische reactie optreedt na het nuttigen van erwtensoep, maar dat deze uitblijft bij een provocatietest met verse doperwten. Verder blijkt bij de doperwt en andere peulvruchten de genuttigde dosis ook een belangrijke rol te



**FIGUUR 2.** Gemengde peulvruchten (zichtbaar zijn: doperwten, linzen, sperziebonen, witte bonen, bruine bonen, kidneybonen en kikkererwten).

kunnen spelen. Deze greep uit klinische bevindingen roept meerdere vragen op: speelt de lange kooktijd een rol? Met welke erwt worden de huidtesten verricht? Wat zorgt voor dit verschil in allergeniciteit tussen het nuttigen van spliterwten in de erwtensoep en verse doperwten? Vele vragen zoals bovenstaande zijn momenteel nog onbeantwoord.

## RETROSPECTIEVE COHORTSTUDIE

Over de periode van 2015 tot 2018 werd een retrospectieve observationele cohortstudie gehouden in het Reinier de Graaf Gasthuis te Delft en Erasmus MC te Rotterdam. In deze periode werden totaal 16 kinderen gezien voor open provocaties met peulvruchten zoals de doperwt. Deze kinderen zijn onderverdeeld in een groep van 11 kinderen met een pinda-allergie en een groep van 5 kinderen met een doperwt- en/of linzenallergie zonder sensibilisatie voor pinda.

Onder de kinderen met een pinda-allergie waren 2 kinderen die op peuterleeftijd ernstige allergische reacties vertoonden op de doperwt. Bij alle kinderen in deze groep werden op oudere leeftijd eerst huidtesten ('skin prick test', SPT) verricht, gevolgd door open provocaties met doperwt. De huidtesten bleken niet voorspellend voor de open provocaties: 9 van de 11 huidtesten toonden positief tot sterk positieve sensibilisaties terwijl de open provocaties in 91% (10 van de 11 gevallen) geen reactie vertoonden. Bij 1 open provocatie met doperwt was sprake van een dubieus positieve uitslag. De gedetailleerde patiëntkarakteristieken en resultaten van kinderen met een pinda-allergie zijn weergegeven in *Tabel 1* (pagina 54). Bij de kinderen met een doperwt en/of linzenallergie zonder sensibilisatie voor pinda werden tevens op oudere leeftijd SPT's verricht, gevolgd door open provocaties met doperwt. De SPT's waren allen sterk positief en de open provocaties gaven bij 2 van de 5 kinderen (40%) een positieve uitslag. De patiëntka-

**TABEL 1.** Kinderen met pinda-allergie.

Patiënt	Geslacht	Leef-tijd (jaar)	Pinda			Doperwt			Overige peulvruchten
			RAST (kU/L)	SPT	DBPCFC	RAST (kU/L)	SPT)	OP	
1	jongen	12	>100	++	positief bij 1/10e pinda met braken en urticaria	nv	++	negatief	Ax linzen
2	jongen	13	nv	++	positief bij 1/4e pinda met braken	nv	++	negatief	tolerant
3	jongen	10	nv	++	positief bij 1/20e pinda met buikpijn en OAS	nv	-	negatief	tolerant
4	jongen	8	nv	++	positief bij 1/200e pinda met OAS, malaise en buikpijn	nv	+	negatief	tolerant
5	jongen	12	58	++	positief bij 1/10e pinda met OAS en misselijkheid	nv	nv	negatief	tolerant
6	jongen	11	>100	++	nv bij Ax na recente pinda inname (angio-oedeem met dyspnoe)	nv	++	dubieus positief bij 3 doperwten met OAS	tolerant
7	jongen	18	>100	++	positief bij 1/10e pinda met misselijkheid en buikpijn	nv	++	negatief	tolerant
8	meisje	9	nv	++	nv	nv	++	negatief	Ax erwtensoep
9	jongen	8	>100	++	nv	nv	+	negatief	urticaria na peultjes en zwarte bonen
10	jongen	16	3,40	++	tot 7 pinda's, gestopt vanwege angst	nv	++	negatief	Ax lupine en erwten
11	jongen	5	nv	++	nv	nv	++	negatief	tolerant soja

+ = positief (grootte histamine kwaddel), ++ = sterk positief (twee keer grootte histamine kwaddel).  
 Ax=anafylaxie, DBPCFC=dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietest, OAS=oraal allergie syndroom, OP=open provocatie, nv= niet verricht, RAST= Radioallergosorbent test, SPT= huidpriktest (skin prick test).

rakteristieken en resultaten van kinderen met een doperwt en/of linzenallergie zijn weergegeven in Tabel 2 (pagina 55).

## ENQUÊTE

Onder 22 affiliaties van allergologie in Nederland, met betrekking tot het voorkomen, aanvullende diagnostiek en behandeling van peulvruchtenallergie bij kinderen, werd een enquête gehouden. De uitkomsten van enkele hoofdvragen van de enquête zijn uitgebreid genoteerd in Tabel 3 (pagina 54). In het kort liet de enquête de volgende uit-

komsten zien: in de meerderheid van de affiliaties (55%) werd een peulvruchtenallergie ongeveer 1 tot 5 keer per jaar gezien (zie Figuur 3, pagina 56) en dit betrof voornamelijk allergieën voor doperwt (73%) en/of linzen (82%). Als aanvullende diagnostiek werden huidtesten, specifiek IgE in laboratoriumonderzoek, en provocatietesten, in respectievelijk 50%, 64% en 82% van de affiliaties uitgevoerd. De 'prick-to-prick' huidtest werd het meest gebruikt door middel van een zelfgemaakt extract, namelijk door 9 van de 22 affiliaties. Bijna de helft (45%) van de

**TABEL 2.** Kinderen met doperwt- en/of linzenallergie.

Patiënt	Geslacht	Leeftijd (jaar)	Pinda			Doperwt			Reactie op peulvrucht
			RAST (kU/L)	SPT	OP	RAST (kU/L)	SPT	OP	
12	meisje	6	nv	-	negatief	nv	++	positief	Ax doperwt
13	jongen	6	nv	-	negatief	nv	++	negatief	Ax doperwt
14	meisje	7	nv	-	negatief	0,44	++	positief	Ax doperwt
15	jongen	5	nv	-	negatief	nv	++	negatief	Ax linzen
16	meisje	9	33	-	negatief	nv	++	negatief	urticaria doperwt

+ = positief (grootte histamine kwaddel), ++ = sterk positief (twee keer grootte histamine kwaddel).

Ax=anafylaxie, OP=open provocatie, nv= niet verricht, RAST= Radioallergosorbent test, SPT= huidpriktest (skin pricktest).

**TABEL 3.** Resultaten enquête peulvruchtenallergie onder affiliaties Allergologie in Nederland.

Enquêtevraag	Respons (n, %)
<b>Voorkomen peulvruchtenallergie</b>	
- Nooit	2 (9%)
- 1-5 keer per jaar	12 (55%)
- 5-10 keer per jaar	4 (18%)
- 10-20 keer per jaar	3 (14%)
- Meer dan 20 keer per jaar	1 (5%)
<b>Type aanvullende diagnostiek</b> <i>meerdere antwoorden mogelijk</i>	
- Huidtest specifiek peulvrucht	11 (50%)
- Lab sIgE	14 (64%)
- ISAC of componenten analyse	4 (18%)
- Provocatie	18 (82%)
<b>Aard provocatietest</b>	
- Open provocatie	15 (68%)
- DBPCFC	1 (9%)
- Geen respons/onbekend	6 (27%)
<b>Aantal stappen provocatietest</b>	
- 1 t/m 4 stappen	0
- 5 stappen	3 (15%)
- 6 stappen	2 (9%)
- 7 stappen	3 (15%)
- 8 stappen	4 (18%)
- Volgens diëtiste	2 (9%)
<b>Schatting percentage patiënten dat tolerant wordt voor betreffende peulvrucht</b>	
- 0%	1 (5%)
- 1-5%	2 (9%)
- 5-20%	2 (9%)
- 20-50%	6 (27%)
- 50-80%	3 (15%)
- Bijna iedereen	0
- Geen idee	6 (27%)
- Geen respons/onbekend	2 (9%)

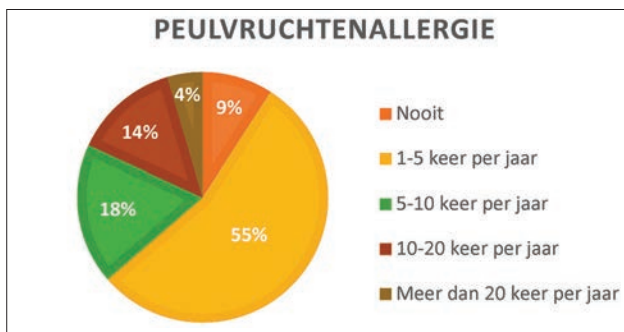
Totaal aantal affiliaties (N)=22.

DBPCFC=dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietest, ISAC=immuno solid phase allergen chip, lab sIgE=laboratorium specifiek IgE.

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Kinderen met een pinda-allergie behoeven niet in hun dieet overige peulvruchten uit voorzorg te vermijden. Indien een allergische reactie op een andere peulvrucht naast de pinda in het verleden is opgetreden, is alertheid geboden op met name doperwten en linzen.
- 2 Het is zinvol om open provocaties met peulvruchten te herhalen bij kinderen met allergische reactie op peulvruchten op jonge leeftijd gezien de grote kans op het ontwikkelen van tolerantie.
- 3 Aandacht is benodigd voor het ontwikkelen van dubbelblinde provocaties en een veilig thuisinroductieschema specifiek gericht op peulvruchten.

behandelaren koos ervoor om naast de verdachte peulvrucht alle peulvruchten te onderzoeken met aanvullende diagnostiek. In totaal kozen 12 van de 22 affiliaties voor herhaling van diagnostiek bij bevestigde peulvruchtenallergie in de vorm van SPT of specifiek IgE met een frequentie van 2 tot 5 keer per jaar. Herhaling van provocatietest bij bevestigde peulvruchtenallergie werd in 4 affiliaties vrijwel nooit uitgevoerd en in 9 affiliaties circa 2 tot 5 keer per jaar. Het percentage patiënten dat tolerant wordt op oudere leeftijd bleek moeilijk in te schatten en liep om die reden zeer uiteen. Als laatste uitkomst werd een peulvruchtenallergie bij de ondervraagde affiliaties vaker gezien bij Mediterrane patiënten, namelijk in 45%.



**FIGUUR 3.** Resultaten enquêtevraag 'voorkomen van peulvruchtenallergie'.

## CONCLUSIE

In dit artikel is kennis gedeeld over peulvruchten in het algemeen en peulvruchten(kruis)allergie. Een aantal casussen uit de kliniek zijn besproken en klinische ervaringen van de kinderallergologiesectie in Nederland zijn gepresenteerd. Vanwege het gebrek aan gedetailleerde kennis ten aanzien van de minder bekende peulvruchten naast de pinda (en soja) en de invloed van bewerking op deze peulvruchten met betrekking tot hun componenten, zijn slechts voorzichtige uitspraken te doen op basis van de zojuist beschreven casuïstiek en klinische ervaringen van

de Sectie Kinderallergologie van de NvK. Als voorzichtige conclusie kan worden genoemd dat kinderen met een doperwtallergie en pinda-allergie in bijna alle gevallen 'tolerant' voor doperwten zijn geworden op oudere leeftijd. Hieruit kunnen we concluderen dat kinderen met een pinda-allergie naar verwachting peulvruchten zullen tolereren op latere leeftijd. Kinderen met een doperwt- en/of linzenallergie zonder sensibilisatie voor pinda bleken in 60% van de gevallen tolerantie te hebben ontwikkeld voor doperwt en/of linzen op oudere leeftijd. Alertheid voor peulvruchten is genoodzaakt bij kinderen die in het verleden een ernstige allergische reactie hebben doorgemaakt op één van de peulvruchten, zonder dat dit gepaard hoeft te gaan met een pinda-allergie danwel een allergie voor één van de overige peulvruchten.

Daarnaast is nader onderzoek nodig naar de volgende aspecten van een peulvruchtenallergie:

1. Wat is de meest betrouwbare huidtest?
2. Welke allergenen spelen een rol bij een solitaire allergie en kruisreacties?
3. Wat is het effect van bewerking op de eiwitcomponenten van peulvruchten?
4. Het samenstellen van gestandaardiseerd materiaal voor het uitvoeren van een dubbelblinde provocatie met peulvruchten.
5. Het ontwikkelen van een veilig thuisinroductieschema voor peulvruchten zoals in de NVvA voor vele allergenen in het verleden is ontwikkeld.

## REFERENTIES

1. Tang ML, Mullins RJ. Food allergy: is prevalence increasing? *Inter Med J* 2017;47(3):256-61.
2. Sicherer S, Sampson H. Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:491-503.
3. Cabanillas B, Jappe U, Novak N. Allergy to peanut, soybean, and other legumes: Recent advances in allergen characterization, stability to processing and IgE cross-reactivity. *Mol Nutr Food Res* 2018;62(1):1700446.

4. Bernhisel-Broadbent J, Sampson H. Cross-allergenicty in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:435-40.
5. Barnett D, Bonham B, Howden M. Allergenic cross-reactions among legume foods – an in vitro study. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:433-8.
6. Andreae D, Grishina G, Sackesen C, et al. High similarity between lentil and other lentil-like-proteins (dal) complicates recommendations on avoidance in lentil allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 3(5): 808-10.
7. Wensing M, Knulst A, Piersma S, et al. Patients with anafylaxis to pea can have peanut allergy caused by cross-reactive IgE to vicilin (Ara h 1). *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):420-4.
8. De Jong N, van Maaren M, Vlieg-Boersta B, et al. Sensitization to lupine flour: is it clinically relevant? *Clin Exp Allergy* 2010;40:1571-1577.
9. Ballmer-Weber B, Lidholm J, Fernández-Rivas M, et al. IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study. *Allergy* 2015;70:391-407.
10. Soheila J, Chung S, Elaine T, et al. The effects of roasting on the allergenic properties of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(4): 763-8.
11. Bawa A, Anilakumar K. Genetically modified foods: safety, risks and public concerns – a review. *J Food Sci Technol* 2013;50(6):1035-46.
12. Herman E. Genetically modified soybeans and food allergies. *J Exp Bot* 2003;54: 1317-9.