

# Indagine conoscitiva sul comportamento degli allergologi pediatri italiani nei confronti di bambini con allergia al pesce

A cura della Commissione Allergia Alimentare della SIAIP

Alberto Martelli<sup>1</sup> (coordinatore), Loredana Chini<sup>2</sup>, Iride Dello Iacono<sup>3</sup>, Annalisa Ferlisi<sup>4</sup>, Paolo Meglio<sup>5</sup>, Giovanna Monti<sup>6</sup>, Maria Carmela Verga<sup>7</sup>



Parole chiave: allergia al pesce, cross-reattività, Test di Provocazione Orale (TPO)

## Abstract

**Introduzione.** Il pesce costituisce una frequente causa di allergia alimentare. Ad oggi non ci sono indicazioni univoche sul comportamento da adottare nei confronti dei pazienti con sospetta Allergia alle Proteine del Pesce (APP). È stato valutato l'approccio diagnostico/terapeutico seguito nei principali centri allergologici italiani.

**Materiali e metodi.** È stata condotta un'indagine sul comportamento degli allergologi pediatri italiani in 91 Centri Allergologici (CA), somministrando un questionario a risposta multipla. Sulle risposte, anonime, è stata effettuata l'analisi statistica.

**Risultati.** Sono pervenuti 68 questionari. Oltre il 60% dei CA segue pazienti di età superiore a 14 anni. Nei CA accedono numerosi pazienti con sospetto di Allergia Alimentare (AA), a fronte di un bassissimo numero di diagnosi confermate. Il pesce più frequentemente responsabile di APP è il merluzzo. Il numero ed il tipo di test diagnostici che gli allergologi praticano per valutare la sensibilizzazione ad alimenti è variabile. Nel 75,8% dei casi viene praticato Prick by Prick (PbP) con alimento fresco crudo e cotto, ma solo nel 9% viene praticato il Test di Provocazione Orale. Le prescrizioni dietetiche non sono uniformi. Solo nel 18,2% dei CA è stato elaborato un protocollo diagnostico/terapeutico per l'APP.

**Conclusioni.** L'indagine ha fatto emergere una diffusa eterogeneità di comportamento. È opportuno arrivare a definire un percorso coordinato e condiviso nella diagnosi e nel trattamento dell'APP.

<sup>1</sup> Divisione Pediatria. Ospedale Santa Corona. Garbagnate Milanese; <sup>2</sup> Allergologia-Immunologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata, Roma; <sup>3</sup> Unità Operativa di Pediatria ed Allergologia Pediatrica. Ospedale Fatebenefratelli, Benevento; <sup>4</sup> Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare CNR-Palermo; <sup>5</sup> Pediatra di famiglia, ASL RMC, Roma; <sup>6</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale Regina Margherita, Torino; <sup>7</sup> Pediatra di famiglia, A.S.L. "Salerno"

## Background

Il pesce occupa un importante posto nell'alimentazione umana, rappresentando una fonte proteica molto preziosa ma, nello stesso tempo, costituisce una delle più frequenti cause di allergia alimentare <sup>1-3</sup>.

Il pesce, infatti, è il terzo più frequente allergene dopo uovo e latte vaccino nella maggior parte dei paesi europei <sup>4</sup>.

La comparsa di sintomi allergici non è causata solo dall'ingestione dell'alimento ittico ma può essere indotta anche dall'inalazione di vapori di cottura o dalla manipolazione del pesce sia in ambiente domestico e sia, più frequentemente, in sede occupazionale.

Poiché la maggior parte dei pazienti allergici al pesce non tollera il merluzzo, l'allergia a questa specie ittica viene abitualmente considerata come paradigmatica dell'allergia al pesce in generale.

L'ipersensibilità al merluzzo, infatti, è stata ampiamente studiata: nel 1975 Elsayed <sup>5</sup> descrisse la struttura primaria del principale allergene del merluzzo, Gad c I, proteina stabile al calore e alla digestione, precedentemente conosciuto come Cod M <sup>6</sup>. Tale allergene, che è stato ulteriormente caratterizzato da Jenkis, è una proteina sarcoplasmatica con un PM che varia da 10 a 13 kDa, appartenente al gruppo delle proteine muscolari trasportanti il Ca, ed è nota come parvalbumina. Essa può essere suddivisa in due distinte isoforme, alfa e beta e quest'ultima, nel pesce, è considerata un pan-allergene cross-reattivo <sup>7</sup>.

Sebbene a oggi siano state purificate e caratterizzate 39 parvalbumine che agiscono come allergeni, allo stato attuale siamo in grado di determinarne solo due:

- -rGad c1 *Gadus callarias* (parvalbumina del merluzzo);
- -rCyp c1 *Cyprinus carpio* (parvalbumina della carpa).

È stato dimostrato che la parvalbumina è presente nel muscolo bianco della maggior parte delle specie ittiche; per tale motivo può esistere cross-reattività allergica tra le varie specie la cui frequenza, secondo Sicherer, si aggira intorno al 50% <sup>8</sup>.

Tuttavia, pazienti allergici al merluzzo possono ingerire alcune altre specie di pesce senza presentare reazioni avverse, come dimostrato da vari Autori <sup>9-12</sup>.

Tra i lavori più recenti, volti a valutare la cross-reattività tra diverse specie di pesci, quello di Van Do et al. <sup>13</sup> ha studiato il profilo allergenico nei confronti di 9 comuni specie ittiche di 10 pazienti, 8 donne e 2 uomini, di età compresa tra 21 e 55 anni, con anamnesi di reazioni sistemiche dopo contatto con il merluzzo, in almeno due

occasioni. Le conclusioni cui gli Autori giungono, sono che il merluzzo, il salmone, il merlano nero, l'aringa e il pesce lupo contengono gli allergeni cross-reattivi più potenti, mentre l'halibut, la passera nera, il tonno e lo sgombro sono i pesci verso i quali vi è una minore incidenza di sensibilizzazione. Se ne potrebbe dedurre che queste ultime specie potrebbero più facilmente essere tollerate, ma purtroppo il limite di questo lavoro è che i pazienti esaminati, non essendo stati sottoposti a Test di provocazione Orale (TPO), sono stati valutati solo tenendo conto della loro sensibilizzazione. Ciò non consente di concludere che la cross-reattività, osservata in vitro, trovi riscontro in una co-sensibilizzazione in vivo.

Nel 2005 è stato pubblicato un lavoro sulla parvalbumina del tonno, il cui scopo era quello di individuare i motivi dei risultati contrastanti emersi dai precedenti studi. Infatti, mentre in alcuni era stata dimostrata l'assenza del panallergene in questa specie ittica, in altri, al contrario, ne era stata confermata la presenza, accanto, tuttavia, a una bassa allergenicità. Gli Autori confermarono, quindi, che la parvalbumina è presente nel muscolo bianco del dorso, mentre è assente nel muscolo rosso. Vi è, inoltre, anche un'ineguale distribuzione, dovuta al fatto che il muscolo bianco anteriore contiene più parvalbumina rispetto al muscolo bianco posteriore, mentre la quantità di parvalbumina si riduce dalla regione dorsale a quella caudale. Quest'ultima osservazione, riportata anche per il merluzzo, potrebbe spiegare la scarsa reattività dei Prick by Prick effettuati con il tonno fresco e/o degli SPT e/o della ricerca delle IgEs, qualora gli estratti vengano preparati con quella porzione del muscolo del tonno che contiene una quantità insufficiente di parvalbumina <sup>14</sup>.

**Il principale allergene del merluzzo, la parvalbumina, è una proteina stabile al calore e alla digestione e può essere suddiviso in due isoforme, alfa e beta e quest'ultima, nel pesce, è considerata un pan-allergene cross-reattivo.**

Lim et al., nel 2008, hanno pubblicato uno studio volto a valutare il profilo allergenico di quattro pesci tropicali, comunemente consumati nelle nazioni asiatiche, all'epoca dello svezzamento, studiandone la cross-reattività delle IgE nei confronti di Gad c 1. Gli Autori hanno dimostrato che 9/10 pazienti risultano sensibilizzati a più di un pesce e che tutti mostrano IgEs nei confronti della parvalbumina del merluzzo, nonostante che in tutti i bambini esaminati manchi una precedente esposizione. Le loro conclusioni sono state che i test commerciali per il merluzzo possono essere utilizzati per studiare la sensibilizzazione anche nei confronti dei pesci tropicali <sup>15</sup>. Recentemente Griesmeier et al. hanno studiato la cross-reattività delle IgE per le parvalbumine purificate del merluzzo e del rombo giallo, dimostrando che la loro elevata allergenicità, a fronte di quella più bassa nei confronti del pescespada, è imputabile alla maggiore ricchezza di muscolo rosso in quest'ultima specie <sup>16</sup>. Pensando erroneamente una cross-reattività, la maggior parte delle persone con allergia al pesce evita anche i frutti di mare. L'infondatezza di questo comportamento consiste nel fatto che l'allergia ai frutti di mare (crostacei e molluschi, inclusi i cefalopodi) è una reazione rivolta principalmente verso un panallergene, la tropomiosina, che è diversa strutturalmente dalla parvalbumina e che non cross-reagisce con essa. Sebbene, quindi, alcuni soggetti con allergie alimentari multiple possano manifestare allergia sia verso il pesce, sia verso i frutti di mare, la risposta immunitaria allergica non è rivolta verso gli stessi allergeni. Ne consegue, pertanto, che i soggetti con l'una o l'altra allergia, ovvero al pesce o ai frutti di mare, non necessitano routinariamente di evitare l'altro alimento.

Alla luce di quanto fin qui detto, quale comportamento dobbiamo adottare di fronte ad un bambino che abbia presentato una reazione avversa a un tipo di pesce?

Le soluzioni, poiché purtroppo, a tutt'oggi, l'analisi della letteratura non consente di rispondere univocamente al quesito, potrebbero essere due:

- consigliare l'astensione da ogni tipo di pesce, alla luce della possibile cross-reattività tra le varie parvalbumine;
- prospettare la possibilità di introdurre nella dieta di un bambino allergico ad un tipo di pesce, un pesce di altra specie, verificandone la tolleranza con un TPO in ambiente adeguato.

Obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'approccio diagnostico e terapeutico che i principali centri allergologici italiani adottano nei confronti di bambini con Allergia alle Proteine del Pesce (APP).

## L'allergia ai frutti di mare è una reazione rivolta principalmente verso un panallergene, la tropomiosina, diverso strutturalmente dalla parvalbumina e che non cross-reagisce con essa.

### Materiali e metodi

È stata condotta un'indagine conoscitiva sul comportamento degli allergologi pediatri italiani operanti nei 91 Centri Allergologici (CA) registrati al 31/8/2010 sul sito web della SIAIP.

Lo studio ha previsto la somministrazione di un questionario a risposta multipla, pubblicato su un sito internet specializzato, da compilare in maniera anonima.

Era consentita una sola risposta, tranne che alle domande n. 6 e n. 11, relative rispettivamente ai test diagnostici utilizzati per porre diagnosi di Allergia Alimentare (AA) e alla esclusione dalla dieta dei vari tipi di pesce. Le domande contenute nel questionario erano finalizzate a :

- a. definire la tipologia e l'organizzazione del CA;
- b. quantificare gli accessi per sospetto di AA, le diagnosi di AA e, specificamente, di APP;
- c. definire l'iter diagnostico seguito nei casi di sospetta APP e il successivo follow-up;
- d. conoscere i comportamenti prescrittivi relativi alla dieta di eliminazione;
- e. rilevare eventuali discordanze tra i comportamenti degli allergologi pediatri operanti nello stesso CA.

L'indagine è stata condotta tra giugno e settembre 2010. Su tutte le risposte è stata effettuata un'analisi di statistica descrittiva, sia sul totale dei CA, sia sui Centri, suddivisi in base alla localizzazione geografica (Nord, Centro, Sud).

Relativamente alla domanda 6 (test diagnostici), è stata eseguita un'analisi statistica descrittiva anche per gruppi di risposte (clusters di test diagnostici).

Relativamente ai centri da cui sono pervenuti più questionari, è stata rilevata la discordanza interna del percorso diagnostico-terapeutico.

**Tab. I.** Risultati - Tabella riassuntiva.

Questionari - n. 68							
1	Centro di Allergologia - n. 62						
2	N. Pediatri/Allergologi -	Media= 2,1	Range= 1-5	Mediana= 2,5	Moda= 3,0		
	Domanda	Risposte					
		A	B	C	D	E	F
3	Età pazienti	26	31	11			
4	Pazienti/sett.	25	25	11	7		
5	Diagnosi/sett.	56	9	1	1		
6	Tests	65	64	50	45	22	20
7	Tpo	52	12	4			
8	Diagnosi APP	66	1	1	0		
9	Tipo pesce	51	3	4	2	0	8
10	TPO conferma	6	45	16			
11	Altri tipi di pesce	4	52	35			
12	TPO altri tipi di pesce	27	32	0			
13	Tpo spt+	10	47	0			
14	Crostacei - molluschi	3	34	30			
15	Rivalutazione	30	26	11			
16	Protocollo	12	54				

Per valutare l'eventuale relazione tra esecuzione del TPO per conferma diagnostica e n. di pazienti/settimana, numero di tests e numero di pediatri/allergologi che seguono pazienti con AA è stata eseguita un'analisi di correlazione.

### Risultati

Sono pervenuti 68 questionari da 62/91 Centri ai quali questi erano stati inviati.

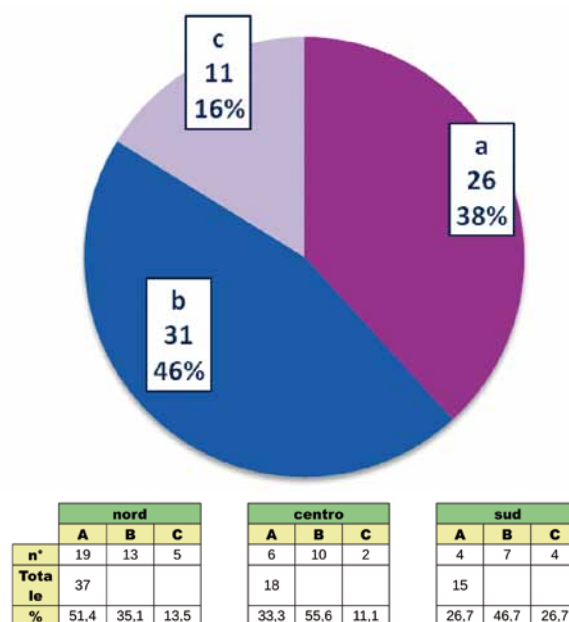
La numerosità non consente di considerare il campione come rappresentativo di tutti i CA registrati sul sito web della SIAIP.

I risultati sono riportati sinteticamente nella tabella riassuntiva (Tab. I).

Per ogni domanda sono riportati, nelle etichette dei dati o in tabella, in valore assoluto e in percentuale, i risultati relativi sia alla totalità dei CA, sia ai CA suddivisi in base alla localizzazione geografica (nord, centro, sud).

- Nei CA analizzati operano mediamente 2,1 allergologi pediatri che seguono bambini con AA (range = 1-5).
- Solo il 38,2% segue pazienti fino a 14 anni: il

45,6% fino a 18 anni e il 16,2% segue pazienti di ogni età (Fig. 1). Poiché oltre il 60% dei CA segue



**Fig. 1.**

pazienti di età superiore a 14 anni, se ne deduce che l'assistenza, per questa patologia, viene frequentemente estesa oltre l'età pediatrica.

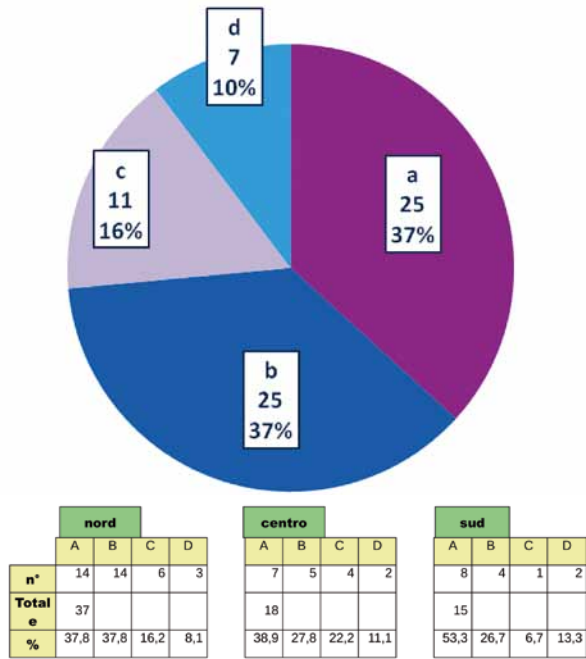


Fig. 2.

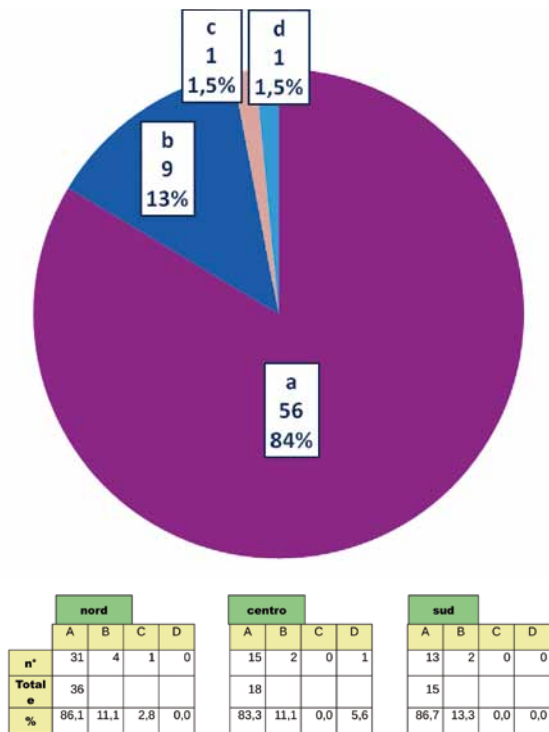


Fig. 3.

- Nel 36,8% dei CA afferiscono fino a 5 pazienti/settimana con sospetto di AA, nel 63,3% dei CA più di 5 (Fig. 2).
- Nell'83,6% dei CA ogni settimana vengono confermate tra 0 e 5 diagnosi di AA (Fig. 3).
- I test utilizzati per valutare la sensibilizzazione ad alimenti sono: SPT con estratti commerciali (95,6%), Prick by Prick con alimento fresco crudo (94,1%), Prick by Prick (PbP) con alimento cotto (73,5%), ricerca delle IgEs con Uni Cap (66,2%), ricerca delle IgEs con metodi diversi da Uni Cap (32,4%), ricerca delle IgEs verso molecole (29,4%) (Fig. 4). Inoltre, il 39,4% degli allergologi pratica 4 test, il 33,3% ne pratica 3 o meno, mentre il 30,9% ne pratica 5 o più. Un'alta percentuale di allergologi (75,8%) pratica PbP con alimento fresco crudo e con alimento cotto (Tab. II - Fig. 5).
- Il TPO viene eseguito nel 76,5% dei CA (Fig. 6).
- Le APP sono poco frequenti: il 97,1% dei CA pone tra 0 e 5 diagnosi di APP al mese (Fig. 7).
- Il pesce che è risultato più frequentemente responsabile di reazioni allergiche è il merluzzo (75%) (Fig. 8). Molto più raramente l'allergia è dovuta ad altre specie come la sogliola (4,4%) il tonno (5,9%); da segnalare che il 5,9% degli allergologi

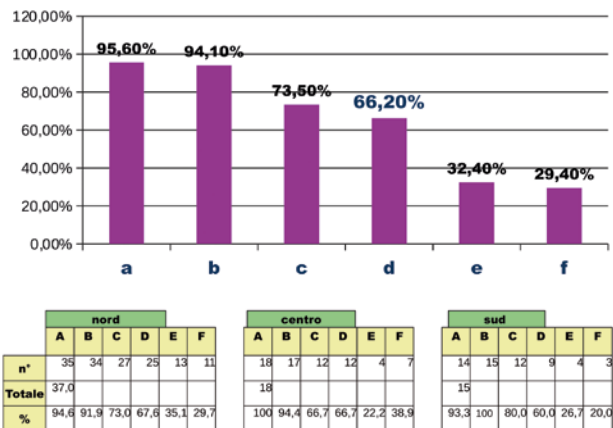


Fig. 4.

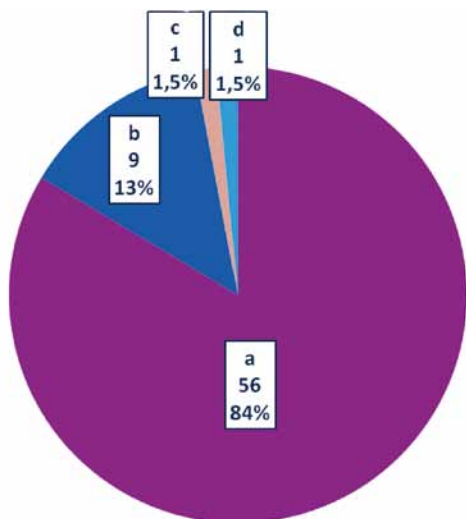
Tab. II.

Tests Diagnostici - Clusters	a = 4 Tests	b = alimento crudo+cotto	c = /< 3 tests	d = /> 5 tests
Moda=4	19	19	22	21
Mediana=4				



Fig. 5.

nord					centro					sud				
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D		
n°	19,0	19,0	13,0	12,0	7,0	11,0	3,0	8,0	8,0	12,0	4,0	3,0		
Total e	37,0				18,0				15,0					
%	52,8	52,8	36,1	32,4	38,9	61,1	16,7	44,4	53,3	80,0	26,7	20,0		

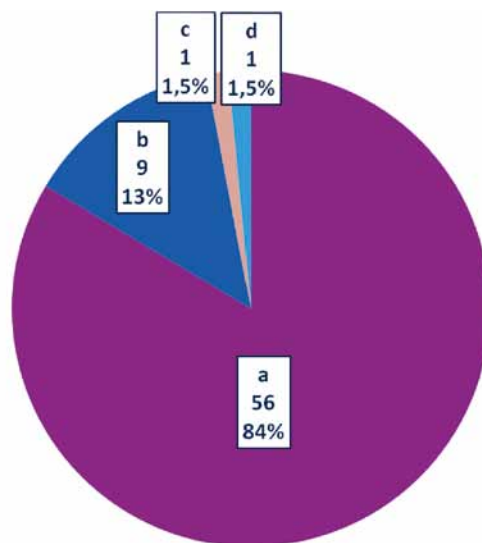


nord				centro			sud		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
n°	28	8	1	14	3	1	10	2	3
Totale	37			18			15		
%	75,7	21,6	2,7	77,8	16,7	5,6	66,7	13,3	20,0

Fig. 6.

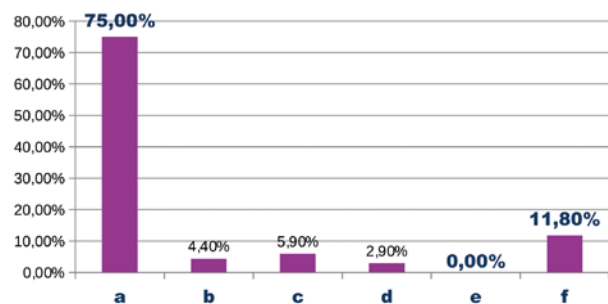
inserisce i gamberi tra i pesci frequentemente responsabili di reazione avversa, e questo conferma che, abbastanza comunemente, i crostacei vengono erroneamente considerati, anche dai sanitari, come appartenenti alle specie ittiche.

- Solo nel 9% dei CA viene praticato il TPO per confermare l'APP. Nel 67% dei casi esso viene, invece, riservato ai casi dubbi; nel 23,9% dei casi esso non viene mai praticato (Fig. 9).



nord					centro					sud				
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D		
n°	37	0,0	0,0	0,0	17	0,0	1,0	0,0	14	1,0	0,0	0,0		
Total e	37				18				15					
%	100,0	0,0	0,0	0,0	94,4	0,0	5,6	0,0	93,3	6,7	0,0	0,0		

Fig. 7.



nord							centro							sud						
	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F		
n°	25,0	1,0	4,0	1,0	0,0	6,0	16,0	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0	13,0	0,0	0,0	1,0	0,0	1,0		
Total e	37,0					18,0						15,0								
%	67,6	2,7	10,8	2,7	0,0	16,2	88,9	5,6	0,0	0,0	0,0	5,6	86,7	0,0	0,0	6,7	0,0	6,7		

Fig. 8.

- Per quanto riguarda le prescrizioni dietetiche, solo il 5,9% degli allergologi, di fronte alla conferma diagnostica di allergia nei confronti di una determinata specie ittica, esclude ogni tipo di pesce. Il 76,5% lascia nella dieta i pesci tollerati fino a quel momento e il 51,5% esegue test allergologici verso i pesci non ancora introdotti (fig. 10).
- Il TPO in ambiente protetto per confermare even-

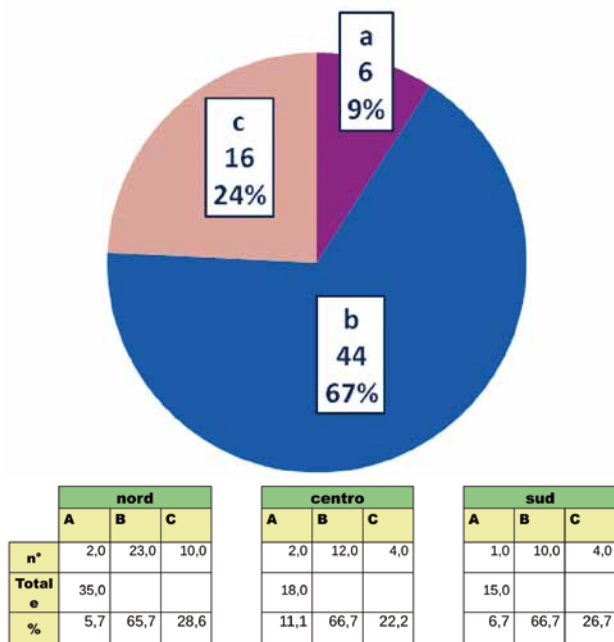


Fig. 9.

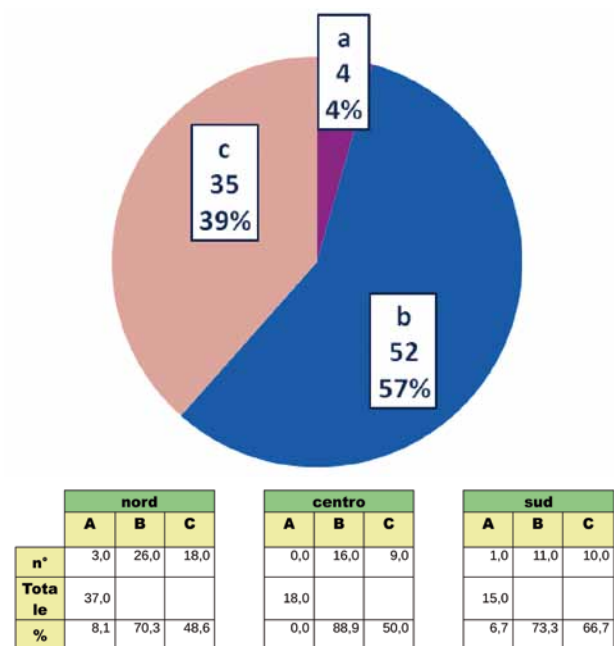


Fig. 10.

tuali reazioni nei confronti di altri tipi di pesce, viene praticato sempre nel 39,7% dei casi e nel 47,1% solo in caso di positività degli SPTs e/o dei PBP e/o delle IgEs (Fig. 11).

- In caso di SPT positivi per pesci assunti precedentemente senza manifestazioni cliniche, l'81% degli

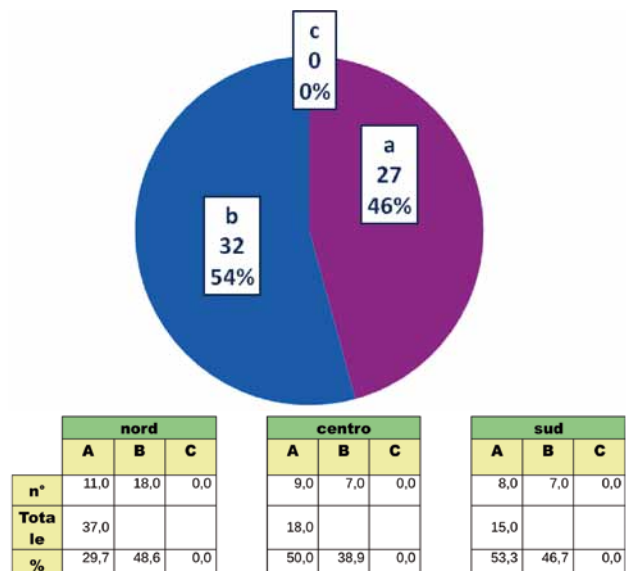


Fig. 11.

allergologi pratica il TPO solo se essi non sono stati assunti di recente, il 17,1% lo pratica sempre e solo l'1,7% non lo pratica mai (Fig. 12).

- Il 44,8% degli allergologi consente l'assunzione di crostacei e molluschi, ma il 50,7% li escluderebbe dalla dieta, a meno che il bambino non li abbia mangiati recentemente senza problemi (Fig. 13).

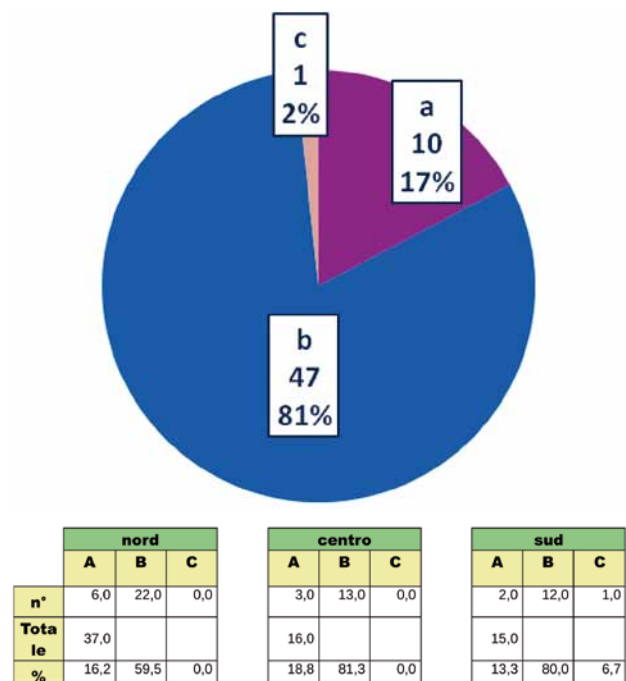


Fig. 12.

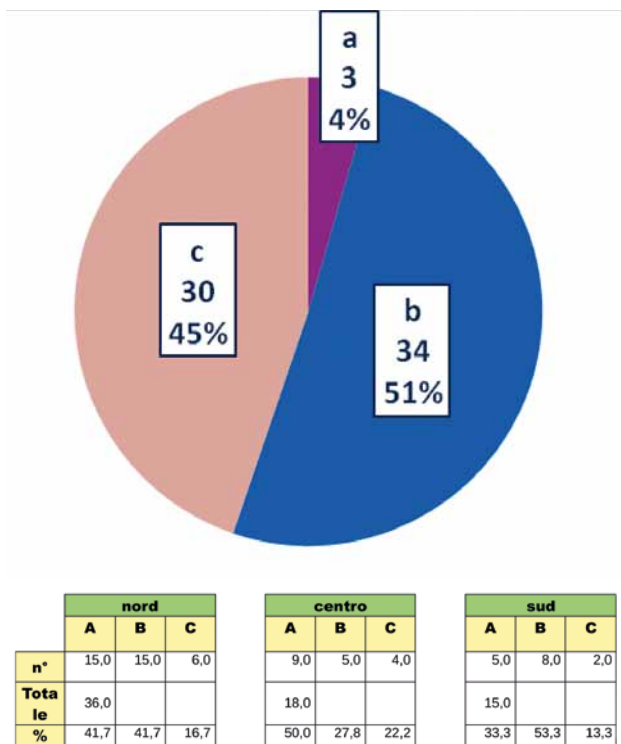


Fig. 13.

- Il 44,8% degli allergologi rivaluta il bambino dopo 1 anno (Fig. 14), il 38,8% dopo 1-5 anni e ben il 16,4% considera che la rivalutazione sia inutile perché si ritiene che l'allergia al pesce duri tutta la vita.
- Solo nel 18,2% dei CA è stato elaborato, anche se informalmente, un protocollo diagnostico/terapeutico per l'APP (Fig. 15).
- Da 5 CA sono pervenuti più questionari. Dall'analisi delle risposte degli allergologi operanti in uno stesso CA, si rilevano comportamenti diversi soprattutto per quanto riguarda il TPO effettuato per la conferma diagnostica e le indicazioni dietetiche relative ai pesci non responsabili dell'allergia (in 3/5 CA) (Tab. III).
- È stata eseguita un'analisi di correlazione sull'esecuzione del TPO (dom. 10), inserendo come variabili indipendenti il n. di pazienti/settimana, il n. di test praticati, e il n. di allergologi che seguono pazienti con AA.
- Esiste una correlazione positiva, statisticamente significativa, tra esecuzione del TPO e n. di allergologi operanti nel centro (Tab. IV), mentre non c'è correlazione né con il numero di pazienti che

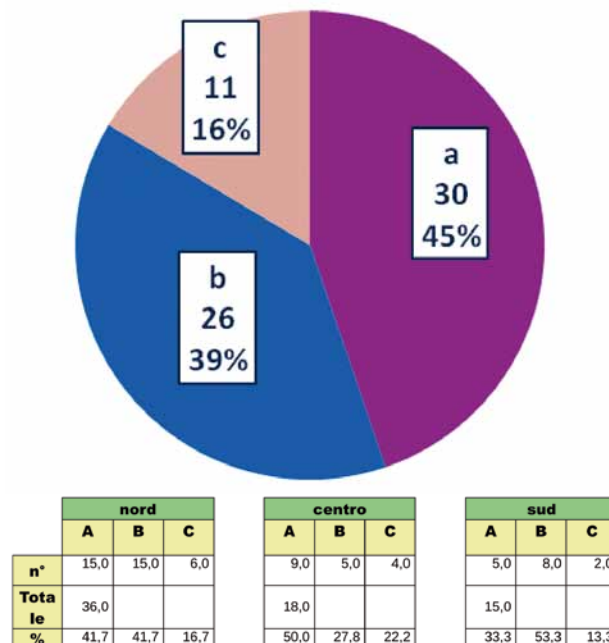


Fig. 14.

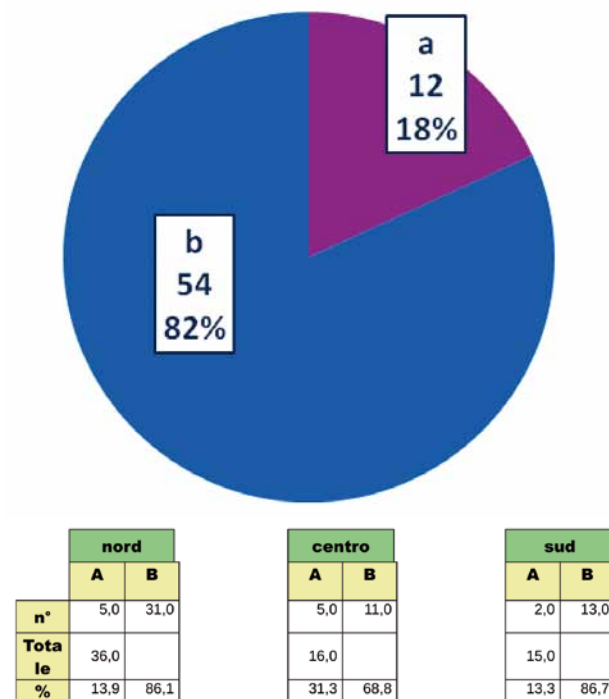


Fig. 15.



afferiscono al CA, né con il n. di test diagnostici praticati preliminarmente.

### **Questionario sul comportamento degli allergologi pediatri nei confronti di pazienti con allergia al pesce**

#### **Centro di Allergologia Pediatrica di: ... Allergologi/Pediatri che seguono pazienti con allergie alimentari : n....**

- 3) Qual è l'età dei pazienti che afferiscono al tuo Centro di Allergologia?
  - a) 0-14 anni
  - b) 0-18 anni
  - c) Pazienti di ogni età
- 4) Quanti pazienti /settimana afferiscono con sospetto di Allergia Alimentare?
  - a) 0-5
  - b) 6-10
  - c) 11-20
  - d) > 20
- 5) Quante diagnosi di Allergia Alimentare/settimana vengono poste?
  - a) 0-5
  - b) 6-10
  - c) 11-20
- 6) Per valutare la sensibilizzazione ad alimenti utilizzati: (barrare uno o più test)
  - a) SPT con estratti commerciali
  - b) Prick by Prick con alimento fresco crudo
  - c) Prick by Prick con alimento cotto
  - d) Ricerca IgEs con Uni Cap
  - e) Ricerca di IgEs con metodi diversi da Uni Cap
  - f) Ricerca IgEs verso molecole
- 7) Presso il tuo Centro viene eseguito il test di provocazione orale con alimento (TPO) per porre diagnosi di Allergia Alimentare?
  - a) Sì
  - b) No
  - c) Solo nei pazienti con IgEs negative
- 8) Quante diagnosi di Allergia al Pesce effettui ogni mese?
  - a) 0-5
  - b) 6-10
  - c) 11-20
  - d) > 20
- 9) Sapresti dire quale pesce, nella tua casistica, è più frequentemente responsabile di reazioni allergiche?
  - a) Merluzzo
  - b) Sogliola
  - c) Tonno
  - d) Pesce Spada
  - e) Rombo
  - f) Altro:
- 10) Di fronte ad un paziente con anamnesi suggestiva di reazione immediata e conferma di IgEs positive per un tipo di pesce, effettui TPO per conferma diagnostica?
  - a) Sì, sempre
  - b) Sì, nei casi clinicamente dubbi
  - c) No, mai
- 11) Una volta confermata l'allergia ad un tipo di pesce:
  - a) Escludi ogni tipo di pesce dalla dieta del bambino fino a nuova rivalutazione
  - b) Lasci nella dieta gli altri pesci che finora il bambino ha tollerato senza problemi
  - c) Effettui SPT, Pbp ed IgEs verso altri tipi di pesce che, finora, il bambino non ha mai introdotto nella dieta
- 12) Se decidi di saggiare altri tipi di pesce, che il bambino non ha mai assunto finora, lo fai mediante TPO in ambiente protetto?
  - a) Sì sempre
  - b) Sì, solo per i pesci verso cui è SPT, PbP e/o IgEs positivo
  - c) Sì, solo per i pesci verso cui è SPT, PbP e/o IgEs negativo
- 13) Saggi, in ambiente protetto, tramite TPO, i pesci per i quali il bambino è SPT positivo, ma che ha sempre mangiato senza manifestazioni cliniche?
  - a) Sì sempre
  - b) Sì, ma solo se non li ha assunti recentemente senza presentare manifestazioni cliniche
  - c) Mai

- 14) Per maggiore prudenza eviteresti anche crostacei e molluschi?
- Sì sempre
  - Sì, a meno che non li abbia mangiati recentemente senza problemi
  - No mai
- 15) Una volta che hai posto una diagnosi di Allergia al Pesce, dopo quanto tempo pensi di rivalutare il paziente?
- Dopo 1 anno
  - Dopo 1-5 anni
  - È inutile perché l'allergia al pesce dura tutta la vita
- 16) Nel tuo Centro di Allergologia Pediatrica è stato elaborato, anche informalmente, un protocollo diagnostico/terapeutico per l'Allergia alle Proteine del Pesce condiviso da tutti i medici?
- Sì
  - No

### Discordanza interna

N. 4 Centri hanno inviato 2 questionari, 1 centro ne ha inviati 3. Relativamente ad alcune domande, è stato registrato il numero di Centri i cui allergologi/pediatrati hanno dato risposte differenti (Tab. III). In nessuno dei 5 Centri è stato elaborato un protocollo diagnostico/terapeutico condiviso per l'allergia alle proteine del pesce.

**Tab. III.**

Domanda	N. Centri con discordanza interna
6	1/5
7	1/5
10	3/5
11	3/5
12	1/5
13	1/5
14	1/5
15	2/5

### Inferenza statistica: correlazione.

È stata eseguita una regressione lineare sul TPO (domanda 10), inserendo come variabili indipendenti il numero di pazienti/settimana, il numero di test praticati, il numero di allergologi che seguono pazienti con AA. Esiste una correlazione positiva, statisticamente significativa, tra esecuzione del TPO e numero di allergologi operanti nel centro (Tab. IV).

**Tab. IV.**

TPO	Covarianza	Coefficiente di correlazione di Pearson	
N. pazienti	0,04	0,11	n.s.
N. tests	-0,01	0,02	n.s.
N. allergologi	0,26	0,45	P<0.01

### Conclusioni

Se consideriamo l'alto numero di pazienti con sospetto di AA che accede ai CA, a fronte di un bassissimo numero di diagnosi confermate, possiamo ritenere che il sospetto di AA rappresenti attualmente un problema clinico importante, che comporta l'utilizzo di rilevanti risorse economiche e umane.

Per quanto riguarda l'APP, inoltre, l'indagine conoscitiva da noi condotta ha fatto emergere molte criticità e difformità di comportamento nel percorso diagnostico-terapeutico adottato dagli allergologi italiani:

- In generale *nel percorso diagnostico dell'AA*, molto spesso si praticano, indiscriminatamente, più test diagnostici volti a valutare lo stesso parametro, ossia il livello delle IgE specifiche: SPT con estratti, PbP con alimento, IgEs con UniCap, IgEs con metodi diversi da UniCap. Solo  $\frac{1}{3}$  degli allergologi ne pratica 3 o meno, più frequentemente ne vengono praticati 4 ed, in un  $\frac{1}{3}$  dei casi, 5 o più.
- La maggior parte degli allergologi testa gli alimenti sia crudi e sia cotti; questo comportamento, tuttavia, nei confronti dell'APP, non è stigmatizzabile, essendo la parvalbumina, principale allergene del pesce, una proteina termostabile oltre che resistente alla digestione.
- Per quanto riguarda il TPO, gold-standard per la diagnosi di AA, nel 76% dei casi esso viene praticato nei vari CA; tale percentuale, tuttavia, scende drasticamente qualora si tratti di confermare una

sospetta allergia al pesce: infatti, solo il 9% degli allergologi lo esegue sempre mentre il 24% non lo pratica mai.

- La percentuale di TPO praticati non sembra essere correlata né con il numero di accessi al CA, né con il maggiore o minore numero di test diagnostici effettuati preliminarmente. Il fattore che maggiormente sembra influenzare la disponibilità a praticare un TPO è il numero di allergologi che operano nel centro: ciò è comprensibile, considerando l'impegno necessario per eseguire un test che, in primis, richiede adeguate risorse umane.
- Per quanto riguarda le raccomandazioni dietetiche, raramente queste sono molto restrittive: la maggior parte degli allergologi consente che il bambino assuma altri tipi di pesce, con o senza l'effettuazione preliminare dei test diagnostici e/o del TPO. Tuttavia, non è irrilevante la percentuale di allergologi che esclude dalla dieta ogni tipo di pesce (5,9%), come pure il fatto che il 16% degli allergologi ritenga superflua la rivalutazione periodica dei pazienti, una volta posta la diagnosi di APP.
- L'82% dei CA non adotta un protocollo diagnostico/terapeutico condiviso e, nei pochissimi centri da cui sono pervenuti i questionari di più allergologi, si riscontra spesso un diverso comportamento degli operatori nei momenti più critici del percorso diagnostico- terapeutico.

In conclusione il nostro studio sottolinea l'opportunità di creare una rete di comunicazione permanente tra i Centri Allergologici italiani e di promuovere un confronto sulle problematiche relative alla diagnosi e al trattamento dell'APP, finalizzato a definire un percorso condiviso e coordinato che consenta una maggiore uniformità di comportamento e una più adeguata ottimizzazione delle risorse, umane ed economiche.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Aas K. *Fish allergy and the cod fish allergen model*. In: Brostoff J, Challacombe SJ, eds. *Food allergy and intolerance*. London: Baillière Tindall 1987, pp. 356-366.
- <sup>2</sup> Elsayed S. *Fish allergy and the cod fish allergen model*. In: Brostoff J, Challacombe SJ, eds. *Food al-*

*lergy and intolerance*. 2nd ed. London: Saunders 2002, pp. 425-433.

- <sup>3</sup> Sampson HA. *Update on food allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-19.
- <sup>4</sup> Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S470-5.
- <sup>5</sup> Elsayed S, Bennich H. *The primary structure of allergen M from cod*. *Scand J Immunol* 1975;4:203-8.
- <sup>6</sup> Aas K. *Fish allergy and the cod fish allergen model*. In: Brostoff J, Challacombe SJ, eds. *Food allergy and intolerance*. London: Baillière Tindall 1987, pp. 356-366.
- <sup>7</sup> Jenkins JA, Breiteneder H, Mills ENC. *Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1399-1405.
- <sup>8</sup> Sicherer SH. *Clinical implications of cross-reactive food allergens*. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881-90.
- <sup>9</sup> Bernhisel-Broadbent J, Scanlon SM, Sampson HA. *Fish hypersensitivity, I: in vitro and oral challenge results in fish-allergic patients*. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:730-7.
- <sup>10</sup> Helbling A, Haydel R Jr, McCants ML, et al. *Fish allergy: is cross-reactivity among fish species relevant? Doubleblind placebo-controlled food challenge studies of fish allergic adults*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:517-23.
- <sup>11</sup> Aas K. *Studies of hypersensitivity to fish: allergological and serological differentiation between various species of fish*. *Int Arch Allergy* 1996;30:257-67.
- <sup>12</sup> De Martino M, Novembre E, Galli L, et al. *Allergy to different fish species in cod-allergic children: in vivo and in vitro studies*. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:909-14.
- <sup>13</sup> Van Do T, Elsayed S, Florvaag E, et al. *Allergy to fish parvalbumins: Studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1314-20.
- <sup>14</sup> Lim DL, Neo KH, Goh DL, et al. *Missing parvalbumin: implications in diagnostic testing for tuna allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:874-5.
- <sup>15</sup> Lim DL, Neo KH, Yi FC, et al. *Parvalbumin – the major tropical fish allergen*. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:399-407.
- <sup>16</sup> Griesmeier U, Vazquez-Cortés S, Bublin M, et al. *Expression levels of parvalbumins determine allergenicity of fish species*. *Allergy* 2010;65:191-8.