

Allergia al pesce in età pediatrica

Fish allergy in children

Carla Mastrorilli¹, Stefania Arasi², Luca Pecoraro³, Fernanda Chiera⁴, Marco Gismondi¹, Simona Barni⁵, Davide Caimmi⁶, Pasquale Comberiat⁷, Umberto Pelosi⁸, Francesco Paravati⁴ (coordinatore)

¹ UOC Pediatria e Pronto Soccorso, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Università di Bari, AOU "Conorziale Policlinico-Giovanni XXIII", Bari;

² Unità di Ricerca Traslazionale in Area Specialità Pediatriche, Divisione di Allergologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS, Roma; ³ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche, Materno-Infantili, Università di Verona;

⁴ UOC Pediatria, Ospedale "San Giovanni di Dio", Crotone; ⁵ SOSA Allergologia, Dipartimento di Pediatria, AOU Meyer IRCCS, Firenze; ⁶ Unità di Allergologia, CHU de Montpellier, Università di Montpellier, Francia; ⁷ UMR-S 1136 INSERM, Università Sorbona, Equipe EPAR-IPLESP, Parigi, Francia; ⁸ Past Direttore, UOC Pediatria, Ospedale "Santa Barbara", Iglesias

RIASSUNTO

Il pesce rappresenta uno dei "big eight" alimenti *trigger* di allergia. Per tale motivo, gli allergeni del pesce devono essere accuratamente specificati nell'etichetta degli alimenti. L'allergia al pesce coinvolge meno dell'1% della popolazione mondiale, ma si osserva una maggior prevalenza nelle coorti pediatriche, fino al 7%. La parvalbumina rappresenta il principale allergene del pesce e si trova nel muscolo dell'alimento. In età pediatrica la sensibilizzazione avviene più frequentemente attraverso l'ingestione del pesce, di rado per via transcutanea o per inalazione. I sintomi dell'allergia al pesce si manifestano solitamente entro due ore dal contatto con l'allergene. L'iter diagnostico comincia con la raccolta dell'anamnesi. Quindi, in caso di storia suggestiva vanno eseguiti i *prick test* per l'alimento in oggetto, o il dosaggio di IgE sieriche specifiche (se controindicati i test percutanei) per confermare il sospetto di allergia al pesce. Infine, la conferma diagnostica come gold standard è il test di provocazione orale per l'alimento, tuttavia sconsigliato in caso di reazione grave. È importante effettuare una diagnosi differenziale con l'anisakiasi o l'avvelenamento da sgombroidi, che presentano caratteristiche cliniche sovrapponibili ma differenziano per la patogenesi. Tradizionalmente la gestione dell'allergia al pesce comporta l'evitamento dell'allergene scatenante (talvolta a tutte le specie di pesci ossei), oltre che l'assunzione di farmaci dell'emergenza per eventuali esposizioni accidentali.

PAROLE CHIAVE: allergia al pesce, diagnostica molecolare, gestione, pediatria

SUMMARY

Fish is part of "big eight" foods that induce allergy. For that reason, fish allergens have to be accurately specified in the food tag. Fish allergy involves less than 1% worldwide population, but a higher prevalence can be observed in pediatric cohorts, up to 7%. Parvalbumin represents the major fish

Questionario ECM FAD
disponibile dal 17 luglio 2023 su:
www.siaip.it

CORRISPONDENZA

Carla Mastrorilli

carla.mastrorilli@gmail.com

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Mastrorilli C, Arasi S, Pecoraro L, et al. Allergia al pesce in età pediatrica. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2023;37(02):10-25. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2023-159>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

allergen, and is found in fish muscle. In childhood, the most frequent way of sensitization is through fish ingestion and via skin or through inhalation of droplets. The latter is more common in professional asthma. Symptoms present suddenly or up to two hours after contact with the allergen. To make a diagnosis, the physician should firstly collect clinical history. Following that, skin prick test (or prick by prick with triggering) and specific IgE dosage should be done to confirm the suspicion of fish allergy. An oral challenge test should be performed as a gold standard diagnostic tool. Differential diagnosis should be done with anisakiasis and scombroid syndrome. Traditionally, management of fish allergy involves avoidance of the triggering fish and rescue medication for accidental exposures.

KEY WORDS: fish allergy, management, molecular diagnostics, pediatrics

Introduzione

Il pesce rientra nei cosiddetti “big eight”, ossia tra le 8 categorie di alimenti a cui reagisce la maggior parte dei pazienti. Poiché si tratta di una componente alimentare importante e una potente fonte allergenica, il pesce fa parte del regolamento dell’Unione Europea di etichettatura degli alimenti (Regolamento UE n. 1169/2011), e deve essere elencato come ingrediente in modo specifico nell’etichetta del prodotto indipendentemente dalla percentuale del contenuto¹. A livello globale, sono in commercio numerose specie di pesci, che variano nei diversi paesi a seconda dei siti di produzione regionali e delle abitudini alimentari. Mentre il merluzzo e il salmone sono importanti pesci alimentari in Europa, altre specie d’acqua dolce sono popolari in Asia (ad es. carpa). Sono stati descritti allergeni in circa 40 specie di pesci, ma un’analisi dettagliata delle molecole allergeniche è stata eseguita principalmente per i pesci comunemente consumati nell’area europea come carpe, merluzzi, salmoni, trote e tonno. L’aumento del consumo del pesce sin dall’età pediatrica a causa del suo elevato valore nutrizionale e dei suoi benefici per il suo contenuto di antiossidanti e acidi grassi omega-3 ha portato alla segnalazione più frequente di reazioni allergiche a tale alimento. Tanto che il pesce rappresenta uno dei più comuni allergeni alimentari nei paesi con elevato consumo dello stesso (ad es. Cina, Giappone, Portogallo, Spagna e paesi scandinavi). L’obiettivo del

presente documento sarà analizzare gli allergeni principali del pesce, e valutare le evidenze su epidemiologia, iter diagnostico, trattamento e prognosi dell’allergia al pesce in età pediatrica.

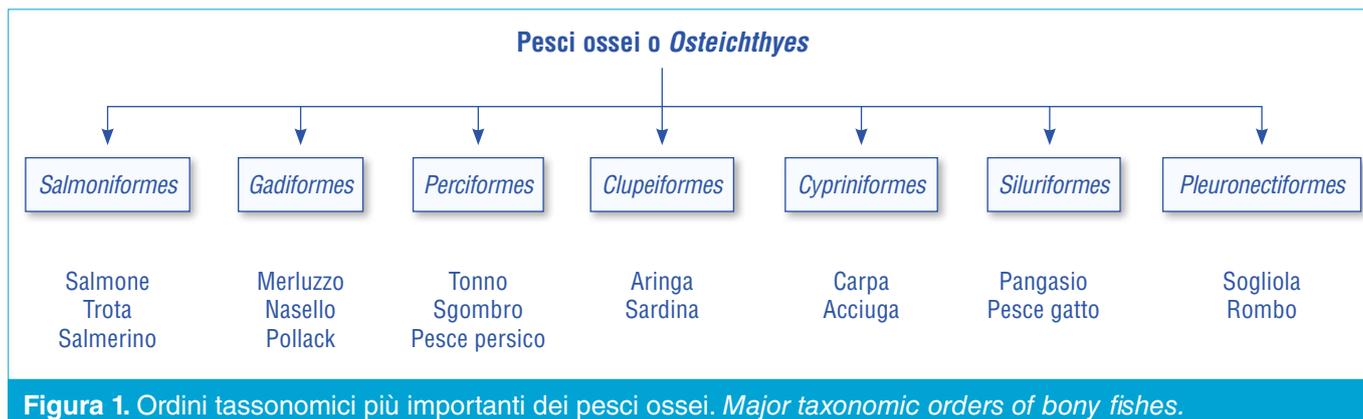
Fonte allergenica

Il termine prodotti ittici comprende il pesce e i frutti di mare, nonché crostacei e molluschi (ad es. gamberi, granchi, aragoste, cozze, ostriche, polpi, calamari), classificati in 3 Phyla: *Mollusca*, *Arthropoda* e *Chordata*, ciascuno suddiviso in varie classi e specie² (Tab. I). Considerando la grande distanza filogenetica tra i pesci e questi altri organismi non è sorprendente che si verifichi poca reattività crociata, nonostante vi siano evidenze di cross-reattività in studi epidemiologici e sia stato segnalato recentemente un singolo caso di allergia crociata tra la tropomiosina del pesce e quella dei gamberetti³. Pertanto, in questo articolo non saranno discussi i frutti di mare diversi dal pesce.

Chordata comprende i pesci con le pinne e può essere suddivisa in pesci ossei, a cui appartengono la maggior parte delle specie commestibili, e i pesci cartilaginei⁴. Nonostante l’ampia biodiversità tra i pesci (sono state descritte più di 30.000 specie), le specie comunemente consumate sono i membri del gruppo *Osteichthyes* (pesci ossei) e appartengono a un numero limitato di ordini: il salmone (*Salmoniformes*), il

Tabella I. Classificazione dei prodotti ittici. *Classification of seafood.*

Phylum	Classe	Specie
Mollusca	Gastropodi	Lumache, conchiglie
	Bivalvi	Cozze, ostriche, vongole, capesante
Arthropoda	Cefalopodi	Calamari, polpo
	Crostacei	Aragoste, gamberi, gamberi d’acqua dolce, granchio
Chordata	Pesci cartilaginei (<i>Chondrichthyes</i>)	Squali, razze
	Pesci ossei (<i>Osteichthyes</i>)	Merluzzo, salmone, trota, dentice



merluzzo (*Gadiformes*), il pesce persico (*Perciformes*), l'aringa (*Clupeiformes*), i pesci carpe-simili (*Cypriniformes*), i pesci gatto-simili (*Siluriformes*) e i pesci piatti (*Pleuronectiformes*) (Fig. 1).

Il pesce si consuma cotto, fritto, prodotto in salamoia o anche crudo. La trasformazione degli alimenti sembra non influenzare la potenza allergenica del pesce, ma piuttosto il contenuto allergenico, che varia nelle diverse specie⁵. La maggiore attività allergenica risiede nel muscolo del pesce¹. Le parvalbumine rappresentano il principale allergene dei pesci e sono molto abbondanti nel muscolo del pesce. In una porzione di 200 g di filetto di merluzzo, il consumatore può ingerire fino a 0,5 g di parvalbumina a pasto. Altri allergeni presenti nel muscolo del pesce sono le enolasi, le aldolasi, il collagene, e la tropomiosina.

Anche i prodotti derivati dal pesce possono avere proprietà allergizzanti⁶. Tipicamente, le uova del pesce vengono consumate nella loro forma grezza. Ci sono *case report* che citano il caviale come responsabile di reazioni allergiche. La vitellogenina è stata identificata come un importante allergene delle uova di pesce⁷. Questa proteina e i suoi metaboliti rappresentano quasi il totale del contenuto proteico delle uova. Negli ultimi anni sono migliorate le conoscenze degli allergeni delle uova di pesce e sono state prodotte le prime molecole ricombinanti⁶. Inoltre, la gelatina di pesce contiene collagene idrolizzato ed è composta da pelle e ossa di pesce; invece, la colla di pesce deriva dalla vescica natatoria dei pesci e contiene allo stesso modo in gran parte collagene⁸. Questi ingredienti possono essere presenti in cibi (bevande, caramelle), prodotti farmaceutici (capsule e rivestimenti in gel) o biologici (vaccini, immunoterapia sublinguale)^{4,9}. L'allergenicità sembra essere correlata ai prodotti simili al collagene¹⁰, ma potrebbe anche essere causata da contaminazioni di residui di

pesce. Spesso i consumatori non sono a conoscenza di questi ingredienti alimentari derivati dal pesce, in quanto sono esentati dal regolamento sull'etichettatura degli alimenti. Anche il sangue di pesce (emina o altre proteine del sangue) è utilizzato dall'industria alimentare come additivo o nella lavorazione alimentare, ma sembra essere una fonte rilevante di allergeni esclusivamente nell'ambito professionale. Infatti, l'asma professionale potrebbe essere correlata all'aerosolizzazione di potenziali allergeni di derivati ematici durante la lavorazione del pesce. È stato suggerito che un potenziale allergene possa essere la sieroalbumina, ma questo perché, finora, non sono stati confermati altri allergeni¹¹.

Epidemiologia dell'allergia al pesce

In generale si considera il pesce tra i più frequenti alimenti che determinano reazioni anafilattiche. La prevalenza dipende dall'area geografica in quanto è generalmente più alta nelle comunità in cui il pesce è consumato in elevata quantità, come Cina, Giappone, Portogallo, Spagna e paesi scandinavi. Ad oggi, mancano studi epidemiologici sull'allergia al pesce che presentino dati coerenti di sensibilizzazione al pesce e quelli presenti determinano tassi di prevalenza specifici in studi di disegno e metodologia variabile¹²⁻¹⁴. Nel complesso, sembra che meno dell'1% della popolazione mondiale sia colpita da allergia ai pesci. Una percentuale più alta è osservata nelle coorti pediatriche e nei paesi con lunghe coste, ad alto consumo di pesce, così come nelle regioni con industrie di trasformazione del pesce (fino al 3%)¹⁵. Dato che solo meno del 10% dei casi di allergia al pesce si risolvono con l'età, questa condizione clinica è riportata essere più frequente in età adulta, e la prevalenza in età pediatrica è minore dello 0,2%⁵.

I dati epidemiologici sulla prevalenza dell'allergia al

Tabella II. Prevalenza dell'allergia al pesce nella popolazione pediatrica generale in base all'iter diagnostico, alla localizzazione geografica e all'età. *Prevalence of fish allergy in the general pediatric population by diagnostic work-up, geographic location, and age.*

Diagnosi	Prevalenza	Età (anni)	Paese	Autore, anno	Ref.
Autoriferita	5%	1-4	Finlandia	Pyrhonen, 2009	16
	7%	1-6	Finlandia	Kajosaari, 1982	17
	0,0001%	0-2	Israele	Dalal, 2002	18
	2,8%	6-9	Emirati Arabi Uniti	Al-Hammadi, 2010	19
	3%	0-2	Norvegia	Eggesbo, 1999	20
	2,29%	14-16	Filippine	Connett, 2012	24
	13%	0-18	Singapore	Chiang, 2007	22
	1,1%	0-5	Thailandia	Lao Araya, 2012	25
	1,62%	2-6	Vietnam	Le, 2019	26
	0,3%-0,6%	0-2/>11	USA	Gupta, 2011	38
	0,1%	0-18	USA	Sicherer, 2004	22
Storia clinica + IgE specifiche + <i>prick test</i>	0,3%	5-16	Ghana	Obeng, 2011	27
	0,3%	0-18	Finlandia	Von Hertzen, 2006	28
	17,8%	1-7	Spagna	Crespo, 1995	32
	1,3%	13-18	UK	Pereira, 2005	29
	0,7%	5-18	Francia	Penard-Morand, 2005	30
<i>Challenge</i> orale	0,21%	0-18	Cina	Chen, 2011	31
	0%	0-80	Danimarca	Osterballe, 2005	33
	0,0006%	6	UK	Venter, 2006	34
	0,0002%	6-9	Turchia	Orhan, 2009	35
	0,2%	1	Islanda	Kristinsdottir, 2011	36

pesce sono prevalentemente basati su reazioni auto-riferite, meno frequentemente basati su test diagnostici *in vivo* o *in vitro* e in ultima istanza sul *challenge* orale (Tab. II). Investigando le reazioni riportate dai genitori la più elevata prevalenza è stata riscontrata nei bambini finlandesi di età 1-6 anni, rappresentando il 5-7%^{16,17}. Al contrario, in Israele viene misurata la più bassa prevalenza nei bambini di età 0-2 anni (0,0001%)¹⁸. Una prevalenza significativa è stata anche segnalata negli Emirati Arabi¹⁹, ove il 2,8% dei bambini da 6 a 9 anni presenta reazioni riferite al pesce. In Europa, la prevalenza più alta è stata riscontrata nei paesi con diete tradizionalmente incentrate sul pesce, come la Spagna o i paesi scandinavi, in particolare la Norvegia (3%)^{20,21}. L'allergia al pesce è riportata nello 0,1% delle allergie alimentari dei bambini statunitensi²². Uno studio di Singapore su 227 bambini con storia di allergia alimentare descriveva il pesce come allergene responsabile nel 13% dei casi. È interessante notare che la prima as-

sunzione di prodotti ittici sembra essere molto precoce nel divezzamento asiatico, con un'età media di soli 7 mesi²³. Nel continente asiatico paesi quali Filippine, Thailandia e Vietnam registrano tassi di prevalenza pari a 2,29%²⁴, 1,1%²⁵ e 1,62%²⁶, rispettivamente. Infine, per quanto riguarda il continente africano, gli unici dati disponibili emergono in letteratura da uno studio basato su un questionario, proposto in Ghana a una coorte di bambini in età scolare (5-16 anni), da cui si evince un tasso di prevalenza pari a 0,3%²⁷.

Questi tassi di prevalenza si riducono se si considerano studi che hanno incluso pazienti con allergia al pesce diagnosticata mediante dosaggio di IgE sieriche o test percutanei. In Europa, si registrano tassi di prevalenza nelle coorti pediatriche pari a: 0,3% in Finlandia²⁸, 1,3% nel Regno Unito²⁹, 0,7% in Francia³⁰. Un tasso di prevalenza altrettanto basso, pari allo 0,21%, si registra in Asia, nello specifico in Cina³¹. Differentemente, uno studio spagnolo³² ha mostrato una frequenza di reazioni

allergiche documentate al pesce pari al 17,8% in una coorte di pazienti pediatriche (storia clinica, *prick test* e IgE sieriche positive).

Ovviamente, i numeri si riducono se si considerano le allergie diagnosticate con *challenge* orale, partendo dallo 0% in Danimarca³³, 0,0006% nel Regno Unito³⁴, 0,0002% in Turchia³⁵ e 0,2% in Islanda³⁶. Una meta-analisi ha confermato allo 0,06% la prevalenza puntuale complessiva dell'allergia al pesce valutata con *challenge* orale in Europa³⁷. Infine, una *survey* telefonica americana ha mostrato una prevalenza di allergia al pesce tra lo 0,3% nei bambini di età 0-2 anni e lo 0,6% nei bambini con età > 11 anni³⁸.

Patogenesi e caratteristiche cliniche

L'allergia al pesce in età pediatrica in base alla patogenesi si distingue in IgE-mediata e non IgE-mediata. Le reazioni IgE-mediate sono le più frequenti e possono manifestarsi per contatto con l'epitelio intestinale (ingestione), con la mucosa polmonare (inalazione) o con la cute. In età pediatrica la sensibilizzazione e le successive reazioni si riscontrano più frequentemente dopo l'ingestione; tuttavia, possono verificarsi anche a causa del contatto cutaneo o dell'inalazione di proteine aerosolizzate generate durante la cottura o la processazione. Poiché gli antigeni del pesce impiegano solo 10 minuti per essere assorbiti dopo l'ingestione, anche una parziale compromissione dell'effetto denaturante dell'acido gastrico (come nei pazienti che usano farmaci antiacidi) può portare a una digestione parziale e a un aumento dell'assimilazione dei peptidi antigenici³⁹. Nello specifico, per gli allergeni del merluzzo un incremento del livello di pH gastrico da 2 a 3 ne provoca un aumento dell'allergenicità da 10 a 30 volte⁴⁰. La presentazione clinica dell'allergia IgE-mediata al pesce è simile alle altre allergie alimentari. I sintomi, singoli o multipli, di solito compaiono immediatamente o comunque entro due ore dall'esposizione; tuttavia, sono state riportate reazioni ritardate fino a otto ore dall'ingestione⁴¹. I prodotti ittici sono uno dei fattori scatenanti più comuni delle reazioni anafilattiche potenzialmente letali e sono state descritte reazioni respiratorie associate alla sindrome orale allergica più frequentemente che in altre allergie alimentari⁶.

Le reazioni immunologiche al pesce non IgE-mediate includono l'enterocolite allergica (FPIES), di cui il pesce rappresenta il più frequente *trigger* solido in Italia e Spagna, la proctocolite allergica (FPIAP)⁴²⁻⁴⁴, e l'esofagite eosinofila (EoE)/gastrite eosinofila⁴⁵⁻⁴⁷. Nella gestione dell'EoE, viene generalmente consigliata la dieta di eliminazione empirica dei sei alimenti, che prevede l'elimi-

nazione di pesce/crostacei insieme a latte, uova, grano, frutta secca e soia⁴⁸⁻⁵⁰.

Secondo gli studi clinici dell'ultimo decennio la popolazione allergica ai pesci può essere suddivisa in tre *cluster* clinici:

- pazienti polisensibilizzati che reagiscono a tutti i pesci ("multiple fish allergy" o "allergia multipla al pesce");
- pazienti oligosensibilizzati che reagiscono a diversi pesci specifici;
- pazienti monosensibilizzati con "reazioni selettive" solo a singole specie ittiche.

I pazienti appartenenti a questi *cluster* clinici variano in base ai profili di riconoscimento delle IgE⁵¹.

Diagnosi

La diagnosi di allergia ai pesci si basa principalmente su criteri clinici anamnestici, test percutanei (*prick test* con estratto di pesce o *prick by prick* con il pesce *trigger* – crudo e cotto –) e valutazione del livello sierico delle IgE specifiche, seguiti (se necessario) da un test di provocazione orale (idealmente, *challenge* in doppio cieco controllato contro placebo) con il pesce che ha suscitato la reazione⁵². Una storia medica suggestiva di allergia resta il caposaldo del processo diagnostico (Fig. 2). I *prick test* con l'estratto commerciale del pesce in oggetto provvedono rapidamente con un metodo non invasivo, poco costoso e sicuro a esaminare i pazienti con storia suggestiva di reazione al pesce. Questo test presenta un valore predittivo negativo (NPV) elevato, anche se il valore predittivo positivo (PPV) è raramente superiore al 50%⁵³. È per questo che vengono testate le specie ittiche in oggetto utilizzando un estratto crudo o una metodica *prick by prick*. Alla luce della reattività crociata tra le specie ittiche, è stata suggerita l'esecuzione del *prick test* per il merluzzo come test di screening di cross-reattività (salvo reattività clinica a un pesce specifico)⁵. La sensibilizzazione valutata con IgE sieriche è stata correlata con la reattività clinica per prevedere l'allergia al pesce. In una popolazione statunitense, un livello di IgE pari a 20 kU/L per estratto di merluzzo (ImmunoCAP, Thermo Fisher) ha permesso di prevedere un'allergia a questo pesce con il 95% di certezza⁵⁴. Più recentemente, un grande studio basato sul *challenge* orale ha riportato che in pazienti con storia clinica suggestiva un valore di IgE sieriche specifiche per estratto di merluzzo > 8,2 kU/L o per estratto di salmone > 5 kU/L era indicativo per cross-reattività clinica⁵⁴. Tali risultati suggeriscono pertanto che superati i valori soglia andrebbe consigliato di evitare tutte le specie ittiche. Inoltre, un titolo di IgE specifiche per il merluzzo > 5 kU/L è

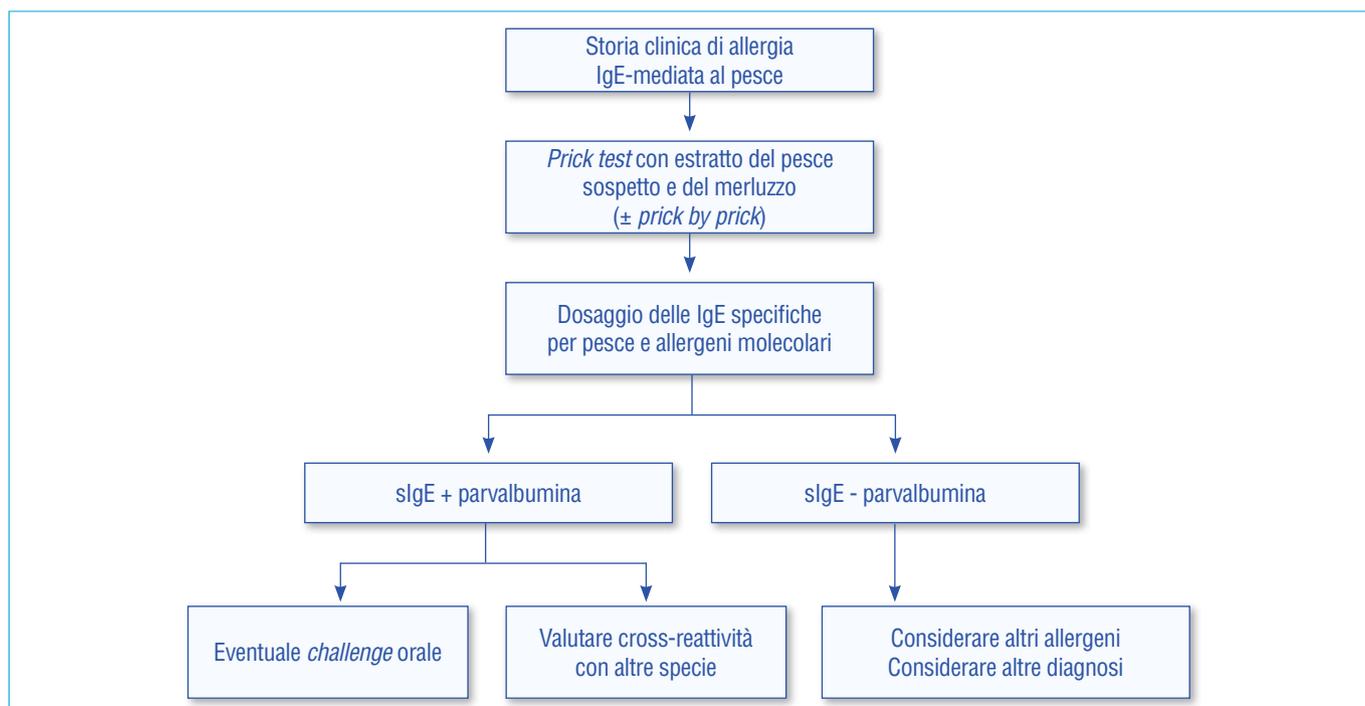


Figura 2. Flow-chart diagnostica dell'allergia IgE-mediata al pesce in età pediatrica. I test diagnostici di conferma generalmente iniziano con l'esecuzione di test cutanei e delle sIgE sieriche per estratto commerciale per il pesce sospetto e per il merluzzo come test di screening. A completamento la diagnostica molecolare suggerisce una maggiore o minore rilevanza clinica dell'allergia e aiuta a discriminare i *cluster* clinici di allergia al pesce. Il gold standard diagnostico, tuttavia, rimane il *challenge* orale con il pesce sospetto o con altri pesci per valutare eventuali cross-reattività. *Diagnostic work-up of IgE-mediated fish allergy in children. Confirmatory diagnostic testing usually begins with skin prick tests and serum sIgE detection for commercial extracts of the suspect fish and cod as a screening test. Molecular allergology suggests the clinical relevance and helps to discriminate the clinical clusters of fish allergy. The gold standard diagnostic test, however, is the oral challenge with the suspect fish or with other fishes in order to evaluate possible cross-reactions.*

stato segnalato come marker utile per definire una prognosi sfavorevole alla risoluzione dell'allergia al pesce⁵¹. I metodi diagnostici *in vitro* includono la quantificazione delle IgE specifiche per circa 30 estratti di differenti specie ittiche, così come per le molecole allergeniche. Quest'ultimo test (diagnostica molecolare) è disponibile con metodica singleplex per le singole molecole o in associazione a un pannello standard di allergeni inalanti e trofoallergeni con metodica multiplex. Tuttavia, il numero degli allergeni disponibili in singleplex (ImmunoCAP) è limitato a rGad c 1 and rCyp c 1 (allergeni maggiori del merluzzo e della carpa) e quindi non è di grande aiuto se il paziente è allergico ad altre specie di pesci. Allo stesso modo, nella piattaforma multiplex ISAC è disponibile solo rGad c 1. Contrariamente, nella nuova piattaforma multiplex ALEX² (*MacroArray Diagnostics*) è possibile quantificare le IgE specifiche per diverse specie ittiche oltre che vari allergeni dei pesci (merluzzo, aringa,

sgombro, carpa, salmone, pesce spada, razza, tonno). La diagnostica molecolare, di sicuro, permette di distinguere i pazienti con monosensibilizzazione a una specie ittica rispetto a coloro con "allergia multipla al pesce", pertanto va indicata dallo specialista e riservata ai pazienti altamente sensibilizzati.

Il test di attivazione per i basofili (BAT) rappresenta un nuovo strumento diagnostico nelle allergie alimentari che si pone come *biomarker* di previsione della reattività clinica, della gravità della reazione, con l'obiettivo di ridurre la necessità di *challenge* orale⁵⁵. Il BAT utilizza la citometria a flusso per determinare l'espressione di marcatori di attivazione (es. CD 63, SD203c) sulla superficie dei basofili in seguito al legame del recettore IgE ad alta affinità (FcεRI) con gli anticorpi IgE, che derivano dalla stimolazione con allergeni o anti-IgE⁵⁶. In uno studio condotto su 67 pazienti adolescenti e adulti è stata valutata la significatività dei test diagnostici (*prick test*,

sIgE, IgG4 e BAT) in base al *challenge* in doppio cieco contro placebo come gold standard diagnostico, valutando la gravità delle reazioni allergiche nei confronti di vari alimenti (arachidi, nocciole, pesce, gamberetti e sesamo)⁵⁷. I risultati hanno rivelato che il BAT potrebbe discriminare i pazienti allergici dai non allergici, correlando positivamente con la gravità al *challenge*. Un altro studio recente condotto su 51 bambini giapponesi con allergia al pesce sottoposti a BAT utilizzando estratti di pesce di 15 specie ittiche diverse⁵⁸ ha mostrato buoni risultati per le cinque specie ittiche più consumate (salmone, sgombrò, tonno, orata e ricciola). Sebbene ci siano risultati promettenti per quanto riguarda il suo valore nella previsione della reattività clinica e della gravità delle reazioni allergiche, il BAT è comunemente utilizzato a scopo di ricerca, molto probabilmente a causa di difficoltà tecniche e costi elevati. Sarebbero necessari ulteriori studi per confermare tali conclusioni incoraggianti.

Infine, la diagnosi di FPIES si basa sulla storia clinica e, se necessario, sul *challenge* orale. Spesso i pazienti risultano negativi a *prick test* e IgE specifiche per l'alimento, ma nel 3-30% dei casi è possibile presentare le IgE specifiche (forma di FPIES atipica). L'età di esordio della FPIES è di solito influenzata dal *timing* del divezzamento e nello specifico dal momento in cui le proteine dell'alimento in oggetto vengono introdotte nella dieta. Alla luce del rischio di FPIES multipla, gli alimenti della stessa categoria vengono di solito proibiti. Uno studio spagnolo ha proposto di testare pesci alternativi per evitare diete troppo restrittive, mostrando il pesce spada e il tonno in scatola come gli alimenti più tollerati (come osservato nelle forme IgE-mediate)⁵⁹.

Due domande importanti dovrebbero essere affrontate se il sospetto iniziale di allergia ai pesci è confermato dalla procedura del *challenge* orale. In primo luogo, quanto è elevata la sensibilizzazione del paziente al pesce? Questo può essere normalmente dedotto dalla procedura e il paziente deve essere informato per assumere eventuali precauzioni dietetiche in base alla sua soglia individuale. Il *challenge* è sconsigliato in caso di sospetta reazione grave. L'iter diagnostico deve prevedere la valutazione di una presunta allergia ad *Anisakis simplex*, soprattutto se i risultati dei test di allergia ai pesci sono inequivocabili^{53,54}. È importante tenere a mente che il test IgE con estratti di *Anisakis* può produrre risultati falsi positivi dovuti alla cross-reattività molecolare con allergeni di molluschi o insetti.

Allergeni dei pesci e cross-reattività

La ricerca attuale nel database WHO/IUIS rivela 40 allergeni di pesci, mentre il database Allergen Online

(www.allergenonline.org, versione 21) comprende 83 voci a sequenza nota (Tab. III). Di questi, rispettivamente, 16 e 40 appartengono alla famiglia delle parvalbumine. Ulteriori allergeni sono enolasi (n = 5), aldolasi (n = 4), tropomiosine (n = 3), vitellogenina di uova di salmone (n = 1) e altri (n = 11). Il principale allergene dominante nel muscolo di pesce è indubbiamente la parvalbumina, di cui il primo identificato è stato Gad c 1, allergene del merluzzo⁴. Successivamente, sono stati eseguiti studi con proteine omologhe, quali Gad m 1 derivante dal merluzzo atlantico, Cyp c 1 della carpa comune e Sal s 1 del salmone atlantico. Le parvalbumine sono piccole proteine muscolari (10-12 kDa) di notevole stabilità agli effetti fisico-chimici di trasformazione dei prodotti alimentari. Durante la preparazione e la cottura del pesce, questi allergeni possono aerosolizzare ed essere inalati, determinando sintomi respiratori^{11,60,61}. A causa di specifiche caratteristiche nella loro struttura proteica, questi allergeni sono in grado di legare il calcio con struttura ad *EF-hand domain*⁵⁷. I livelli di parvalbumina variano considerevolmente nelle diverse specie di pesci⁴, tanto che carpe e aringhe ne contengono una quantità circa 100 volte superiore di sgombrò e tonno. La maggior parte dei pazienti allergici al pesce presenta IgE specifiche verso questi allergeni. Gli epitopi della parvalbumina sono altamente conservati e possono spiegare la cross-reattività IgE e clinica tra le varie specie di pesci. Le parvalbumine si differenziano in due sottotipi molecolari: parvalbumine della linea alfa e beta. Comunemente gli allergeni dei pesci sono le beta-parvalbumine. Invece le alfa-parvalbumine, come le parvalbumine che si trovano nel raggio e nello squalo, sembrano avere una reattività crociata minore con i beta-omologhi. Le parvalbumine sono state definite come il "panallergene" dei pesci. I tassi di sensibilizzazione per le beta-parvalbumine si basano su studi di caratterizzazione degli allergeni, che concludono per il 90-95% di sensibilizzazione IgE verso queste proteine muscolari. È stato dimostrato che la prevalenza della sensibilizzazione IgE alla parvalbumina fosse inferiore a quanto ipotizzato per lungo tempo. Il tasso di sensibilizzazione a questo importante allergene potrebbe piuttosto variare tra il 70 e il 95%, a seconda della coorte di studio. Inoltre, sono stati identificati altri allergeni di pesce, quali 50 kDa-enolasi e 40 kDa-aldolasi derivanti da merluzzo, salmone, tonno e più recentemente Cyp c 2 da carpa e Pan h 2 e Pan h 3 da pesce gatto^{62,63}. Questi enzimi glicolitici sono altamente espressi nel muscolo di pesce. La loro potenza come allergeni alimentari deve ancora essere definita in quanto sono meno stabili delle parvalbumine. Tuttavia, un certo numero di soggetti allergici al pesce sembra avere IgE contro questi allergeni. Si ve-

Tabella III. Allergeni molecolari dei pesci ossei riconosciuti dal database per la nomenclatura degli allergeni WHO/IUIS (World Health Organization/International Union of Immunological Societies). Molecular bony fish allergens recognized by the allergen nomenclature database WHO/IUIS (World Health Organization/International Union of Immunological Societies).

Ordine	Specie	Allergene molecolare	Nome biochimico	Prevalenza (%)	Peso molecolare (kDa)
Clupeiformes	Aringa (<i>Clupea harengus</i>)	Clu h 1	Parvalbumina	45	12
	Sardina (<i>Sardinops sagax</i>)	Sar sa 1	Parvalbumina	80	12
Cyprinoformes	Carpa (<i>Cyprinus carpio</i>)	Cyp c 1 Cyp c 2	Parvalbumina Enolasi	100 17	12 47
	Carpa erbivora (<i>Ctenopharyngodon idella</i>)	Cten i 1	Parvalbumina	94	9
Gadiformes	Merluzzo (<i>Gadus callarias</i>)	Gad c 1	Parvalbumina	100	12
	Merluzzo nordico (<i>Gadus morhua</i>)	Gad m 1	Parvalbumina	100	12
		Gad m 2 Gad m 3	Enolasi Aldolasi	56 37	50 40
Perciformes	Tonno (<i>Thunnus albacares</i>)	Thu a 1	Parvalbumina	95	11
		Thu a 2	Enolasi	19	50
		Thu a 3	Aldolasi	13	40
	Barramundi (<i>Lates calcarifer</i>)	Lat c 1	Parvalbumina	77-83	11,5
		Lat c 6	Collagene	22	130-140
	Tilapia (<i>Oreochromis mossambicus</i>)	Ore m 4	Tropomiosina	100	33
Sgombro indopacifico (<i>Rastrelliger kanagurta</i>)	Ras k 1	Parvalbumina	83	11.3	
Sgombro (<i>Scomber scombrus</i>)	Sco s 1	Parvalbumina	95	12	
Pesce spada (<i>Xiphias gladius</i>)	Xip g 1	Parvalbumina	71	11,5	
Pleuronectiformes	Rombo giallo (<i>Lepidorhombus whiffiagonis</i>)	Lep w 1	Parvalbumina	100	11,5
Salmoniformes	Salmone keta (<i>Oncorhynchus keta</i>)	Onc k 5	Vitellogenina	nd	18
	Trota iridea (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Onc m 1	Parvalbumina	95	12
	Salmone (<i>Salmo salar</i>)	Sal s 1	Parvalbumina	49-64	12
		Sal s 2	Enolasi	24-34	50
		Sal s 3	Aldolasi	16-26	40
		Sal s 4	Tropomiosina	13	37
		Sal s 6	Collagene	22	130, 140
		Sal s 7	Creatin chinasi	14	43
		Sal s 8	Triosi-P isomerasi	34	25
Sal s 9	Nd	nd	nd		
Siluriformes	Pangasio (<i>Pangasianodon hypophthalmus</i>)	Pan h 1	Parvalbumina	42	11
		Pan h 2	Enolasi	21	50
		Pan h 3	Aldolasi	21	40
		Pan h 4	Tropomiosina	6-32	35
		Pan h 7	Creatin chinasi	10	43
		Pan h 8	Triosi-P isomerasi	19	21
		Pan h 9	Piruvato chinasi	6	65
		Pan h 10	Lattato DH	13	34
		Pan h 11	Glucosio-6-P DH	8	60
		Pan h 13	Gliceraldeide-3-P DH	6	36

Le prevalenze sono estratte dal riferimento: www.allergen.org/literature. DH: deidrogenasi; P: fosfato; nd: non determinato.

rifica una reattività crociata *in vitro* tra omologhi di merluzzo, salmone e tonno. Al di là della parvalbumina, una risposta immunitaria policlonale a più allergeni del pesce sono correlati alla reattività clinica, come dimostrato per l'allergia al merluzzo, al salmone e al pesce gatto⁵². Un singolo studio ha dimostrato che i pazienti allergici al pesce con IgE specifiche per la parvalbumina del merluzzo possono essere co-sensibilizzati a enolasi (81%) e aldolasi (58%)⁶². La rilevanza clinica di questa co-sensibilizzazione non è ancora chiarita. Comunque, alcuni pazienti parvalbumina-negativi sembrano sviluppare anticorpi IgE contro l'enolasi del pesce (47%) e l'aldolasi (41%), che sono piuttosto legati ad allergia specie-specifica ai pesci⁶³. È importante notare che ci sono ancora dati limitati in grado di delineare quanti pazienti possano essere classificati in ogni *cluster* clinico proposto. Inoltre, bisogna tenere in considerazione che potrebbe essere rilevante un gradiente geografico e/o temporale per una prevalenza dei dati raccolti.

Altri allergeni rilevanti del muscolo di pesce sono ad esempio tropomiosine, creatina-chinasi e triosofosfato isomerasi (descritta nel salmone e pesce gatto), piruvato chinasi, lattato deidrogenasi, glucosio-6-fosfato deidrogenasi, gliceraldeide-3-deidrogenasi (scoperta nel pesce gatto)⁶⁵. Si attendono ulteriori studi che possano confermare il valore clinico di quegli allergeni compresi in un pannello diagnostico.

La gelatina di pesce è un prodotto eterogeneo che si ottiene con l'estrazione dell'acido acidico dal collagene seguita da idrolisi chimica. Il collagene è composto da tre singole catene polipeptidiche corrispondenti a due subunità alfa (α_1 , α_2 ; ognuno 110 kDa) e una subunità beta (210 kDa). Queste catene formano uno stretto destrorso che si avvolge fino a formare una tripla elica a forma di bastoncino. Secondo il peso molecolare delle componenti, la gelatina è disponibile a diversi gradi di idrolisi. L'anafilassi da allergia a gelatina di pesce è stata documentata in alcuni casi clinici⁶⁶. La gelatina di pesce si differenzia notevolmente per la sua composizione aminoacidica dall'omologa derivante dai mammiferi. È quindi verosimile che non vi sia cross-reattività tra questi prodotti. Più recentemente, la potenza allergenica del collagene di pesce è stata confermata in diverse specie di pesci, quali salmone, barramundo e pesce gatto, a conferma dei report precedenti^{10,65}. È importante essere consapevoli del fatto che la gelatina di pesce e il collagene possano essere utilizzati come additivi o coadiuvanti tecnologici in farmaci, vaccini e prodotti alimentari normalmente ritenuti privi di pesce, e possono quindi essere ritenuti come un allergene nascosto.

Gli allergeni delle uova di pesce, note come caviale, sono diverse da quelle della carne e della pelle del pe-

sce. I pazienti con allergia al caviale spesso tollerano la carne del pesce e viceversa. Le vitellogenine sono glicolipoproteine ad alto peso molecolare (> 150 kDa) appartenenti alla famiglia delle proteine di trasporto lipidico (LTP). Gli studi sugli allergeni delle uova di salmonidi hanno portato all'identificazione di un frammento di vitellogenina di 35 kDa costituito da due subunità parzialmente identiche (18 e 16 kDa) denominato Onc k 5¹. La reattività crociata è stata testata per gli allergeni delle uova di diverse specie di pesci attraverso le IgE e i test cutanei. Tuttavia, non è stata trovata alcuna reattività crociata con omologhi del tuorlo di pollo.

Diagnosi differenziale

L'ingestione di pesce può determinare reazioni avverse che possono simulare un'allergia ma non sono innescate mediante un meccanismo immunologico. Di seguito le principali reazioni avverse non immunologiche.

Anisakiasi

Infestazione da parte del parassita della specie *Anisakis* (Nematode), con manifestazioni cliniche principalmente a carico del tratto gastrointestinale. Richiede l'ingestione di parassiti vivi. Pertanto, è contratto solo dopo aver consumato pesce crudo, poco cotto o in salamoia⁶⁶.

Reazione allergica ad *Anisakis*

Reazione IgE-mediata ad *Anisakis*, dovuta alla sensibilizzazione delle proteine del nematode, che infesta varie specie di pesci. La presentazione clinica è indistinguibile dall'allergia al pesce, ma le IgE non sono dirette contro i pesci ma contro le proteine del parassita. Vengono identificati *prick test* e IgE sieriche specifiche per *Anisakis*⁶⁷.

Avvelenamento da sgombroidi

È la causa più comune di tossicosi da prodotti ittici in tutto il mondo. È dovuto all'ingestione di pesci mal conservati (più frequentemente pesce a carne rossa come *Scombroidae* e *Scomberesocidae*, tra cui sgombro, palamita, tonno bianco e tonnetto), in cui l'eccessiva crescita batterica consente la conversione dell'istidina in istamina. Le manifestazioni cliniche imitano le reazioni allergiche per rapidità, insorgenza (circa 30 minuti dopo l'ingestione) e obiettività (ad es. orticaria, sindrome allergica orale, nausea e vomito e, in rari casi, anafilassi). I pazienti, che spesso non hanno una storia di allergia al pesce, riportano spesso sensazione di formicolio orale ed eritema che si diffonde al volto e al tronco dall'alto verso il basso, nonché sapore metallico al momen-

to dell'ingestione del pesce responsabile. Di solito, gli stessi segni e sintomi sono segnalati dagli altri commensali che hanno consumato lo stesso cibo ^{68,69}.

Avvelenamento da alghe tossiche

I pesci possono consumare diverse alghe tossiche assorbite dal filtro del cibo di cui si nutrono (ad es. cozze e vongole). Successivamente, l'ingestione da parte dell'uomo di pesce contaminato innesca questo tipo di avvelenamento. Le manifestazioni cliniche sono svariate e dipendono dalla tossina coinvolta: ad esempio l'avvelenamento da Ciguatera, a causa della ciguatossina che si trova più comunemente nei pesci delle zone tropicali (cernie, anguille, sgombri), può presentarsi con manifestazioni cutanee (orticaria), gastrointestinali (nausea, vomito), neurologiche (visione offuscata, parestesia, atassia, convulsioni) e cardiovascolari (bradicardia/tachicardia, ipotensione/ipertensione, blocco di conduzione) ^{70,71}.

Contaminazione batterica/virale

Mangiare pesce allevato o raccolto da acque contaminate (ad es. da virus dell'epatite A, *Shigella spp*, *Salmonella spp*) può scatenare principalmente manifestazioni cliniche gastrointestinali che si presentano diverse ore dopo l'ingestione, spesso accompagnate da febbre ³.

Intolleranza ai frutti di mare

Per le ammine biogene vasoattive presenti nel pesce (istamina e tiramina), soprattutto se si tratta di pesce in scatola o in salamoia, o all'autolisi del pesce. Di solito si presenta con cefalea ⁷²⁻⁷⁴.

Gestione clinica

Il trattamento dell'allergia al pesce è diretto all'evitamento del pesce ritenuto imputabile di reazione allergica e di tutte le altre specie di pesce, oltre al rapido riconoscimento e trattamento delle reazioni allergiche acute, comprese le reazioni allergiche successive a inalazione di vapore di cottura per le forme IgE-mediate ¹⁵. Esistono due motivazioni per tale condotta terapeutica: in primo luogo, la possibile cross-reattività tra le varie parvalbumine nelle forme IgE-mediate; in secondo luogo, la difficoltà di distinzione di alcuni pesci tra loro al momento dell'assunzione. Inoltre, essendo la parvalbumina una proteina termostabile, è da evitare sia l'assunzione del pesce crudo che del pesce cotto ¹⁵. Significativa è la problematica delle cross-reazioni per le allergie IgE-mediate: esse sussistono non soltanto tra

diverse specie di pesce, ma in rari casi anche con crostacei, pollo e carne di coccodrillo ¹⁵. Allo stesso tempo, è stato dimostrato che sia il paziente affetto da allergia IgE-mediata al pesce che quello affetto da allergia non IgE-mediata può tollerare alcune specie di pesce, che possono essere reintrodotti nella dieta di un bambino allergico a una specifica tipologia di pesce, verificandone la tolleranza mediante test di provocazione orale in ambiente ospedaliero ⁷⁵. Da non sottovalutare la problematica che, in età pediatrica, è comune la diagnosi di allergia al pesce prima del compimento dei 2 anni di vita, spesso in coincidenza con la prima assunzione di una specie ittica nella dieta. In tali casi, è necessaria la rigorosa esclusione del pesce dalla dieta a domicilio e successivamente seguire uno specifico iter diagnostico, finalizzato alla reintroduzione progressiva nella dieta di alcune specie ittiche, a partire da quelle con maggiore possibilità di tolleranza alimentare. A ogni modo, fino al momento in cui non si attesta la tolleranza a una determinata specie ittica, la sua assunzione deve essere vietata nella dieta.

In realtà va sottolineato che la positività delle IgE specifiche per le parvalbumine non sempre riesce a discriminare i pazienti con allergia alla singola specie ittica da quelli con allergia multipla al pesce, in quanto spesso sono cross-reattive tra omologhe, non implicando necessariamente una reattività clinica. Una eccezione è stata riportata per il sottogruppo di pazienti con monosensibilizzazione ai salmonidi (*Salmoniformes*), in quanto è presente un epitopo specie-specifico della parvalbumina di salmone/trota (Sal s 1 +, Onc m 1 +, Cyp c 1 -, Gad m 1 -, Thu a 1 -) ⁴⁴. Inoltre, è stato recentemente descritto che i pesci cartilaginei possono essere tollerati da pazienti sensibilizzati ai pesci ossei a causa di una bassa cross-reattività tra le parvalbumine che sono solo scarsamente correlate ⁷⁶.

Nell'ambito delle forme IgE-mediate, la scelta della prima specie ittica da reintrodurre nell'alimentazione del bambino affetto da allergia multipla al pesce ricade su tonno e pesce spada ⁷⁷. In particolare, esse sono le specie di pesce costituite principalmente da muscolo rosso, contenendo conseguenzialmente una minore quantità di parvalbumina, contenuta invece nel muscolo bianco del pesce ⁷⁷. Peraltro, il tonno condivide tale caratteristica con il pesce spada, che tuttavia non essendo sottoposto a processazione e inscatolamento, non subisce un cambiamento conformazionale nella parvalbumina stessa, che la rende meno allergenica ⁷⁸. Per tale ragione, il tonno in scatola potrebbe essere considerato una prima particolare specie ittica da testare nella reintroduzione del pesce nella dieta del bambino affetto da allergia, anche se tale evenienza è stata al momen-

to riscontrata solo nell'allergia IgE-mediata ⁷⁹. L'inserimento di alcune specie ittiche nella dieta del bambino affetto da allergia assumerebbe un ruolo importante sia a livello nutrizionale, assicurando l'introduzione di tutti i nutrienti propri del pesce nella dieta del bambino, tra cui annoverare soprattutto gli omega-3, che dal punto di vista della qualità di vita del bambino e dei suoi genitori, evitando una condotta dietetica assolutamente restrittiva per il pesce. Infine, ancora embrionale è l'ambito di ricerca scientifica diretto verso la definizione di una immunoterapia orale per il pesce, come accade in alcuni centri specializzati per latte, uovo e arachide.

Considerazioni nutrizionali

Come per il resto delle allergie alimentari, è fondamentale che la dieta di esclusione da tutte le specie di pesce sia accompagnata dall'assunzione di alimenti con un profilo nutrizionale adeguato, con la finalità che il paziente conduca a una dieta sana ed equilibrata ⁸⁰. Riguardo al pesce, è noto che esso abbia un importante valore nutrizionale: è infatti ricco di vitamine del gruppo B, D e A, iodio e di acidi grassi omega-3. Mentre i primi macronutrienti sono rinvenibili nella dieta a partire da altri alimenti animali e vegetali e lo iodio è ormai addizionato comunemente al sale da cucina, gli acidi grassi omega-3 sono presenti in pochi altri alimenti non ittici, come gli oli di semi vegetali (soprattutto semi di lino) e le noci ⁸⁰. Con la dicitura "acidi grassi omega-3" si intende un vasto gruppo di acidi grassi essenziali a catena lunga e acidi grassi polinsaturi a catena molto lunga. Sono assunti tramite la dieta e non sintetizzati endogenamente. Essi sono incorporati nelle membrane cellulari e svolgono un ruolo chiave nella regolazione dei processi infiammatori. Nello specifico, sarebbero coinvolti nella crescita e nello sviluppo cognitivo sia in epoca pre- che post-natale. In letteratura non esistono metanalisi al riguardo, ma molti autori consigliano la supplementazione di omega-3 in bambini affetti da allergia al pesce ⁸⁰. Tale raccomandazione prende origine da studi osservazionali presenti in letteratura in cui è riportato che soggetti affetti da disturbi dello spettro autistico, ADHD, psicosi in età pediatrica presentino un deficit plasmatico di acidi grassi omega-3. A livello fisiopatologico, tale osservazione appare corroborata dall'evidenza che gli acidi grassi omega-3, insieme agli acidi grassi omega-6 e all'acido arachidonico, esercitano diverse funzioni nel processo di neurogenesi, neurotrasmissione e protezione contro lo stress ossidativo. Una review condotta da Agostoni et al. ha approfondito gli effetti di una supplementazione di acidi grassi omega-3 in tali patologie, dimostrando la presenza di deboli evidenze in merito a un ruolo benefi-

co degli stessi come terapia di supporto nei tre disturbi neuropsichiatrici sopra descritti ⁸¹. Riguardo alla supplementazione di omega-3 in soggetti sani, le evidenze sono invece contrastanti. Una *review* condotta dall'"Agency for healthcare research and quality" ha dimostrato come la supplementazione di integratori di omega-3, omega-6 e acido arachidonico in donne in gravidanza o in allattamento o l'utilizzo di un latte formulato arricchito con tali micronutrienti non arrechi un beneficio significativo sia durante la gravidanza che nell'infanzia. Nello specifico, non sono stati rinvenuti effetti significativi di tale integrazione in merito a ipertensione gestazionale, depressione peri-partum, crescita postnatale, spettro autistico, ADHD, disturbi dell'apprendimento, patologie dell'acuità visiva, sviluppo cognitivo e prevenzione di patologie allergiche e asma ⁸². Al contrario, una metanalisi di Papamichael et al. dimostra che l'introduzione del pesce nelle prime fasi di vita (6-9 mesi) e il consumo regolare di pesce (almeno una volta alla settimana) riduce la successiva incidenza di episodi acuti di *wheezing* nei bambini fino a 4-5 anni ⁸³. Non sono invece presenti al momento studi che approfondiscano l'outcome a lungo termine di bambini affetti da allergia IgE-mediata al pesce, in assenza di un adeguato piano nutrizionale di sostituzione degli omega-3, che essi sono impossibilitati ad assumere tramite la dieta.

A ogni modo, nei pazienti con allergia al pesce, una supplementazione di acidi grassi omega-3, se non adeguatamente inclusa nella dieta tramite consumo di olio di semi di lino o noci, sarebbe possibile mediante l'assunzione di integratori. Tali integratori, nonostante la maggior parte delle aziende produttrici segnali sull'etichetta la probabilità di sviluppare reazioni avverse per pazienti allergici al pesce, risulterebbero sicuri da assumere ⁸⁴. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per confermare queste valutazioni.

Prognosi e storia naturale

La prognosi dell'allergia al pesce è variabile in funzione del tipo di reazione allergica (IgE e non IgE-mediata). I dati relativi alla storia naturale dell'allergia IgE-mediata al pesce sono scarsi; tuttavia, la maggioranza delle evidenze indicano una reattività clinica a lungo termine ⁸⁵. Evidenze pregresse avevano documentato che circa l'80% dei soggetti avesse un quadro di allergia persistente al pesce a distanza di 10 anni dalla diagnosi, mentre una *survey* telefonica condotta negli USA aveva rilevato una percentuale di risoluzione dell'allergia alimentare al pesce del 3,5% ^{5,22}. Uno studio recente, condotto su 58 bambini, ha dimostrato, invece, che una proporzione considerevole di bambini con allergia al

pesce sia in grado di acquisire la tolleranza, frequentemente durante l'adolescenza, contrariamente alla tesi secondo la quale l'allergia al pesce persista sino all'età adulta⁴⁹. L'età di esordio dell'allergia al pesce varia tra 0,5 e 5 anni e il 62% dei bambini ha presentato la prima reazione avversa in occasione della prima assunzione del pesce nella dieta, fenomeno da correlare a un *recall bias* oppure a una sensibilizzazione per via cutanea, tenuto conto che il 97% dei soggetti aveva una anamnesi di dermatite atopica. Il 48% dei soggetti ha presentato reazione avversa a una sola tipologia di pesce (generalmente il merluzzo)⁴⁹. La percentuale di tolleranza aumenta con l'età dei bambini, partendo dal 3,4% nei bambini di età compresa tra 4 e 5 anni, all'11,8% dei soggetti in età scolare, fino al 45,6% negli adolescenti. Tra i fattori predittivi per la risoluzione dell'allergia al pesce, vi sono: sIgE merluzzo pre-*challenge* < 4,87 kU/L, bassi valori relativi di Gad c 1 ricombinante, diametro dello SPT alla sardina < 6,5 mm, diametro dello SPT al pesce mix < 5 mm. Lo sviluppo della tolleranza orale al pesce riguarda prevalentemente i soggetti con reazioni meno severe ed è associata a valori più bassi (o in riduzione) delle IgE specifiche⁴⁹. Nello studio sono stati eseguiti complessivamente 188 *challenge* al pesce, di cui 67 al tonno, 46 al pesce spada, 14 al merluzzo in doppio cieco contro placebo e 38 al merluzzo con *challenge* in aperto. Complessivamente il 22% dei bambini ha sviluppato tolleranza al merluzzo durante il periodo di follow-up⁴⁹. Risultati analoghi provengono da un altro studio retrospettivo in cui l'età media di comparsa dei sintomi è di 24,2 mesi e il 74% dei soggetti ha acquisito la tolleranza ad almeno un tipo di pesce (più frequentemente il tonno 63%, seguito dal merluzzo 25% e salmone 25%) a una età media di 10,5 anni⁸⁷. Nei soggetti che hanno acquisito la tolleranza ad almeno una tipologia di pesce, il valore medio di rGad c 1 è significativamente inferiore (5,1 kUA/L) rispetto al valore iniziale (16,8 kUA/L), così come il valore medio delle sIgE per tutte le specie di pesce testate (a eccezione del tonno probabilmente a causa del ridotto contenuto di parvalbumina) e il diametro medio dello SPT per il nasello (9,42 mm vs 3,79 mm) e il salmone (7,8 mm vs 2,8 mm). La riduzione del diametro degli SPT per le altre tipologie di pesce non ha raggiunto valori statisticamente significativi probabilmente a causa della esiguità dei pazienti inclusi nello studio. Questi dati dimostrano che la valutazione delle sIgE per la parvalbumina e gli SPT siano fattori predittivi rilevanti nel follow-up del soggetto con allergia alimentare al pesce, poiché supportano il clinico nel *timing* del *challenge* orale per verificare l'acquisizione della tolleranza e introdurre nuove specie di pesce nella dieta del bambino⁸⁶. Un altro studio

recente condotto su 25 bambini con allergia alimentare IgE-mediata al pesce, ha documentato che il 96% dei soggetti sia in grado di tollerare il tonno in scatola⁸⁰. Il consumo di pesce in scatola si associa a una riduzione del diametro degli SPT nella maggior parte dei pazienti e potrebbe favorire lo sviluppo di tolleranza orale al pesce⁸⁷. Tra le forme non IgE-mediate, è importante considerare la FPIES acuta poiché il pesce ne costituisce il principale *trigger* tra gli alimenti solidi in alcune aree geografiche (Italia, Spagna e Grecia) e anche la prognosi differisce rispetto alle FPIES causate da altri alimenti^{42-44,48,88}. Uno studio condotto in Spagna su 17 bambini con FPIES ha documentato che il pesce sia l'alimento coinvolto nell'80% dei casi e il nasello quello più comunemente responsabile, mentre il 41% presenta una FPIES da specie multiple di pesce. La tolleranza è stata documentata solo in 5 soggetti all'età media di circa 4 anni (mentre per gli altri alimenti solidi considerati tra cui banana, pesca, riso, mais, avena l'età media era di 3 anni). La tolleranza a specie diverse di pesce rispetto a quello causale dell'enterocolite è stata documentata in 8/13 soggetti⁸⁸. Analogamente lo studio retrospettivo di Miceli Sopo et al., condotto su 66 bambini italiani con FPIES, ha dimostrato che il pesce costituisca il secondo alimento causale della FPIES, preceduto solo dal latte vaccino e che l'età media dello sviluppo di tolleranza orale al pesce sia di 4,4 anni. Anche in questo studio 3/8 bambini con FPIES da una o più varietà di pesce ha tollerato altre tipologie di pesce⁴⁴. Inoltre, l'opportunità di saggiare la tolleranza a specie di pesce diverse da quello responsabile di reazione avversa è importante non solo per evitare eccessive restrizioni nutrizionali ma anche perché tale assunzione potrebbe favorire lo sviluppo della tolleranza orale⁸⁹. Gonzalez-Delgado et al. hanno riportato una casistica di 16 bambini con enterocolite da pesce. In questo studio tutti i soggetti hanno presentato sintomi dopo l'ingestione di almeno due differenti specie di pesce e nella maggioranza dei casi dopo l'introduzione di 3 tipi di pesce (nasello, merlano e sogliola erano quelli più comunemente coinvolti, generalmente i primi a esser introdotti nella dieta del bambino)⁴³. In questa coorte solo 3 soggetti hanno tollerato il pesce prima dei 5 anni di vita e almeno il 50% dei soggetti ha presentato sintomi persistenti dopo l'età di 6 anni. In alcuni casi è stata registrata la presenza di dolore addominale dopo 10 anni⁴³. Similmente, uno studio condotto in Grecia su una coorte di bambini con FPIES da pesce ha confermato che il 52% dei soggetti non avesse ancora raggiunto la tolleranza all'età di 6 anni⁴⁸. Pertanto, il *timing* suggerito per effettuare il *challenge* al pesce in caso di FPIES e al fine di valutare l'acquisizione della tolleranza orale all'alimento è ≥ 5 anni di età⁴².

Unmet needs e conclusioni

L'allergia al pesce è una problematica clinica rilevante in età pediatrica con una prevalenza mondiale riportata tra lo 0 e il 7%. Le reazioni sono nella maggior parte dei casi IgE-mediate e possono verificarsi dopo l'ingestione, il contatto cutaneo o l'inalazione dell'antigene. Sono stati inoltre riportati casi di allergia al pesce non IgE-mediate, come la FPIES. Clinicamente sono stati definiti 3 *cluster*: pazienti polisensibilizzati a tutti i tipi di pesce, pazienti monosensibilizzati reattivi a una specie, pazienti oligosensibilizzati che reagiscono ad alcuni pesci specifici. La parvalbumina rappresenta il principale allergene del pesce, essendo responsabile delle reazioni allergiche nella stragrande maggioranza dei pazienti. I *prick test* e le IgE specifiche sono i test più comunemente usati. Tuttavia, il *challenge* orale rimane il gold standard diagnostico per l'allergia al pesce in età pediatrica. La maggior parte dei pazienti con allergia al pesce può assumere alcune specie di pesce. È importante prevenire diete di eliminazione non necessarie alla luce dei numerosi benefici di tale alimento. Studi recenti hanno esaminato la diagnostica molecolare e il BAT come nuovi strumenti per la previsione della reattività clinica, riducendo la necessità di *challenge* orale. L'approfondimento delle conoscenze molecolari degli allergeni del pesce ha permesso di sviluppare parvalbumine ricombinanti ipoallergeniche con immunogenicità conservata, per lo sviluppo di un'immunoterapia specifica come desensibilizzazione al pesce. Questi nuovi approcci terapeutici promettenti sono in fase di studio con lo scopo di modulare la risposta immune nell'allergia al pesce.

Bibliografia

- 1 Klueber J, Schrama D, Rodrigues P, et al. Fish allergy management: from component-resolved diagnosis to unmet diagnostic needs. *Curr Treat Options Allergy* 2019;6:322-337. <https://doi.org/10.1007/s40521-019-00235-w>
- 2 Peixoto S, Monteiro T, Carvalho M, et al. Vertebrate tropomyosin as an allergen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28:51-53. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0206>
- 3 Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, et al. Seafood allergy: a comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol Immunol* 2018;100:28-57. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.04.008>
- 4 Kuehn A, Scheuermann T, Hilger C, et al. Important variations in parvalbumin content in common fish species: a factor possibly contributing to variable allergenicity. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:359-366. <https://doi.org/10.1159/000316346>
- 5 Tsabouri S, Triga M, Makris M, et al. Fish and shellfish allergy in children: review of a persistent food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:608-615. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2012.01275.x>
- 6 Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(Suppl 23):1-250. <https://doi.org/10.1111/pai.12563>
- 7 Hanaoka K, Takahagi S, Ishii K, et al. Type-I-hypersensitivity to 15 kDa, 28 kDa and 54 kDa proteins in vitellogenin specific to *Gadus chalcogrammus roe*. *Allergol Int* 2020;69:253-260. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.09.007>
- 8 Sakaguchi M, Toda M, Ebihara T, et al. IgE antibody to fish gelatin (type I collagen) in patients with fish allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:579-584. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.108499>
- 9 Caglayan-Sozmen S, Santoro A, Cipriani F, et al. Hazardous medications in children with egg, red meat, gelatin, fish, and cow's milk allergy. *Medicina (Kaunas)* 2019;55:501. <https://doi.org/10.3390/medicina55080501>
- 10 Kalic T, Kamath SD, Ruethers T, et al. Collagen-an important fish allergen for improved diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:3084-3092.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.063>
- 11 Mason HJ, Carder M, Money A, et al. Occupational Asthma and Its Causation in the UK Seafood Processing Industry. *Ann Work Expo Health* 2020;64:817-825. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxaa055>
- 12 Moonesinghe H, Mackenzie H, Venter C, et al. Prevalence of fish and shellfish allergy: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:264-272.e4. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.07.015>
- 13 Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, et al. Prevalence of food sensitisation and food allergy in children across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:2736-2746.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.020>
- 14 Lyons SA, Burney PGJ, Ballmer-Weber BK, et al. Food allergy in adults: substantial variation in prevalence and causative foods across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1920-1928.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.044>
- 15 Buyuktiryaki B, Masini M, Mori F, et al. IgE-Mediated fish allergy in children. *Medicina (Kaunas)* 2021;57:76. <https://doi.org/10.3390/medicina57010076>
- 16 Pyrhönen K, Näyhä S, Kaila M, et al. Occurrence of parent-reported food hypersensitivities and food allergies among children aged 1-4 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:328-338. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00792.x>
- 17 Kajosaari M. Food allergy in Finnish children aged 1 to 6 years. *Acta Paediatr Scand* 1982;71:815-819. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1982.tb09525.x>
- 18 Dalal I, Binson I, Reifen R, et al. Food allergy is a matter of geography after all: sesame as a major cause of severe IgE-mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel. *Allergy* 2002;57:362-365. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.1s3412.x>
- 19 Al-Hammadi S, Al-Maskari F, Bernsen R. Prevalence of food allergy among children in Al-Ain city, United Arab Emirates. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:336-342. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01275.x>

- org/10.1159/000250442
- 20 Eggesbø M, Halvorsen R, Tambs K, et al. Prevalence of parentally perceived adverse reactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:122-132. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.1999.00022.x>
 - 21 Pascual CY, Reche M, Fiandor A, et al. Fish allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:573-579. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00822.x>
 - 22 Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:159-165. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.04.018>
 - 23 Chiang WC, Kidon MI, Liew WK, et al. The changing face of food hypersensitivity in an Asian community. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1055-1061. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02752.x>
 - 24 Connett GJ, Gerez I, Cabrera-Morales EA, et al. A population-based study of fish allergy in the Philippines, Singapore and Thailand. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:384-390. <https://doi.org/10.1159/000338940>
 - 25 Laoaraya M, Trakultivakorn M. Prevalence of food allergy among preschool children in northern Thailand. *Pediatr Int* 2012;54:238-243. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03544.x>
 - 26 Le TTK, Nguyen DH, Vu ATL, et al. A cross-sectional, population-based study on the prevalence of food allergies among children in two different socio-economic regions of Vietnam. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:348-355. <https://doi.org/10.1111/pai.13022>
 - 27 Obeng BB, Amoah AS, Larbi IA, et al. Food allergy in Ghanaian schoolchildren: data on sensitization and reported food allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:63-73. <https://doi.org/10.1159/000318704>
 - 28 von Hertzen L, Mäkelä MJ, Petäys T, et al. Growing disparities in atopy between the Finns and the Russians: a comparison of 2 generations. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:151-157. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.07.028>
 - 29 Pereira B, Venter C, Grundy J, et al. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:884-892. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.05.047>
 - 30 Pénard-Morand C, Raherison C, Kopferschmitt C, et al. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *Allergy* 2005;60:1165-1171. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00860.x>
 - 31 Chen J, Hu Y, Allen KJ, et al. The prevalence of food allergy in infants in Chongqing, China. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:356-360. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01139.x>
 - 32 Crespo JF, Pascual C, Burks AW, et al. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:39-43. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1995.tb00256.x>
 - 33 Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:567-573. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00251.x>
 - 34 Venter C, Pereira B, Grundy J, et al. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:356-363. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00428.x>
 - 35 Orhan F, Karakas T, Cakir M, et al. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1027-1035. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03263.x>
 - 36 Kristinsdóttir H, Clausen M, Ragnarsdóttir HS, et al. Prevalence of food allergy in Icelandic infants during first year of life. *Laeknabladid* 2011;97:11-18. <https://doi.org/10.17992/lbl.2011.01.337>
 - 37 Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:992-1007. <https://doi.org/10.1111/all.12423>
 - 38 Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011;128:e9-e17. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0204>
 - 39 Pali-Schöll I, Untersmayr E, Klems M, et al. The Effect of Digestion and Digestibility on Allergenicity of Food. *Nutrients* 2018;10:1129. <https://doi.org/10.3390/nu10091129>
 - 40 Untersmayr E, Vestergaard H, Malling HJ, et al. Incomplete digestion of codfish represents a risk factor for anaphylaxis in patients with allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:711-717. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.10.039>
 - 41 Lopata AL, Zinn C, Potter PC. Characteristics of hypersensitivity reactions and identification of a unique 49 kd IgE-binding protein (Hal-m-1) in abalone (*Haliotis midae*). *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:642-648. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70168-4](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70168-4)
 - 42 Nowak-Wegrzyn A, Berin MC, Mehr S. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:24-35. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.020>
 - 43 González-Delgado P, Caparrós E, Moreno MV, et al. Clinical and immunological characteristics of a pediatric population with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) to fish. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:269-275. <https://doi.org/10.1111/pai.12529>
 - 44 Miceli Sopo S, Monaco S, Badina L, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish and/or shellfish in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:731-736. <https://doi.org/10.1111/pai.12461>
 - 45 Patton T, Chugh A, Padhye L, et al. Pediatric Celiac Disease and Eosinophilic Esophagitis: Outcome of Dietary Therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;69:e43-e48. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1995.tb00256.x>

- org/10.1097/MPG.0000000000002343
- 46 Vinit C, Dieme A, Courbage S, et al. Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch Pediatr* 2019;26:182-190. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.02.005>
 - 47 Sasaki A, Sugimoto M, Tokaji N, et al. Efficacy of an elimination diet in a patient with eosinophilic gastroenteritis: a pediatric case with multiple food allergies. *J Med Invest* 2019;66:201-204. <https://doi.org/10.2152/jmi.66.201>
 - 48 Xepapadaki P, Kitsioulis NA, Manousakis E, et al. Remission Patterns of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in a Greek Pediatric Population. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;180:113-119. <https://doi.org/10.1159/000500860>
 - 49 Xepapadaki P, Christopoulou G, Stavroulakis G, et al. Natural History of IgE-Mediated Fish Allergy in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:3147-3156.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.007>
 - 50 Radauer C, Bublin M, Wagner S, et al. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:847-52.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.01.025>
 - 51 Lee LA, Burks AW. Food allergies: prevalence, molecular characterization, and treatment/prevention strategies. *Annu Rev Nutr* 2006;26:539-565. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111211>
 - 52 Sampson HA, Ho DG. Relationship between food specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444-451. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70133-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70133-7)
 - 53 Sørensen M, Kuehn A, Mills ENC, et al. Crossreactivity in fish allergy: a double-blind, placebocontrolled food-challenge trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1170-1172. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.043>
 - 54 Aibinu IE, Smooker PM, Lopata AL. Anisakis Nematodes in Fish and Shellfish - from infection to allergies. *Int J Parasitol Parasites Wildl* 2019;9:384-393. <https://doi.org/10.1016/j.ijpaw.2019.04.007>
 - 55 Buyuktiryaki B, Santos AF. Food allergy severity predictions based on cellular in vitro tests. *Expert Rev Mol Diagn* 2020;20:679-692. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1782192>
 - 56 Hemmings O, Kwok M, McKendry R, et al. Basophil activation test: old and new applications in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18:77. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0831-5>
 - 57 Song Y, Wang J, Leung N, et al. Correlations between basophil activation, allergen-specific IgE with outcome and severity of oral food challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:319-326. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2015.01.006>
 - 58 Imakiire R, Fujisawa T, Nagao M, et al. Basophil Activation Test Based on CD203c Expression in the Diagnosis of Fish Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2020;12:641-652. <https://doi.org/10.4168/air.2020.12.4.641>
 - 59 Infante S, Marco-Martín G, Sánchez-Domínguez M, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by fish: Not necessarily a restricted diet. *Allergy* 2018;73:728-732. <https://doi.org/10.1111/all.13336>
 - 60 Dickel H, Kuehn A, Dickel B, et al. Assessment of the effects of a work-related allergy to seafood on the reduction of earning capacity in the context of BK No. 5101. *Allergol Select* 2021;5:33-44. <https://doi.org/10.5414/ALODB380E>
 - 61 Bonlokke JH, Bang B, Aasmoe L, et al. Exposures and Health Effects of Bioaerosols in Seafood Processing Workers – a Position Statement. *J Agromedicine* 2019;24:441-448. <https://doi.org/10.1080/1059924X.2019.1646685>
 - 62 Kuehn A, Hilger C, Lehnert-Weber C, et al. Identification of enolases and aldolases as important fish allergens in cod, salmon and tuna: component resolved diagnosis using parvalbumin and the new allergens. *Clin Exp Allergy* 2013;43:811-822. <https://doi.org/10.1111/cea.12117>
 - 63 Ruethers T, Taki AC, Karnaneedi S, et al. Expanding the allergen repertoire of salmon and catfish. *Allergy* 2021;76:1443-1453. <https://doi.org/10.1111/all.14574>
 - 64 Kuehn A, Hilger C, Hentges F. Anaphylaxis provoked by ingestion of marshmallows containing fish gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:708-709. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.012>
 - 65 Ueno R, Takaoka Y, Shimojo N, et al. A case of pediatric anaphylaxis caused by gummy tablets containing fish collagen. *Asia Pac Allergy* 2020;10:e35. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2020.10.e35>
 - 66 Baird FJ, Gasser RB, Jabbar A, et al. Foodborne anisakiasis and allergy. *Mol Cell Probes* 2014;28:167-174. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2014.02.003>
 - 67 Tripodi S, Pingitore G, Calvani M, et al. Anisakis Sensitivity in Italian Children: A Prospective Study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2017;27:142-143. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0139>
 - 68 Guergué-Díaz de Cerio O, Barrutia-Borque A, Gardeazabal-García J. Scombroid poisoning: a practical approach. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107:567-571. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.02.010>
 - 69 Feng C, Teuber S, Gershwin ME. Histamine (Scombroid) Fish Poisoning: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:64-69. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8467-x>
 - 70 Wjst M. Ciguatera: a multifaceted and puzzling disorder. *MMW Fortschr Med* 2016;158:76-78. <https://doi.org/10.1007/s15006-016-9108-x>
 - 71 Friedman MA, Fernandez M, Backer LC, et al. An Updated Review of Ciguatera Fish Poisoning: Clinical, Epidemiological, Environmental, and Public Health Management. *Mar Drugs* 2017;15:72. <https://doi.org/10.3390/md15030072>
 - 72 Biji KB, Ravishankar CN, Venkateswarlu R, et al. Biogenic amines in seafood: a review. *J Food Sci Technol*

- 2016;53:2210-2218. <https://doi.org/10.1007/s13197-016-2224-x>
- ⁷³ Visciano P, Schirone M, Paparella A. An Overview of Histamine and Other Biogenic Amines in Fish and Fish Products. *Foods* 2020;9:1795. <https://doi.org/10.3390/foods9121795>
- ⁷⁴ Sharp MF, Lopata AL. Fish allergy: in review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;46:258-271. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8363-1>
- ⁷⁵ Dello Iacono I, Limongelli MG, Parente C, et al. Allergia al pesce e cross-reazioni. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2010;(2):14-20.
- ⁷⁶ Kuehn A, Hutt-Kempf E, Hilger C, et al. Clinical monosensitivity to salmonid fish linked to specific IgE epitopes on salmon and trout beta-parvalbumins. *Allergy* 2011;66:299-301. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02463.x>
- ⁷⁷ Kalic T, Morel-Codreanu F, Radauer C, et al. Patients allergic to fish tolerate ray based on the low allergenicity of its parvalbumin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:500-508.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.11.011>
- ⁷⁸ Lim DL, Neo KH, Goh DL, et al. Missing parvalbumin: implications in diagnostic testing for tuna allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:874-875. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1117>
- ⁷⁹ Pecoraro L, Infante S, Fuentes-Aparicio V, et al. IgE-mediated fish allergy in pediatric age: Does canned tuna have a chance for tolerance? *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32:1114-1117. <https://doi.org/10.1111/pai.13481>
- ⁸⁰ Skypala IJ, McKenzie R. Nutritional Issues in Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;57:166-178. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8688-x>
- ⁸¹ Agostoni C, Nobile M, Ciappolino V, et al. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Developmental Psychopathology: A Systematic Review on Early Psychosis, Autism, and ADHD. *Int J Mol Sci* 2017;18:2608. <https://doi.org/10.3390/ijms18122608>
- ⁸² Newberry SJ, Chung M, Booth M, et al. Omega-3 Fatty Acids and Maternal and Child Health: An Updated Systematic Review. *Evid Rep Technol Assess* 2016;224:1-826. <https://doi.org/10.23970/AHRQEPERTA224>
- ⁸³ Papamichael MM, Shrestha SK, Itsiopoulos C, et al. The role of fish intake on asthma in children: A meta-analysis of observational studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:350-360. <https://doi.org/10.1111/pai.12889>
- ⁸⁴ Mark BJ, Beaty AD, Slavin RG. Are fish oil supplements safe in finned fish-allergic patients? *Allergy Asthma Proc* 2008;29:528-529. <https://doi.org/10.2500/aap.2008.29.3159>
- ⁸⁵ Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:196-203; quiz 204. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.11.024>
- ⁸⁶ Carvalho S, Marcelino J, Cabral Duarte MF, et al. Role of Recombinant Parvalbumin Gad c 1 in the Diagnosis and Prognosis of Fish Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30:340-345. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0437>
- ⁸⁷ Turner P, Ng I, Kemp A, et al. Seafood allergy in children: a descriptive study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:494-501. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2011.02.001>
- ⁸⁸ Vila L, García V, Rial MJ, et al. Fish is a major trigger of solid food protein-induced enterocolitis syndrome in Spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:621-623. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.03.006>
- ⁸⁹ Feketea G, Vassilopoulou E, Geropanta F, et al. Alternative Fish Species for Nutritional Management of Children with Fish-FPIES-A Clinical Approach. *Nutrients* 2021;14:19. <https://doi.org/10.3390/nu14010019>