

Alergia pokarmowa

Część II – Ryby

Food allergy

Part II – Fish

EDWARD RUDZKI

Katedra i Klinika Dermatologiczna Akademii Medycznej w Warszawie,
kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Maria Błaszczuk

Abstract

In the paper the following questions are discussed: 1) epidemiology of fish sensitivity including particularity of symptoms in children and adult patients; 2) reaction to airborne fish particles; 3) hidden sources of fish; 4) clinical picture of fish allergy; 5) cross reactions between various species of fish; 6) parvalbumin as a cross-reactive allergen and other fish allergens; 7) allergic reactions to Anisakis simplex in patients with fish allergy.

Key words: fish allergy, hidden sources of fish, Anisakis simplex, cross reactions, parvalbumin, contact allergy to fish.

Streszczenie

W pracy omówiono następujące zagadnienia: 1) epidemiologię alergii na ryby z uwzględnieniem osobliwości objawów u dzieci i dorosłych; 2) wziewną alergię na ryby; 3) skryte źródła ryb; 4) obraz kliniczny alergii na ryby; 5) odczyny krzyżowe między poszczególnymi gatunkami ryb; 6) parwalbuminę i inne alergeny ryby; 7) uczulenie na Anisakis simplex u osób nadwrażliwych na ryby.

Słowa kluczowe: alergia na ryby, skryte źródła ryb, Anisakis simplex, odczyny krzyżowe, parvalbumina, uczulenie kontaktowe na ryby.

(PDiA 2005; XXII, 4: 174–178)

Epidemiologia uczulenia

Ryby – obok orzechów, owoców morza, mleka krowiego, jaj kurzych oraz owoców i jarzyn – należą do najczęstszych alergenów pokarmowych. W USA są one np. czynnikiem etiologicznym u 10% chorych z ostrymi epizodami alergicznymi o charakterze pokarmowym [1], a wywiady zebrane przez telefon u blisko 15 tys. Amerykanów wskazują, że 0,6% przepytanych jest uczulonych na ryby [2]. Przegląd piśmiennictwa wykazał, że w Hiszpanii i we Włoszech u dzieci z alergią pokarmową dominującą w obrazie klinicznym, prawie 1/3 jest nadwrażliwa na omawiany czynnik etiologiczny, a u innych chorych atopowych będących w podobnym wieku odsetek ten jest 10-krotnie mniejszy. Rola tego uczulenia wciąż rośnie, gdyż spożycie ryb zwiększa się w skali światowej [2]. Inne dane wskazują, że w państwach, gdzie rozwinięte jest rybołówstwo i związany z nim przemysł i gdzie spożycie ryb jest duże, uczulenie na ry-

by wykrywa się u 1 na tysiąc ogółu mieszkańców [3]. Dawniej powyższa nadwrażliwość była szczególnie częsta na wyspach i w krajach nadmorskich (np. w Japonii, Norwegii czy Hiszpanii), ale obecnie, w następstwie wciąż zwiększającej się wymiany handlowej różnica pomiędzy tymi krajami a innymi rejonami świata stale maleje. W Szwecji i Norwegii w grupie 2 531 obserwowanych w tym kierunku dzieci przed 1. rokiem życia ryby spożywało 47,6% badanych [4]. Ponieważ niektóre alergeny ryb są ciepłochwójne, należy pamiętać, że w wielu rejonach świata (w tym niekiedy i w krajach rozwiniętych) istnieje zwyczaj spożywania ryb surowych lub tylko częściowo gotowanych.

Ryby uczulają rzadziej dorosłych niż dzieci. Dlatego większość badań nad tą nadwrażliwością wykonano u małych pacjentów [5]. Cechą charakterystyczną omawianej alergii jest to, że (inaczej niż w przypadku wielu innych produktów spożywczych) nieraz nie cofa się

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Edward Rudzki, Katedra i Klinika Dermatologiczna, Akademia Medyczna, ul. Koszykowa 82a, 02-008 Warszawa, tel. +48 22 502 13 24; faks+48 22 502 21 06

ona z wiekiem i utrzymuje się przez dziesiątki lat. W USA tylko 3,5% uczulonych na ryby podało, że omawiana nadwrażliwość ustąpiła w okresie dojrzewania [2]. Nieraz cofa się ona dopiero w wieku podeszłym. Opiszano przypadek, kiedy alergia trwała od 5. do 60. roku życia, a w wieku 78 lat już jej nie stwierdzono i chory dobrze znosił wszystkie ryby [6]. U dzieci, obok jaj kurzych, pszenicy, soi i niektórych owoców, ryby uważa się za główne dodatkowe alergeny chorych z alergią na krowie mleko (*cow's milk allergy* – CMA), gdyż alergizują ok. 13% takich pacjentów [7].

U dzieci alergia na ryby ma kilka osobliwości. Rzadziej obserwuje się u nich odczyny krzyżowe z innymi gatunkami niż u dorosłych, u których omawiana nadwrażliwość jest znacznie częściej wieloważna [2, 5]. Tylko u pacjentów liczących 2–5 lat spostrzeżono istnienie *czasowej tolerancji*. Zjawisko to polega na przejściowym (kilkumiesięcznym) dobrym znoszeniu ryb u chorych przedtem i potem nietolerujących kilku gatunków. W surowicy takich badanych po *resensytyzacji* wykrywano swoiste IgE. Istota fenomenu może polegać na przejściowej utracie pamięci immunologicznej, co jest jednak tylko hipotezą [8]. Niezależnie od wieku powszechnie uznanym czynnikiem zwiększającym ryzyko uczulenia na ryby jest atopia, natomiast omawiana nadwrażliwość zupełnie nie zależy od płci.

Uczulające gatunki ryb

Alergizuje wiele gatunków ryb zarówno słono-, jak i słodkowodnych. Częstość nadwrażliwości zależy od dwóch czynników: dostępności danego gatunku (jest ona różna zależnie od klimatu, tradycji kulinarnych określonego środowiska i ceny potrawy) i od odczynów krzyżowych zachodzących pomiędzy poszczególnymi rodzajami czy też rodzinami ryb. Dzięki temu ostatniemu zjawisku istnieją ludzie nadwrażliwi na ryby, których nigdy nie spożywali.

Powszechnie uważa się, że najczęściej uczula dorsz. Nieraz opisywano jednak, że w konkretnym środowisku alergizują głównie inne ryby. W klasycznych badaniach u dzieci atopowych w Norwegii wykonywano ekspozycję z różnymi gatunkami ryb. Uczulenie na dorsza stwierdzono u 78 spośród 82 obserwowanych, na pstrąga u 25 spośród 45, na łososia u 13 spośród 24, na flądre u 8 spośród 16, na makrelę u 7 spośród 17 atopowych dzieci, u których daną rybę użyto do prowokacji. W grupie tej byli zarówno tacy, którzy nie tolerowali żadnego z użytych do prowokacji gatunków, jak i inni, nieznoszący zaledwie 2 lub 3 gatunków [9].

We Włoszech w grupie dzieci uczulonych na dorsza dodatnie próby z punktowe z węgorzem otrzymano u 85% chorych, z okoniem, solą i tuńczykiem u 55%, z linem u 40%, z sardelą u 35%, z pstrągiem u 35%,

z kielbami u 30%, z karpem u 25%, a z makrelą, łososiem i sardynką u 20% pacjentów. Na podkreślenie zasługuje fakt, że żaden z badanych nie spożywał nigdy węgorza, z alergenami którego otrzymano najwięcej wyników dodatnich, co wskazuje na ogromną rolę odczynów krzyżowych w powstawaniu omawianej nadwrażliwości [10].

Skryte źródła uczulenia

Ryby mają wiele skrytych źródeł uczulenia. Dawniej szczególne znaczenie przypisywano mączce rybnej. W warunkach zawodowych alergizowała ona pracujących z nią robotników, głównie kontaktowo, ale niekiedy także drogą wziewną. Poza tym alergię pokarmową na mączkę nieraz obserwowano u osób spożywających wieprzowinę pochodząca od świń, które były tą mączką tuczone i w których mięśniach znajdowały się jej epitopy nie rozłożone w czasie trawienia [11].

Obecnie za najważniejsze skryte źródła uważa się różnie spreparowane wyroby rybne, dodawane do bardzo licznych potraw, w tym nieraz nawet do słodczy. Alergenami, których skryte źródła mają szczególnie duże znaczenie, są białka ciepłooporne, nieulegające zmianom w procesie przygotowania pożywienia. To ostatnie dotyczy jednak nie tylko ryb, lecz większości alergenów pokarmowych [12].

Niektórzy sądzą, że ważnym skrytym źródłem jest żelatyna rybia, używana niekiedy także do produkcji szczepionek [13], ale była ona dobrze tolerowana w dawce 3,61 g przez 30 pacjentów nadwrażliwych na ryby [14]. Ludzie, nawet ciężko uczuleni na kawior, zwykle dobrze znoszą ryby [15]. Skryte źródła mogą powodować utrzymywanie się, a nawet nasilenie nadwrażliwości u osób, które nawet przez dłuższy czas pozostają na diecie bezrybnej. U niektórych stwierdzono w tych warunkach także wzrost stężenia swoistych IgE [16].

Obraz kliniczny uczulenia

Nabywanie nadwrażliwości *via* krew lub pokarm matki jest w przypadku ryb rzadsze niż w nadwrażliwości na wiele innych alergenów pokarmowych, ale się niekiedy zdarza. Dzieci i dorośli mogą uczulać się trzema drogami. Najbardziej charakterystyczne i najczęstsze jest przenikanie *per os* wraz ze spożywanym pokarmem. U osób z silną atopią antygeny ryb wywołują objawy chorobowe także przenikając drogami oddechowymi (co zdarza się wyraźnie częściej niż w przypadku innych alergenów pokarmowych). U dorosłych (znacznie rzadziej u dzieci) trzecią drogą przenikania alergenów jest kontakt ze skórą, co m.in. powoduje powstanie *protein contact dermatitis*. Dermatozy spowodowane w ten sposób mają niekiedy charakter choroby zawodowej.

Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że u uczulonych na ryby po kontakcie z tym alergenem najczęściej występują zmiany skórne (głównie pokrzywka i obrzęk Quinckiego), następnie w zmniejszającej się kolejności objawy ze strony dróg oddechowych, przewodu pokarmowego, a najrzadziej obserwuje się wstrząsy anafilaktyczne [1, 2, 4, 5, 7]. Inną kolejność spostrzeżono jednak u 9 chorych, u których metodą podwójnie ślepej próby wykonywano prowokacje w warunkach szpitalnych, podając jako pierwszą dawkę 0,25 mg i zwiększając ją po upływie kilku godzin, jeżeli była dobrze tolerowana. W tych badaniach najczęstszym powikłaniem był zespół alergii jamy ustnej (oral allergy syndrome – OAS) (u 8 na 9 pacjentów), wymioty lub nudności (u 5 na 9), pokrzywka (u 3 na 9), uczucie ucisku w klatce piersiowej (również u 3 na 9) oraz krótkotrwały *rhinitis* (u 1 osoby na 9 pacjentów) [5].

Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że w przypadkach alergii pokarmowej zakończonej zgonem czynnikiem etiologicznym była ryba: w jednej grupie u 1 na 32 chorych, a w innej – u 1 na 7 chorych. Dlatego wiele nadwrażliwych osób nosi ze sobą adrenalinę [2]. Obliczono, że w USA lekarze przepisują ją 16% uczulonych na ryby [17].

Astmę (a rzadziej *rhinitis*) opisywano zarówno u osób spożywających ryby, jak i u tych, które tylko wzięwały ich zapach. Obserwując astmatyków stwierdzono, że objawy wywołane pierwszą z wymienionych dróg najczęściej występują w wieku 6–12 lat. Druga droga jest rzadsza i spostrzegano ją jedynie u bardzo silnie nadwrażliwych. W tej ostatniej sytuacji ciężki napad nastąpił też u osoby 30-letniej uczulonej od dzieciństwa, która od wielu lat unikała wszelkiego kontaktu z rybami [6]. Po kontrolowanej przez lekarza prowokacji małymi porcjami ryby podawanej doustnie niekiedy (np. u 3 na 9 badanych) spostrzegano krótkotrwały *rhinitis* [5]. Donoszono, że astma, a zwłaszcza alergiczny *rhinitis*, jest rzadszy u tych dzieci, które jadły ryby już w 1. roku życia, a nie występuje nigdy u tych, które spożywały je, mając mniej niż 6 mies. Ta druga grupa była jednak bardzo mała. Prawdopodobnie mechanizm omawianego zjawiska polega na nieswoistym zmniejszeniu produkcji mediatorów niezbędnych do wystąpienia objawów alergii [4]. Astmę spowodowaną nadwrażliwością na ryby niekiedy spostrzegano w warunkach zawodowych [18].

Spożywanie ryb bardzo często powoduje ostrą pokrzywkę. Zmiany te jednak występują także wówczas, gdy wrota przenikania alergenu są inne. W obserwacji 197 nadwrażliwych na ryby, którzy byli na właściwej diecie, u 19 stwierdzono objawy uczulenia po wzięwaniu zapachu ryb. Najczęściej spostrzegano wówczas ostrą pokrzywkę [11]. W jednym przypadku młody mężczyzna po kilkunastoletniej bezrybnej diecie, aby uniknąć objawów, mijając sklepy rybne musiał przechodzić na

drugą stronę ulicy, a sąsiedzi, od których oddzielały go 3 pary drzwi, nie mogli u siebie spożywać ryb, bo inaczej u pacjenta występowały obrzęki Quinckiego [20]. Natomiast *contact urticaria* jest głównym objawem po dotyku żywych lub ugotowanych ryb, także po pocałunku osoby niedawno je spożywającej lub po poklepaniu przez kogoś, kto ostatnio dotykał rybę. U silnie nadwrażliwych świad rąk i pokrzywka kontaktowa niekiedy występuje po dotknięciu ryb w czasie ich łowienia [6]. Nie raz pokrzywka kontaktowa umiejscowiona jest w obrębie jamy ustnej i w jej najbliższej okolicy po spożyciu małej porcji ryb. Niektórzy autorzy nazywają ten stan chorobowy OAS [5], ale nazwa ta w odniesieniu do podobnych przypadków może być kwestionowana.

U uczulonych małych dzieci po spożywaniu soli i dorsza spostrzeżono występowanie na twarzy osutki plamisto-rumieniowej [8]. Ryby należą też do głównych czynników etiologicznych *protein contact dermatitis*, który powstaje prawie zawsze w warunkach zawodowych [21], a w Polsce obserwowany jest ogromnie rzadko, choć od chwili wstąpienia do Unii Europejskiej może stać się częstszym schorzeniem. W Danii u osób zawodowo sporządzających kanapki, cierpiących na *protein contact dermatitis*, do głównych alergenów należały dorsz, flądra, śledź, węgorz i makrela [22]. Za przykład podobnych zmian niezwiązanych z gastronomią może służyć opiekunka delfinów. Uczuliła się ona częstym kontaktem przez skórę ze śledziami, którymi karmiła przebywające w basenie delfiny. Wystąpił u niej *protein contact dermatitis*. Później, w wyniku odczynów krzyżowych reagowała w próbach płatkowych na wyciągi (surowe i gotowane) mięsa sardynek, sardeli, kulin, łososia, dorsza i tuńczyka [23]. Interesujący jest następujący przypadek. Starsza chora cierpiała jednocześnie na *protein contact dermatitis* oraz na atopowe zapalenie skóry (AZS). Pierwsze z tych schorzeń było spowodowane alergią natychmiastową na dorsza i solę. Przyłożenie do zmian skórnych tych ryb nie powodowało jednak zaostrzenia ognisk AZS, choć na skórze pozornie zdrowej prowokowało nawrót *protein contact dermatitis* [24].

Po kontrolowanej przez lekarza prowokacji małymi porcjami ryby dość często występują nudności i wymioty [5].

Parvalbuminy

Z antygenów poszczególnych ryb najlepiej zbadane są proteiny wyodrębnione z dorsza bałtyckiego (*Gadus callarias*). Prace nad tym zagadnieniem trwają od lat 60. XX w. [9]. Większym alergenem dorsza jest białko Gad c 1 (starsza nazwa to alergen M) o ciężarze drobinowym wynoszącym ponad 12 tys., składający się z reszt 123 aminokwasów i 1 reszty glukozy. Jest ono parvalbuminą należącą do rodziny protein wiążących wapń,

białkiem sarkoplazmatycznym mięśnia białego występującym w postaci 2 izomerów: alfa i beta. Gad c 1 łatwo alergizuje króliki. Można go rozszczepić na kilka peptydów [25]. Gad c 1 ma swoje analogi u wielu innych gatunków ryb, w tym u łososia (*Salmo salar*) [26], a szczególnie przypomina go większy antygen karpia (*Cyprinus carpio*) [27]. Wspólne epitopy parvalbumin dorsza, łososia, tuńczyka, węgorza i okonia wykryto metodą IgE immunoblotu [3]. W surowicach wszystkich 8 chorych nadwrażliwych na ryby stwierdzono obecność IgE reagującego z białkami o kDa od 11 do 14, występującymi w mięśniach dorsza, flądry, makreli i śledzia. Białka te wyzwały histaminę z bazofilów osób uczulonych. U 7 spośród tych chorych próby punktowe z wymienionymi alergenami były dodatnie, a tylko z makrelą u jednej osoby test skórny wypadł ujemnie [14]. Ostatnio stwierdzono odczyn krzyżowy między Cod c 1 i parvalbuminami innych ryb a parvalbuminami alfa i beta żaby *Rana esculenta*. Te ostatnie białka także u płazów występują w mięśniach. Metodą IgE immunoblotu wykazano, że takie odczyny krzyżowe zachodzą w badaniach wykonanych z surowicami 14 spośród 15 osób nadwrażliwych na ryby. Były one częstsze z białkiem beta żaby niż z białkiem alfa. Różnicę tę wyjaśnia sekwencja aminokwasów, która w parvalbuminie beta żaby jest bardziej (60%), a w parvalbuminie alfa mniej (45%) zgodna z sekwencją aminokwasów analogicznego białka dorsza. Również próby punktowe z parvalbuminą *Rana esculenta* są częste u osób nadwrażliwych na ryby. Do testowania należy używać rekombinowanej beta parvalbuminy *Rana esculenta* w stężeniu 0,7 µg/ml. U większości chorych białka ryb są pierwotnym alergenem, zaś białka żab (alergen pokarmowy w niektórych krajach) – wtórnym. Być może parvalbuminy są nowym rodzajem panalergenów [28]. Jednak niektóre obserwacje z tego zakresu są trudne do wytłumaczenia. Gad c 1 otrzymano z dorsza *Gadus callarias* występującego w Morzu Bałtyckim. W Oceanie Atlantyckim zbliżonym dorszem jest *Gadus morhua*. Z tej drugiej ryby wyodrębniono parvalbuminę Gad m 1 o 24 kDa, również wiążącą wapń. Zaskakujące, że sekwencja aminokwasów tego białka jest bardziej zgodna z Sal s 1 otrzymanym z *Salmo salar* (75%) niż z Gad c 1, występującym w mięśniu znacznie bliższego pod względem filogenetycznym gatunku *Gadus callarias* [29].

Inne alergeny

Wykrycie większych alergenów nie tłumaczy wszystkich odczynów krzyżowych. W przypadku alergii na dorsze są one silniejsze ze śledziem i płastugą niż z makrelą [14]. Muszą więc być czynne i odmiennie alergeny niż parvalbuminy. Już Aas spostrzegł, że jedne dzieci są nadwrażliwe i na dorsza, i na łososia, inne tylko na

dorsza, a trzecie wyłącznie na łososia [9]. W innych badaniach wszystkie 30 surowic pobrane u uczulonych na dorsza zawierało IgE swoiste dla Cod c 1, a 9 z nich także reagujące z mniejszymi alergenami dorsza (o kDa 66 i 110) [3].

W następstwie dość częstej alergii na antygeny gatunkowo swoiste, część chorych uczulonych na jedne gatunki ryb dobrze toleruje inne, co potwierdzają liczne obserwacje, w tym przytoczone powyżej badania przeprowadzone w Danii i we Włoszech [9, 10]. Jednak antygenom gatunkowo swoistym poświęcono *zadziwiająco mało badań* i nie poszukiwano ich w wielu często spożywanych gatunkach [30]. Poza tym nie jest pewne, czy nowo opisane antygeny rzeczywiście nie mają odpowiedniki u innych gatunków ryb. Odnosi się to np. do ostatnio wyodrębnionego z dorsza białka o 41 kDa, niedającego odczynów krzyżowych z G c 1. Swoiste IgE wykryto w surowicach 4 pacjentów spośród 15 badanych w tym kierunku osób uczulonych na dorsza. W wyciągach z zamrażanych ryb zawartość tego białka jest mniejsza [29]. Przykładem gatunkowo swoistego alergenu może być uczulające białko o 25-kDa, wykryte u miecznika (*Xiphias gladius*) [31].

Niezależnie od swoistości, część alergenów ryb jest łatwo inaktywowana w czasie gotowania. Wielu pacjentów reaguje na ich wyciągi bez względu na to czy były podgrzewane. Niektóre osoby są nadwrażliwe albo tylko na ryby surowe, albo tylko na gotowane. Wyłącznie na te ostatnie był uczulony Kuestner, słynny jako jeden z autorów dawniej szeroko stosowanej próby Prausnitz-Kuestnera, która – jak to dziś wiemy – wykrywa swoiste IgE. Wówczas przeciwciała te nazywano *reaginami atopowymi* [32]. Niezależnie od tego wiadomo, że zawartość niektórych serologicznie czynnych białek zmniejsza się po zamrożeniu ryby [29].

Anisakis simplex

Ostatnio diagnostyka alergii na ryby stała się trudniejsza, gdyż odkryto, że uczula również znajdujący się w nich pasożyt. Jest nim obleniec *Anisakis simplex* (z gromady nematoda) spotykany głównie u ryb (szczególnie u dorsza, śledzia, sardynki, węgorza, soli i makreli), ale także u delfinów i lwów morskich. W niektórych morzach zainfekowane są nim wszystkie osobniki należące do wymienionych gatunków. Do organizmu człowieka przenika obecna w rybach larwa tego pasożyta. Zawiera ona wiele alergenów, z których część jest ciepłooporna i wywołuje objawy także u ludzi spożywających wyłącznie ryby bardzo dokładnie gotowane. Ze zmian mediowanych przez uczulenie na *Anisakis simplex* szczególnie często występuje pokrzywka. Zwykle obserwuje się ją 6 godz. po spożyciu zakażonej ryby, a u pacjentów występuje dodatnia próba punktowa i do-

datni RAST ze swoistym alergenem. Alergia na ryby u tych chorych rzadko współistnieje [33–36].

Podsumowując przytoczone dane, należy przyjąć za słuszną zasadę sformułowaną w 1999 r. – pacjenci z alergią natychmiastową na ryby *powinni unikać wszystkich gatunków, dopóki nie zostanie przekonywująco udowodnione, że mogą bezpiecznie spożywać określone ryby* [5], co się nierzadko zdarza, ale w związku z występowaniem alergii na pasożyta ryb stało się trudniejsze do udowodnienia. Poza tym należy zalecać, żeby osoby z silnym odczynem anafilaktycznym na ryby w wywiadzie miały zawsze przy sobie adrenalinę [2]. To ostatnie wskazane jest głównie ze względu na: a) coraz bardziej powszechne skryte źródła tego alergenu, obecne w różnorodnych potrawach i b) niespodziewane dla chorego zapachy, co jest typowe dla kuchni i jadłodajni. Silne uczulenie na ryby, obok uczulenia na orzechy arachidowe, stanowi drugie wskazanie do noszenia ze sobą wspominanego leku przez chorych z alergią pokarmową.

Piśmiennictwo

- Clark S, Bock S, Gaeta T, et al.: Multicenter study of emergency department visit for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 347-52.
- Sicherer S, Munoż-Furlong AM, Sampson H: Prevalence of seafood allergy in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 159-63.
- Bugajska-Schretter A, Elfman L, Fuchs T, et al.: Parvalbumin a cross-reactive fish allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 67-74.
- Nafstad P, Nystad W, Magnus P, et al.: Astma and allergic rhinitis at 4 years of age in relation to fish consumption in infancy. *J Asthma* 2003; 40: 343-8.
- Helbing A, Hydel R, Mccants M, et al.: Fish allergy: is cross-reactivity among fish species relevant? *Ann Allergy Astma Immunol* 1999; 83: 517-23.
- Solensky R: Resolution of fish allergy: a case report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 411-12.
- Kaczmarek M, Maciorkowska E, Jastrzębska J: Alergia i nietolerancja pokarmowa u dzieci. *Alergia Astma Immunologia* 1996; 1: 7-11.
- De Frutos C, Zapatero L, Rodriguez A, et al.: Re-sensitization to fish after temporary tolerance. *Allergy* 2003; 58: 1067-8.
- Aas K: Studies of hypersensitivity to fish: allergological and serological differentiation between various species of fish. *Int Arch Allergy* 1966; 30: 257-67.
- Martino de M, Novembre E, Galli L, et al.: Allergy to different fish species in cod-allergic children. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 909-14.
- Rudzki E: Podstawy alergologii klinicznej. Warszawa, 1980.
- Fiodchi A, Boiygue G, Sarratut T, et al.: Clinical tolerance of preserved foods. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93 (suppl. 3): 38-46.
- Sakaguchi M, Toda M, Ebihara M, et al.: IgE antibody to fish gelatine. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 579-84.
- Hansen T, Poulsen L, Skov P, et al.: Oral challenge study to evaluate the allergenicity of commercial gelatin. *Food and Chemical Technology* 2004; 42: 2037-44.
- Makinen-Kiljunen S, Kiistala R, Varjonen E.: Severe reactions from roe without concomitant fish allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 413-6.
- Larramendi C, Esteban M, Marcos P, et al.: Possible consequences of elimination diets in asymptomatic immediate hypersensitivity to fish. *Allergy* 1992; 47: 490-4.
- Bahna S.: You can have fish allergy and eat it too! *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 125-6.
- Rodriguez J, Reano M, Vives R, et al.: Occupational asthma caused by fish inhalation. *Allergy* 1997; 52: 866-9.
- Crespo J, Pascual C: Reaction to airborne fish particles. *Allergy* 1995; 50: 931-2.
- Dynowska D, Rudzki E: Obrzęki Quinckego wywołane alergią na ryby. *Przegl Dermatol* 1983; 70: 70-78.
- Boehncke WH, Pillekamp H, Gass S: Occupational protein contact dermatitis caused by meat and fish. *Int J Dermatol* 1998; 37: 358-60.
- Hjorth N, Roed-Petersen J: Occupational protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermatitis* 1976; 2: 28-42.
- Alonso M, Davila I, Conde Salazar L, et al.: Occupational protein contact dermatitis from herrings. *Allergy* 1993; 48: 349-52.
- Porcel S, Leon F, Cumplido J, et al.: Contact urticaria by fish allergens. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 139-42.
- Elsayed S, Apold J: Immunochemical analysis of cod fish allergen M. *Allergy* 1983; 38: 449-59.
- Lindstrom C, Do TV, Hordvik I: Cloning of two distinct cDNA encoding paraalbumin, the major allergen of atlantic salmon. *Scand J Immunol* 1996; 44: 323-34.
- Bugajska-Schretter A, Grotte M, Vangelista L, et al.: Purification, biochemical and immunological characterization of major food allergen of carp parvalbumin. *Gut* 2000; 46: 601-69.
- Hilger C, Thill L, Grigioni F, et al.: IgE antibodies of fish allergic patients cross-react with frog parvalbumin. *Allergy* 2004; 59: 653-60.
- Das Dores S, Chopin C, Romano A, et al.: IgE binding and cross-reactivity of new 41 kDa allergen of codfish. *Allergy* 2002; 57 (suppl. 72): 84-7.
- Poulsen L, Hansen T, Nergaard A, et al.: Allergens from fish and egg. *Allergy* 2001; 56: (suppl. 67): 39-42.
- Kelso J, Jones R, Yunginger J: Monospecific allergy to swordfish. *Ann Allergy Astma Immunol* 1996; 77: 227-8.
- Prausnitz C, Kuestner H.: Studien ueber Ueberempfindlichkeit, *Centralblad Bakteriolog* 1921; 86: 160-9.
- Del Pozo M, Audicana M, Diez J, et al.: Anisakis simplex, a relevant etiologic factor in acute urticaria. *Allergy* 1997; 52: 576-9.
- Caballero M, Moneo I: Several allergens from Anisakis simplex are highly resistant to heat. *Parasitol Res* 2004; 95: 248-51.
- Caramello P, Vitali F, Canta F, et al.: Intestinal localisation of anisakis manifested as acute abdomen. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 734-7.
- Foti C, Netti E, Cassano N, et al.: Acute allergic reactions to Anisakis simplex. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 121-3.