

Ipersensibilità ad *Anisakis simplex*: casistica di tre anni (1999-2001)

*Hypersensitization to *Anisakis simplex*: patients of three years (1999-2001)*

A. ZAFFIRO, S. CADONI, M. GIANI*, E.C. GUERRA*, M. LOCANTO*, L. PIRROTTA*, E. SCALA*, P. PUDDU*,
O. DE PITÀ

Laboratorio di Immunologia e Allergologia; *V Divisione Dermatologia, Istituto Dermopatico dell'Immacolata,
IRCCS Roma

Parole chiave

Anisakis simplex • IgE specifiche • Orticaria/angioedema

Key words

Anisakis simplex • Specific IgE • Urticaria/angioedema

Riassunto

Obiettivi. L'*Anisakis simplex* (As) è un nematode, le cui larve al terzo stadio infettano diverse specie di pesce. Nell'uomo l'infezione si trasmette attraverso l'ingestione di pesce crudo o poco cotto e/o di cefalopodi contenenti le larve del parassita, ed è causa di manifestazioni cliniche a carico dell'apparato gastrointestinale. Recentemente sono state descritte, anche in Italia, reazioni di ipersensibilità IgE-mediata ad As, quali orticaria e/o angioedema e perfino shock anafilattico; non esistono tuttavia, soprattutto nel nostro paese, dati certi sull'incidenza e sulla prevalenza di questa allergia e dei sintomi caratteristici. Per tale motivo abbiamo effettuato un'indagine retrospettiva degli anni 1999-2001 di pazienti afferiti al nostro laboratorio con sospetta ipersensibilità ad As, valutandone l'incidenza.

Metodi. In tutti i pazienti sono stati eseguiti il dosaggio delle IgE totali e specifiche per As ed altri allergeni inalanti e/o alimentari. Nei soggetti positivi per As abbiamo tentato di evidenziare eventuali differenze cliniche e sierologiche tra pazienti monosensibili e quelli sensibili verso altri allergeni.

Risultati e conclusioni. Dei 492 soggetti osservati, il 23,4% (115/492) presentava IgE specifiche verso As, di questi il 55,6% (64/115) presentava IgE anche per altri allergeni, mentre il 44,3% (51/115) era monosensibile. L'orticaria, isolata o associata ad angioedema, è risultata la sintomatologia clinica più frequente (71,3%), con un'importante differenza nell'incidenza tra i mono (90,1%) e i polisensibili (56,2%). Abbiamo inoltre osservato manifestazioni cliniche di diversa natura quali dermatite, sintomi gastrointestinali e respiratori. I nostri dati confermano quanto osservato in altre casistiche, secondo le quali, l'ipersensibilità ad As assume notevole importanza in quanto causa di orticaria sia acuta, che ricorrente e deve essere sospettata in presenza di una sintomatologia acuta gastrointestinale a seguito dell'ingestione di pesce crudo o poco cotto.

Summary

Objective. *Anisakis simplex* (As) is a parasite on fish and other seafood. Humans acquire the larvae by eating raw or undercooked seafood or cephalopods that contain the third stage larvae of As. After ingestion *Anisakis* larvae can be invasive penetrating host stomach or intestinal wall and cause gastroenteric manifestations. In recent years has been reported that As is able to induce allergic clinical symptoms such as urticaria and/or angioedema and anaphylaxis. In the last decade, increasing evidence for hypersensitivity to As has been reported also in Italy, although few data are available at now concerning the incidence and prevalence of this allergic condition. In this view, we performed a three years retrospective study (1999-2001) on 492 patients admitted to our laboratory.

Methods. All patients were given total and specific IgE to As assays in order to evaluate the incidence of a specific allergic reaction and the possible differences in clinical and serological findings in both mono- and poly-sensitized patients.

Results and conclusion. As results we detected specific IgE for As in 23.4% of sera; among of patients, 55.6% also revealed specific IgE against other allergens, while 44.3% resulted monosensitized to As. Urticaria (71.3%), associated or not to angioedema, was the most prevalent clinical symptomatology with important differences in the incidence of the disease between mono (90.1%) and poly-sensitized (56.2%) subjects. We also observed gastroenteric, dermatological and respiratory symptoms. As a whole, our data are in agreement with previously reported clinical studies, further evidencing that differences may exist between mono and poly-sensitized patients concerning the incidence of urticaria, significantly higher in monosensitized subjects.

Introduzione

L'*Anisakis simplex* (As) è un verme nematode appartenente alla famiglia Anisakidae e all'ordine Ascari-

dia, le cui larve al terzo stadio infettano diversi generi di pesci commestibili (merluzzo, tonno, sardine, alici, salmone ecc.), che ingeriscono il parassita o nutrendosi di crostacei e cefalopodi, ospiti intermedi di

questo verme, oppure catturando pesci già infetti. L'As ha un complesso ciclo vitale caratterizzato dalla presenza di molti ospiti intermedi; può essere trasmesso molte volte da pesce a pesce prima che sia raggiunto l'ospite definitivo, rappresentato da mammiferi marini come delfini, balene e foche, nei quali i vermi adulti possono causare gravi lesioni infiammatorie della parete dello stomaco. Le larve di anisakis sono lunghe circa 10-50 mm, appaiono bianche e generalmente si incistano nell'intestino e nei muscoli del pesce.

Nell'uomo l'infezione si trasmette attraverso l'ingestione di pesce crudo, poco cotto o in salamoia, e/o di cefalopodi contenenti le larve del parassita, ed è causata da una serie di manifestazioni cliniche conosciute con il nome di anisakiasi. La gastrite acuta da Anisakis, descritta per la prima volta da Van Thiel nel 1962¹, è l'entità clinica più frequente ed è provocata dalla penetrazione del nematode nella mucosa gastrica. La sintomatologia è caratterizzata da dolore epigastrico, nausea e vomito, che solitamente compaiono dopo 12 ore dalla ingestione del pesce infetto. Se il parassita non viene rimosso, la gastrite può cronicizzare. Sempre a carico dell'apparato gastroenterico sono stati osservati casi di ostruzione intestinale, appendicite e ileite.

Negli ultimi anni sono stati descritti, soprattutto in paesi dove si consumano grandi quantità di pesce crudo come la Spagna, la Norvegia e il Giappone, casi di reazioni di ipersensibilità IgE-mediata ad As²⁻⁷. I pazienti possono presentare, oltre ai sintomi addominali, manifestazioni allergiche quali orticaria e/o angioedema e perfino shock anafilattico. In alcune casistiche sono state riportate manifestazioni a carico dell'apparato respiratorio^{8,9}, rappresentate soprattutto da asma bronchiale e sintomi di tipo reumatico, caratterizzati prevalentemente da artromialgie diffuse¹⁰. La presenza di IgE specifiche per As è stata inoltre osservata in pazienti con dermatite atopica e con allergia alimentare, e in bambini con allergia ad inalanti e/o alimenti¹¹. La diagnosi di questa patologia deve essere sospettata dopo un'attenta valutazione anamnestica corredata, possibilmente, dall'osservazione diretta del nematode attraverso la gastroscopia. Possono inoltre essere eseguiti i test cutanei e il dosaggio delle IgE specifiche.

Negli ultimi anni sono aumentate, anche in Italia, le segnalazioni di casi di ipersensibilità ad As; tuttavia non esistono attualmente dati certi né sull'incidenza né sulla prevalenza di questa allergia e dei sintomi caratteristici.

Per tale motivo abbiamo effettuato un'indagine retrospettiva degli ultimi tre anni (marzo 1999-dicembre 2001) sui pazienti afferiti al nostro laboratorio con sospetta ipersensibilità ad As, valutando l'incidenza di tale ipersensibilità. I soggetti con IgE specifiche per As sono stati inoltre identificati come monosensibili e po-

lisensibili, nel tentativo di mettere in rilievo eventuali differenze cliniche e sierologiche tra i due gruppi.

Pazienti e metodi

Per un periodo compreso tra marzo 1999 e dicembre 2001 abbiamo effettuato un'indagine retrospettiva su tutti i pazienti afferiti al nostro laboratorio, per i quali era stato richiesto il dosaggio delle IgE specifiche per As nel sospetto di una ipersensibilità a questo parassita. Di ogni paziente è stata presa in considerazione la storia clinica sia personale che familiare, con particolare attenzione alla sintomatologia allergologica e/o dermatologica. I soggetti positivi sono quindi stati suddivisi in due gruppi: monosensibili e polisensibili, questi ultimi con IgE specifiche anche per altri allergeni, inalanti e/o alimentari. In totale sono stati osservati 492 pazienti di cui 261 femmine (53%) e 231 maschi (46,9%) di età compresa tra i 10 e gli 86 anni. In tutti i pazienti sono stati eseguiti il dosaggio delle IgE totali e delle IgE specifiche per As ed altri allergeni inalanti e/o alimentari, mediante metodica fluoroenzima immunoassorbimento (sistema UniCAP®, Pharmacia, Sveden). Tale sistema è completamente automatizzato e calibrato secondo gli standard per le IgE della WHO (*World Health Organization*). Le IgE totali e specifiche sono state considerate positive per valori rispettivamente > 100 IU/ml e $> 0,35$ kUA/l. I sieri di 6 dei pazienti con IgE per As sono stati inviati presso la Pharmacia Diagnostics di Uppsala (Svezia) dove è stata eseguita la metodica di immunoblotting per la ricerca degli epitopi allergenici del nematode riconosciuti dalle IgE specifiche.

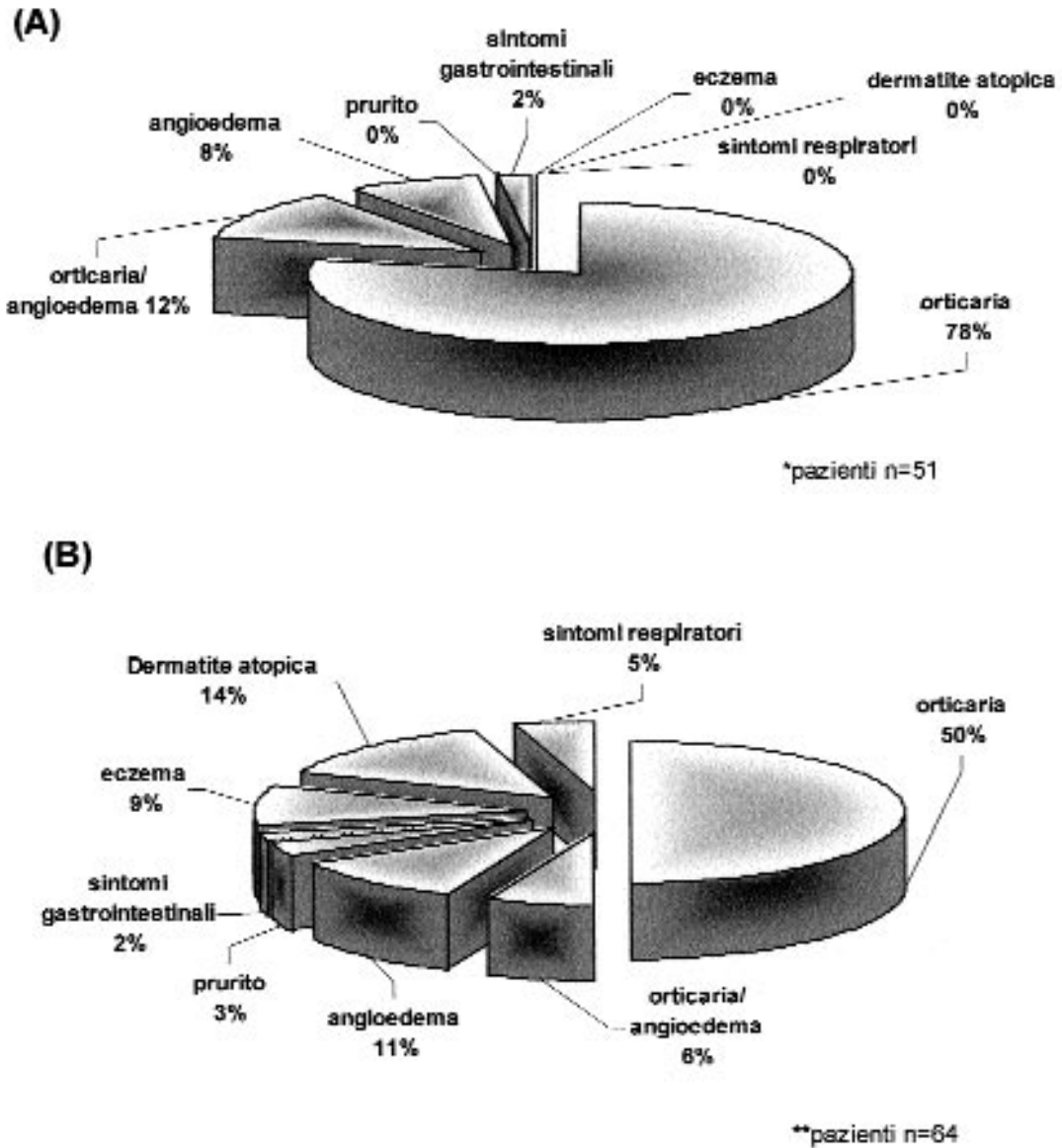
L'analisi statistica è stata effettuata mediante il Mann-Whitney U test, allo scopo di valutare eventuali differenze significative tra i dati sierologici ottenuti per i pazienti monosensibili e polisensibili. Una probabilità (p) inferiore in valore a 0,05 è stata considerata come statisticamente significativa.

Risultati

Dei 492 pazienti osservati, nel 23,4% ($n = 115$) dei casi sono state evidenziate IgE specifiche per As, contro il 76,6% ($n = 377$) di pazienti negativi.

Dei pazienti positivi 51 (il 10,4% di tutti i 492 soggetti e il 44,3% dei positivi) risultavano monosensibili verso As, mentre 64 (il 13% di tutti i pazienti e il 56,1% dei positivi) presentavano IgE specifiche anche per altri allergeni. L'età media dei soggetti positivi è risultata pari a $36,6 \pm 19,3$.

Come mostrato in Figura 1, dall'analisi della storia clinica è emerso che la sintomatologia prevalente, nei pazienti con IgE specifiche per As, sia mono- che polisensibili, è rappresentata dall'orticaria, sia isolata

Fig. 1. Quadri clinici associati ad ipersensibilità ad *Anisakis simplex* in pazienti mono* - (A) e poli** - (B) sensibili.

che associata ad angioedema (82/115, 71,3%), con una discreta differenza dell'incidenza tra i soggetti mono- (46/51; 90,1%) e polisensibili (36/64; 56,2%). Manifestazioni cliniche con interessamento esclusivo dell'apparato gastrointestinale sono state osservate in entrambi i gruppi solo in 2/115 (1,7%) pazienti. Sintomi cutanei quali eczema, dermatite atopica e prurito diffuso sono stati osservati in 17/115 (14,7%) pazienti, tutti appartenenti al gruppo dei polisensibili. Sintomi di tipo respiratorio quali asma e rinocongiuntivite, sono stati riscontrati solo in 3/115 (2,6%) dei soggetti, tutti polisensibili. In questo gruppo inol-

tre il 65,6% (n = 42) dei pazienti presentava IgE specifiche per acari della polvere (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae*), il 29,6% (n = 19) per gamberetto, mentre il 43,7% (n = 28) dei soggetti presentava IgE specifiche per altri crostacei e/o per alcuni tipi di pesce (Tab. I). In entrambi i gruppi inoltre 27/115 (23,5%) pazienti avevano manifestato orticaria e/o angioedema, talvolta preceduti da dolori addominali e vomito, dopo assunzione di pesce (soprattutto alici marine preparate in casa). In un caso l'orticaria generalizzata era associata ad asma bronchiale, che si manifestava nel posto di lavoro (industria di

Tab. I. Allergeni positivi nei pazienti polisensibili.

Allergeni alimentari (specie acquatiche)	N. pazienti	Allergeni inalanti	N. pazienti
Pesce (merluzzo)	4 (6,2%)	Acari della polvere	42 (65,6%)
Granchio comune	9 (14%)	Graminacee	21
Gamberetto	19 (29,7%)	Parietaria J.	13
Tonno	1 (1,5%)	Alberi	15
Salmone	1 (1,5%)		
Mitili	4 (6,2%)		
Aragosta	5 (7,8%)		
Vongola	3 (4,7%)		
Sogliola	1 (1,5%)		

surgelati; la paziente era impiegata nel taglio e nel lavaggio del pesce) e migliorava nei giorni festivi⁹.

L'anamnesi familiare allergologica è risultata positiva solo in 2 pazienti monosensibili e 7 polisensibili, mentre l'anamnesi personale è risultata positiva in 22 soggetti polisensibili e in 2 dei monosensibili.

Il dosaggio delle IgE totali è stato eseguito in tutti i pazienti positivi ed è risultato in media, superiore alla norma (603,9 kU/L). I livelli delle IgE totali sono risultati significativamente più alti nei pazienti polisensibili rispetto ai monosensibili (288,5 vs. 138 kU/L, $p < 0,0001$) mentre i livelli di IgE specifiche per As sono risultati significativamente più elevati nei monosensibili rispetto ai polisensibili (9,87 vs. 2,12, $p = 0,02$) (Tab. II).

Per 6 pazienti (3 mono- e 3 polisensibili) con allergia ad As è stato eseguito l'immunoblotting, che ha confermato la positività messa in evidenza dalle IgE specifiche ed ha mostrato una prevalenza di reattività verso un epitopo di 40 kD (Fig. 2).

Discussione e conclusioni

Negli ultimi anni sono stati segnalati, anche in Italia, casi di ipersensibilità^{9,12} ad As e questo in relazione, sia all'elevato consumo di pesce, sia alla disponibilità di test diagnostici di facile esecuzione (test cuta-

nei e dosaggio delle IgE specifiche). Tuttavia i dati sulla prevalenza di questa infestazione sono ancora scarsi; autori giapponesi hanno riscontrato IgE specifiche verso As nel 33% di pazienti con DA, nel 75% di pazienti con orticaria indotta da pesce e nel 10% dei controlli¹³. In Spagna la prevalenza delle IgE specifiche per As in pazienti con orticaria/angioedema è risultata del 36%, del 23% nei donatori sani e del 56% in bambini con IgE totali elevate¹⁴. Dall'analisi del nostro campione abbiamo osservato 115/492 (23,4%) pazienti con IgE specifiche per As; di questi 51/115 (44,3%) sono risultati monosensibili mentre 64/115 (55,6%) risultavano positivi anche verso altri allergeni. Tali dati quindi risultano abbastanza concordanti con quanto osservato nelle casistiche sopracitate.

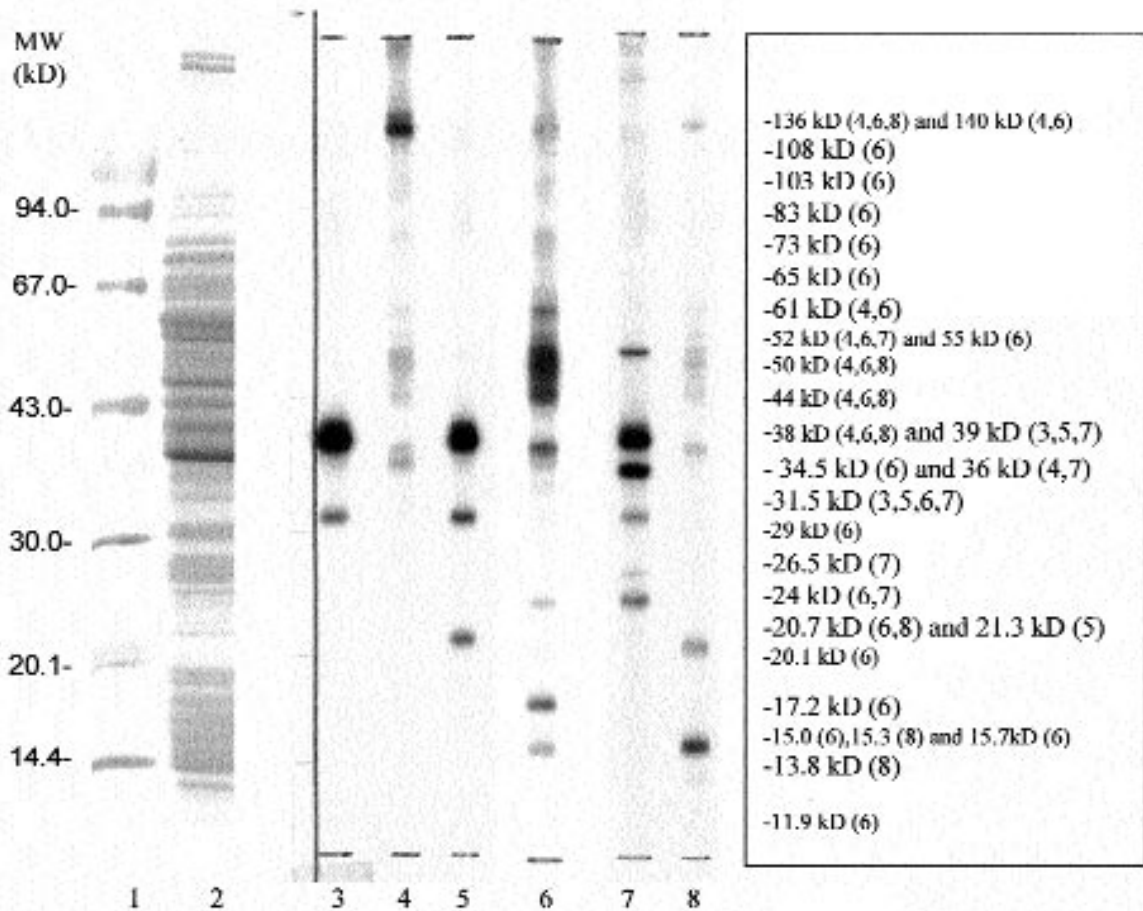
L'analisi della storia clinica dei pazienti con IgE specifiche per As ha messo in evidenza che l'orticaria, sia isolata sia associata ad angioedema rappresenta la sintomatologia più frequente (71,3%) e risulta associata, nel 23,5% ($n = 27$) dei casi ad assunzione di pesce, in particolare alici marinate preparate in casa. Abbiamo inoltre riscontrato una importante differenza nell'incidenza di questa sintomatologia tra soggetti monosensibili (90,1%) e polisensibili (56,2%). Questi dati confermano quanto affermato da vari autori^{4,5,15}, secondo i quali l'ipersensibilità ad As viene considerata un'entità clinica distinta¹⁶ che si manife-

Tab. II. Parametri di laboratorio nei due gruppi di pazienti.

	Pazienti polisensibili	Pazienti monosensibili	Valore della p
IgE totali (kU/l)	288,5 (154-677)*	138,0 (86,7-256,5)*	$p < 0,0001$
IgE specifiche As kUA/l	2,12 (0,61-19,5)*	9,87 (1,84-29,7)*	$p = 0,023$

* = Mediana delle IgE specifiche verso As e delle IgE totali con i quartili.

Fig. 2. Risultati dell'IgE-immunoblot eseguito in 6 pazienti positivi per As.



- 1) Coomassie Brilliant Blue (CBB)- stained LMW (Low Molecular Weight standard proteins) separated on SDS-gradient (7.5-20%)- PAGE gel.
- 2) CBB-stained Anisakis extract separated on SDS-gradient (7.5-20%)- PAGE gel.
- 3) IgE-immunoblot paziente n 1
- 4) IgE-immunoblot paziente n 2
- 5) IgE-immunoblot paziente n 3
- 6) IgE-immunoblot paziente n 4
- 7) IgE-immunoblot paziente n 5
- 8) IgE-immunoblot paziente n 6

sta soprattutto con reazioni di tipo orticarioide, spesso associate ad angioedema, che compaiono talvolta dopo molte ore dall'assunzione di pesce infetto. Nei pazienti con sintomi di tipo cutaneo o respiratorio la presenza di IgE specifiche per As potrebbe non essere clinicamente attribuita ad un'ipersensibilità ad As,

della quale peraltro in questi casi mancano i sintomi caratteristici. Numerosi studi hanno infatti dimostrato una cross-reattività degli antigeni dell'As con quelli di altri nematodi¹⁷ e con artropodi, come le larve rosse di zanzara e la *Blatella germanica*¹⁸, che condividono con il nematode il panallergene tropo-

miosina. Uno studio recente, inoltre, ha evidenziato il coinvolgimento di numerosi epitopi allergenici diversi dalla tropomiosina (presente anche nei crostacei), in comune tra l'As e alcuni acari, come *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tytophagus putrescentiae* e *Dermatophagoides pteronyssinus*^{19,20}. Nel nostro studio, ad esempio, il 65,6% dei pazienti polisensibili presentava IgE specifiche per acari della polvere e il 29,6% per il gamberetto. Nessuno dei soggetti inclusi nella casistica aveva presentato manifestazioni cliniche di tipo reumatico, che del resto non possono essere considerate uno dei sintomi principali dell'ipersensibilità ad As, essendo state osservate in un numero esiguo di pazienti. Infine, solo due dei pazienti da noi considerati avevano manifestato una sintomatologia esclusivamente di tipo gastrointestinale, caratterizzata da vomito dopo assunzione di pesce. La condizione di atopia non sembra influenzare la comparsa di ipersensibilità a questo parassita come dimostrato dall'analisi dell'anamnesi allergologica sia familiare, negativa nel 92,2% (106/115) dei pazienti, che personale, negativa nel 79% (91/115) dei soggetti positivi.

I dati di laboratorio relativi ai pazienti con IgE specifiche verso As hanno evidenziato un aumento significativo ($p = 0,02$) della loro concentrazione nei soggetti monosensibili, nei quali la storia clinica aveva messo in risalto un'effettiva corrispondenza tra sensibilizzazione e sintomatologia, rispetto ai polisensibili. Questo dato conferma che l'anisakiasi presenta le caratteristiche classiche di una parassitosi, con aumento delle IgE e degli eosinofili nel sangue periferico e con presenza a livello dell'apparato gastroenterico di elementi tipici della risposta immunologica di tipo Th2, solitamente indotta da elminti e altre forme biologiche²¹⁻²³. Tuttavia le IgE specifiche, che svolgono un ruolo significativo nella difesa dell'ospite contro il parassita e sono importanti nella diagnosi, contribuiscono anche alla comparsa dei sintomi di ipersensibilità.

Dai nostri dati emerge quindi che l'ipersensibilità ad As è una condizione che assume notevole importanza soprattutto in quanto causa di orticaria, sia acuta che ricorrente, e di shock anafilattico, e deve essere particolarmente sospettata in presenza di una sintomatologia acuta gastrointestinale a seguito dell'ingestione di pesce. Tenendo presente che l'orticaria è una patologia molto frequente (prevalenza del 15-25%), per la quale l'agente eziologico non è sempre identificabile, bisogna considerare nei pazienti affetti la possibile esistenza di allergeni occulti contenuti nella dieta. L'anisakiasi può essere diagnosticata facilmente, ma per questo necessita di un'attenta anamnesi, dell'esecuzione del prick test e del dosaggio IgE specifiche, e dovrebbe essere corredata, in caso di positività, da un esame gastroscopico, utile anche a fini terapeutici (rimozione diretta del parassita). Nonostante numerosi studi abbiano dimostrato che gli allergeni dell'As sono termostabili sia alle alte temperature (più di 60° per 10 minuti) che alle basse (-20° per 24 ore)⁶, ulteriori lavori hanno evidenziato che pazienti sensibilizzati (con una storia di grave allergia a questo parassita) non presentavano reazioni allergiche dopo test di provocazione orale con la larva morta di As²⁵, suggerendo che le reazioni allergiche indotte da As siano una conseguenza dell'infezione attiva. Nonostante ciò, attualmente l'unico modo per prevenire questo tipo di ipersensibilità è evitare che avvenga la sensibilizzazione verso gli allergeni del parassita. Questo può essere garantito solo con l'assunzione di pesce ben cotto e/o surgelato e possibilmente sottoposto ad adeguati controlli sanitari (pesce di allevamento). Anche nel nostro campione infatti la sintomatologia risultava spesso associata all'ingestione di pesce crudo che costituisce quindi un importante fattore di rischio. Quando la diagnosi è certa, tuttavia e quando esiste, in particolare nei casi di orticaria acuta e/o ricorrente²⁶, un rapporto di causa effetto, il paziente deve necessariamente eliminare il pesce dalla dieta.

Bibliografia

- 1 Van Thiel PH. *Anisakiasis (abstract)*. Parasitology 1962;52:16-7.
- 2 Sugimachi K, Inokuchi K, Oonia T, Fujino T, Ishii Y. *Acute gastric anisakiasis. Analysis of 178 cases*. JAMA 1985;253:1012-3.
- 3 Kasuya S, Hamano H, Izumi S. *Mackerel-induced urticaria and Anisakis*. Lancet 1990;335:665.
- 4 Kasuya S, Hamano H, Izumi S. *Gastric anisakiasis with anaphylactoid reactions*. ACI News 1989;1:13-4.
- 5 Moreno-Ancillo A, Caballero MT, Cabanas R, Contreras J, Martin-Barroso JA, Barranco P, et al. *Allergic reactions to anisakis simplex parasitizing seafood*. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;79:246-50.
- 6 Valiñas B, Lorenzo S, Eiras A, Figueiras A, Sanmartín ML, Ubeira FM. *Prevalence of and risk factors for IgE sensitization to Anisakis simplex in a Spanish population*. Allergy 2001;56:667-71.
- 7 Audicana M, García M, del Pozo MD, Díez J, Muñoz D, Fernández E, et al. *Clinical manifestation of allergy to Anisakis simplex*. Allergy 2000;55(Suppl.59):28-33.
- 8 Estrada Rodríguez JL, Gozalo Reques F. *Sensitisation to Anisakis simplex: an unusual presentation*. Allergol Immunophatol 1997;25:95-7.
- 9 Scala E, Giani M, Pirrotta L, Guerra EC, Cadoni S, Girardelli CR, et al. *Occupational generalised urticaria and allergic airborne asthma due to Anisakis simplex*. Eur J Dermatol 2001;11:249-50.
- 10 Cuede E, Audicana MT, García M, Anda A, Fernández de

- Corres L, Jiménez JC, et al. *Rheumatic manifestations in the course of anaphylaxis caused by Anisakis simplex*. Clin Exp Rheumatol 1998;16:303-4.
- ¹¹ Yamada M, Torii S. *Clinical evaluation of Pharmacia CAP System new food and inhalant allergens*. Paper Japanese Soc Allergol 1992.
 - ¹² Purello-D'Ambrosio F, Pastorello E, Gangemi S, Lombardo G, Ricciardi L, Fogliani O, et al. *Incidence of sensitivity to Anisakis simplex in a risk population of fishermen/fishmongers*. Ann All Asthma Immunol 2000;84:439-44.
 - ¹³ Lindqvist A, Izezawa Z, Tabaka A, Yman L. *Seafood specific IgE in atopic dermatitis*. Ann Allergy 1993;70:58.
 - ¹⁴ Buendia E. *Anisakis, anisakidosis, and allergy to Anisakis*. Allergy 1997;52:481-2.
 - ¹⁵ Daschner A, Alonso-Gómez A, Cabañas R, Suarez-de-Parga M, Lopez-Serrano MC. *Gastroallergic anisakiasis: borderline between food allergy and parasitic diseases clinical and allergologic evaluation of 20 patients with confirmed acute parasitism by Anisakis simplex*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:176-81.
 - ¹⁶ Del Pozo V, Arrieta I, Tuñón T, Cortegnano SG, Gomez B, Cárda B, et al. *Immunopathogenesis of human gastrointestinal infection by Anisakis simplex*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:637-43.
 - ¹⁷ Daschner A, Alonso-Gomez A, Caballero T, Barranco P, Suarez-de-Parga M, Lopez-Serrano MC. *Gastric anisakiasis: an underestimated cause of acute urticaria and angioedema?* Br J Dermatol 1998;139:822-8.
 - ¹⁸ Fernández-Caldas E, Quirce S, Marañón F, Díez Gómez ML, Botella HG, Román RL. *Allergenic cross-reactivity between third stage larvae of Hysterothylacium aduncum and Anisakis simplex*. J Allergy Clin Immunol 1998;101:554-5.
 - ¹⁹ Pascual CY, Crespo JF, San Martín S, Ornia N, Ortega N, Caballero T, et al. *Cross-reactivity between IgE-binding proteins from Anisakis, German cockroach, and chironomids*. Allergy 1997;52:514-20.
 - ²⁰ Johansson E, Aponno M, Lufberg M, van Hage-Hamsten M. *Allergenic cross-reactivity between the nematode Anisakis simplex and the dust mites Acarus siro, Lepidoglyphus destructor, Tyrophagus putrescentiae, and Dermatophagoides pteronyssinus*. Allergy 2001;56:660-6.
 - ²¹ Deardorff TL, Kayes SG, Fukumara T. *Human Anisakiasis transmitted by marine food products*. Hawaii Med J 1991;50:9-16.
 - ²² Urban JF, Madden KB, Svetic A, Cheever A, Trotta PP, Gause WC, et al. *The importance of Th2 cytokines in protective immunity to nematodes*. Immunol Rev 1992;127:205-20.
 - ²³ Allen JE, Maizels RM. *Immunology of human helminth infection*. Int Arch Allergy Immunol 1996;109:3-10.
 - ²⁴ Alonso A, Moreno-Ancillo A, Daschner A, Lopez Serrano MC. *Dietary assessment in five cases of allergic reactions due to gastroallergic anisakiasis*. Allergy 1999;54:517-20.
 - ²⁵ Sastre J, Lluch-Bernal M, Quirce S, Arrieta I, Lahoz C, Del Amo A, et al. *A double-blind placebo controlled oral challenge study with lyophilised larvae and antigen of the fish parasite, Anisakis Simplex*. Allergy 2000;55:560-4.
 - ²⁶ Garcia-Bara MT, Matheu V, Zubeldia JM, Rubio M, Ordoqui E, Lopez-Saez MP. *Anisakis simplex-sensitized patients: should fish be excluded from their diet?* Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:679-85.

■ Ringraziamenti: si ringrazia la ditta Pharmacia Diagnostics che ha eseguito l'IgE-immunoblot e le sig.re Sabrina Fusari e Manuela Crobeddu per l'apporto tecnico fornito nell'esecuzione degli esami di laboratorio. Un particolare ringraziamento va alla dott.ssa Alessandra Frezzolini per i suoi preziosi consigli.

■ Corrispondenza: dott.ssa De Pità Ornella, Primario Laboratorio Immunologia Allergologia, Istituto Dermopatico dell'Immacolata, IRCCS, via Monti di Creta 104, 00167 Roma - Tel. 06 66464760 - Fax 06 66464763