

## Reactividad cruzada entre pescados y mariscos

J. Torres Borrego, J.F. Martínez Cuevas y J. Tejero García

Unidad de Alergología y Neumología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Materno-Infantil Reina Sofía. Córdoba.

### RESUMEN

En España, la alergia al pescado constituye el 18 % de todos los casos de alergia alimentaria en niños, mientras que las reacciones provocadas por crustáceos y moluscos son del 3,8 % y 1,6 % respectivamente. Se entiende por reactividad cruzada el reconocimiento de distintos antígenos por un mismo anticuerpo IgE, demostrable mediante pruebas *in vivo* e *in vitro*, lo que se traduce clínicamente en reacciones causadas por antígenos homólogos de distintas especies. También es posible la sensibilización subclínica, dándose el caso de pacientes sensibilizados a determinados pescados o mariscos que no presentan síntomas al consumirlos.

El bacalao y la gamba han sido los modelos para el estudio de la alergia a pescado y crustáceos respectivamente. Los alergenitos mayores responsables de reactividad cruzada entre distintas especies de pescados y anfibios son proteínas que controlan el flujo de calcio en el sarcoplasma muscular de dichos animales llamadas parvalbúminas, con un peso molecular en torno a 12 kD y un punto isoelectrico de 4,75, resistentes a la acción del calor y la digestión enzimática. Recientemente se ha reproducido la parvalbúmina recombinante de la carpa, comprobándose que dicho alergenito contiene el 70 % de epítomos para IgE presentes en el extracto natural de bacalao, atún y salmón, lo que le hace

válido para ser utilizado en el diagnóstico de pacientes con alergia a pescado. Además, este alergenito recombinante podría constituir la base para el desarrollo de la inmunoterapia frente a la alergia al pescado.

En el caso de los mariscos, grupo no taxonómico que incluye crustáceos y moluscos, el alergenito mayor es la tropomiosina, proteína fundamental en la contracción muscular tanto de invertebrados como de vertebrados. Las tropomiosinas de los invertebrados, con un peso molecular entre 38 y 41 kD, guardan gran homología en su secuencia de aminoácidos, siendo panalergenitos responsables de reacción cruzada entre crustáceos, insectos, ácaros, nematodos y distintas clases de moluscos.

Se estima que un 50 % de los individuos alérgicos a un tipo de pescado presentan un riesgo de reacción a una segunda especie, mientras que para los alérgicos a un tipo de crustáceos este riesgo es del 75 %, debido a que existe mayor homología entre tropomiosinas que entre parvalbúminas. Por otro lado, hasta un 40 % de los pacientes sensibilizados a uno o más pescados no presentan síntomas al consumir otras especies, siendo las mejor toleradas las pertenecientes a la familia escombridae (que incluye al atún).

**Palabras clave:** Alergia alimentaria. Pescado. Marisco. Crustáceos. Reactividad cruzada. Parvalbúmina. Tropomiosina. Panalergenitos

## Cross reactivity between fish and shellfish

### SUMMARY

In Spain, fish allergy represents 18 % of all cases of food allergy in children while reactions caused by crustacea and mollusks account for 3.8 % and 1.6 % respectively. Cross-reactivity is defined as the recognition of distinct antigens by the same IgE antibody, demonstrable by *in vivo* and *in vitro* tests, which clinically manifests as reactions caused by antigens homologous to different species. Subclinical sensitization can also occur, giving rise to patients sensitized to particular fish or shellfish but who do not present symptoms on consumption.

Cod and shrimp have been the models used to study allergy to fish and crustacea respectively. The major allergens responsible for cross-reactivity among distinct species of fish and amphibians are proteins that control calcium flow in the muscular sarcoplasm of these animals, called parvalbumins, with a molecular weight of approximately 12 kD and an isoelectric point of 4.75, resistant to the action of heat and enzymatic digestion. Recently, recombinant carp parvalbumin has been reproduced, confirming that this allergen contains 70 % of the IgE epitopes present in natural extract of cod, tuna and salmon, which makes it a valid tool in the diagnosis of patients with fish allergy. Moreover, this recombinant allergen could constitute the basis for the development of immunotherapy against food allergy.

In the case of shellfish, a non-taxonomic group that includes crustacea and mollusks, the major allergen is tropomyosin, an essential protein in muscle contraction both in invertebrates and vertebrates. In invertebrates, tropomyosins, which have a molecular weight of between 38 and 41 kD, show great homology in their amino acid sequence and are the panallergens responsible for cross-reactions between crustacea, insects, mites, nematodes, and different classes of mollusks.

It is estimated that 50 % of individuals allergic to some type of fish are at risk for reacting to a second species, while those allergic to some type of crustacea present a risk of 75 % due to the greater similarity among tropomyosins than among parvalbumins. In addition, up to 40 % of patients sensitized to one or more fish do not present symptoms on consuming other species, the best tolerated of which belong to the Scombroidea family (which includes tuna).

**Key words:** food allergy, fish, shellfish, crustacea, cross-reactivity, parvalbumin, tropomyosin, panallergens.

## INTRODUCCIÓN

Se entiende por reactividad cruzada al reconocimiento de distintos antígenos por un mismo anticuerpo Ig E demostrable en el laboratorio mediante pruebas *in vivo* e *in vitro*. Ello se traduce clínicamente en alergia asociada a antígenos homólogos de distintas especies, normalmente relacionadas filogenéticamente; de este modo, se estima que los alérgicos a un tipo de pescado presentan un riesgo de reacción a un segundo tipo del 50 %, mientras que para los alérgicos a un tipo de crustáceos es del 75 %<sup>1</sup>.

Por otro lado, existen pacientes alérgicos a una clase de pescado o marisco que toleran otras especies o no reaccionan durante la provocación oral<sup>2,3</sup>, indicando que la reactividad cruzada en las pruebas *in vivo* e *in vitro* tienen una relevancia clínica limitada<sup>4</sup>, por lo que hablaríamos de sensibilizaciones asociadas más que de alergias asociadas.

Además, hay casos en los que se demuestra reacción cruzada mediante IgE-CAP pero no existe ninguna repercusión en las pruebas cutáneas, en cuyo caso se trataría de simples hallazgos de laboratorio que no se traducen en sensibilizaciones o alergias asociadas, aunque también podría ser achacable a la actividad alérgica del extracto utilizado con fines diagnósticos. Finalmente, se observa que aproximadamente el 50 % de los pacientes que han alcanzado la tolerancia al alimento siguen presentando anticuerpos IgE específicos positivos<sup>5</sup>, por lo que habría que distinguir tolerancia clínica de tolerancia inmunológica.

## ALERGIA A PESCADOS

El pescado constituye la tercera causa de alergia alimentaria en menores de 15 años, (18 %) tras el huevo (51,1 %) y la leche de vaca (33,3 %)<sup>6</sup>, siendo la intolerancia clínica a los pescados más duradera, y con mayor frecuencia no desaparece<sup>7</sup>. Los niños se sensibilizan a alimentos por vía digestiva debido a un fallo del mecanismo de tolerancia inmunológica, por lo que el inicio de la alergia al pescado suele coincidir con su introducción en la dieta, iniciándose el 75 % de los casos de alergia al pescado antes del año de edad<sup>8</sup>. Adolescentes y adultos pueden sensibilizarse por inhalación o contacto, constituyendo una enfermedad profesional en trabajadores de la industria pesquera y conservera.

La manifestación clínica más frecuente en la alergia al pescado es la urticaria y angioedema inmediatos tras la ingesta (92 %), presentando el 14 % de los pacientes manifestaciones respiratorias tras la inhalación de vapores<sup>8</sup>. No debe olvidarse que el pescado puede actuar como alérgeno oculto en utensilios.

lios u otros alimentos que han tenido contacto con pescado o en aceite en el que se ha frito pescado previamente<sup>9</sup>.

Hay que diferenciar la alergia al pescado de las reacciones por intolerancia, intoxicación, liberación inespecífica de histamina y otras aminas vasoactivas y la alergia al parásito anisakis, que no son objeto de esta revisión, al igual que la anafilaxia inducida por el ejercicio, en la que pescados y mariscos son algunos de los alimentos que más frecuentemente la provocan.

## ALERGENOS DE LOS PESCADOS

El filum de los peces incluye numerosos órdenes y familias (tabla I), dándose la mayoría de reacciones alérgicas por Gadiformes (merluza, bacalao) y Pleuronectiformes (gallito, lenguado), siendo menos comunes por Clupeiformes (sardina, boquerón), Salmoniformes (trucha, salmón) y Perciformes (que incluye varias familias entre las que destacan los tórnidos), por lo que pacientes con alergia a las primeras toleran con frecuencia estas últimas especies. La diferenciación entre pescado azul y blanco, basada en la cantidad de grasa que contienen en su carne, no tiene relevancia en cuanto a la alergenicidad.

### Alergeno mayor de los pescados. Parvalbúminas

En 1967 Aas<sup>10</sup> et al estudiaron las principales características clínico-inmunológicas de la alergia al bacalao, denominando alergeno *M* al antígeno dominante, que fue posteriormente purificado y caracterizado<sup>11</sup> comprobándose que correspondía a una parvalbúmina, proteína termoestable y resistente a la digestión enzimática que controla el flujo de calcio en el sarcoplas-

ma de peces y anfibios, con un peso molecular de 12 kD en el caso de la parvalbúmina de bacalao, denominada *Gad c 1*.

En el año 2002, Swoboda et al<sup>12</sup> identificaron dos isoformas de parvalbúmina en carpa, *Cyp 1.01* y *Cyp 1.02*, reproduciendo mediante ingeniería genética el alergeno recombinante *rCyp 1.01*. El alergeno *Cyp 1.01* reaccionó con la Ig E específica de los 60 pacientes con alergia a pescado evaluados en dicho estudio, comprobándose que dicho alergeno contiene la mayoría de epítomos para IgE (70 %) presentes en el extracto natural de bacalao, atún y salmón.

### Alergenos menores de los pescados

También se observa alergia a una única familia de pescados, lo que puede ser debido a la existencia de antígenos menores específicos de especie diferentes de las parvalbúminas aún no identificados. Así, se han reconocido mediante radioinmuno-electroforesis cruzada alergenitos del pescado distintos de *Gad c 1*, como el alergeno Ag-17-cod<sup>11</sup> con el que reaccionan el 25 % de los alérgicos a este pescado. El sulfato de protamina, proteína de bajo peso molecular del esperma de las familias salmonidae y cluieidae también ha sido implicado, aunque de forma infrecuente, como alergeno de los peces<sup>13</sup>.

## REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE PESCADOS

La similitud entre parvalbúminas de pescados y anfibios explicaría las reacciones de alergia cruzadas entre pescados de distinta especie y entre pescados y ranas<sup>14</sup>. Es posible la reacción a un pescado que se ingiere por primera vez debido a sensibilización previa por otro pescado con una parvalbúmina análoga, una vez descartadas la sensibilización transplacentaria o a través de lactancia materna.

Aunque algunos sujetos alérgicos al pescado reaccionan también a mariscos, no se ha podido demostrar reactividad cruzada mediante RAST-inhibición, lo que podría reflejar un estado de hipersensibilidad concomitante frecuente en individuos atópicos.

## ALERGIA A MARISCOS

Se conoce como marisco (del latín *maris*, relativo al mar) a cualquier animal marino invertebrado, especialmente los comestibles, por lo que se trata de un grupo artificial no taxonómico que incluye a crustáceos y moluscos, cuya clasificación se expone en la tabla II. La clínica de la alergia a mariscos incluye

Tabla I

### Clasificación taxonómica de los principales peces consumidos en España

#### *Filum pisces*

##### *Clase osteichthyes*

Orden Gadiformes: bacalao, merluza

Orden Pleuronectiformes: lenguado, fletán, rodaballo

Orden Clupeiformes: sardina, boquerón, arenque

Orden Salmoniformes: salmón, trucha

Orden Perciformes

Familia esparidae: besugo, dorada

Familia serranidae: lubina

Familia escombridae: atún, caballa, bonito

Familia xiphidae: pez espada

síndrome de alergia oral, urticaria, angioedema, síntomas gastrointestinales y reacciones anafilácticas, siendo más frecuentes las reacciones con crustáceos (3,8 % de las alergias alimentarias)<sup>15</sup>, que con moluscos bivalvos o cefalópodos (1,6 %)<sup>15</sup>. Por otro lado, al igual que ocurre con el pescado, son frecuentes las sensibilizaciones asintomáticas<sup>16</sup>.

## ALERGENOS DE LOS MARISCOS

### Alergeno mayor de los mariscos. Tropomiosina

En los años 80 del siglo pasado se realizaron los primeros estudios bioquímicos e inmunológicos que tratan de determinar los antígenos responsables de la alergia a los mariscos. Hoffman et al<sup>17</sup> purificaron dos proteínas en la gamba cruda y cocinada, que denominaron antígeno I y antígeno II respectivamente, siendo ésta última una proteína termoestable de 38 kD y 341 aminoácidos.

En la década de los 90 tres grupos independientes<sup>18-20</sup> identificaron el alergeno mayor de la gamba como la tropomiosina, proteína que en asociación con el complejo troponina tiene un papel fundamental en la contracción muscular. Este alergeno, denominado posteriormente *Pen a 1*, se corresponde con el antígeno II. Las tropomiosinas han conservado una alta homología a lo largo de la evolución de las especies, lo que hace que los extractos de proteínas musculares de géneros separados en la escala filogenética presenten epítomos similares, que han sido purificados y secuenciados por varios autores<sup>18,21</sup>. Así, se han identificado tropomiosinas alergénicas en crustáceos, moluscos, ácaros, insectos, y nematodos<sup>18,22-24</sup> siendo responsables de reacciones cruzadas entre ellos.

### Alergenos menores de los mariscos

Varios trabajos han identificado tanto en moluscos como en artrópodos proteínas con peso diferente a los 38 kD<sup>22,25</sup> que reaccionan con una minoría de los sueros de pacientes con alergia a mariscos. También se conoce la existencia de determinantes carbohidratados que reaccionan de forma cruzada entre crustáceos, moluscos y determinados insectos, comportándose como alergenos menores, si bien su trascendencia clínica es más que dudosa<sup>26</sup>. Recientemente, un estudio en 5 pacientes con reacción adversa tras la ingestión de percebe muestra como alergeno responsable una proteína de entre 58 y 68 kD, que podría ser el alergeno mayor de este marisco y que habrá que identificar en un futuro<sup>27</sup>.

Tabla II

### Clasificación taxonómica de especies incluidas entre los mariscos

#### Filum artrópodos

Clase crustáceos

Decápodos: gamba, cigala, langosta, bogavante, nécora, etc.

Pollicípedos (percebe)

Clase insectos

Clase nematodos

#### Filum moluscos (del latín *molluscus*, blando)

Clase cefalópodos: calamar, sepia, pulpo, jibia

Clase bivalvos o lamelibranquios: mejillón, almeja, ostra, navaja, vieira etc.

Clase monoplacóforos: lapas

Clase gasterópodos: caracoles terrestres y marinos

## REACTIVIDAD CRUZADA DE ARTRÓPODOS ENTRE SÍ

### Crustáceos

Existe una considerable reactividad cruzada entre crustáceos, lo que se ha demostrado mediante pruebas cutáneas, RAST, y estudios de RAST inhibición<sup>28</sup>, si bien no se ha determinado la importancia clínica de esta reactividad cruzada mediante estudios de provocación oral.

### Ácaros

Dado que la tropomiosina (*Der P 10*) es un alergeno menor de los ácaros<sup>24</sup>, la mayoría de pacientes alérgicos a ácaros del polvo toleran los mariscos. Cuando el paciente con alergia a ácaros está sensibilizado a tropomiosina, es posible la coexistencia de alergia alimentaria por mariscos, especialmente crustáceos, y alergia respiratoria por ácaros, en algunos casos inducida mediante inmunoterapia<sup>29</sup>.

### Insectos

Los individuos con alergia al marisco pueden mostrar prueba cutánea positiva a cucaracha, cuya significación clínica es incierta<sup>22,30</sup>. En 1995 Crespo et al<sup>31</sup> demostraron reactividad cruzada entre alergenobtenidos por ebullición de camarones y alergenobtenidos de *Blatella* germánica. También se ha publicado reacción cruzada entre crustáceos y otros insectos como saltamontes, moscas y quironómidos<sup>22,23</sup>, siendo posible la reacción alérgica al inhalar y/o manipular estos últimos, usados como alimento de peces de acuario<sup>32</sup>.

## Nematodos

El hecho de que el parásito *anisakis* sea un nematodo, hace que exista una reactividad cruzada en los alérgicos a mariscos con este parásito<sup>23</sup>, lo que dificulta el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con clínica y/o pruebas positivas para esos alergenitos.

## REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE ARTRÓPODOS Y MOLUSCOS

Existe alta homología entre la tropomiosina del caracol y las de artrópodos (identidad del 62-65 %)<sup>33</sup> y otros moluscos comestibles (69-82 %)<sup>22,33</sup>, lo que explica la reacción cruzada entre caracoles terrestres y ácaros<sup>34</sup>.

Se ha descrito la alergia alimentaria por ingestión de caracoles en pacientes con hipersensibilidad a ácaros<sup>35,36</sup>. Destacan dos trabajos, uno de van Ree et al<sup>29</sup> en el que tras 14 a 20 meses de inmunoterapia con extracto de ácaros se positivizó la Ig E específica frente a caracol y gamba en pacientes en los que previamente eran negativas y otro de Pajno et al de<sup>37</sup>, en el que pacientes que antes del inicio de inmunoterapia tenían síntomas leves al ingerir caracoles, padecieron reacciones graves al comerlos (insuficiencia respiratoria aguda y anafilaxia) entre 8 y 25 meses después de iniciar el tratamiento, de lo que se deduce que los extractos alérgicos contenían en mayor o menor grado el alérgeno tropomiosina.

## CONSIDERACIONES FUTURAS

En los últimos años se han producido grandes avances en el estudio de la reactividad cruzada entre pescados y mariscos, se han identificado sus alergenitos dominantes y se han creado copias recombinantes de éstos mediante ingeniería genética, lo que permitirá mejorar el diagnóstico y tratamiento de la alergia alimentaria.

Swoboda et al<sup>12</sup> demostraron cómo anticuerpos de suero de conejo frente al antígeno recombinante rCyp 1.01 inhibían *in vitro* la unión de éste con Ig E de pacientes con alergia a pescado, aumentando el efecto si existe depleción de calcio en el medio. De forma análoga, se ha caracterizado y clonado la tropomiosina recombinante de la gamba<sup>38</sup>, y se han identificado sus epítomos para células B y T<sup>21</sup>, cuya secuencia de aminoácidos es susceptible de ser modificada con objeto de disminuir la respuesta alérgica, constituyendo la base de la inmunoterapia como tratamiento de la alergia al pescado y mariscos.

Por otro lado, al igual que ya existen peces modificados genéticamente para que realicen un crecimiento rápido, en un futuro se podría actuar sobre las parvalbúminas y otros antígenos del pescado para disminuir su alergenidad, si bien hay que ser cautos debido a los interrogantes que aún plantea el consumo de alimentos transgénicos<sup>39</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881-90.
2. Bernhisel-Broadbent J, Scanlon S, Sampson HA. Fish hypersensitivity I. In vitro and oral challenge results in fish-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:730-7.
3. De Martino M, Novembre E, Galli L, De Marco A, Botarelli P, Marano E, et al. Allergy to different fish species in cod-allergic children: in vivo and in vitro studies. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:909-14.
4. Helbling A, Haydel R Jr, McCants ML, Musmand JJ, El-Dahr J, Lehrer SB. Fish allergy: is cross-reactivity among fish species relevant? Double-blind placebo-controlled food challenge studies of fish allergic adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:517-23.
5. Boyano MT, Martín Esteban M, Pascual C, Ojeda JA. Alergia a alimentos en el niño. II Factores, pronósticos y evolución a largo plazo. *An Esp Pediatr* 1987;26:241-5.
6. Boyano MT, Martín M, Díaz JM, Ojeda JA. Alergia a alimentos en el niño I. Clínica y diagnóstico. *An Esp Pediatr* 1987;26:235-40.
7. García Ara MC, Boyano Martínez T, Martín Esteban M, Martín Muñoz F, Díaz Pena JM, Ojeda Casas JA. Actitud terapéutica y pronóstico de la alergia a alimentos. *Allergol Immunopathol* 1996;24:31-5.
8. Pascual C, Martín Esteban M, Crespo JF. Fish allergy: evaluation of the importance of cross-reactivity. *J Pediatr* 1992;121:S29-34.
9. Yunginger JW, Sweeny KG, Stumer WQ, Giannandrea LA, Teigland JP, Bray M, et al. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1988;260:1450-2.
10. Aas K, Jebsen JW. Studies on hypersensitivity to fish: partial purification and crystallization of a major allergenic component of cod. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1967;32:1-6.
11. Aukrust K, Apold J, Elsayed S, Aas K. Crossed immuno-electrophoretic and crossed radioimmuno-electrophoretic studies employing a model allergen from codfish. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1978;57:253-62.
12. Swoboda I, Bugajska-Schretter A, Verdino P, Keller W, Sperr WR, Valent P, et al. Recombinant carp parvalbumin, the major cross-reactive fish allergen: a tool for diagnosis and therapy of fish allergy. *The Journal of Immunology* 2002;168:4576-84.
13. Knappe JTA, Schuller JL, De Haan P, De Jong AP, Bovill JG. An anaphylactic reaction to protamine in a patient allergic to fish. *Anaesthesiology* 1981;55:324-5.
14. Muthiah R, Kagen SL, Hempel D. Frog-induced anaphylaxis: isolation and characterization of the major frog allergen, which is cross-reactive with cod parvalbumin. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:209.
15. Crespo JF, Pascual C, Burks AW, Helm RM, Martín Esteban M. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 39-43.
16. Castillo R, Carrillo T, Blanco C, Quiralte J, Cuevas M. Shellfish hypersensitivity: Clinical and immunological characteristics. *Allergol Immunopathol* 1994;22:83-7.
17. Hoffman DR, Day ED, Miller JS. The major heat stable allergen of shrimp. *Ann Allergy* 1987;47:17-22.

18. Shanti KN, Martin BM, Nagpal S, Metcalfe DD, Rao PV. Identification of tropomyosin as the major shrimp allergen and characterization of its IgE-binding epitopes. *J Immunol* 1993;151: 5354-63.
19. Leung PS, Chu KH, Chow WK, Ansari A, Bandea CI, Kwan HS, et al. Cloning, expression and primary structure of *Metapenaeus ensis* tropomyosin, the major heat stable shrimp allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:882-90.
20. Daul CB, Slattery M, Reese G, Lehrer SB. Identification of the major brown shrimp (*Penaeus aztecus*) allergen as the muscle protein tropomyosin. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1994;105: 49-55.
21. Subba Rao PV, Rajagopal D, Ganesh KA. B- and T-cell epitopes of tropomyosin, the major shrimp allergen. *Allergy* 1998;53 (Suppl 46):44-7.
22. Leung PS, Chow WK, Duffey S, Kwan HS, Gershwin ME, Chu KH. IgE reactivity against a cross-reactive allergen in crustacea and mollusca: evidence for tropomyosin as the common allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:954-61.
23. Pascual CY, Crespo JF, San Martín S, Ornia N, Ortega N, Caballero T, Muñoz-Pereira M, Martín-Esteban M. Cross-reactivity between IgE-binding proteins from *Anisakis*, German cockroach, and chironomids. *Allergy* 1997;52:514-20.
24. Aki T, Kodama T, Fujikawa A, Miura K, Shigeta S, Wada T, Jyo T, Murooka Y, Oka S, Ono K. Immunochemical characterization of recombinant and native tropomyosins as a new allergen from the house dust mite, *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:74-83.
25. Herrero MD, Gómez M, Ojeda P, Moneo I, Alday E. Hipersensibilidad a crustáceos y detección de IgE específica. *Allergol Immunol Clin* 2001;16:13-7.
26. van der Veen MJ, van Ree R, Aalberse RC, Akkerdaas J, Koppelman SJ, Jansen HM, van der Zee JS. Poor biologic activity of cross-reactive IgE directed to carbohydrate determinants of glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100: 327-34.
27. Moreno MC, Alonso E, Sánchez A, Méndez J, Rico MA, García G, et al. Barnacle hypersensitivity. *Allergol Immunopathol* 2002;30:100-3.
28. Waring NP, et al. Hypersensitivity reactions to ingested crustacea: clinical evaluation and diagnostic studies in shrimp-sensitive individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:440-5.
29. Van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, BGarritani MS, Aalberse RC, Bonifaci F. Possible induction of food allergy during mite immunotherapy. *Allergy* 1996;51:108-13.
30. Liccardi G, Salzillo A, Noschese P, Piccolo A, Calderaro F, D'Amato M, D'Amato G. Clinical significance of allergic sensitization to cockroaches in patients with mite related respiratory allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996;6:283-7.
31. Crespo JF, Pascual C, Helm R, et al. Cross-reactivity of IgE-binding components between boiled Atlantic shrimp and German cockroach. *Allergy* 1995;50:918-24.
32. Aldunate MT, Echechipia S, Gómez B, García BE, Olaguibel JM, Rodríguez A, et al. Quirónómidos y otras causas de alergia a comida de peces. *Allergol Immunol Clin* 1999;14:140-5.
33. Asturias JA, Eraso E, Arilla MC, Gómez-Bayón N, Inácio F, Martínez A. Cloning, isolation and Ig E-binding properties of *Helix aspersa* (brown garden snail) tropomyosin. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:90-6.
34. De Maat-Bleeker F, Akkerdaas JH; Van Ree R, Aalberse RC. Vineyard snail allergy possibly induced by sensitisation to house dust mite (*dermatophagoides pteronyssinus*). *Allergy* 1995;50:438-40.
35. Van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, et al. asthma after consumption of snails in house dust mite allergic patients: a case of Ig E cross reactivity. *Allergy* 1996;51:387-93.
36. Banzet ML, Adessi B, Vuitton DA, L'Amecoforcal. Manifestations allergiques après ingestion d'escargots chez 12 malades allergiques aux acariens: une nouvelle allergie croisée? *Reb Fr Allergol* 1992;32:198-202.
37. Pajno GB, La Grutta S, Barberio G, Canonica GW, Passalacqua G. Harmful effect of immunotherapy in children with combined snail and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:627-9.
38. Reese G, Jeoung BJ, Daul CB, Lehrer SB. Characterization of recombinant shrimp allergen Pen a 1 (tropomyosin). *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:240-4.
39. Muñoz-López F. Transgénicos: ¿alimentos beneficiosos o nocivos? Editorial. *Allergol et Immunopathol* 2003;31:4-6.