

Matallergi, med spesielt fokus på fiskeallergi

MED-3950 5. årsoppgaven

Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø

Skrevet av Bente Johnsen, MK-09

Veileder: Dr. Martin Sørensen, Barneavdelingen, Universitetssykehuset i Nord-
Norge

Tromsø, 01.06.2014

Forord

Hensikten med denne litteraturstudien var å få oversikt over matallergiens omfang og diagnostiseringsutfordringer. Opprinnelig skulle oppgaven også inneholde tall fra dr. Martin Sørensens phd-studie om fiskeallergi, slik at jeg kunne si noe om omfanget av fiskeallergi i Nord-Norge. På grunn av forsinkelser i forhold til tilgang på data var ikke disse tallene klare ved innleveringsfrist. Oppgaven ble dermed en ren litteraturstudie innenfor matallergi, med særlig fokus på fiskeallergi. I matallergidelen har jeg etter diskusjon med veileder kommet fram til at fokus burde være på matallergiens utfordringer innenfor diagnostisering. Det er mange misforståelser rundt matallergi, både i befolkningen generelt og hos helsepersonell. Oppgaven vil redegjøre for definisjoner og diagnostisering av matallergi, samt oppdatere angående dagens forskning rundt dette.

I fiskeallergidelen vil jeg fokusere på hvilke allergener i fisk som utløser allergi, og epidemiologiske fakta med hensyn til fiskeallergi.

Behandling av matvareallergi er i hovedsak basert på eliminasjon av aktuelle allergener fra kostholdet. Jeg har derfor ikke fokusert på behandling av allergi.

Takk til Dr. Martin Sørensen for god veiledning og mange samtaler rundt allergi og hvilke utfordringer spesialisthelsetjenesten møter på i utredning og diagnostisering av allergi.

Innholdsfortegnelse

Forord	i
Sammendrag	iv
Innledning.....	1
Problemstilling.....	1
Hvorfor har jeg valgt denne oppgaven.....	1
Materiale og metoder	2
Arbeidsprosessen	2
Begrepsavklaringer	3
Definisjoner	4
Matallergi	4
Introduksjon.....	4
Matvareintoleranse	5
Diagnostisering	6
Epidemiologi	6
Patogenese	8
IgE-mediert allergi.....	8
Anafylaksi.....	11
Ikke IgE-mediert allergi	13
Diagnostikk	14
Pricktest	14
Spesifikk IgE i serum.....	15
Matprovokasjon	16
Behandling.....	18

Fiskeallergi.....	20
Introduksjon fiskeallergi.....	20
Epidemiologi	21
Parvalbumin.....	22
Andre allergener til sammenlikning	25
Ikke-allergiske reaksjoner på inntak av fisk	26
Behandling.....	27
Prognose	27
Diskusjon	28
Konklusjon	31

Sammendrag

Dette er en todelt litteraturstudie. Første del omhandler epidemiologi, definisjon, patologi og diagnostisering av generell matvareallergi. Andre del omhandler fiskeallergi. Studien er gjort ved hjelp av litteratursøk i databasen PubMed, samt støttelitteratur.

Matallergi er et økende problem globalt. Det er viktig at barn får en tidlig og riktig diagnose av allergi, for å gi den beste behandlingen. Det fins forskjellige definisjoner av allergi, og i befolkningen er det stor forvirring rundt hva allergi er. Matallergi er definert som en hypersensitiv reaksjon til en spesifikk immunologisk trigger. [1] Den allergiske reaksjonen utløses ved hjelp av IgE. De fleste allergiske reaksjoner på mat er type-I hypersensitivitet. [2, 3] Ved diagnostisering av allergi er det vanlig å teste pasienten på tre måter, IgE-målinger i serum, kostprovokasjon/eliminering og prikktest. [4] Det er vanskelig å angi nøyaktig prevalens av matallergi, fordi definisjon av allergi og diagnostiseringen av denne varierer. Prevalenstall varierer fra 3 % til 10 %. [1, 5] I studier med selvrapportert allergi er prevalensen mye høyere enn i studier hvor det er et krav til objektiv diagnostisering. [6]

Fiskeallergi er et større problem i områder som Norge, med stor fiskerinæring. [7] Det vanligste allergenet i fisk er Gad c 1, parvalbumin, i torsk. Over 95 % av fiskeallergikere reagerer på dette allergenet. [7, 8] Parvalbumininnholdet i forskjellige fisketyper varierer. Dette betyr at allergikere kan reagere på en fiskeart, men tåle en annen. [9, 10]

Eliminering av allergen fra kostholdet er fortsatt viktigste behandling ved matvareallergi.

Konklusjon: Det er behov for klargjøring av allergibegrepet i den generelle befolkning. Det er behov for videre internasjonalt samarbeid om definisjoner, for å bedre kunne sammenlikne forskning globalt. Det er klare indikasjoner på at fiskeallergi er et større problem i Nord-Norge enn i andre geografiske områder med mindre kyst og fiskeriernæring, men dette behøver mer forskning. Fiskeallergikere som reagerer på Gad 1c kan tåle andre fiskearter.

Innledning

Matallergi er et økende problem i verden. Mange studier viser at prevalensen av matallergi øker, og behovet for gode diagnostiske metoder og behandlingsprinsipper øker. [1, 5] Selv om det fins mange slags reaksjoner på mat, er ikke alle allergiske. Det er derfor viktig å ha standardiserte definisjoner og metoder for diagnostisering av allergi.

Oppgaven er en litteraturstudie som omhandler matallergi med særlig fokus på fiskeallergi. Prevalensen av fiskeallergi i Nord-Norge er ukjent fordi det er gjort for få studier på dette. Det er planlagt prevalensstudier for dette fra høsten 2014. Denne oppgaven klargjør fiskeallergiens prevalens globalt, dens patogenese og forskning utført i andre, liknende områder tidligere.

Problemstilling

Matallergi er et økende problem både lokalt og globalt. Det fins forskjellige definisjoner av allergi, og i befolkningen er det stor forvirring rundt hva allergi er. For å gi kunne gi best mulig behandling, er det viktig at barn får en tidlig og riktig diagnose. Denne oppgaven skal klargjøre hva matallergi er og hvordan det best diagnostiseres.

Nord-Norge er et område med lang kyststripe og lange tradisjoner for fiskerinæring. Fisk er også et vanlig og viktig del av det nordnorske kosthold. Det er vist i mange studier at fiskeallergi er et større problem i områder med stor fiskerinæring. Det er derfor ønskelig med mest mulig informasjon rundt denne typen allergi. Oppgaven har derfor spesielt fokus på fiskeallergi. Oppgaven skal klargjøre dens patogenese, allergener og prevalens globalt.

Hvorfor har jeg valgt denne oppgaven

Interessen for matallergi ble fanget da jeg for 12 år siden fødte et barn med alvorlig matallergi. Jeg møtte mange mennesker som ikke forsto hva dette var, og måtte ofte forklare at dette ikke var hysteri. En vanlig misforståelse var også forvirringen rundt intoleranse/allergi. De færreste forbandt allergi med en livstruende tilstand. I et liv med en allergiker gjorde jeg meg mange erfaringer med allergi, og jeg har fortsatt et ønske om å lære mest mulig om dette fenomenet. Min 2. årsoppgave handlet om «Den atopiske marsj». I møte med min veileder for 5. årsoppgaven, overlege og allergolog Martin Sørensen, ble jeg

oppmerksom på problemet med fiskeallergi i Nord-Norge. Jeg syns det virket spennende med så mye gjenstående forskning på allergi. Opprinnelig skulle jeg også være med på datainnsamlingen av fiskeallergikere i Nord-Norge, men på grunn av forsinkelser i forhold til datatilgang kunne ikke disse tallene være klare før tidligst utgang av 2014. Dette er derfor en todelt litteraturstudie, hvor første del omhandler matallergi og diagnostisering av dette. Andre del er en litteraturstudie om nåværende viten om fiskeallergi.

Materiale og metoder

I innsamlingen av informasjon har jeg brukt søk i databasen PubMed. Her brukte jeg MeSH termene «food allergy», «hypersensitivity» «fish allergy»

Jeg avgrenset søket med studier som omhandlet mennesker og ikke dyr, samt kun artikler på norsk eller engelsk.

I tillegg fant jeg det nødvendig å bruke to lærebøker innen immunologi, for å klargjøre bakgrunnen for kroppens reaksjoner. Dette er ikke beskrevet i forskningsartikler. Disse ble brukt i kapitlene om patogenese, og ble funnet nødvendig for å forklare den allergiske reaksjon. Jeg har også brukt nettsider for å finne bilder, samt nordnorske prøvetakningsrutiner.

Arbeidsprosessen

I den opprinnelige prosjektbeskrivelsen skulle oppgaven være todelt, en litteraturstudie om fiskeallergi, og tall-analyse fra en fiskeallergistudie i Nord-Norge. Tallene fra fiskeallergistudien skulle være tilgjengelig rundt januar 2014. Jeg startet derfor høsten 2013 med forarbeidet til litteraturstudien i fiskeallergi. Jeg tenkte dette var logisk fordi jeg da fikk større kunnskap i forhold til tallene jeg senere skulle bearbeide. Jeg startet da med litteratursøk, og leste mange studier for å øke mitt eget kunnskapsnivå om evnet, samt få et overblikk over hvilken forskning som finnes på området. I samarbeid med veileder valgte jeg artiklene som var mest relevante, og fordypet meg i disse. Jeg oppdaget at fiskeallergi er forsket relativt lite på, og mange studier hadde samme problemstilling og samme fakta. Det var derfor relativt lite nytt å finne etter en stund. Jeg forfattet etter dette fiskeallergidelen av oppgaven.

Når litteraturstudien nærmet seg ferdig etterlyste jeg tallene fra fiskeallergistudien. Jeg fikk da vite at disse tallene ikke ville være tilgjengelig før lenge etter innleveringsfrist, grunnet forsinkelser. Jeg måtte derfor gjøre om på oppgaven. I samarbeid med veileder ble oppgaven endret til en ren litteraturstudie, i to deler. Jeg startet dermed prosessen med å skrive en litteraturstudie om matallergi. Dette er et stort emne, så jeg måtte begrense det i en problemstilling. Dette var et mer omfattende søk i forhold til fiskeallergi som er et smalere område, uten større behov for begrensning. Etter å ha plukket ut relevante artikler leste jeg mye om siste forskning innen matallergi.

I begge litteraturstudiene laget jeg et skjelett til oppgaven mens jeg leste. Hver gang jeg fant et relevant fakta, eller en interessant oppdagelse, skrev jeg om det i oppgaven der det passet i strukturen, og sørget ved hjelp av «Onenote» for at alt ble riktig kildehenvist etter hvert. Til slutt sammenfattet jeg alle fakta og oppdagelser til en mer sammenhengende tekst. Der hvor flere studier hadde skrevet om samme fakta/fenomen, henviste jeg til flere kilder, etter å ha skrevet om det. I diskusjonsdelen benyttet jeg den teorien og de fakta jeg allerede hadde opplyst om, og forsøkte å diskutere den praktiske betydningen av funnene.

Begrepsavklaringer

DBPCFC:

Double Blind Placebo Controlled Food Challenge: Dobbel blind placebokontrollert matprovokasjon. Gullstandard for diagnostisering av matallergi

SPT:

Skin Prick Test: prikktest: Diagnostisk metode for diagnostisering av allergi. Forklart nærmere i oppgaven.

ELISA: immunologisk metode som benytter seg av antistoffer fra dyr.

SDS-page: sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis.

Elektroforesemetode for å separere proteiner ved hjelp av molekylvekt.

Definisjoner

Matallergi er definert som en hypersensitiv reaksjon til en spesifikk immunologisk trigger. Triggeren initierer en immunologisk reaksjon, som regel IgE eller cellemediert. [4]

"Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States" definerer matallergi slik:

" En uønsket effekt på helsen, som kommer fra en spesifikk immun respons som inntreffer reproducerbart når eksponert for en gitt matvare." (egen oversettelse)

[1]

«World Allergy Organization» definerer hypersensitivitet slik:

«Objektive, reproducerbare symptomer eller tegn initiert av eksponeringen til et definert stimulus i en dose som tolereres av normale personer.» (egen oversettelse)

[11]

Allergi defineres av «World Allergy Organization» som

«En hypersensitiv reaksjon initiert av spesifikke immunologiske mekanismer» (egen oversettelse)

[11]

Matallergi

Introduksjon

Allergi er en immunologisk betinget hypersensitivitet, en reaksjon på en ytre faktor som den menneskelige organisme vanligvis skal tåle. Den ytre faktor kalles allergen. Den allergiske reaksjonen utløses ved hjelp av IgE, et immunoglobulin som skal bekjempe parasittiske infeksjoner. IgE binder seg til overflaten på mastceller og basofile granulocytter og aktiverer disse cellene til å degranulere. I granula fins blant annet histamin som er med på å lage den kliniske reaksjonen av allergi. De kliniske reaksjonene varierer i alvorlighetsgrad, hvor den

mest alvorlige og fryktede reaksjonen er anafylaktisk sjokk, som ubehandlet kan føre til død innen kort tid etter eksponering for allergenet. [2, 3]

Det er vanlig å dele inn allergi etter effektormekanismen som skaper den immunologiske reaksjonen.

TYPE HYPERSENSITIVITET	KOMPONENT ANSVARLIG FOR REAKSJON
TYPE I HYPERSENSITIVITET	IgE
TYPE II HYPERSENSITIVITET	IgG
TYPE III HYPERSENSITIVITET	IgG
TYPE IV HYPERSENSITIVITET	Cellemediert

Tabell 1: Inndeling av allergiske reaksjoner [2, 3]

Matvareintoleranse

Matvareintoleranse er vanlig å blande med allergi. Dette er nok fordi pasienten får et kroppslig ubehag etter matinntak. Matvareintoleranse er likevel forskjellig fra allergi. Det er ikke en immunologisk betinget reaksjon, men vanligvis en mangeltilstand. [2, 3] Et ekspertpanel i USA definerer intoleranse som en ikke-immunmediert reaksjon eller matvareintoleranse som inkluderer metabolske, farmakologiske, toksiske og udefinerte mekanismer. [12]

Et eksempel på dette er forskjellen på melkeallergi og melkeintoleranse. Ved melkeallergi utløser et protein i melka en IgE-mediert immunologisk hypersensitiv reaksjon. Reaksjonen kan klinisk komme til uttrykk i mange av kroppens organer, og den kan utløse anafylaksi, selv om dette er sjelden. Melkeintoleranse er mangel på laktase som er et enzym som spalter laktosen i tarmen. Når dette enzymet mangler kan ikke laktosen spaltes, og den vil derfor heller ikke gå over tarmmukosa. Laktosen hoper seg opp i tarmen, og bakteriene tilstede fordøyer den. I denne prosessen avgis mye gass og overflødig væske som gir pasienten magesmerter og diare. En ubehagelig reaksjon, men altså ikke en allergisk reaksjon.

Andre reaksjoner på mat kan være matforgiftning. Ved matforgiftning vil ikke reaksjonen være reproducerbar neste gang pasienten inntar matvaren. En allergisk reaksjon må være reproducerbar for samme matvare for å kunne diagnostiseres som allergi. [12]

Diagnostisering

Ved diagnostisering av allergi er det vanlig å teste pasienten på tre måter, IgE-målinger i serum, kostprovokasjon/eliminering og prikktest. Alle disse metodene beskrives nærmere senere i oppgaven. Ved måling av IgE i blod, testes det om immunforsvaret produserer spesifikk IgE mot et gitt allergen. Det samme testes i prikktest, hvor man ser på utslaget på hud. Ingen av disse testene sier noe om hvilke eventuelle symptomer pasienten måtte få ved eksponering for allergenet. Det er derfor viktig å skille mellom testene, altså sensibiliseringen, og faktisk allergi som gir «uønsket effekt på helsen». Pasienten kan ha positiv blodprøve og positiv prikktest uten å egentlig ha noen negativ effekt på helsen ved eksponering for allergenet. I et slikt tilfelle er ikke pasienten allergisk, men kun sensibilisert for allergenet, og ingen tiltak er nødvendig. At sensibilisering og allergi er det samme er en vanlig og utbredt misforståelse som fører til at mange barn får et dårligere kosttilbud enn nødvendig. [12]

Epidemiologi

Det er vanskelig å angi nøyaktige mål for prevalens av matallergi, fordi definisjon av allergi og diagnostiseringen av denne varierer. Prevalenstall varierer fra 3 % og helt opp til 10 % avhengig av hvilke reaksjoner og hvilken diagnostikk man bruker i forskjellige studier. Prevalensen varierer også med alder, geografi og etnisitet. Likevel er tendensen klar, matallergiprevalensen øker på verdensbasis. [1, 5]

Det er gjort tusenvis studier på allergi. Det er et bredt område, og forskningen er noe vanskelig å sammenlikne, fordi definisjoner for allergi, diagnostisering og metoder varierer i stor grad. Deltakerne i studiene er vanskelig å gjøre helt representativ for en normalbefolkning. Ettersom definisjoner, diagnostikk og metoder varierer, vil direkte sammenlikning kunne gi bias i følgende forhold: [1]

- Deltakere (Seleksjonsbias)

- Ofte rekrutteres deltakere fra et publikum som er mer utsatt for allergi
- Mange trekker seg på grunn av prosedyrer rundt testingen.
- Timing
 - Allergi er ikke alltid en konstant tilstand, men den varierer i tid og kan forsvinne eller tilkomme under studien. Dette kan føre til bias i variabelen insidens/prevalens.
- Ulik eksponering for det aktuelle allergen i hverdag og under testing
- Testmetoder og tolkning av disse
- Ulik definisjon av allergi.
 - Enhver immunrespons
 - Kun IgE immunrespons
 - Klinisk vurdert allergirespons
- Insidens og prevalens av allergi er mye høyere i studier hvor diagnosen baseres på selvrapportert allergi uten objektiv testing.
 - I USA er det gjort forsøk som viser at selvrapportert allergi varierer mellom 12 og 13 %, mens samme allergi testet i kontrollerte orale provokasjonstester gir samme allergi på 2-3 %. [1] Denne store diskrepansen kan forklares med at det foreligger en uklarhet i befolkningen angående definisjon av allergi. Enhver reaksjon på matvare kan tolkes som allergi, og dermed rapporteres sådan.
- Ulike alvorlighetsgrader av allergi.
 - Nedre grense for reaksjon er subjektivt bestemt av hver enkelt studie.
 - Skal man inkludere grader av allergireaksjon?
- Størrelse og nøyaktighet på studiet

- Mange studier inneholder for få deltakere til å utgjøre en representativ del av befolkningen. Likevel kan konklusjonen i studiene være interessante.

Prevalensen av allergi har derfor stor variansbredde. I artikkelen «Epidemiology of food allergy» fra 2011 sammenlikner forfatteren S.H. Sicherer mange studier. Han estimerer til slutt en prevalens av matallergi på 2-10 %. Ved 10 % inkluderes også milde reaksjoner fra frukt og grønnsaker. Dette antyder en nedre grense for allergi som lavere enn andre undersøkelser. [1]

I en annen litteraturstudie av Rona et al [6] foreslås en prevalens på matallergi på mellom 2 og 5 % på verdensbasis. De har her inkludert de 5 vanligste matvarene som skaper IgE-mediert allergi, nemlig kumelk, hønseegg, peanøtter, fisk og skalldyr. Denne studien har sammenliknet 51 studier. De konkluderer med stor signifikant heterogenitet i resultater fra forskjellige studier. Selvrapportert allergi ga en prevalens på 3-35 %. Ved objektivt diagnostisert allergi var prevalensen 2-5 %. Dette viser at selvrapportert allergi overrapporteres og det er en nødvendighet med gode, standardiserte diagnostiske metoder.

Patogenese

IgE-mediert allergi

De fleste allergiske reaksjoner på mat er type-I hypersensitivitet. Denne skyldes virkningen av sirkulerende IgE. IgE har direkte virkning på mastceller og basofile granulocytter. Mastcellene befinner seg i kroppens indre og ytre hudoverflater og slimhinner. Første gang en allergiker utsettes for allergenet, oppstår det ingen kliniske symptomer. Allergenet presenteres av antigen-presenterende celler til T-celler, som stimulerer B-celler til å produsere immunglobuliner av IgE type mot allergenet. IgE er spesifikke med høy affinitet for reseptorene på mastceller, basofile granulocytter og eosinofile. Ved første gangs eksponering dannes mange spesifikke IgE for allergenet. De IgE-molekylene som ikke har festet seg til antigenet, vil feste sin Fc-region til høyaffinitetsreseptorene på cellene. Neste gang individet utsettes for dette allergenet, vil det skje en kryssbinding med allergenet og de cellebundne IgE-molekylene. Når antigen-antistoffbindingen av minst to IgE som er bundet

til cellene, vil disse cellene trigges til degranulering. [2, 3] Andre gangen vil det oppstå en reaksjon ganske umiddelbart, og innen 30 min. Dette kalles derfor en straksreaksjon. Eksponeringen trenger ikke være via mat, men kan også være via luft, hudkontakt eller respiratorisk. Det er også vist at barn kan sensibiliseres av allergener i morsmelk eller allerede i mors liv. [13, 14] De kliniske symptomene av allergien skyldes aktiveringen av mastceller og basofile granulocytter. Begge disse har mange høyaffinitetsreseptorer for Fcε-delen på IgE. Når flere IgE i nabostilling binder samme allergen, skjer en kryssbinding i mastcellen som IgE er bundet til, og mastcellen aktiveres. Aktiverte mastceller frigjør sine forhåndslagrede mediatorer. Disse er vasoaktive aminer som histamin, samt cytokiner, proteaser og peptider. Dette skjer via exocytose av granula. Dette kalles degranulering. De vasoaktive aminene fører direkte til påvirkning av blodårer. Histamin fører til kardilatasjon og økt permeabilitet over karveggen. I lungene fører det til bronkokonstriksjon. Proteasene som tryptase og chymase fører til vevsødeleggelse. Peptidene er deltakere i inflammasjonsprosessen og smerteoppfatningen av inflammasjonen. Aktiveringen av mastcellen fører også til en «de novo» syntese av sekundære mediatorer som prostaglandiner, leukotriener, bradykinin, interferon γ , Interleukiner og plateaktiverende faktor. Disse gir opphav til senfasen med leukocytters migrasjon, infiltrasjon og aktivering. [2, 3, 8, 15]

Sekundære mediatorsubstanser må syntetiseres i cellen ved aktivering, og tar derfor lengre tid før de får sin virkning. Virkningen er derimot mer langvarig. Disse mediatorsubstansene har mye av samme resultat som kardilatasjon og sammentrekning av glatt muskulatur, men de fører også til frigjøring av en rekke cytokiner, som virker på utviklingen av lokale betennelsesreaksjoner. Cytokinene aktiverer også eosinofile granulocytter som deltar i inflammasjonsprosessen. De aktiverte mastcellene, basofile og eosinofile granulocyttene er en god beskyttelse mot parasitter som er vanlige i tropiske deler av verden. I Europa og Nord-Amerika er parasittiske infeksjoner nesten fraværende, og man vet derfor mye mer om IgE sin virkning som allergisk mediator enn som parasittisk beskyttelse. [2, 3]

Histamin binder seg til H1- og H2-reseptorer som er spesifikke for histamin, på omliggende celler. Denne bindingen fører til sammentrekninger av glatt muskulatur, økt karpermeabilitet, kardilatasjon og økt utskillelse av slim fra slimproduserende celler.

De kliniske symptomene på matvareallergi komme til uttrykk på forskjellige måter. Vanligvis introduseres allergenet for IgE-celler i mukosa assosiert med gastrointestinaltractus. Dette gjør at lokale blodårer blir mer permeable, og væske trekkes ut av blodet og inn i lumen av tarmen. Glatt muskulatur i ventrikkelen påvirkes av histaminet, og fører til sammentrekninger som gir oppkast og diare. Dette er nyttig for å blir kvitt eventuelle parasitter, men når det er allergen som utløser denne reaksjonen, blir effekten ødeleggelse av vev og dårlig utnyttelse av næringsstoffer. [3]

Når allergenene fra maten når blodet, kan reaksjonene på oralt introdusert allergen kan komme fra flere organsystem, enten alene eller flere på en gang.

Organsystem	Type reaksjon
<p>Respirasjonssystemet</p> <p>Amerikanske studier viser at astmapasienter med matallergi har større sannsynlighet enn astmapasienter uten matallergi, for å bli innlagt på sykehus ved astmaanfall. [12]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hoste, ofte tørrhoste ○ Astmatisk anfall ○ Angioødem, kan gjøre luftveiene trange ○ Sliming ○ Rhinorea ○ Pruritus ○ Dyspné
<p>Gastrointestinaltractus</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Kvalme/oppkast ○ Diaré ○ Pruritus og angioødem i lepper, munn og svelg ○ Abdominale smerter ○ Vekttap, særlig hos små barn
<p>Hud</p> <p>En studie viser at 73 % av barn med eksem ved 5-årsalder er sensibilisert for minst ett allergen. [16]</p> <p>Rundt 20 % av tilfeller med akutt urtikaria kommer fra matallergi [17]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Angioødem ○ Pruritus ○ Urtikaria, som kan komme som en straksreaksjon. ○ Forverring av atopisk eksem, som en senreaksjon

Oculare symptomer	<ul style="list-style-type: none"> ○ Konjunktival erythem ○ Pruritus ○ Tåreflod ○ Periorbitalt ødem
Kardiovaskulære	<ul style="list-style-type: none"> ○ Tachykardi (Noen ganger bradykardi ved anafylaksi) ○ Hypotensjon ○ Svimmelhet ○ Besvimelse og bevisstløshet
Systemiske reaksjoner	<ul style="list-style-type: none"> ○ Anafylaksi (Se eget avsnitt om tema)

Tabell 2: Kliniske symptomer på allergi [12]

Anafylaksi

Systemisk anafylaksi skyldes allergener i blodet. Anafylaktisk sjokk er en tilstand som kan oppstå akutt som følge av dette. Tilstanden er potensielt livstruende. Den skyldes en akutt frigjøring mastcellers og basofile leukocytters mediatorsubstanser i blodbanen. Dette fører til en økt permeabilitet i blodårene systemisk. Når permeabiliteten øker, forlater væsken blodet og går ut i interstitsiet. Dette fører til en drastisk blodtrykksfall, et anafylaktisk sjokk. Syndromet har varierende alvorlighetsgrad og symptomer. Det består av noen eller alle av følgende symptomer: Diffuse erytemer, pruritus, urtikaria, angioødem, bronkospasmer, laryngealt ødem, hyperperistaltisme, hypotensjon og kardielle arytmier. Som følge av disse symptomene kan også hodepine, svimmelhet og bevisstløshet følge. Symptomene kan ha så alvorlig grad at de er dødelige. De vanligste symptomene ved anafylaksi er generalisert urtikaria og angioødem. Det nest vanligste symptomet er respirasjonsproblemer. Jo raskere symptomene inntreffer etter eksponering, jo større er sjansen for et alvorlig og livstruene anfall. Anafylaktiske symptomer inntreffer oftest mellom 5-30 minutter etter eksponering. [3, 18]

«World Allergy Organization» har definert anafylaksi som

«En alvorlig, livstruende systemisk hypersensitivitetsreaksjon»[11]

Den mest brukte klassifiseringen av anafylaksi fins i artikkelen «Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary Report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium” av H.A. Sampson et al. Når én av følgende kriterier er oppfylt er anafylaksi sannsynlig

1. Akutt innsettende (minutter til noen timer) illebefinnende som involverer hud og slimhinne, eller begge, for eksempel generalisert urticaria, pruritus eller rødme, eller opphovning av lepper, tunge og uvula. Dette sammen med en av følgende kriterier:
 - a. Påvirket respirasjon, for eksempel dyspnoe, pipende bronkospasmer, stridor, redusert PEF eller hypoxemi.
 - b. Redusert blodtrykk og assosierte symptomer i endeorganer som hypotoni, synkope, inkontinens
2. To eller flere av følgende symptomer inntreer raskt etter eksponering for mistenkt allergen (minutter til noen timer)
 - a. Involvering av hud og slimhinner (for eksempel generalisert urticaria, pruritus, rødme, hoven leppe, tunge eller uvula)
 - b. Påvirket respirasjon, for eksempel dyspnoe, pipende bronkospasmer, stridor, redusert PEF eller hypoxemi
 - c. Redusert blodtrykk og assosierte symptomer i endeorganer som hypotoni, synkope, inkontinens
 - d. Persisterende gastrointestinale symptomer, for eksempel abdominale kramper/smerter, oppkast
3. Redusert blodtrykk etter eksponering for kjent allergen for aktuell pasient.
 - a. Hos spedbarn og barn: Lavt systolisk blodtrykk eller mer enn 30 % reduksjon i systolisk blodtrykk.
 - i. Lavt systolisk blodtrykk hos barn er definert som mindre enn 70 mm Hg fra 1 mnd til 1 år.
 - ii. Hos barn mellom 1 og 10 år er det definert som (70 mm Hg + (2 x alder))
 - iii. Hos barn fra 10 til 17 år er lavt systolisk blodtrykk definert som under 90 mm Hg

Mennesker med atopisk sykdom har større sannsynlighet for å utvikle anafylaktiske reaksjoner enn mennesker med allergi uten atopi. [8]

Ikke IgE-mediert allergi

Type II og type III mediert allergi er ikke fra IgE, men IgG. Type II er en allergi oftest induisert av medikamenter eller fra blodoverføring med ikke-forlikelig blod. Ved medikamentreaksjon er det kjemisk reaktive komponenter fra medikamentet som fester seg på overflaten av røde blodceller eller trombocytter. Her danner de nye epitoper som kroppens immunforsvar ikke gjenkjenner, og induserer derfor en fagocyttering av cellen via komplementsystemet. Ved blodoverføring dannes antistoffer mot antigener på blodcelleoverflaten. ABO-systemet viser til hvilke antigener den aktuelle pasienten har. Dersom en person får blodoverføring med uforlikelig blod, vil det destruere blodcellene i blodet med sine antistoffer, og det oppstår en potensiell dødelig hemolyse.

Type III hypersensitivitet er en kompleksdannelse mellom IgG og løselige antigener. Disse kompleksene er ikke effektive i komplementaktivering, og sirkulerer i blodbanen uten å bli fjernet. De vil etter hvert feste seg i blodåreveggen, og når det blir mange nok av disse kompleksene, vil det oppstå en inflammatorisk situasjon med vevsødeleggelse. Dette kan føre til en histaminfrigjøring og påfølgende urtikaria. Forstyrrelser i plateaggregeringen kan føre til at blodceller sprekker, og det dannes underhudsblødninger.

Type IV hypersensitivitet er en cellemediert antigenspesifikk T-cellereaksjon. Denne reaksjonen er en forsinket hypersensitivitetsreaksjon som oppstår 1-3 dager etter eksponering for antigenet. Det er 3 hovedtyper av denne hypersensitivitetsreaksjonen. Den ene er en forsinket reaksjon på et antigen. Eksempel på dette er tuberculin i pirquet testen som tidligere ble utført på alle barn. Den andre er en kontaktdermatitt som er en reaksjon på allergener som kommer i kontakt med huden. Eksempler på dette kan være nikkel fra klokke, eller hudkontakt med fisk. Det siste er cøliaki som er en type IV hypersensitivitet lokalisert i mukosa i tarmen, som er en reaksjon på gluten. Felles er at det er en aktivert T-cellereaksjon som fører til utskillelse av cytokiner som IL-2, interferon- γ , og TNF- β . Dette gir aktivering og rekruttering av en rekke immunologiske faktorer og celler som gir en kraftig stimulering av cellulær immunitet. Denne kraftige aktiveringen av det cellulære immunapparat kan føre til vevsødeleggelse. [2, 3]

Diagnostikk

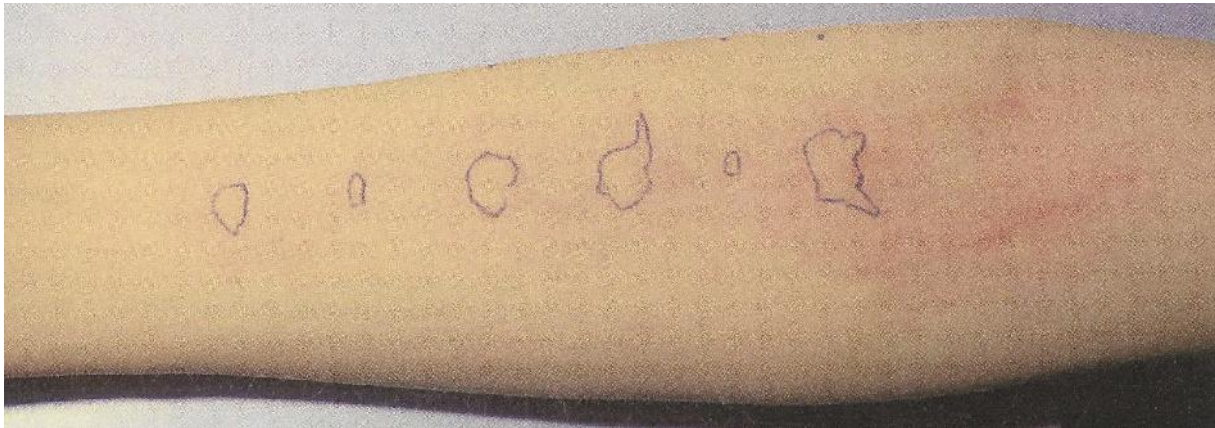
I utredningen av allergi er det viktig at anamnesen inneholder en detaljert kostanamnese og familiær forekomst av allergi, astma, atopisk eksem og cøliaki. I undersøkelsen bør særlig gastrointestinale sykdommer vurderes. Differensialdiagnoser som metabolske sykdommer, anatomiske abnormiteter, malignitet, pankreasinsuffisiens og andre tilstander eller reaksjoner som ikke kan anses som allergiske bør vurderes. Det bør klarlegges miljøfaktorer i hjem og arbeidsplass/skole. European Academy of Allergy and Clinical Immunology har laget en evidensbasert guide som foreslår hvordan forskjellige symptomer bør utløse en diagnostisk evaluering for allergi. Testingen er ikke bare viktig for diagnostiseringen, men også for overvåkning av allerede etablert allergi.

Allergi er ikke en konstant tilstand. Mange barn får en spontan forbedring i sin allergi, og en nedgang i en tidligere høy spesifikk IgE, eller et mindre utslag på prikktest, kan indikere nettopp dette. [4]

Prikktest

Rett under hudoverflaten ligger mange mastceller. Hos allergikere er disse dekket med spesifikke IgE-molekyler. Prikktesten tar sikte på å aktivere disse cellene lokalt, ved å påføre allergenet direkte, og se etter inflammasjonsprosessen som følger.

Testen utføres på undersiden av underarmen, dersom det her er eksemfritt. De aktuelle allergener som skal testes mot, dryppes i løsning på armen. Det lages et overflatisk snitt av huden. Som tidligere forklart ligger mastceller og basofile granulocytter i overhuden. Allergenet vil derfor lett få kontakt med disse cellene som kan skape en lokal reaksjon dersom pasienten har spesifikk IgE for det aktuelle allergen. Det settes også en positiv kontroll som består av histamin i løsning, og en negativ kontroll som bare er saltvann. Der hvor den positive kontrollen er dryppet, vil histaminet føre til dannelsen av en vable. Størrelsen på denne defineres som 3+. Dersom pasienten er allergisk mot noen av de pådryppede allergener, vil det oppstå vabler rundt snittet på størrelse med den positive kontrollen (3+) eller mindre (++, +), eller større (4+). Størrelsen kan også angis ved å oppgi diameter på vablen. Alle vabler markeres med en kulepenn og overføres via tape til et kontrollark. [4, 20]



Bilde 1: Eksempel på hvordan prikktestresultatet kan se ut.[20]

Spesifikk IgE i serum

Ved mistanke om allergi kan man også måle spesifikk IgE i serum. Tilstedeværelse av allergenspesifikke antistoffer av IgE type i serum, viser at pasienten er sensibilisert mot allergenet. Dersom anamnesen sannsynliggjør en allergi for en gitt matvare, kan denne testes spesifikt. Det finnes også paneler som er grupper av allergener som er satt sammen beregnet for screening. De vanligste er forskjellige matvarepaneler og inhalasjonspaneler. Fx5 inneholder noen av de vanligste matvareallergenene og brukes mye ved Universitetssykehuset i Nord-Norge. Det inneholder allergenene eggehvite, melk, hvete, fisk, peanøtt og soya. [21]

Et individ kan være sensibilisert for en matvare, uten å få kliniske symptomer. Dette betyr at en blodprøve alene ikke er nok til å avgjøre om en person bør holde seg unna en allergimistenkt matvare. Det bør i tillegg være klare kliniske reaksjoner ved inntak av denne for å sette diagnosen allergi.

Mange pasienter med matallergi tester positivt for IgE allerede de første to leveår. Nedgang av spesifikk IgE for en matvare, indikerer ofte at pasienten utvikler en toleranse for matvaren. De fleste barn med allergi for egg, melk, hvete og soya, vokser av seg sin allergi. [12]

I Sverige har det vært utført en større studie over 14 år hvor man testet over 4000 barn for allergier. I en artikkel fra denne studien testet man 2612 4-åringer for IgE. Hos barn som hadde en hvilken som helst form for et allergisk symptom, altså astma, eksem, mistenkt

allergisk rhinitt eller oro-gastrointestinale symptomer pr spørreskjema, hadde 38 % positiv IgE. Hos barn uten allergiske symptomer hadde 17 % positiv IgE. Hos barna med allergiske symptomer, var også gjennomsnittlig verdi for IgE høyere (10,7 kUA/l) enn hos de uten allergiske symptomer (1,5 kUA/l) Denne studien konkluderte med at en enkelt positiv spesifikk IgE ikke har sammenheng med allergisk sykdom. Et bedre diagnostisk verktøy er å se på total IgE, sammen med antall positive spesifikke IgE for å sikrere kunne diagnostisere allergisk sykdom. [5]

I en litteraturstudie gjennomført for «the EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines group» (EAACI = European Academy of Allergy and Clinical Immunology) ble det etter gjennomgang av 24 studier målt nøyaktighet av spesifikk IgE og prikktest. Det ble konkludert med at spesifikk IgE i serum og prikktest begge har god sensitivitet, men dårlig spesifisitet. Det ble også vist at det er stor variasjonsbredde mellom de forskjellige matallergenens testegenskaper. [22]

Matprovokasjon

Matvareprovokasjoner er den eneste metoden som tester for kliniske symptomer.

Blodprøver og prikktest gir svar på om pasienten er sensibilisert med IgE eller ikke.

Provokasjon gir ikke svar på om allergien er IgE-mediert, men viser de kliniske symptomene som oppstår ved inntak av matvaren. Ved utvikling av toleranse for en matvare pasienten tidligere har reagert på, vil ofte serum IgE og prikktest være positiv i år etter toleranse er utviklet. Eneste måten å teste dette på er ved matprovokasjon.

Ulempen med provokasjon er at den kan fremkalle alvorlige symptomer hos noen pasienter. Derfor skal ikke pasienter som tidligere har hatt anafylaktisk sjokk etter å ha blitt eksponert for matvaren provoseres. Pasienter med særlig høyt utslag på IgE bør heller ikke provoseres.

Provokasjon er best egnet til å teste for type I-straksreaksjoner. Senreaksjoner er vanskeligere, fordi det kan være vanskelig å tolke et symptom som kommer flere dager senere, som konsekvens av provokasjonen. Under provokasjonen observeres pasienten nøye for reaksjoner. Hos barn kan tegn på reaksjon være at de beveger tungen fort i munnen,

fordi det klør, eller at de drar seg i ørene pga pruritus. En alvorligere reaksjon kan ha en prodromalfase hvor barnet plutselig blir stille, eller legger seg i fosterstilling.

Testen utføres ved at pasienten gis økende mengder av den aktuelle matvaren, i standardiserte doser. Ved provokasjoner skal man alltid ha akuttmedisin liggende klar i riktige doser (Anafylaksiberedskap). Anbefalt akuttmedisin er adrenalin, antihistaminer, kortikosteroider, inhalasjons- β 2-agonister, og intravenøs væske. [17, 23]

Åpen provokasjon

Pasienten gis standardiserte doser med matvaren han testes på. Både pasient og helsepersonell vet hvilken matvare som gis. Man starter med en liten dose og øker dosen utover dagen med mellomrom som gir mulighet for å observere eventuelle straksreaksjoner. Pasienten bør observeres 1-4 timer etter siste dose for å kunne registrere reaksjoner. Symptomer som kan oppstå er beskrevet tidligere i oppgaven, men de vanligste er symptomer i munnhule og gastrointestinal tractus, samt symptomer fra respirasjonen og hud. [23]

Dobbelblind placebokontrollert matprovokasjon

Gullstandarden for allergitesting er dobbelblind placebokontrollert matprovokasjon. [4] Da gis den aktuelle matvaren i standardiserte mål under overvåkning fra helsepersonell. Helsepersonellet som gir maten eller pasienten selv vet ikke om allergenet er tilstede i blandingen. I motsetning til åpen provokasjon trenger man her ikke ta hensyn til psykogene faktorer. Dette betyr at dersom en person forventer en viss reaksjon etter inntak, kan denne reaksjonen oppstå, selv om pasienten ikke er allergisk. Metoden er også særlig sensitiv dersom allergien varierer med dagsform og ved kryssallergi. Atopisk eksem vil være et eksempel på varierende reaksjon, ettersom det er flere variabler som avgjør graden av reaksjon. Dette er også en god metode for subjektive reaksjoner som er vanskelig målbare, som abdominale smerter og ubehag, brennende tunge eller palpitasjoner. Pasienter under 3 år vil sjelden rapportere subjektive symptomer, og kan derfor provoseres åpent med samme sensitivitet. [4, 7]

Dobbelt, blind, placebokontrollert testing er tidkrevende, og kan være vanskelig å gjennomføre. Ved testing på fisk kompliseres placebotesting ved at fisk har en

karakteristisk smak som kan være vanskelig å skjule. Dette gjør at matprovokasjonstester vanligvis utføres åpent. [17]

I en artikkel fra Voksentoppen ble det i 2003 testet 72 barn med mistenkte allergier. Til sammen 156 provokasjoner ble gjennomført. 89 % av provokasjonene førte til færre kostrestriksjoner. 80 % av provokasjonene var negative. De fleste av disse ble utført åpent. [23]

Eliminasjon

Dette gjøres for å bekrefte et resultat etter en provokasjon.

Ved eliminasjon fjerner man den mistenkte matvaren fra kostholdet, og registrerer om dette medfører bedring av symptomer. Testen er usikker fordi observasjonen må gjøres over flere uker. Eventuell bedring av symptomer kan skyldes andre faktorer enn bare eliminasjonen. Ofte vil man etter en eliminasjonsperiode anbefale å gjeninnføre matvaren for å se om symptomene kommer tilbake.

Ved provokasjon gir man den mistenkte matvaren under kontrollerte og standardiserte former og observerer om det tilkommer symptomer. Både eliminasjon og provokasjon kan benyttes både ved IgE-mediert og ikke IgE mediert allergi. Fiskeallergi er som oftest IgE-mediert.

[4]

Behandling

Eliminasjon av allergen fra kostholdet er fortsatt viktigste behandling ved matvareallergi. Spesifikk immunoterapi (SIT) har i mange studier vist seg å være en effektiv behandling av allergisk rhinokonjunktivitt og astma ved luftbårne allergener (pollen, dyrehår, midd). Det brukes også som behandling etter anafylaksi mot insekt venom (Veps og Bie) Det er vist at pasienter med sesongbetont rhinokonjunktivitt får en signifikantreduksjon i risiko for senere astmautvikling etter gjennomgått SIT. Denne effekten varte over 10 års oppfølgingsstudier. SIT har også vist å gi reduksjon i antall nye sensitiviseringer.

Oral SIT for matvareallergier er under utvikling, men er ikke klar for bruk i klinisk rutine. [4]

Symptomatisk behandling er den behandling kan tilbys når en allergiker ikke kan holde seg unna allergenene. Dette kan gjøres på to måter. Enten kan man blokkerer virkningen av de utskilte mediatorene som fremkaller symptomene, eller man kan hemme degranuleringen av histaminer. Antihistaminpreparatene blokkerer H1 og H2-reseptorene på målcellene som histamin virker på.

Natriumkromglykat, adrenalin og kortison hemmer mastcellenes degranuleringsprosess. [2]

Anafylaksi krever umiddelbar behandling. Bare minutters forsinkelse kan medføre hypoxisk iskemisk encefalopati eller død. I initialfasen av et anafylaktisk sjokk, vil ikke H1-antihistaminer eller glukokortikoider ha effekt. De vil hjelpe på allergiske symptomer, men ikke på livstruende respiratoriske problemer eller kardiovaskulært sjokk. Intravenøst administrert H1-antihistaminer vil kunne forårsake hypotensjon. Siden dose og tid er så viktig, er det nødvendig at det foreligger prosedyrer på forhånd, og at helsepersonell er opplært i prosedyrer og utstyr.

Vanligvis behandles matvareallergikere med eliminasjon av allergen og gis medikamentell behandling tilpasset den aktuelle reaksjonen når uhellet er ute. Ved milde reaksjoner kan det være nok å ta en tablett med antihistamin og behandle lette respiratoriske symptomer med astmamedisiner. Pasienter som er i risiko for alvorlige reaksjoner skal alltid ha med seg autoinjektor med adrenalin til intramuskulær injeksjon. For disse pasientene vil en autoinjektor kunne være livreddende og det er svært viktig at både foreldre, barnehage, skole og andre omsorgspersoner får god opplæring i bruk av denne.

Fiskeallergi

Introduksjon fiskeallergi

Fisk er en globalt viktig næringskilde på grunn av sitt høye næringsinnhold. Både fiskekonsumet og fiskeindustrien vokser. Som en følge av dette har rapporter om fiskeallergi også økt. Det er derfor et økende behov for diagnostisering og behandling av fiskeallergi. [8]

I land med kyststriper er ofte inntaket av fisk høyere. I disse landene ser man også en økning i fiskeallergi. I Europa er fiskeallergi vanligst i Skandinavia, Portugal og Spania. [7]

Spiselig sjømat kan deles i to grupper, fisk og skalldyr. Det er identifisert to allergener som er ansvarlig for flest tilfeller av sjømatallergi. Disse er parvalbumin i fisk og tropomyosin i skalldyr. Over 95 % av alle som er allergisk mot fisk, reagerer på allergenet parvalbumin. [8] Denne oppgaven vil ikke omtale skalldyrallergi i større grad, men konsentrere seg om fisk.

Fisk er karakterisert som en av de 8 vanligste allergenene i verden. De 8 vanligste allergenene er kumelk, fisk, hønseegg, peanøtter, hvete, skalldyr, sitrus og soya [24]

Insidensen av IgE-mediert fiskeallergi er økende over de siste tiår, særlig i områder hvor fiskekonsumet er høyt. [24]

Vanligvis får man en hurtig reaksjon etter eksponering ved fiskeallergi, med rapport om reaksjon fra umiddelbart etter eksponering, inntil 2 timer etter eksponering.

Senfasereaksjoner har vært rapportert inntil 8 timer etter eksponering. [8] Vanlige tidligfasereaksjoner på fisk er hoste, kløe, oppkast, abdominale smerter og ødem i lepper, munn og pharynx.

Eksponering for allergenet kan være gjennom inhalasjon av luftbårne partikler fra utendørs tørking av fisk, hudkontakt fra fiskebehandlingen, eller ved fordøyelse. [10] [8]

Når fisken inntas som mat, reagerer allergikeren vanligvis med symptomer i gastrointestinaltractus. Det er derimot ikke uvanlig for fiskeallergikere å reagere på fisk via luftbårne partikler eller hudkontakt. I en undersøkelse fant man at fiskeantigeneksponering over 30 ng/m³ i luft viste en signifikant korrelasjon med sensibilisering og arbeidsmiljørelatert astma. [25]

Det ble i 2008 utført en undersøkelse på 594 arbeidere i to fabrikker i Sør-Afrika hvor man jobbet med foredling av saltvannsfisk. Målet å finne prevalens, risikofaktorer og klinisk manifestasjon av arbeidsmiljørelatert fiskeallergi. Her fant man at det vanligste kliniske symptomet var rhinokonjunktivitt. 26 % av arbeiderne hadde dette, og man regnet en sannsynlighet for at 2,6 % av disse var induisert av fiskeallergener i arbeidsmiljøet. 16 % hadde astmasymptomer, hvorav 1,8 % ble regnet som induisert av fiskeallergener i arbeidsmiljøet. Kvinner hadde oftere astmasymptomer, mens menn oftere var sensibilisert for fisk. De to viktigste risikofaktorene for utvikling av arbeidsrelaterte allergiske symptomer var røyking (OR 2,67) og atopi (OR 3,16). På disse to fabrikkene røykte ca halvparten sigaretter, med et gjennomsnitt på 9 pakkeår. 39 % hadde en familiehistorie med atopi. Det diskuteres en viss bias i denne undersøkelsen fordi bare nåværende arbeidere ble undersøkt. Arbeidere som har vært mye plaget med arbeidsmiljørelatert allergi har med stor sannsynlighet sluttet. [25]

Epidemiologi

Prevalensen av matallergi er 3-5 %, med variasjoner for geografi og forskjellige type studier. [4]

Prevalensen av fiskeallergi på verdensbasis er 0,3 % [1]

Hypersensitivitet mot fisk er vanligere i land med kyststripe, som Norge. Her er det en betydelig del av innbyggerne som jobber i fiskeindustrien, og fisk er ofte konsumert av forbrukerne. [10]

Det er utført relativt få studier på fiskeallergi i Nord-Norge, så nøyaktig prevalens her er vanskelig å fastslå. Nord-Norge har kyststripe og mange jobber i fiskebruk. Fisk er også en stor del av nordnorsk kosthold. I 2004 ble det utført en undersøkelse ved Universitetssykehuset i Nord-Norge hvor man gjennom spørreundersøkelser anslo hvor mange som jobbet i nordnorsk fiskeindustri som hadde symptomer fra hud som kunne tilskrives jobb i fiskeanlegg. 883 arbeidere deltok i undersøkelsen. Det ble ikke undersøkt for sensibilisering av fisk eller skilt mellom symptomer fra hanskebruk eller fiskekontakt. Alle symptomene er selvrappporterte og ikke diagnostiserte av studieteamet. Likevel gir disse et visst anslag over hudplager i en befolkning som daglig utsettes for hudkontakt med fisk. Funnene her var at prevalensen av tørr hud, pruritus, utslett/eksem, sprekkdannelse og

kroniske sår var signifikant høyere hos arbeidere som jobbet med fisken enn hos administrativt personale som ikke hadde direkte kontakt med fisk. 55,6 % av arbeidere som jobbet direkte med fisk rapporterte hudsymptomer, mot 27,5 % av administrativt personale. [26]

I Singapore er fiskekonsumet høyt, og introduksjon av fisk starter i tidlig alder. Her ble det gjennomført en studie på ungdommer i alderen 14-16 år. Prevalensen av sjømatallergi i denne befolkningen ble da målt til 5,2 %. [8]

Selvrapportert fiskeallergi har en prevalens på mellom 0 og 2 %, og opp til 35 % for mat generelt. Det er relativt få studier som har testet med gullstandardmetoden DBPCFC, mens mange studier baserer resultater på selvrapportert matallergi. Dette gjør en nøyaktig prevalens vanskelig. [6]

De siste årene har prevalensen av fiskeallergi hos barn under 1 år sunket. Dette kan skyldes en forståelse av at fiskeallergi kan unngås dersom man venter med å introdusere fisk til barnet er 1 år. Denne påstanden har ikke blitt anbefalt av offentlige helsemyndigheter. [27]

Parvalbumin

Det vanligste allergenet i fisk er Gad c 1, parvalbumin. Dette proteinet finnes i torsk. Over 95 % av fiskeallergikere reagerer på dette allergenet. Det er funnet parvalbumin i andre fiskearter også, som Sal s 1 i laks og The c 1 i sei. Parvalbumin er et høyaffinitets kalsiumbindende, sarkoplasmatiske, vannløselig protein med molekylvekt på ca 12 kDa. Det fungerer i den muskelrelakserende prosessen ved at det bufrer og transporterer kalsium inn i sarkoplasmatiske retikulum. [7, 8]

Parvalbumin er svært resistent. Det tåler både oppvarming, kjemisk denaturering og proteolytiske enzymer, uten å brytes ned. Dette gjør at allergikere ofte ikke tåler behandlet fisk bedre enn oppvarmet, frosset eller behandlet på annen måte, bedre enn rå fisk. Det er også vanlig å reagere på fiskeos, altså dampen fra kasserollen der fisken kokes. Fordi parvalbumin ikke nedbrytes ved høy varme, vil det også finnes i damp. [7]

Ikke all fisk inneholder like mye parvalbumin. Store mengder parvalbumin kan finnes i det hvite kjøttet hos lavere virveldyrklasser som fisk. Det fins mindre parvalbumin i skjelettmuskulatur hos høyere virveldyr. Dette betyr at allergikere kan reagere på en type fisk, men fint tåle en annen. Det er estimert at 50 % av individer som reagerer på en type fisk, er under risiko for å reagere på en annen fisketype. [7]

Grunnet likheten i forskjellige fiskearters parvalbumin, foreligger en del kryssallergi mellom fiskeartene. I 1997 beviste forskere i København at 8 torskeallergikere også var allergiske mot makrell, sild og rødspette. Testen ble bekreftet med dobbelt blind testing, og positive IgE prøver på alle 8 testsubjekter. Forsøket konkluderte med en sannsynlig kryssallergi mellom torsk, sild, makrell og rødspette. Det ble ikke vist noen kryssallergi for melk eller skalldyr i dette forsøket. [7]

I en studie gjennomført i 2009 i Luxemburg, testen man innhold av parvalbumin i 8 vanlige fiskearter. Metoden var todelt. Først ble det gjort en SDS-PAGE av ekstrakt fra fiskemuskel. Her ble innholdet av parvalbumin bestemt med densitometrisk kvantifisering. I den andre metoden ble det brukt spesifikk antiserer for den spesifikke fiskesort, fra mus. Videre ble kvantifiseringen gjort med en ELISA-metode. Funnene var at parvalbumininnholdet i forskjellige fiskearter er varierende, og at behandlet fisk har mindre parvalbumin. Det ble spesifisert at behandlingen av fisk måtte være noe mer en vanlig koking. Fabrikkbehandlet fisk som hadde vært utsatt for høye temperaturer over lang tid, høyt trykk og kjemiske nedbrytningsstoffer, hadde 20-60 % lavere innhold av parvalbumin [9]

I rå fisk ble parvalbumininnholdet rangert i følgende rekkefølge fra høyest innhold til lavest:

Fiskesort	Innhold av parvalbumin i mg/g muskel
Sild	4,75
Karpe	3,75
Uer	2,5
Laks	2,2
Ørret	2,2
Torsk	2,0
Makrell	0,5
Tunfisk (hvitt kjøtt)	0,03

Tabell 3: Parvalbumininnhold i forskjellige fiskearter målt i mg/g muskel. Verdiene er gjennomsnittsverdier av flere målinger med ELISA metode fra 5 forskjellige leverandører av SPT løsninger.

I forsøket ble det skilt mellom rå fisk, kokt fisk og hermetisert fisk. I hermetisert fisk var parvalbumininnholdet 60 % lavere sammenliknet med korresponderende rå fisk. I kokt fisk var parvalbumininnholdet opp til 25 % lavere sammenliknet med korresponderende rå fisk.

SDS-page metoden var mindre spesifikk, og man fant at resultatene kunne deles i 3 kategorier.

Fiskesorter	Innhold av parvalbumin i mg/g muskel
Torsk, karpe, sild og uer	>2
Laks og ørret	0,5-2
Makrell	<0,5

Tabell 4: Parvalbumininnhold i forskjellige fiskearter målt med SDS-PAGE

Metoden kunne ikke gi en målbar kvantifisering for parvalbumin i tunfisk. I hvit muskel ble det likevel bevist at det fins parvalbumin, ved immunoblotting.

I en annen undersøkelse utført i Bergen i 2005 undersøker man kryssreaksjoner mellom Gad c1 parvalbumin i torsk med 8 av de mest konsumerte fiskeartene i Norge. Det ble her utført både SPT og in vitro forsøk. De benyttet serum fra 10 voksne pasienter med kjent fiskeallergi. Alle hadde hatt anafylaktiske eller systemiske reaksjoner ved inntak av torsk,

minimum 2 ganger hver. 10 kontrollpersoner som tålte fisk ble inkludert i studien som kontrollsubjekter.

Fiskearter det ble testet for var sei (parvalbuminet The c1), laks (parvalbuminet Sal c 1), makrell, tunfisk, sild, uer, kveite og flyndre. Her konkluderte man med at de fiskeartenes parvalbumin som viste mest potent kryssreaksjon hos dette utvalget var torsk, laks, sei, sild og uer. Gad c 1 viste korrelerende høyest affinitet til IgE, tett etterfulgt av Sal c 1 fra laks. De minst allergene fiskene hos denne gruppen var kveite, flyndre, tunfisk og makrell. Makrell ble tålt av 7 pasienter og tunfisk av 2, testet med veldig lav spesifikk IgE og negativ SPT. Det ble ikke utført DBPCFC pga historikk med anafylaksi hos alle i utvalget. [10]

Studier har vist at over 95 % av alle som er allergiske mot fisk, har en sensitivitet for parvalbumin.[8]

Andre allergener til sammenlikning

I en studie utført i Luxemburg i 2012 testet man for andre allergener hos pasienter som har hatt klare og reproducerbare reaksjoner fisk. De ble testet med spesifikke IgE tester og/eller hudtest på de 3 vanligste fiskearter som konsumeres i Europa, torsk, laks og tunfisk. Utvalget besto av 62 pasienter, både voksne og barn. Målet med studien var å finne nye allergener i tillegg i parvalbumin til disse fiskeartene, som kan benyttes til *in vitro* diagnostisering. De identifiserte to allergener ved hjelp av mikrosekvensering. Disse er beta-enolase og fruktose-bisfosfat aldolase A. Disse proteinene er henholdsvis 40 og 50 kDa. IgE spesifikk for enolaser ble funnet hos 62,9 % av pasientene, mens IgE spesifikk for aldolase ble funnet hos 50 %. Dette kan være med å forklare fiskeallergi hos pasienter som ikke er positive for IgE parvalbumin. [24]

Andre allergener er gelatin og kollagen samlet fra fiskehud og fiskekjøtt. I en studie fra Japan viste man at av 27 allergikere som hadde positiv IgE for parvalbumin fra fisk og klinisk fiskeallergi var 10 positive for fiskegelatin i tillegg. Ingen av disse studiene fant kryssallergi mellom fiskegelatin/fiskekollagen og gelatin og kollagen fra andre dyrearter. Det ble funnet en viss kryssallergi mellom fiskearter hos mennesker som reagerte på disse stoffene. [28]
[29]

I skalldyr er det viktigste allergenet muskelproteinet tropomyosin. Dette betyr at pasienter med fiskeallergi ikke nødvendigvis vil reagere på skalldyr. Det er ingen direkte sammenheng mellom fiskeallergi og skalldyrsallergi, men det er vist en viss sammenheng mellom fiskeallergi og skalldyrsallergi. Tallene er noe uklare, og kan muligens forklares med predisposisjonen til fiskeallergikerene. De er ofte atopikere, og dermed predisponert for flere typer allergier. Det er derimot større sammenheng mellom kryssreaksjoner mellom skalldyr og midd og insekter. Dette forklares med en høy grad av homolog aminosyresekvens i midd/insekt tropomyosin og skalldyrmyosin. [8, 30]

Ikke-allergiske reaksjoner på inntak av fisk

Anisakis Simplex er en parasitt som lever i fiskekjøttet. Denne kan føre til parasittiske infeksjoner ved inntak av ubehandlet eller dårlig behandlet fisk. Kliniske symptomer på parasittinfeksjonen er kvalme, oppkast og magesmerter. Parasitten kan også føre til blindtarmbetennelse, tarmobstruksjon og blødning. I tillegg til den parasittiske infeksjonen, er det kartlagt 13 allergener i Anisakis Simplex. Også disse allergenene er varmemestabile. Ukokt, eller dårlig kokt fisk kan altså gi parasittiske infeksjoner, men godt kokt fisk kan også gi allergiske reaksjoner fra parasitten til tross for at parasitten er død. Dette bør oppklares i forhold til fiskeallergi, særlig i tilfeller hvor fiskeallergien ikke alltid er reproducerbar. [31]

Bakterier, virus og marine toxiner, særlig fra alger, kan gi reaksjoner etter inntak av fisken, en såkalt matforgiftning. Dette må ikke forveksles med allergi.

Scromboid forgiftning kan oppstå etter inntak av fisk som har blitt dårlig preservert. Biogene aminer, som histamin, produseres ved bakteriell dekarboksylering av histidin. Histidin finnes vanligvis i fisk. Symptomene kommer relativt raskt, 10-30 minutter etter inntak av fisken. Symptomene kan variere, men vanligvis starter de med rødme, kvalme og oppkast. Magekramper, kløe, feber, hodepine, brennende følelse i munnen samt takykardi kan oppstå. Dette er altså en reaksjon som sterkt kan minne om en allergisk reaksjon, men som absolutt ikke er det. Symptomene vil ikke være reproducerbare ved inntak av bedre preservert, samme arts fisk senere. Siden histaminer bidrar til symptomene ved scromboid forgiftning vil antihistaminer kunne ha effekt på symptomene. Dette kan bidra til feil diagnostikk da antihistaminer er den vanligste medikamentgruppen som brukes ved IgE-mediert allergi. [31]

Behandling

Den eneste beviste behandling for fiskeallergi er å holde seg unna fisken. Allergikeren bør ikke spise, røre eller inhalere fiskeos fra den aktuelle fiskearten.

Pasienter med andre atopiske sykdommer har større risiko for å utvikle anafylaktisk sjokk ved eksponering for fiskeallergener. [8]

I en studie fra 2005 klarte man å identifisere og kartlegge 4 mimotoper som kan benyttes i en vaksine mot parvalbumin. Mimotoper etterlikner epitoper på parvalbumin som binder IgE. Tanken er på utvikle en vaksine som forhindrer IgE å binde seg til parvalbumin, ved å blokkere epitopene. En slik vaksine er ikke tilgjengelig i dag. [32]

Prognose

I motsetning til egg og kumelkallergi, er ikke fiskeallergi noe man vokser av seg. I en studie i USA ble det vist at 80 % av fiskeallergikere fortsatt var allergisk 10 år etter diagnose ble satt. [7]

Diskusjon

Allergi er et begrep som til stadighet blandes med liknende tilstander. Det har derfor blitt nødvendig å definere dette. I definisjonen som ble gjengitt i denne oppgaven er matallergi:

" En uønsket effekt på helsen, som kommer fra en spesifikk immun respons som inntreffer reproduserbart når eksponert for en gitt matvare." [1]

Denne definisjonen gir altså 3 krav som skal oppfylles for at en reaksjon skal kalles allergi.

1. Reaksjonen må gi negative helseeffekter
2. Det må være en immunologisk betinget reaksjon
3. Responsen må være reproduserbar på gitt matvare

Dette er en god definisjon som utelukker reaksjoner på matvarer som kommer fra intoleranse eller andre ikke-immunologiske reaksjoner. Den gir også et krav til symptomer. Det er ikke nok med en positiv blodprøve for IgE. Definisjonen har da utelukket mange feilkilder for hva matallergi er. Reproduserbarhetskravet gir mulighet for å bekrefte at det faktisk er den mistenkte matvaren som var i skyld reaksjonen, og ikke andre faktorer som ikke-allergisk astmaanfall, infeksjoner, matforgiftning eller andre ikke-allergiske utbrudd som likner allergi.

Definisjonen har likevel noen begrensninger, som må kunne ses på som unntak. Når en pasient har gjennomgått anafylaktisk sjokk etter å ha vært eksponert for en matvare, kan ikke kravet om reproduserbarhet etterkommes. Reaksjonen må likevel anses som allergisk.

Det er vanlig å blande sammen intoleranse med allergi, samt å oppfatte en positiv IgE blodprøve som allergi, uten symptomer å støtte dette på. Tilstander som er vanskelig å måle, som hodepine, tretthet, utmattelse og psykiatriske tilstander kan feiltolkes allergisk reaksjon på mat.

Denne utbredte misforståelsen rundt hva allergi er, gjør det vanskelig å gi nøyaktige tall på allergi. Også innen helsesektoren misforstås bruken av allergitester som absolutte og nøyaktige svar. I Bamsestudien fra Stockholm viste man at 17 % av barn på 4 år hadde en positive spesifikk IgE, uten å ha noen allergiske symptomer. [5] Dette er pr definisjon ikke allergi. Hvis fastleger som rekvirerer disse prøvene ukritisk lager kostrestriksjoner basert

alene på positive IgE-tester, vil altså nesten 1 av 5 barn uten allergiske symptomer holdes unødvendig borte fra en matvare. Dette kan medføre nedsatt næringsinnhold i kosten, samt store påkjenninger for pasienten og familien, særlig når det gjelder matvarer som fins i store deler av norsk kosthold, som melk eller fisk. Det er viktig med en nøyaktig og riktig diagnostikk av matvareallergi, slik at pasienter ikke holdes unødvendig borte fra næringsrik mat, samt for å øke livskvaliteten til disse pasientene, og deres familier.

Hos små barn med allergiske symptomer kan screening for andre matvarer være nødvendig. Dersom et barn har hatt en reaksjon på en matvare, er risikoen økt for at han også er allergisk mot andre matvarer. En screening i blodprøver kan avsløre spesifikk IgE for andre matvarer. Bamsesstudien i Stockholm viste en sammenheng mellom hvor mye spesifikk IgE som fins i blodet, og hvor kraftig reaksjon barnet vil få på gitte matvare. [5] Et barn med allergisk predisposisjon, vil derfor kunne unngå kraftige reaksjoner på matvarer, dersom han først er screenet i blodprøver. Blodprøvesvarene må tolkes og vurderes opp mot barnets andre allergiske tilstander og alder. Et spedbarn med positive allergitester, kan vente med å provoseres for en mistenkt matvare, til barnet er større og mer motstandsdyktig. Dersom det fins høye IgE-nivåer for en matvare, kan dette også gi indikasjon for at en kostprovokasjon bør finne sted med helsepersonell og akuttutstyr tilstede. Ved svært lave verdier for spesifikk IgE, og ingen historie med anafylaksi, kan man vurdere å teste barnet hjemme for en mistenkt matvare.

I et slikt tilfelle vil blodprøvescreeningen være svært nyttig. Et allergisk barn unngår en potensiell helseskade, ved at det utøves forsiktighet ved kostprovokasjon, eventuelt kostrestriksjoner til barnets alder og helsetilstand tillater en potensiell allergisk reaksjon.

I studien fra Voksentoppen hvor man testet mange barn med matprovokasjoner, var 8/10 negative. [23] Dette var pasienter som alle hadde positive prøver for spesifikk IgE i serum eller prikktest. Noen av disse hadde tidligere hatt positiv provokasjonstest. I denne gruppen av allergikere hadde altså 8/10 pr testdato en unødvendig kostrestriksjon. Dette er bare én studie, og må bekreftes i flere liknende studier, men tallet er høyt. Hvis dette representerer en normal befolkning som er diagnostisert for allergi, er behovet for gode og enkle kostprovokasjoner i institusjon eller hjem, mye større enn det som tilbys i dag. Dette kan

tyde på en overdiagnostisering av allergi, eller at kostprovokasjoner tilbys for sjelden til allergiske barn som har utviklet toleranse over tid.

For at en tilstand skal være allergisk, er det et krav om en immunologisk komponent. Dette er som forklart IgE dannelse ved første gangs eksponering, som ikke gir kliniske symptomer. Ved andre gangs eksponering, vil symptomene oppstå. Dette gir ingen trygghet i forhold til barnets første eksponering ettersom det er bevist at barnet kan sensibiliseres i mors liv, samt gjennom morsmelk. Sensibiliseringen kan også foregå via andre organer enn GI-tractus. For fiskeallergenet er det vist at allergenet som er et protein, ikke endrer konformasjon i koking. Dette kan gi sensibilisering ved at barnet er tilstede i et hus hvor det kokes fisk, og få førstegangseksponeringen via respirasjonsorganene uten at pasienten eller dets nærmeste vet dette. Andre organer som kan gi førstegangssensibilisering er hud. I undersøkelsen utført ved UNN i 2004 rapporterte 55 % av arbeidere som jobbet med fisk at de hadde symptomer fra hud, mot 27 % av kontorpersonalet. [26] Dette er en signifikant forskjell. Det trengs flere studier som fokuserer mer på objektiv allergisk diagnostikk for å verifisere disse tallene for Nord-Norge, men de viser at huden er utsatt for allergener og reaksjoner er vanlige.

Vi lever i et geografisk område som er mer utsatt for fiskeallergi enn innlandsområder. Norge har lange historiske tradisjoner for fiskenæring. Hvorfor områder med lang kystlinje har mer fiskeallergi er ikke forklart. Mulige forklaringer kan være at en større prosent av befolkningen utsettes for fiskeallergenet, enn befolkning i innlandet. Dermed kan en større andel av befolkningen sensibiliseres. Det er også større tradisjoner for å spise fisk i samfunn hvor fisk er en stor del av arbeidslivet. Det er bevist en viss arvelighet i allergiske sykdommer. Det kan dermed tenkes at den økte sensibiliseringen har gått i arv og akkumuleres i geografiske strøk med stor aktivitet rundt fiske i arbeidsliv, fritidsliv og kost, ettersom sensibiliseringen er større her.

95 % av alle som er allergiske mot fisk, reagerer på allergenet parvalbumin i torsk.

Parvalbumin i andre fiskearter er så likt torskeparvalbuminet, at risikoen for å reagere på andre fiskearter i tillegg til torsk er høy. Dette har medført at alle som tester positivt på torsk parvalbumin i dag, blir rådet til å holde seg unna alle fiskearter. Flere studier viser nå forskjeller i parvalbuminnhold for forskjellige fiskearter. Der er strukturelle forskjeller i

selve proteinet, men også i mengde allergenprotein i fiskekjøttet. Det er derfor lurt å teste for flere fiskearter, og dermed kunne inkludere et næringsrikt tilskudd i kosten til allergikere.

Konklusjon

Det er store forskjeller i epidemiologien for matallergi. Det er den siste tiden gjort flere forsøk på å komme fram til en felles konsensus om definisjon og diagnostisering av allergi. Dette kan gjøre det lettere å måle allergiens utvikling i fremtiden. Bakover i tid er utviklingen av matallergi vanskelig å si noe sikkert om. På grunn av større bevissthet rundt allergi de siste tiår, har det oppstått mange misforståelser rundt hva allergi er. Det er derfor vanskelig å si med sikkerhet hvor mange som faktisk hadde matallergi for 20 år siden og hvor mange som har det i dag. Forskjellene er ikke bare i tid, men også geografisk. Globalt er det forskjeller på allergi, men målemetoder og bevissthet rundt allergi varierer i så stor grad at det vanskelig kan sammenliknes. Det er derfor nødvendig med en felles konsensus om definisjon og diagnostisering av matallergi.

De metoder for testing som benyttes i Norge i dag er i hovedsak prikktest, IgE i serum og provokasjon/eliminasjon. Dette er gode metoder som er internasjonalt anbefalt. Det er av stor viktighet at testene tolkes riktig. Testsvar må samsvare med klinikk, og en diagnose skal ikke settes på testsvar alene. Gullstandarden for matallergitest er dobbeltblind placebokontrollert matprovokasjon. Dette er en god, men tidkrevende og dyr test, som i dag benyttes mest på spesialistklinikker og i forskningssammenheng.

Fiskeallergi er en allergi det ikke fins mange studier om. I Nord-Norge antas prevalensen å være høy fordi vi bor i et samfunn med lange tradisjoner for fisk i næring og i kost. Vi er et kystsamfunn, og global erfaring viser at nettopp disse geografiske områdene har høy prevalens av fiskeallergi. Hvorfor vites ikke. Det er ikke gjort noen gode studier for prevalens av fiskeallergi i Nord-Norge. Det er heller ikke gjort studier som separerer fiskeallergi for de forskjellige fiskesortene. Det er gjort en del studier på verdensbasis på dette, men studiene har ofte svakheten at det er få deltakere. Fisk har stor næringsverdi, så en fremtidig studie for fiskeallergiens forskjeller for art, samt prevalens for Norge/Nord-Norge anbefales.

1. Sicherer, S.H., *Epidemiology of food allergy*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **127**(3): p. 594-602.
2. Lea, T., *Immunologi og immunologiske teknikker*. Fagbokforlaget.
3. Parham, P., *The immune system*. Vol. 3rd ed. 2009: Garland Science, Taylor & Francis Group LLC.
4. Eigenmann, P.A., et al., *Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation*. Pediatr Allergy Immunol, 2013. **24**(2): p. 195-209.
5. Wickman, M., et al., *Quantitative analysis of IgE antibodies to food and inhalant allergens in 4-year-old children reflects their likelihood of allergic disease*. Allergy, 2005. **60**(5): p. 650-7.
6. Rona, R.J., et al., *The prevalence of food allergy: a meta-analysis*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(3): p. 638-46.
7. Tsabouri, S., et al., *Fish and shellfish allergy in children: review of a persistent food allergy*. Pediatr Allergy Immunol, 2012. **23**(7): p. 608-15.
8. Leung, N.Y., et al., *Current Immunological and Molecular Biological Perspectives on Seafood Allergy: A Comprehensive Review*. Clin Rev Allergy Immunol, 2012.
9. Kuehn, A., et al., *Important variations in parvalbumin content in common fish species: a factor possibly contributing to variable allergenicity*. Int Arch Allergy Immunol, 2010. **153**(4): p. 359-66.
10. Van Do, T., et al., *Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **116**(6): p. 1314-20.
11. Johansson, S.G.O., et al., *Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003*. The Journal of allergy and clinical immunology, 2004. **113**(5): p. 832-836.
12. Boyce, J.A., et al., *Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **126**(6): p. 1105-18.
13. Coscia, A., et al., *Detection of cow's milk proteins and minor components in human milk using proteomics techniques*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012. **25 Suppl 4**: p. 54-6.
14. Sicherer, S.H., et al., *Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **126**(6): p. 1191-7.
15. Kraneveld, A.D., et al., *The two faces of mast cells in food allergy and allergic asthma: the possible concept of Yin Yang*. Biochim Biophys Acta, 2012. **1822**(1): p. 93-9.
16. Nissen, S.P., et al., *The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood*. Pediatr Allergy Immunol, 2013. **24**(6): p. 549-55.
17. Sicherer, S.H., *Food allergy: when and how to perform oral food challenges*. Pediatr Allergy Immunol, 1999. **10**(4): p. 226-34.
18. Kemp, S.F. and R.F. Lockey, *Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **110**(3): p. 341-8.
19. Sampson, H.A., et al., *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium*. Ann Emerg Med, 2006. **47**(4): p. 373-80.
20. Aas, K. *Hudtesting ved atopisk allergi*. 2010 02.01.2010 [cited 2014 02.01.2014]; Available from: <http://www.allergiviten.no/index.asp?G=1547&ID=2580>.
21. Nord-Norge, U.i. 10.08.2011 [cited 2014 10.05.2014]; Available from: <http://www.unn.no/laboratoriehaandbok/allergi-screeningtester-article16791-14289.html>.

22. Soares-Weiser, K., et al., *The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis*. Allergy, 2014. **69**(1): p. 76-86.
23. Soyland Wasenius, A.K. and R. Halvorsen, [*Oral provocation tests for adverse reactions to food*]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2003. **123**(13-14): p. 1829-30.
24. Kuehn, A., 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**(7): p. 811-22.
25. Jeebhay, M.F., et al., *Occupational allergy and asthma among salt water fish processing workers*. Am J Ind Med, 2008. **51**(12): p. 899-910.
26. Aasmoe, L., et al., *Skin symptoms in the seafood-processing industry in north Norway*. Contact Dermatitis, 2005. **52**(2): p. 102-7.
27. Pascual, C.Y., et al., *Fish allergy in childhood*. Pediatr Allergy Immunol, 2008. **19**(7): p. 573-9.
28. Hamada, Y., Y. Nagashima, and K. Shiomi, *Identification of collagen as a new fish allergen*. Biosci Biotechnol Biochem, 2001. **65**(2): p. 285-91.
29. Sakaguchi, M., et al., *IgE antibody to fish gelatin (type I collagen) in patients with fish allergy*. J Allergy Clin Immunol, 2000. **106**(3): p. 579-84.
30. Hajeb, P. and J. Selamat, *A contemporary review of seafood allergy*. Clin Rev Allergy Immunol, 2012. **42**(3): p. 365-85.
31. Sharp, M.F. and A.L. Lopata, *Fish Allergy: In Review*. Clin Rev Allergy Immunol, 2013.
32. Untersmayr, E., et al., *Mimotopes identify conformational epitopes on parvalbumin, the major fish allergen*. Mol Immunol, 2006. **43**(9): p. 1454-61.