

Anafilaksja zależna od pokarmu i indukowana wysiłkiem – współczesne poglądy na patogenezę, diagnostykę i leczenie

ANNA RADLIŃSKA¹, WOJCIECH BARG², ANNA WOLAŃCZYK-MĘDRALA^{1,3}, WOJCIECH MĘDRALA^{1,3}

Akademia Medyczna we Wrocławiu: ¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii, kierownik: prof. dr hab. med. B. Panaszek; ²Katedra i Zakład Fizjologii, kierownik: prof. dr hab. med. L. Borodulin-Nadzieja; ³Wyższa Szkoła Medyczna w Legnicy, Zakład Badań Klinicznych, kierownik: dr hab. med. W. Mędrala

Anafilaksja zależna od pokarmu i indukowana wysiłkiem – współczesne poglądy na patogenezę, diagnostykę i leczenie

Radlińska A.¹, Barg W.², Wolańczyk-Mędrala A.^{1,3}, Mędrala W.^{1,3}

Akademia Medyczna we Wrocławiu: ¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii; ²Katedra i Zakład Fizjologii; ³Wyższa Szkoła Medyczna w Legnicy, Zakład Badań Klinicznych

Anafilaksja zależna od pokarmu i indukowana wysiłkiem (FDEIA) jest rzadko występującą jednostką chorobową związaną z anafilaksją, której objawy ujawniają się jedynie w przypadku współistnienia dwóch czynników: spożycia uczulającego alergenu pokarmowego oraz podjęcia wysiłku fizycznego. Celem pracy było omówienie aktualnej wiedzy oraz zwrócenie uwagi na ten rzadko występujący zespół chorobowy w związku z potencjalnym zagrożeniem, jakie stanowi. Autorzy dokonali analizy oraz przeglądu danych zawartych w literaturze światowej, dotyczących FDEIA, z uwzględnieniem najnowszych obserwacji odnoszących się do patomechanizmu choroby, jej obrazu klinicznego, diagnostyki oraz możliwości stosowania profilaktyki i leczenia.

Słowa kluczowe: FDEIA, anafilaksja, alergologia pokarmowa, wysiłek

Pol. Merk. Lek., 2011, XXX, 175, 49

Food-dependent exercise-induced anaphylaxis – current concepts in pathogenesis, diagnostics and treatment

Radlińska A.¹, Barg W.², Wolańczyk-Mędrala A.^{1,3}, Mędrala W.^{1,3}

Medical University of Wrocław, Poland: ¹Department of Internal Medicine, Geriatrics and Allergology; ²Department of Physiology; ³Medical School of Legnica, Poland, Department of Clinical Research

Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) is a rare syndrome, with symptoms caused by both ingestion of food allergen and physical exercise. The main purpose of this paper is to present current knowledge about FDEIA, focus on therapeutic possibilities, as well as to call attention to this uncommon and potentially life-threatening disease. The authors critically reviewed the data from available publications, including recent observations regarding pathomechanism, clinical history, severity-based classification of anaphylaxis symptoms, diagnostics and treatment options, including pharmacological prophylaxis.

Key words: FDEIA, anaphylaxis, food allergy, exercise

Pol. Merk. Lek., 2011, XXX, 175, 49

Anafilaksja zależna od pokarmu i indukowana wysiłkiem (Food Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis – FDEIA) jest rzadkim zespołem chorobowym, w którym objawy kliniczne ujawniają się jedynie w trakcie lub po zakończeniu wysiłku fizycznego, poprzedzonego spożyciem uczulającego pokarmu. Sama aktywność fizyczna jest zazwyczaj dobrze tolerowana przez pacjentów. Co więcej, spożycie pokarmu podejrzanego o spowodowanie reakcji systemowej w przypadku braku współistniejącego wysiłku fizycznego również nie powoduje żadnych objawów [4, 14, 12, 20].

FDEIA jest rzadką chorobą, dlatego nie ma jednoznacznych danych dotyczących częstości jej występowania. Większość opisanych przypadków dotyczy populacji japońskiej. Zespół ten częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet [3] i zazwyczaj jest obserwowany w 2–3 dekadzie życia [3, 16, 18]. Lista alergenów pokarmowych, które wywołują FDEIA, jest bardzo długa. W populacji europejskiej najczęściej wymienia się pomidory, zboża oraz orzeszki ziemne [2, 14], natomiast w Japonii pszenicę [1, 9], która zawiera – uważane za jedno z głównych alergenów – omęga-5 gliadynę i wysokocząsteczkową glutelinę [5, 8, 10, 18]. Pierwszy przypadek FDEIA opisali w 1979 roku Maulitz i wsp. [9]. Od tego czasu, mimo wielu doniesień na ten temat, wciąż nie udało się ustalić dokładnego mechanizmu, który wyjaśniałby wpływ wysiłku fizycznego na rozwój objawów anafilaksji. Przedstawiona praca ilustruje obecny stan wiedzy o FDEIA, z uwzględnieniem aktualnych możliwości terapeutycznych.

PATOFIZJOLOGIA

Etiopatogeneza FDEIA nie została dotychczas wyjaśniona w sposób zadowalający [10, 18]. Z obserwacji klinicznych wynika, że u podłoża tego zespołu leży reakcja IgE-zależna, w której wyniku dochodzi do degranulacji mastocytów oraz uwolnienia mediatorów reakcji alergicznej [3, 11]. Wciąż jednak nie jest znany czynnik, który – mając związek z wysiłkiem fizycznym – wywołuje degranulację komórek tłuszcznych. Istnieje kilka hipotez wyjaśniających mechanizmy rozwoju objawów FDEIA. Wiadomo, że w czasie wysiłku fizycznego dochodzi do zwiększonego wchłaniania składników pokarmowych w obrębie jelita, co może skutkować wzmożoną absorpcją alergenów oraz ich zwiększonym kontaktem z układem immunologicznym związanym z błoną śluzową jelita [6]. Aspiryna, stosowana nawet w niewielkich dawkach, ułatwia wchłanianie jelitowe, a w połączeniu z zawartymi w pożywieniu alergenami pokarmowymi wyzwała – podobnie jak aktywność fizyczna – objawy FDEIA [2, 7]. Wysiłek fizyczny wiąże się z rozszerzeniem naczyń krwionośnych w pracujących mięśniach szkieletowych oraz ze zwężeniem łóżyska naczyniowego w narządach wewnętrznych, w wyniku czego następuje redystrybucja przepływu krwi z obszarów nieaktywnych do tkanek aktywnych. Robson-Ansley i Toit [13], opierając się na różnicy fenotypowej między mastocytami znajdującymi się w jelicie, a tymi, które występują w mięśniach szkieletowych i skórze, wysunęli hipotezę, że reakcja systemowa zostaje wyzwolona w wyniku przemieszczenia się wraz

z krwią zaabsorbowanych w jelicie alergenów do tkanek obwodowych. Przeciwno tej teorii przemawiają ostatnie doniesienia o protekcyjnym wpływie kromoglikanu dwusodowego na rozwój objawów FDEIA [18]. Lek ten hamuje bowiem aktywację mastocytów znajdujących się w jelicie, nie wpływając jednak na komórki tuczne obecne w skórze. Wydaje się jednak, że najbardziej prawdopodobnym czynnikiem indukującym sekwencję zdarzeń prowadzących do rozwoju objawów FDEIA jest zwiększenie osmolalności środowiska, spowodowane wysiłkiem fizycznym, co wpływa na aktywację znajdujących się w jelicie mastocytów oraz z uwolnienie mediatorów reakcji alergicznej. W wykonanych niedawno badaniach udowodniono, że w porównaniu z osobami zdrowymi oraz z pacjentami, u których stwierdzono alergię pokarmową, u chorych na FDEIA wzrost osmolalności wiąże się z istotnym zwiększeniem aktywacji bazoofilów [4, 20]. W związku z tym należy podejrzewać, że u tych chorych mamy do czynienia z obniżeniem progu pobudliwości, przy którym następuje uwolnienie mediatorów reakcji alergicznej [4, 20].

OBRAZ KLINICZNY

Z punktu widzenia praktyki obraz kliniczny oraz zasady postępowania w FDEIA w porównaniu z innymi reakcjami anafilaktycznymi niczym się nie różnią. Najczęściej występujące objawy to: świąd (92%), pokrzywka (86%), obrzęk naczynioruchowy (72%), zaczerwienienie skóry (70%), duszność (51%), afazja (34%), uczucie ciężaru w klatce piersiowej (33%), omdlenie (32%), obfite pocenie się (32%), ból głowy (28%), objawy ze strony przewodu pokarmowego: nudności, biegunka, bóle kolkowe (28%) oraz oddechowego: uczucie dławienia, obrzęk górnych dróg oddechowych i chrypka (25%) [17].

Opierając się na publikacji Sampsona [15], ciężkość reakcji anafilaktycznej w przebiegu FDEIA można podzielić na pięć stopni. W tabeli przedstawiono dokładny opis wszystkich kategorii, z dodatkowym omówieniem poszczególnych układów, których dotyczą. Należy podkreślić, że klasyfikacja ta powstała w celu oceny symptomów w przebiegu reakcji anafilaktycznej po spożyciu pokarmów. Ze względu jednak na jej zalety – uwzględnienie dynamiki obrazu klinicznego w przebiegu reakcji systemowej oraz tożsamość objawów – skala ta może być używana również w przypadku FDEIA.

Objawy mogą pojawić się zarówno podczas wysiłku fizycznego, jak i po jego zakończeniu. Istnieją także doniesienia o występowaniu anafilaksji wówczas, gdy wysiłek fizyczny był podejmowany przed spożyciem pokarmu. W większości przypadków objawy wystąpiły po upływie około 10–50 minut od rozpoczęcia aktywności fizycznej. Godny podkreślenia jest fakt, że zarówno intensywny, jak i nawet niewielki wysiłek fizyczny mogą doprowadzić do rozwoju reakcji anafilaktycznej.

ROZPOZNANIE, DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Podstawą rozpoznania FDEIA jest dobrze zebrany wywiad lekarski [19]. Bardzo ważne jest ustalenie koincydencji dwóch zdarzeń, czyli spożycia uczulającego pokarmu do 4–6 godzin przed wysiłkiem fizycznym lub po jego zakończeniu albo w trakcie. Podstawowe informacje, które należy uzyskać, dotyczą pojawienia się objawów po przyjęciu niektórych leków (ze szczególnym uwzględnieniem preparatów zawierających niesterydowe leki przeciwzapalne) albo podczas ekspozycji na niską lub wysoką temperaturę. Niezbędna jest także dokładna analiza czynników pokarmowych mogących wywołać epizod anafilaksji.

W rozpoznaniu różnicowym trzeba brać pod uwagę zarówno inne przyczyny anafilaksji, jak i schorzenia, które mogą imitować objawy typowe dla reakcji systemowej: pokrzywkę cholinergiczną, mastocytozę, pokrzywkę cieplną oraz z zimna, wrodzony obrzęk naczynioruchowy, astmę wysiłkową oraz zaburzenia związane z chorobą nowotworową. Ważne jest również, aby odróżnić FDEIA od anafilaksji indukowanej wysiłkiem (Exercise-Induced Anaphylaxis – EIA). W tym celu przeprowadza się próbę wysiłkową, której ujemny wynik pozwala na wykluczenie EIA. Jednym z ważniejszych elementów w postępowaniu diagnostycznym są badania ukierunkowane na wykrycie alergenowo-swoistych przeciwciał klasy IgE. W związku z tym wykonuje się punktowe testy skórne oraz oznacza w surowicy alergenowo-swoiste IgE w testach *in vitro* [12, 19]. Wynik dodatni świadczy o nadwrażliwości na badany alergen, co może być pomocne podczas próby identyfikacji pokarmu odpowiedzialnego za wyzwalanie objawów anafilaksji. Ponieważ zarówno negatywny, jak i pozytywny wynik nie przesądza o diagnozie, ustalenie pewnego rozpoznania opiera się głównie na próbach prowokacyjnych. Kry-

Tabela. Klasyfikacja anafilaksji zależnej od pokarmu i indukowanej wysiłkiem (Food Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis – FDEIA) na podstawie nasilenia objawów klinicznych według Sampsona

Table. Classification of Food Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis (FDEIA) in relation to severity of clinical symptoms according to Sampson

Stopień	Skóra	Objawy z przewodu pokarmowego	Objawy ze strony układu oddechowego	Objawy ze strony układu krążenia	Objawy neurologiczne
1	świąd zlokalizowany, zaczerwienienie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	świąd w obrębie jamy ustnej, uczucie mrowienia ust			
2	świąd uogólniony, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	którykolwiek z wymienionych oraz nudności i (lub) epizod wymiotów (jeden lub więcej)	wodnisty wyciek z nosa i (lub) kichanie		zmiana stopnia aktywności
3	którykolwiek z wymienionych	którykolwiek z wymienionych oraz powtarzające się wymioty	wodnisty wyciek z nosa, uczucie niedrożności przewodów nosowych, uczucie „łaskotania” w gardle, wrażenie zaciskającego się gardła	tachykardia (zwiększenie tętna o około 15/min)	zmiana stopnia aktywności oraz niepokój
4	którykolwiek z wymienionych	którykolwiek z wymienionych oraz biegunka	którykolwiek z wymienionych oraz chrypka, „szczekający” kaszel, trudności w połykaniu, duszność, świsły, sinica	którykolwiek z wymienionych, arytmia i (lub) łagodna hipotensja	zawroty głowy, „wrażenie zbliżania się tego, co nieuchronne”
5	którykolwiek z wymienionych	którykolwiek z wymienionych oraz nietrzymanie stolca	którykolwiek z wymienionych oraz zatrzymanie oddechu	ciężka bradykardia i (lub) hipotensja lub zatrzymanie krążenia	utrata przytomności

terium diagnostycznym jest wystąpienie objawów klinicznych podczas próby wysiłkowej poprzedzonej doustną prowokacją pokarmem. W przypadku ujemnych wyników istotne jest oddzielne przeprowadzenie prób prowokacyjnych połączonych z wysiłkiem oraz prób z użyciem samego alergenu pokarmowego. W tym celu przeprowadza się otwartą próbę prowokacji pokarmem i wysiłkiem fizycznym (Open Exercise-Food Challenge – OEFC) oraz podwójnie ślepą próbę prowokacji wysiłkiem i pokarmem z użyciem placebo (Double-Blind, Placebo-Controlled Exercise-Food Challenge – DBPCEFC). Przy czym ta ostatnia jest złotym standardem w diagnostyce FDEIA [12, 19]. Należy jednak podkreślić, że przy dużym ryzyku wystąpienia anafilaksji przeprowadzanie prób prowokacyjnych jest dyskusyjne.

PROFILAKTYKA I LECZENIE

W terapii FDEIA należy uwzględnić dwa typy postępowania: profilaktykę oraz leczenie ostrej fazy choroby. Kluczowe znaczenie w zapobieganiu wystąpieniu objawów ma eliminowanie czynników sprawczych. Podkreśla się konieczność zalecania pacjentom unikania spożywania pokarmów, które spowodowały anafilaksję, co najmniej 4–6 godzin przed planowanym wysiłkiem fizycznym [18], a także w trakcie jego trwania oraz 2 godziny po zakończeniu. Istnieją dowody, że anafilaksja może występować także przy odwróconej sekwencji zdarzeń – gdy wysiłek fizyczny był podejmowany przed spożyciem pokarmu. U chorujących na FDEIA objawy mogą być indukowane zarówno przez aktywność fizyczną, jak i preparaty zawierające kwas acetylosalicylowy [2, 7]. Ważne jest więc wyeliminowanie na stałe aspiryny i innych złożonych preparatów zawierających ją, a także innych niesterydowych leków przeciwzapalnych. Przeprowadzone ostatnio badania wskazują, że możliwe jest również zastosowanie profilaktyki farmakologicznej. Opisano przypadek 17-letniego chorego z potwierdzonymi dwoma epizodami anafilaksji po spożyciu brzoskwiń i wysiłku fizycznym, u którego nie zaobserwowano nawrotu objawów po wprowadzeniu cetyryzyny skojarzonej z montelukastem [12]. Podobny protekcyjny efekt odnotowano w przypadku premedykacji kromoglikanem dwusodowym u dzieci z objawami FDEIA po spożyciu pszenicy [18] oraz u młodej pacjentki, u której zastosowano ketotifen w dawce 1 mg 2 godziny przed spożyciem posiłku zawierającego alergeny pokarmowe odpowiedzialne za objawy anafilaksji [5].

W przypadku wystąpienia objawów FDEIA niezwykle ważne jest szybkie rozpoznanie choroby i natychmiastowe wdrożenie leczenia objawowego. Leczenie farmakologiczne, podobnie jak w innych przypadkach zagrażającego wstrząsu anafilaktycznego, obejmuje głównie zastosowanie adrenalinę, glikokortykosteroidów systemowych oraz leków przeciwhistaminowych. Należy także pamiętać, że w momencie wypisywania pacjenta ze szpitala konieczne jest podjęcie działań edukacyjnych oraz zaopatrzenie chorego w autostrzykawkę zawierającą adrenalinę. Ze względu na nawrotowy charakter objawów FDEIA oraz ryzyko wystąpienia reakcji systemowej jest to niejednokrotnie działanie ratujące życie.

PODSUMOWANIE

FDEIA jest rzadką chorobą, której patomechanizm wciąż pozostaje nie w pełni wyjaśniony. Na obecnym etapie wiedzy

zwiększenie osmolalności wydaje się najbardziej prawdopodobnym czynnikiem wywołującym jej objawy. Należy także pamiętać, że anafilaktyczna reakcja systemowa w przebiegu FDEIA może stanowić zagrożenie życia pacjenta. Dlatego zwraca się uwagę na znaczenie szczegółowego, starannie zebranego wywiadu lekarskiego w postępowaniu diagnostycznym, gdyż ustalenie rozpoznania warunkuje możliwość zastosowania działań profilaktycznych oraz zapewnia bezpieczeństwo chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Aihara Y.: *Food-dependent exercise-induced anaphylaxis*. *Arerugi*, 2007, 56, 451-456.
2. Aihara M., Miyazawa M., Osuna H. i wsp.: *Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation*. *Br. J. Dermatol.*, 2002, 146, 466-472.
3. Aihara Y., Takahashi Y., Kotoyori T. i wsp.: *Frequency of food-dependent, exercise induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students*. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, 108, 1035-1039.
4. Barg W., Wolanczyk-Medrała A., Obojski A. i wsp.: *Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: possible impact of increased basophil histamine releasability in hyperosmolar conditions*. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2008, 18, 312-315.
5. Choi J.H., Lee H.B., Ahn I.S. i wsp.: *Wheat-dependent, Exercise-induced Anaphylaxis: A Successful Case of Prevention with Ketotifen*. *Ann. Dermatol.*, 2009, 21, 203-205.
6. Hanakawa Y., Tohyama M., Shirakata Y. i wsp.: *Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a case related to the amount of food allergen ingested*. *Br. J. Dermatol.*, 1998, 138, 898-900.
7. Harada S., Horikawa T., Ashida M. i wsp.: *Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise induced anaphylaxis*. *Br. J. Dermatol.* 2001, 145, 336-339.
8. Matsuo H., Morita E., Tatham A.S. i wsp.: *Identification of the IgE-binding epitope in omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis*. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 12135-12140.
9. Maulitz R.M., Pratt D.S., Schocket A.L.: *Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish*. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1979, 63, 433-434.
10. Morita E., Matsuo H., Mihara S., Morimoto K. i wsp.: *Fast omega-gliadin is a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis*. *J. Dermatol. Sci.*, 2003, 33, 99-104.
11. Oyefara B.I., Bahna S.L.: *Delayed food-dependent, exercise-induced anaphylaxis*. *Allergy Asthma Proc.*, 2007, 28, 64-66.
12. Peroni D.G., Piacentini G.L., Piazza M. i wsp.: *Combined cetirizine-montelukast preventive treatment for food-dependent exercise-induced anaphylaxis*. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2010, 104, 272-273.
13. Robson-Ansley P., Toit G.D.: *Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis*. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, 10, 312-317.
14. Romano A., Di Fonso M., Giuffreda F. i wsp.: *Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects*. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2001, 125, 264-272.
15. Sampson H. A.: *Anaphylaxis and emergency treatment*. *Pediatrics*, 2003, 111, 1601-1608.
16. Shadick N.A., Liang M.H., Partridge A.J. i wsp.: *The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study*. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, 104, 123-127.
17. Sheffer A.L., Austen K.F.: *Exercise-induced anaphylaxis*. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, 6, 106-111.
18. Sugimura T., Tananari Y., Ozaki Y. i wsp.: *Effect of oral sodium cromoglycate in 2 children with food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA)*. *Clin. Pediatr.*, 2009, 48, 945-950.
19. Teo S.L., Gerez I.F., Ang E.Y.: *Food-dependent Exercise-induced Anaphylaxis – A Review of 5 Cases*. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2009, 38, 905-909.
20. Wolanczyk-Medrała A., Barg W., Gogolewski G. i wsp.: *Influence of hyperosmotic conditions on basophil CD203c upregulation in patients with food dependent exercise-induced anaphylaxis*. *Ann. Agric. Environ. Med.*, 2009, 16, 301-304.

Otrzymano 12 października 2010 r.

Adres: Wojciech Mędrala, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii, Akademia Medyczna, 50-417 Wrocław, ul. Traugutta 57/59, tel. 71 733 24 15, faks 71 7332409, e-mail: wojmed@wp.pl