

Anafilaksija ovisna o hrani, potaknuta naporom – prikaz bolesnice s osvrtnom na praktični pristup problemu

Iva Topalušić¹, Irena Ivković Jureković¹, Asja Stipić Marković², Bernarda Jakuš³

Anafilaksija ovisna o hrani, potaknuta naporom (engl. food dependent exercise induced anaphylaxis, FDEIA) poseban je oblik preosjetljivosti na hranu posredovan IgE protutijelima, koji se javlja u bolesnika koji unutar nekoliko sati od konzumacije određene namirnice budu izloženi tjelesnoj aktivnosti. U djece je posebice rijedak, a najčešće je uzrokovan pšeničnim brašnom, iako ga mogu uzrokovati i druge žitarice, ribe, plodovi mora, orašasti plodovi, kikiriki, jaje, mlijeko i druga hrana. Dijagnoza se postavlja temeljem karakterističnih simptoma koji se pojavljuju tijekom ili nekoliko sati nakon tjelesne aktivnosti, kojoj prethodi ingestija određene hrane, in-vitro i in-vivo pretraga te provokacijski pokusi. Sama tjelesna aktivnost ili konzumacija hrane u odsustvu tjelesne aktivnosti, ne izaziva simptome. U ovom radu prikazujemo 17-godišnju bolesnicu koja je pokazala FDEIA-u nakon konzumacije proizvoda od pšeničnog brašna. Iako rijedak, ovaj je entitet potrebno poznavati kako bi se izbjegle životno ugrožavajuće alergijske reakcije, a temelj dijagnoze je detaljna anamneza.

Ključne riječi: ANAFILAKSIJA; TJELESNI NAPOR; ALERGIJA NA HRANU

UVOD

Anafilaksija ovisna o hrani, potaknuta naporom (*engl. food dependent exercise induced anaphylaxis, FDEIA*) poseban je oblik preosjetljivosti na hranu posredovan IgE protutijelima, koji se javlja u bolesnika koji tijekom ili unutar nekoliko sati od konzumacije određene hrane budu izloženi tjelesnoj aktivnosti (1). Pritom hranu neovisno o tjelesnoj aktivnosti, kao i samostalnu tjelesnu aktivnost, oni dobro podnose. Ovaj je entitet u djece rijedak, češći je u starije djece i srednjoškolarca, a procjenjuje se da se javlja u 0,018% djece školske dobi (2). Najčešći nutritivni pokretač ovakvih reakcija jest pšenično brašno, a zatim slijede orašasti plodovi, riža, povrće i voće, riba i plodovi mora (1,2). Unatoč rijetkoj pojavnosti FDEIA-e u pedijatrijskoj populaciji, ovaj entitet ulazi u diferencijalnu dijagnozu nejasnih anafilaktičkih reakcija u prisustvu tjelesnog napora (Tablica 1) (3), a sama reakcija može biti fatalna (4). Istraživanja pokazuju i visoku učestalost recidiva FDEIA-e, čak i u bolesnika kojima je dijagnoza potvrđena (2). Stoga u ovom radu prikazujemo sedamnaestogodišnju djevojku s recidivima anafilaktičkih reakcija, provociranih pšeničnim brašnom, a potaknutima naporom.

Prikaz bolesnice

Sedamnaestogodišnja djevojka pregledana je u Alergološkoj ambulanti zbog ponavljajućih epizoda urtikarija te dvije epizode anafilaktičkih reakcija, nakon konzumacije pekarskih proizvoda te drugih proizvoda koji sadrže pšenično brašno.

Prva takva epizoda bila je u dobi 16 godina, kada je djevojka nakon konzumacije kruha razvila urtikariju i svrbež kože. Tjedan dana nakon navedenog događaja, djevojka je pojela pecivo od pšeničnog brašna u školi, i nakon 30-ak minuta razvila urtikariju, povraćanje i bolove u trbuhu. Tada je pozvana Hitna medicinska pomoć, ordiniran je antihistaminik te su se tegobe povukle. Tijekom daljnje obrade od strane nadležnog liječnika, dokazana je akutna infekcija Epstein

¹ Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16

² Specijalna bolnica za plućne bolesti, Rockefellerova 3

³ Dom zdravlja Zagreb-istok

Adresa za dopisivanje:

Iva Topalušić, dr. med., Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10 000 Zagreb, e-mail: iva.topalusic89@gmail.com

TABLICA 1. Diferencijalna dijagnoza anafilaksije ovisne o hrani, potaknute tjelesnim naporom (prema Zuberbier T, The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2022;77:734-766. doi: 10.1111/all.15090 (3)).

Entitet	Kliničke karakteristike
Astma uzrokovana naporom	Javlja se neovisno o konzumaciji namirnice, nema kožnih/gastrointestinalnih simptoma
Anafilaksija uzrokovana naporom	Javlja se neovisno o konzumaciji namirnice (pokretač tjelesni napor)
Kronična inducibilna urtikarija	Kolinergička (pokretač znojenje, toplina) Hladnoća (pokretač izlaganje hladnoći)
Hereditarni angioedem	Može se pojaviti uslijed tjelesne aktivnosti, ali se prezentira blijedim edemom mekih česti
Mastocitoza	Može se prezentirati urtikarijom, pa i sistemskim simptomima, serumska triptaza je povišena
Neoplazme	Karcinomi, feokromocitom, medularni karcinom štitnjače, tumori pankreasa (ekstremno rijetki u djece)

Barr virusom. Navedenim epizodama nije prethodio značajniji tjelesni napor.

Sljedeća epizoda dogodila se nakon godinu dana, kada je tijekom kupovine u trgovačkom centru pojela pizzu. Nakon 40-ak minuta osjetila je vrućinu, crnilo pred očima, razvila urtikariju te bolove u trbuhu, uz nemjerljiv tlak. Hospitalizirana je na odjelu alergologije druge ustanove.

Vrlo brzo nakon navedene epizode jela je pecivo od pšeničnog brašna kod kuće te tijekom večeri nije bilo alergijskih reakcija. Ujutro je ponovno pojela pecivo, trčala 15-ak minuta, nakon čega je razvila urtikariju.

Široka obrada u bolesnice, pokazala je negativan kožni ubodni test na inhalacijske alergene, ali pozitivan kožni ubodni test na nekoliko vrsta brašna: pšenično brašno, heljdino brašno, raženo brašno te pirovo brašno. Ukupni IgE bio je iznad gornje granice normale (198 kIU/L), a bazalna triptaza uredna. S obzirom na podatak o tjelesnoj aktivnosti, određen je slgE na omega-5 glijadin, alergen iz pšeničnog brašna, koji je bio pozitivan (7,94 kIU/L). U djevojke je stoga postavljena dijagnoza anafilaksije ovisne o pšeničnom brašnu, potaknute naporom, iako se ne može isključiti i uloga drugih vrsta brašna u ovim reakcijama, s obzirom na pozitivan kožni test. Kroz mjesec dana je provedena potpuna eliminacija pšeničnog brašna i glutena, i djevojka nije imala nikakvih alergijskih reakcija kroz navedeno razdoblje. Nakon toga je na odjelu proveden otvoreni oralni provokacijski pokus pšeničnim brašnom, u mirovanju, tijekom kojeg također nije bilo neželjenih reakcija. Također, djevojka u anamnezi nema podataka o bronhospazmu ili alergijskim reakcijama nakon tjelesne aktivnosti, kojoj nije prethodila konzumacija pekarskih proizvoda.

Djevojci je preporučeno da nakon konzumacije proizvoda od pšeničnog brašna miruje idućih 4 – 6 sati, ali je naglašeno da slične reakcije mogu prouzročiti i konzumacija alkohola i kave, infekcije, menstruacija, kao i primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID). Savjetovano joj je izbjegavati sve vrste brze hrane, pekarskih proizvoda i konzervansa. Dobila je preporuku za nabavu autoinjektora adrenalina te je educirana o njegovoj pravilnoj primjeni i simptomima zbog kojih ga je potrebno upotrijebiti. Kako je u međuvremenu bolesnica postala punoljetna, dogovorena je njena tranzicija u adultnu skrb te se planira pokus opterećenja pšeničnim brašnom u tjelesnom naporu.

RASPRAVA

Anafilaksija ovisna o hrani, potaknuta naporom, uglavnom se javlja ako se tjelesna aktivnost provodi unutar 4 – 6 sati od konzumacije određene hrane. Intenzitet simptoma varira od bolesnika do bolesnika, a obuhvaća trenutni umor, znojenje, crvenilo i svrbež kože te urtikariju. Ako tada bolesnik prekine tjelesnu aktivnost, simptomi mogu spontano proći, no mogu i progredirati prema angioedemu, gastrointestinalnim simptomima, edemu larinksa, bronhospazmu, hipotenziji i kolapsu (1). Najčešći tipovi tjelesne aktivnosti koji potiču pojavu FDEIA-e su trčanje i drugi aerobni treninzi, iako se u nekih pacijenata simptomi javljaju i pri slabijim tjelesnim opterećenjima, poput šetnje ili radova u vrtu (1). Najčešće namirnice koje izazivaju ovakve reakcije u zapadnim su zemljama pšenica i druge žitarice te orašasti plodovi, a u azijskim pšenica i morski plodovi (5, 6). Osim tjelesne aktivnosti, u ovih bolesnika i niz kofaktora može pokrenuti alergijsku reakciju, a najčešće se radi o alkoholu, uzimanju nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID), konzumaciji kave, infekciji ili menstruaciji (1). U djece je ovaj oblik preosjetljivosti rijedak, a u literaturi se opisuju pojedinačni slučajevi (7). U naše su bolesnice anamneza i dijagnostička obrada ukazali na najčešći oblik FDEIA, a to je anafilaksija ovisna o pšeničnom brašnu, potaknuta naporom.

Prema za sada dostupnim teorijama, smatra se da ovaj oblik alergijske reakcije nastaje tako što tjelesna aktivnost pojačava apsorpciju alergena na koje je bolesnik preosjetljiv ili pak snižava prag potreban na aktivaciju mastocita i bazofila te otpuštanje medijatora (8). Istraživanja međutim ne pokazuju da je permeabilnost sluznice probavnog sustava veća pri tjelesnom naporu (8-10). Vezano uz ulogu omega-5 glijadina u nastanku FDEIA-e, moguće objašnjenje je da tjelesna aktivnost povećava koncentraciju interleukina 6 (IL-6), koji potiče aktivnost tkivne transglutaminaze (11). Ona se veže za omega-5 glijadin, nakon čega nastaju peptidni kompleksi na koje se mogu razviti specifična IgE protutijela (11). Daleko najčešći uzrok ovog tipa alergijske reakcije na hranu

jesu proizvodi od pšeničnog brašna, no treba napomenuti da se primjerice omega-5 glijadin može nalaziti i u visokoenerskim namirnicama poput različitih sokova, umaka i brze hrane (12, 13).

Za dijagnozu ovog oblika preosjetljivosti na hranu ključna je detaljna anamneza. Bolesnika treba ispitati o svim namirnicama koje je konzumirao, kao i o povezanosti pojave simptoma s tjelesnim naporom te prisustvu kofaktora kao što su alkohol, infekcije, upotreba NSAID-a ili druge alergijske bolesti, poput polinoze (1, 4). U naše je bolesnice anamnestički podatak o trčanju nakon konzumacije pšeničnog brašna te izostanku alergijske reakcije u mirovanju usmjerio dijagnostički postupak prema FDEIA-i. Ovdje treba napomenuti da se FDEIA simptomi u bolesnika povremeno mogu javiti pri vrlo blagoj tjelesnoj aktivnosti, poput šetnje, ili pak u odsustvu tjelesnog napora, ali prisustvu kofaktora, zbog čega neki autori ovaj entitet nazivaju i „alergija na hranu potaknuta čimbenicima pojačanja“ (*engl. augmentation factor-triggered food allergy*) (13). U jednoj od opisanih epizoda, u naše je bolesnice kao kofaktor najvjerojatnije djelovala infekcija Epstein Barr virusom, a tjelesni napor nije bio prisutan. Također, simptomi ne moraju uvijek progredirati prema zahvaćanju više organskih sustava (13).

Nakon detaljne anamneze, dijagnostički postupak treba dopuniti *in vitro* i *in vivo* pretragama i postupcima. Odabir alergena za testiranje treba prilagoditi anamnezi. Testiranje na široki spektar alergena preporučuje se samo za teške kliničke slike, nejasne slučajeve anafilaksije, ili one bolesnike u kojih se prema anamnezi sumnja na velik broj alergena (4). U tim slučajevima treba razmotriti i rijetke alergene, poput začina, ili specifične kombinacije namirnica (4). Specifični IgE na omega-5 glijadin je pretraga koja je vrlo osjetljiva (80%) te visoko specifična (95%) za dijagnozu anafilaksije na pšenično brašno potaknute naporom (12). U naše je bolesnice dokazana preosjetljivost na omega-5 glijadin, ali i na druge vrste brašna koje mogu biti uključene u opisane alergijske reakcije. Također, tijekom eliminacije ovih namirnica iz prehrane, u djevojke nije zabilježeno alergijskih reakcija, što također govori u prilog kliničkoj relevantnosti ovog nalaza.

U obradi je potrebno utvrditi tolerira li bolesnik namirnicu u mirovanju, i tolerira li samostalnu tjelesnu aktivnost, što se ispituje provokacijskim pokusima. Anafilaksija i bronhospazam potaknut naporom također ulaze u diferencijalnu dijagnozu FDEIA-e i treba ih isključiti (4). U naše je bolesnice učinjen oralni provokacijski pokus pšeničnim brašnom u potpunom mirovanju, nakon čega djevojka nije imala alergijskih simptoma, a u anamnezi nema podataka o bronhospazmu ili alergijskim reakcijama nakon tjelesne aktivnosti.

Provokacija hranom uz tjelesno opterećenje korisna je u dokazivanju FDEIA-e, no negativan rezultat ne isključuje bolest (14). Naime, riječ je o nestandardiziranim protokolima, a pre-

ma studijama, takvi protokoli su uspjeli dokazati FDEIA-u u 2/3 bolesnika (14). Dodatno, taj je postupak povezan s mogućim razvojem anafilaktičke reakcije, zbog čega ga se savjetuje provoditi ga u visokospecijaliziranim centrima, dobro obučanima za zbrinjavanje ovakvih reakcija (1). Modificirani protokoli, u kojima se za dokazivanje FDEIA-e uz suspektnu namirnicu bolesnike izlaže kofaktorima poput NSAID-a, također nisu standardizirani, niti je jasna njihova korist u dijagnostičkom procesu (15, 16).

Anafilaktičke reakcije kod ovih se bolesnika liječe prema važećim smjernicama za zbrinjavanje anafilaksije (17). Svakom bolesniku s postavljenom dijagnozom FDEIA-e je potrebno propisati autoinjektor adrenalina te ga podučiti o njegovoj pravilnoj primjeni kao i o prepoznavanju simptoma kod kojih je autoinjektor potrebno primijeniti. Za kontrolu bolesti u ovih je bolesnika ključna edukacija. Bolesnici 4 – 6 šest sati nakon konzumacije pšeničnog brašna ne smiju vježbati ni praktirati drugu tjelesnu aktivnost, a treba ih podučiti da se reakcije mogu javiti i uz ostale, ranije navedene kofaktore. Ovakav režim može biti teško provediv u djece i sportaša pa se u tim slučajevima može pribjeći i kompletnoj eliminaciji namirnica (1).

Farmakoterapijska profilaksa temelji se na manjim serijama slučajeva ili na kliničkom iskustvu, a rezervirana je za one bolesnike kod kojih nije moguće jasno odrediti uzročni alergen ili nije moguće provesti mjere izbjegavanja alergena prije vježbanja. Pojedini prikazi slučajeva pokazuju da antihistaminici prve generacije mogu prevenirati razvoj FDEIA-e (18). U SAD-u postoje iskustva s primjenom natrijevog kromolina (stabilizator membrane mastocita) (19). Opisani su uspješni slučajevi primjene omalizumaba (monoklonsko anti-IgE protutijelo) i misoprostola (sintetski prostaglandin) (20, 21).

ZAKLJUČAK

FDEIA je rijedak, ali potencijalno životno ugrožavajući oblik preosjetljivosti na hranu. U postavljanju dijagnoze ključna je iscrpna anamneza koja se zatim dopunjuje *in vitro* i *in vivo* pretragama te provokacijskim pokusima. Bolesnika je potrebno opskrbiti autoinjektorom adrenalina te ga podučiti o izbjegavanju tjelovježbe 4 - 6 sati nakon konzumacije namirnica, kao i mogućim kofaktorima uključenima u razvoj reakcije. U većine bolesnika bolest se može dobro kontrolirati slijedeći navedene upute.

LITERATURA

1. Feldweg AM. Food-dependent, exercise induced anaphylaxis: diagnosis and management in the outpatient setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:283-288. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.022
2. Manabe T, Oku N, Aihara Y. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in Japanese elementary school children. *Pediatr Int.* 2018;60:329-333. doi: 10.1111/ped.13520

3. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77:734-766
4. Foong Ru-Xin, Giovannini M, Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19:224-228. doi: 10.1097/ACI.0000000000000531
5. Romano A, Scala E, Rumi G, Gaeta F, Caruso C, Alonzi C et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1643-1653. doi: 10.1111/cea.12011
6. Pastorello EA, Farioli L, Stafylarakis C, Scibilia J, Mirone C, Pravettoni V. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis caused by a lipid transfer protein and not by omega-5 gliadin. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:386-387. doi: 10.1016/j.jana.2014.01.012
7. Toit GD. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:455-463. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00599.x
8. Ansley L, Bonini M, Delgado L et al. Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement. *Allergy*. 2015;70:1212-1222. doi: 10.1111/all.12677.
9. Pals KL, Chang RT, Ryan AJ, Gisolfi CV. Effect of running intensity of intestinal permeability. *J Appl Physiol*. 1997;82:571-576. doi: 10.1152/jappl.1997.82.2.571.
10. Robson-Ansley P, Toit GD. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:312-317. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833b9bb0.
11. Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM et al. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:634-638. doi: 10.1067/mai.2001.118602.
12. Del Giacco SR, Carlsen KH, Du Toit G. Allergy and sports in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23:11-20. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01256.x.
13. Matsuo H, Dahlstrom J, Tanaka A et al. Sensitivity and specificity of recombinant omega-5 gliadin-specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy*. 2008; 63:233-236. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01504.x.
14. Brockow K, Kneissl D, Valentini L, Zelger O, Grosber M, Kugler C. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 977-984. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.024.
15. Hanakawa Y, Tohyama M, Shirakata Y, Murakami S, Hashimoto K. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a case related to the amount of food allergen ingested. *Br J Dermatol*. 1998; 138: 898-900. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02254.x.
16. Christensen MJ, Eller E, Mortz CG et al. Exercise lowers threshold and increases severity, but wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis can be elicited at rest. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6:514-520. doi: 10.1016/j.jaip.2017.12.023.
17. Muraro A, Worm M, Aviani C et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;2:357-377. doi: 10.1111/all.15032
18. Choi J H, Lee H B, Ahn I S. Wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a successful case of prevention with ketotifen. *Ann Dermatol*. 2009;21:447-449. doi: 10.5021/ad.2009.21.2.203
19. Ueno M, Adachi A, Shimoura S et al. A case of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis controlled by sodium chromoglycate, but not controlled by misoprostol. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*. 2008; 2:945-950 <https://doi.org/10.1177%2F0009922809337528>
20. Bray S M, Fajt M L, Petrov A A. Successful treatment of exercise-induced anaphylaxis with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109: 281-282. doi: 10.1016/j.jana.2012.07.021.
21. Takahashi A, Nakajima K, Ikeda M et al. Pre-treatment with misoprostil prevents food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA). *Int J Dermatol*. 2011;50:237-238

SUMMARY

A food-dependent and exercise induced anaphylaxis case report and practical considerations

Iva Topalušić, Irena Ivković Jureković, Asja Stipić Marković, Bernarda Jakuš

Food-dependent and exercise induced anaphylaxis (FDEIA) is a rare type of IgE-mediated food hypersensitivity precipitated by a combination of food and exercise. It is very rare in children, and most commonly caused by wheat, although it can also be caused by nuts, fish, eggs, milk and other foods. It is diagnosed based on clinical history, in-vitro and in-vivo diagnostic procedures and provocative tests. We present a 17-year-old girl who suffered from several attacks of FDEIA after consuming wheat products. Although a rare disorder, healthcare professionals should be aware of FDEIA. A detailed history is the most important step in diagnosing FDEIA.

Key words: ANAPHYLAXIS; EXERCISE; FOOD HYPERSENSITIVITY