

bronhodilatacijski učinak nego beta-2-agonisti uz znatno češće nuspojave te im je uloga u liječenju egzacerbacije astme vrlo uska. Mogu se primijeniti u refrakternim slučajevima nakon što su iskorištene druge terapijske opcije.¹⁶

Magnezij

Magnezij-sulfat može se primijeniti intravenski, obično jednokratno, 2 g u infuziji tijekom 20 min. Ne preporučuje se rutinska primjena magnezija u egzacerbacijama astme.¹⁷ Može se propisati u slučaju izostanka odgovora na inicijalnu terapiju i u bolesnika s vrlo niskim FEV₁ (25–30%). Otopina salbutamola razrijeđenog u izotoničnoj otopini magnezij-sulfata učinkovitija je od otopine salbutamola u fiziološkoj otopini. O primjeni antileukotrijena u akutnoj astmi nema dovoljno literaturnih podataka, a sedativi su kontraindicirani zbog potencijalne depresije centra za disanje.¹

Zaključak

Tijekom posljednjih desetak godina liječenje astme postalo je značajno učinkovitije nego prije. Tomu su osobito pridonijele općeprihvaćene smjernice Globalne inicijative za astmu (GINA) koje su istaknule važnost upale u patofiziologiji ove bolesti te promovirale pravodobnu i dugotrajnu primjenu protuupalnih lijekova, poglavito inhalacijskih glukokortikoida. Usporedno s boljim liječenjem astme evidentno su smanjeni broj i učestalost egzacerbacija i potrebe za bolničkim liječenjem. Smrtni ishodi postali su vrlo rijetki. Usprkos tomu astma je tek u manjeg broja bolesnika trajno i potpuno kontrolirana pa je važno pravodobno prepoznati i adekvatno liječiti akutna pogoršanja ove česte bolesti. Cilj ovog članka je potaknuti racionalan pristup liječenju egzacerbacija astme, sukladno međunarodnim smjernicama te Smjernicama Hrvatskoga pulmološkog društva HLZ-a.¹⁷

LITERATURA

1. *Global Initiative for Asthma (GINA)*. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2009. [www.ginasthma.org; accessed January 21, 2010].
2. *Ramnath VR, Clark S, Camargo CA Jr*. Multicenter study of clinical features of sudden-onset versus slower-onset asthma exacerbations requiring hospitalization. *Respir Care* 2007;52:1013–20.
3. *Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A*. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:889–93.
4. *Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM*. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1804–9.
5. *Rodrigo GJ*. There are no excuses for not performing spirometry in acute asthmatics in the emergency department setting. *Chest* 2007;131:1615.
6. *Chien JW, Ciuffo R, Novak R i sur*. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000;117:728–33.
7. *Plotnick LH, Ducharme FM*. Acute asthma in children and adolescents: should inhaled anticholinergics be added to beta(2)-agonists? *Am J Respir Med* 2003;2:109–15.
8. *Rodrigo GJ*. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation. *Chest* 2006;130:1301–11.
9. *Lin RY, Sauter D, Newman T, Sirleaf J, Walters J, Tavakol M*. Continuous versus intermittent albuterol nebulization in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med* 1993;22:1847–53.
10. *Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA, Rowe BH*. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001:CD002988.
11. *Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW*. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD002178.
12. *Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW*. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD000195.
13. *Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S i sur*. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation: a randomized study. *Intern Med* 2000;39:794–7.
14. *Rowe BH, Bota GW, Fabris L, Therrien SA, Milner RA, Jacono J*. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:2119–26.
15. *Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE 3rd, Fitzgerald JM, Karpel JP*. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998;114:365–72.
16. *Parameswaran K, Belda J, Rowe BH*. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002742.
17. *Rodrigo GJ, Rowe BH, Blitz M, Blitz S*. There is no evidence to support the use of aerosolized magnesium for acute asthma. *Chest* 2006;130:304–5.
18. *Tudorić N, Vrbica Z, Pavičić F i sur*. M. Guidelines for diagnosis and management of asthma in adults of the Croatian Respiratory Society. *Liječ Vjesn* 2007;129:315–21.

ANAFILAKSIJA POTAKNUTA NAPOROM

EXERCISE-INDUCED ANAPHYLAXIA – A REVIEW

DAVOR PLAVEC, IVANA MALOČA VULJANKO*

Deskriptori: Anafilaksija – etiologija, dijagnoza, patofiziologija, liječenje; Napor; Alergija na hranu – etiologija, komplikacije

Sažetak. Anafilaksija potaknuta naporom (EIA, od engl. exercise-induced anaphylaxis) rijedak je poremećaj čije je obilježje razvoj teške alergijske reakcije nakon tjelesne aktivnosti. Bolest se očituje postupnim razvojem sljedećih simptoma: svrbež, crvenilo kože, urtike, angioedem, anafilaktički šok u užem smislu (hipotenzija, sinkopa, gubitak svijesti, gušenje, stridor, mučnina i povraćanje) i završna faza, obilježena prolongiranom urtikarijom i glavoboljom. Čimbenici koji potiču

* **Dječja bolnica Srebrnjak** (doc. dr. sc. Davor Plavec, dr. med.; Ivana Maločić Vuljanko, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Plavec, Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb

Primljeno 24. veljače 2010., prihvaćeno 1. lipnja 2010.

EIA su izloženost višoj koncentraciji peluda, ubodi insekata, ekstremne temperature okoline, povećana vlažnost zraka, uzimanje nesteroidnih protuupalnih lijekova. Od nutritivnih alergena najčešći provokativni čimbenici su proteini pšenice, rakovi i školjke. Prevencija pojave EIA temelji se na izbjegavanju mogućih okidača. Radi lakšeg prepoznavanja EIA bolesnik bi uvijek trebao sa sobom nositi pisani dokument u kojem se navodi mogućnost nastanka EIA. Također je poželjno da vježbanje ili drugi potencijalni tjelesni napor bolesnik izvodi u prisutnosti osoba koje mu mogu pružiti medicinsku pomoć.

Descriptors: Anaphylaxis – etiology, diagnosis, physiopathology; Therapy; Exercise; Food hypersensitivity – etiology, complications

Summary. Exercise-induced anaphylaxis (EIA) is a syndrome in which patients experience the symptoms of anaphylaxis, which occur only after increased physical activity. It is characterised by a gradual development of symptoms: itching, erythema, urticaria, angioedema, anaphylactic shock (hypotension, syncope, loss of consciousness, shortness of breath, wheezing, nausea and vomiting), and at the end of the late phase prolonged urticaria and headache. The triggering factors for EIA are as follows: significant exposure to airborne allergens, insect sting, weather extremes, higher air humidity, taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. The most frequent causative nutritive allergens include wheat, crabs and shells. Prophylactic management for EIA comprises avoiding the triggers. Exercise or other physical activity should be performed in proximity of medically trained companion.

Liječ Vjesn 2010;132:173–176

Anafilaksija je teška, potencijalno fatalna, sistemska reakcija koja se javlja iznenada kao odgovor na stranu bjelančevinu iz hrane, lijek ili neki drugi vanjski alergen, a tipično zahvaća dva ili više organskih sustava: koža/sluznice, probavni, srčanožilni ili dišni sustav.¹ Poput ostalih alergijskih poremećaja, pojavnost anafilaksije bilježi porast tijekom proteklih nekoliko desetljeća.² S patofiziološkoga gledišta ona je oblik rane alergijske reakcije (I. tip reakcije po Coombsu i Gellu). Postoji niz različitih okidača, tj. alergena koji potiču nastanak anafilaksije. Epidemiološkim istraživanjem iz Koreje u koje je bilo uključeno 138 bolesnika s anafilaktičkom reakcijom izolirani su sljedeći okidači: lijekovi (35,3%), hrana (21,3%), tjelesni napor nakon konzumiranja obroka (13,2%), ubod insekta (11,8%), tjelesni napor (2,9%), krvni derivati (1,5%), lateks (0,7%), a kod nekih bolesnika okidač nije dokazan (13,2%).³

U ovome preglednom radu osvrnut ćemo se na poseban oblik anafilaksije – anafilaksiju potaknutu naporom (EIA, od engl. exercise-induced anaphylaxis). EIA je rijedak poremećaj čije je obilježje razvoj teške alergijske reakcije nakon tjelesne aktivnosti. Prvi slučaj EIA objavljen je 1979. godine, kod 31-godišnje žene koja je konzumirala školjke prije dugotrajnog trčanja.⁴ Važnost tog kliničkog entiteta očituje se u porastu pojavnosti alergijskih poremećaja, ali i u većoj dostupnosti rekreativnog bavljenja sportom, a time i porastu rizika od nastanka tog katkad i za život opasnog stanja. Iako većina bolesnika preživi takav napadaj, recidiv EIA je vjerojatan kod ponovne izloženosti tjelesnom naporu istovjetnom onomu kod prethodne EIA, čime se posljedično zabranjuju buduće tjelesne aktivnosti, a time i ograničava kvaliteta života.

Epidemiologija

Porast pojavnosti anafilaktičkih reakcija zabilježen je u nekoliko studija.^{2,5} Tako je 80-ih godina prošlog stoljeća učestalost bila 21 na 100.000 osoba po godini, dok je 90-ih godina zabilježen porast na 50 osoba na 100.000 po godini.⁵

Učestalost EIA ispitivana je najviše u japanskoj populaciji gdje u skupini srednjoškolaca, bez spolne razlike iznosi 0,031%. S druge strane, u istom radu navodi se da je učestalost EIA ovisne o hrani (FDEIA, od engl. food-dependent exercise-induced anaphylaxis) 0,017% s većom pojavnosti u muškaraca.⁶ Slično je opisao i Harada, iako se razlika u pojavnosti među spolovima za sada ne može obja-

sniti.⁷ Opisni podaci o EIA teže su dostupni jer su u literaturi najčešće objavljeni prikazi slučajeva EIA potaknutih različitim okidačima, o čemu će biti riječ poslije. Pojedinci koji imaju veću vjerojatnost za pojavu EIA su atopičari s poznatom atopijom u obiteljskoj anamnezi ili bez nje.⁸ Obiteljska EIA je opisana kod bolesnika s obiteljskom anamnezom pozitivnom na EIA i atopiju, ali do sada nije otkriven način nasljeđivanja.⁹

Mehanizam

Patološki mehanizam nastanka EIA nije do danas razjašnjen. Smatra se da tjelesni napor, još nepoznatim mehanizmom, uzrokuje sniženje praga degranulacije mastocita i bazofila, koji otpuštaju histamin te razgradne produkte arahidonske kiseline, leukotrijene i prostaglandine. Oni povećavaju propusnost krvnih žila, izazivaju vazodilataciju, kontrakciju glatke muskulature, infiltraciju tkiva eozinofilima, neutrofilima i mastocitima, što se klinički očituje urtikarijom i angioedemom, a poslije hipotenzijom i šokom.^{10,11}

U istraživanju mehanizma FDEIA do sada su objavljene dvije hipoteze. Jedna predlaže da je FDEIA podgrupa EIA,¹² dok druga smatra da je ona alergijska reakcija tipa I, a tjelesni je napor njezin okidač.¹³ Međutim, poznato je da vježba pojačava ulaz u cirkulaciju nedavno pojedenih, ali nepotpuno probavljenih proteina, otkud oni odlaze u perivaskularni i tkivni prostor koji je bogat mastocitima okruženim alergen-specifičnim imunoglobulinom E (IgE).¹⁴ Važno je napomenuti da je težina simptomatologije ovisna o količini pojedene hrane.⁸

U osoba s EIA bez nutritivne alergije patogeneza nije toliko poznata. Kod nekih bolesnika EIA se javila samo nakon tjelesnog napora; kod drugih uz vježbu nakon konzumiranja bilo koje hrane. Anafilaksija tijekom vježbe također može biti koincidentalna s ubodom insekta¹⁵ ili s podležecim bolestima poput sistemske mastocitoze,^{16,17} aktivirajućim mutacijama Kit tirozin kinaze¹⁸ koja općenito povećava rizik od anafilaktične reakcije.¹⁹ Neki slučajevi EIA javljaju se u sportaša s kolinergičkom urtikarijom kod kojih dolazi do porasta tjelesne temperature tijekom vježbanja, sportaša koji vježbaju u hladnim uvjetima s otprije poznatom urtikarijom potaknutom hladnoćom te u osoba s kroničnom urtikarijom koje imaju IgG-autoprotutijela protiv IgE te koincidentalno egzacerbiraju tijekom vježbanja. Ostali slučajevi EIA mogu se javljati u kontekstu idiopatske anafilaksije.²

Okidači

Tijekom proteklih godina mnogobrojni predisponirajući čimbenici povezani s EIA objavljeni su u pojedinačnim studijama prikaza slučajeva. Vrste tjelesne aktivnosti koje su okidači EIA mogu biti hodanje, plesanje, tenis, plivanje, trčanje, biciklizam, skijanje i košarka. Čimbenici koji potiču EIA su izloženost višoj koncentraciji peluda, ubodi insekata, izrazito visoke ili niske temperature okoline te povećana vlažnost zraka. Štoviše, kod bolesnika s recidivom EIA klinička je slika bila teža tijekom ljetnih mjeseci.

Također je poznato da je uzimanje acetilsalicilne kiseline (ASK) okidač simptoma u bolesnika s FDEIA.^{21,22} Postoje dva potencijalna mehanizma kojima se može objasniti njezino djelovanje: (1) ASK olakšava ulaz antigena u cirkulaciju kroz sluznicu crijeva i (2) ASK aktivira mastocite okružene specifičnim IgE križno reaktivnog alergena.

Nutritivni alergeni koji se najčešće opisuju u FDEIA jesu proteini pšenice te rakovi i školjke,⁸ ali takvi su podaci kulturološki uvjetovani te se razlikuju od onih povezanih isključivo s nutritivnom alergijom (kikiriki, orašasti plodovi, mlijeko i jaje).^{14,23} Također je objavljeno da hormonalne promjene tijekom premenstrualne ili ovulatorne faze menstrualnog ciklusa mogu sudjelovati u razvoju FDEIA.²⁴

Klinička obilježja i podjela EIA

Do sada objavljena literatura klasificira EIA na različite načine. Najčešće se javlja klasični tip EIA. Sheffer i Austen su 1980. godine prvi opisali četiri susljedne faze simptomatologije klasične EIA.⁸ Prodromalna faza obilježena je umorom, toplinom, svrbežom i kožnim crvenilom. Slijedi rana faza obilježena erupcijom urtika čija veličina raste (10–15 mm promjera) te se mjestimice spajaju, a može uključivati angioedem lica, dlanova i stopala. Potom se javlja u cijelosti razvijena klinička slika koja može uključivati hipotenziju, sinkopu, gubitak svijesti, gušenje, stridor, mučninu i povraćanje, a može trajati od 30 minuta do 4 sata. Na kraju se javlja kasna faza, obilježena prolongiranim urtikarijom i glavoboljom u trajanju do 72 sata. Smrtni je ishod izuzetno rijedak, sa samo jednim slučajem opisanom u literaturi.²⁵

Drugi tip EIA je *variant-tip EIA* koji se javlja u 10% slučajeva. On je sličan klasičnoj EIA, osim tipično gigantskih urtika kojih u ovom tipu nema. Umjesto njih su sitne punktififormne eflorescencije, tipičnije za kolinergičku urtikariju, sa sklonošću razvoju hipotenzije i kolapsa. Kod FDEIA hrana ili napor kao potencijalni izolirani okidači ne stvaraju tegobe. Razlikujemo dva oblika FDEIA. U prvoj skupini nutritivni alergen je otprije utvrđen, dok u drugom obliku uzročni nutritivni alergen nije poznat te konzumiranje bilo kakve hrane prije tjelesnog napora uzrokuje simptome EIA.²⁶

Zadnji tip EIA koji je opisan jest *EIA potaknuta lijekovima*. U ovu skupinu pripadaju bolesnici u kojih se razvije klinička slika nakon tjelesnog napora kojemu je prethodila ingestija specifičnog lijeka. Do sada poznati okidači u ovoj skupini su nesteroidni antireumatici, ASK i antibiotici.

Dijagnostika EIA i diferencijalna dijagnoza

Dijagnoza anafilaktičke reakcije trebala bi se utvrditi prema dogovorenim kriterijima predloženim 2005. godine.¹ Bitni anamnestički podaci su tjelesni napor i vrijeme konzumiranja hrane tijekom protekla 24 sata. Utvrđivanje alergijske preosjetljivosti prema češćim nutritivnim alergenima trebalo bi se provesti kožnim testiranjem (uključujući svježe

voće i povrće) i/ili *in vitro* testovima. Konačna se dijagnoza FDEIA postavlja nakon završetka obrade koja se sastoji od tri koraka: provokacijski test hranom, test opterećenjem te testiranje kombinacijom hrane i tjelesnog opterećenja.²⁷ Međutim, negativni rezultat testova ne isključuje postojanje FDEIA jer uvijek postoji mogućnost nedovoljne količine konzumirane hrane i neprikladnoga tjelesnog opterećenja. Nadalje, valja isključiti srčane i plućne bolesti koje dolaze u obzir u diferencijalnoj dijagnozi. Preporuča se periodična ponovna procjena eventualnoga gubitka preosjetljivosti na hranu i/ili napor. Naime u 10-godišnjoj studiji pokazalo se da je težina kliničke slike EIA ostala jednaka u 46%, bila blaža u 47% bolesnika, dok su se teže kliničke epizode javile u 7% bolesnika.²⁸

U diferencijalnoj dijagnozi valja misliti na stanja čija je klinička slika gotovo istovjetna EIA, poput urtikarije potaknute naporom i kolinergičke urtikarije.^{29,30,31} Prva se javlja nakon boravka na hladnom zraku, kontakta s hladnim tekućinama ili predmetima, čime plivači i skijaši čine skupinu osoba s povećanim rizikom. Kolinergička urtikarija javlja se unutar nekoliko minuta nakon porasta tjelesne temperature, bez obzira na to je li porast tjelesne temperature uvjetovan pasivno (npr. tuširanje vrućom vodom, boravak u sauni) ili aktivno (npr. vježbanje) i može progredirati do angioedema, bronhospazma i hipotenzije. Nekoliko je obilježja prema kojima se EIA razlikuje od kolinergičke urtikarije: (1) iako je napor precipitirajući čimbenik u oba poremećaja, tuširanje u vrućoj vodi, znojenje ili tjeskobno stanje bez tjelesnog napora ne uzrokuju EIA, (2) urtike u sklopu EIA su većeg promjera (10 do 15 mm) i često konfluiraju za razliku od sitnih punktififormnih eflorescencija kolinergičke urtikarije te (3) kada su bolesnici s EIA nosili okluzivno odijelo, nije zabilježena promjena njihove plućne funkcije unatoč registriranom otpuštanju histamina.³² Kaplan i suradnici³³ opisali su međutim dva slučaja tipične kolinergičke urtikarije u kojih su eflorescencije konfluirale, s registriranim porastom histamina u plazmi i ponavljanim epizodama hipotenzije. Stoga je jasno da neki ekstremni slučajevi kolinergičke urtikarije mogu sličiti EIA. Važno razlikovno svojstvo je da porast tjelesne temperature više od 0,7°C korištenjem hipertermijskih pokrivača ili potapanjem u toplu vodu dovodi do urtikarije, oslobađanja histamina i razvoja kliničke slike anafilaktičke reakcije u bolesnika s kolinergičkom urtikarijom sa simptomima nalik anafilaksiji, ali ne u bolesnika s EIA.³²

Sunčeva, akvagena, vibratorna, dermatografska i/ili tlačna fizička urtikarija mogu također biti povezane s EIA.

Terapija EIA i prevencija

Terapijske mjere za EIA uključuju preventivne i aktivne postupke. U prevenciji je ključno izbjegavanje potencijalnih okidača poput konzumiranja hrane prije tjelesnog napora. Bolesnik s dokazanom alergijskom preosjetljivošću na nutritivne alergene trebao bi izbjegavati konzumiranje navedenih alergena najmanje 6 sati prije vježbanja, tj. tjelesnog napora. Kada se EIA javlja nakon konzumacije bilo koje hrane, okvirno vrijeme od zadnjeg obroka trebalo bi biti 2–4 sata. Preporuča se izbjegavati liječenje beta-blokatorima i inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima koji mogu pojačati težinu kliničke slike anafilaktičke reakcije. U tom smislu bolesnici s EIA trebali bi izbjegavati ASK⁹ i ostale nesteroidne protuupalne lijekove, jer isti pojačavaju krvotok. Profilaksa H1 i H2-antihistaminicima mogla bi ublažiti urtikariju,²⁹ ali vjerojatno ne utječe na srčanožilne i respiratorne simptome, a može prikriti prodromal-

ne simptome koji upućuju na potrebu prekida vježbanja. Radi lakšeg prepoznavanja EIA bolesnik bi uvijek trebao sa sobom nositi pisani dokument u kojem se navodi mogućnost nastanka EIA. Također je poželjno da vježbanje ili drugi potencijalni tjelesni napor bolesnik izvodi u blizini osoba koje mu mogu pružiti medicinsku pomoć.

Akutno zbrinjavanje simptoma anafilaktičke reakcije najprije ima za cilj ublažiti srčanožilne (hipotenzija) i respiratorne simptome, kao glavne uzroke smrtnog ishoda.¹ Bolesnike je potrebno podučiti da prepoznaju prve simptome i znakove EIA te da odmah prekinu s vježbanjem. Također moraju naučiti zauzeti Trendelenburgov položaj kako bi pojačali prokrvljenost vitalnih organa u tom trenutku smanjenu zbog hipotenzije te injicirati adrenalin korištenjem autoinjektora (Anapen®, Lincoln Medical Ltd, Wiltshire, UK) u lateralnu stranu bedra. Nakon dolaska medicinskog osoblja zbrinjavanje anafilaksije provodi se prema objavljenim smjernicama liječenja anafilaksije.

Zaključak

EIA je potencijalno za život opasno stanje te bi zdravstveno osoblje trebalo biti svjesno njegovih kliničkih obilježja i učinkovite strategije liječenja. U daljnjim istraživanjima potrebno je naći odgovore na nekoliko pitanja: (1) Koji su mehanizmi nastanka EIA u slučajevima ne-IgE-posredovane preosjetljivosti na nutritivne i inhalacijske alergene? (2) Je li moguće potaknuti toleranciju na tjelesni napor kod bolesnika s EIA? (3) Može li anti-IgE (omalizumab) biti učinkovit u sprječavanju EIA? (4) Može li imunoterapija za liječenje nutritivnih alergija biti učinkovita u liječenju FDEIA?

LITERATURA

1. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL *i sur.* 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. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391–7.
2. Sheikh A, Hippisley-Cox J, Newton J, Fenty J. Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. *J R Soc Med* 2008;101:139–43.
3. Yang MS, Lee SH, Kim TW *i sur.* Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:31–6.
4. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:433.
5. Simons FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:625–36.
6. Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T *i sur.* Frequency of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1035–9.
7. Harada S, Horikawa T, Ichihashi M. A study of food-dependent exercise-induced anaphylaxis by analyzing the Japanese cases reported in the literature. *Arerugi* 2000;49:1066–73.
8. Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:106–11.
9. Stratbucker WB, Sammut PH. Exercise induced anaphylaxis. *Emedicine* May 8, 2009; <http://emedicine.medscape.com/article/886641-overview>.
10. Kjaer BN, Laursen LC. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Ugeskr Laeger* 2008;170:4058.
11. Gani F, Selvaggi L, Roagna D. Exercise-induced anaphylaxis. *Rec Prog Med* 2008;99:395–400.
12. Caffarelli C, Terzi V, Perrone F, Cavagni G. Food related, exercise induced anaphylaxis. *Arch Dis Child* 1996;75:141–4.
13. Guinpeain MT, Eloit C, Raffard M *i sur.* Exercise-induced anaphylaxis: useful screening of food sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:491–6.
14. Morita E, Kunie K, Matsuo H. Food dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci* 2007;47:109–17.
15. Schwartz HJ, Yunginger JW, Schwartz LB. Is unrecognized anaphylaxis a cause of sudden unexpected death. *Clin Exp Allergy* 1995;25:866–70.
16. Fricker M, Helbling A, Schwartz L, Muller U. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:11–5.
17. Haeblerli G, Bronnimann M, Hunziker T, Muller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1216–20.
18. Akin C, Scott LM, Kocabas CN *i sur.* Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with »idiopathic« anaphylaxis. *Blood* 2007;110:2331–3.
19. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ *i sur.* Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:S2–S24.
20. Greenberger PA. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:273–8.
21. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T *i sur.* Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:461–6.
22. Berin MC, Kiliaan AJ, Yang PC, Groot JA, Taminiou JA, Perdue MH. Rapid transepithelial antigen transport in rat jejunum: impact of sensitization and the hypersensitivity reaction. *Gastroenterology* 1997;113:856–64.
23. Romano A, Di FM, Giuffreda F *i sur.* Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:264–72.
24. Bito T, Kanda E, Tanaka M, Fukunaga A, Horikawa T, Nishigori C. Cows milk-dependent exercise-induced anaphylaxis under the condition of a premenstrual or ovulatory phase following skin sensitization. *Allergol Int* 2008;57:437–9.
25. Ausdenmoore RW. Fatality in a teenager secondary to exercise-induced anaphylaxis. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1991;5:21.
26. Soyler OU, Sekerel BE. Food dependent exercise induced anaphylaxis or exercise induced anaphylaxis? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:242–3.
27. Matsuo H, Kohno K, Niihara H, Morita E. Specific IgE determination to epitope peptides of omega-5 gliadin and high molecular weight glutenin subunit is a useful tool for diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Immunol* 2005;175:8116–22.
28. Castells MC, Horan RF, Sheffer AL. Exercise-induced anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:15–21.
29. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N *i sur.* BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007;37:631–50.
30. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W *i sur.* EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006;61:321–331.
31. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W *i sur.* EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316–320.
32. Casale TB, Keahey TM, Kaliner M. Exercise-induced anaphylactic syndromes: insights into diagnostic and pathophysiologic features. *JAMA* 1986;255:2049.
33. Kaplan AP, Natbony SF, Tawil AP. Exercise-induced anaphylaxis as a manifestation of cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:319.