

Anafilaksja powysiłkowa związana ze spożyciem pokarmu

Food-dependent exercise-induced anaphylaxis

Anna Rosińska-Więckowicz, Magdalena Czarnecka-Operacz

Katedra i Klinika Dermatologii oraz Ośrodek Diagnostyki Chorób Alergicznych Katedry i Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 4: 175–179

Streszczenie

Anafilaksja pokarmowa indukowana wysiłkiem (ang. *food-dependent exercise-induced anaphylaxis* – FDEIA) jest obok wstrząsu anafilaktycznego najgroźniejszą postacią alergii pokarmowej. W przebiegu FDEIA wysiłek fizyczny po spożyciu pokarmu warunkuje wystąpienie objawów anafilaksji. Chociaż FDEIA występuje bardzo rzadko, to ze względu na powtarzalne i zagrażające życiu epizody choroby pojawiające się u pacjentów warto zwrócić uwagę na tę jednostkę chorobową. Anafilaksja dotyczy głównie osób młodych, aktywnych fizycznie, dlatego jej epizody najczęściej obserwuje się wśród uczniów w czasie zajęć sportowych w szkole lub na treningach. Osoby aktywne fizycznie spożywają często pokarmy o dużej kaloryczności, zawierające substancje o silnych właściwościach alergogennych (orzechy, zboża, kasze). Osoby z epizodem FDEIA w wywiadzie powinny być poinformowane o konieczności unikania spożywania pokarmów, które spowodowały anafilaksję, lub o silnych właściwościach alergogennych na co najmniej 4 godz. przed planowanym wysiłkiem fizycznym. Według najnowszych doniesień zarówno wysiłek fizyczny, jak i kwas acetylosalicylowy mogą ułatwiać wchłanianie alergenów pokarmowych z przewodu pokarmowego. Ze względu na fakt, że epizody choroby występują na ogół w czasie zajęć sportowych w szkole, treningów lub zawodów konieczna jest popularyzacja wiedzy o tej jednostce chorobowej wśród nauczycieli, trenerów i lekarzy sportowych.

Słowa kluczowe: anafilaksja pokarmowa, alergeny pokarmowe, wysiłek fizyczny, kwas acetylosalicylowy.

Abstract

Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) is, together with anaphylactic shock, one of the most serious forms of food allergy. FDEIA is defined by the onset of anaphylaxis during (or soon after) exercise, preceded by the ingestion of food. Although FDEIA is a rare entity, the recurrent, life-threatening episodes of the disease require serious consideration. FDEIA mostly affects young, active patients and therefore episodes of the disease are most often observed during gym classes at school or training in sportsmen. Individuals practising sport considerably more often consume foods with high calorific value, containing substances characterized by strong allergenic potential (nuts and grains). Patients with a history of FDEIA should be told to avoid consuming causative foods for at least 4 hours before exercise. It is vital that the diagnosis of FDEIA is not overlooked by teachers, coaches and physicians. According to the latest publications both exercise and acetylsalicylic acid may facilitate allergen absorption from the gastrointestinal tract. Due to the fact that episodes of FDEIA are most often observed during contests and games, it is vital to inform teachers, coaches and physicians specializing in sport medicine about this rare entity.

Key words: food anaphylaxis, food allergens, exercise, acetylsalicylic acid.

Najpoważniejszym objawem IgE-zależnej alergii pokarmowej jest wstrząs anafilaktyczny. Wysiłek fizyczny jest czynnikiem mogącym spowodować u niektórych osób wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego. W tej grupie chorych objawy anafilaksji mogą pojawić się po spożyciu po-

karmu i następowym wysiłku – ten typ reakcji określa się mianem anafilaksji powysiłkowej (ang. *food-dependent exercise-induced anaphylaxis* – FDEIA). U osób z FDEIA w wywiadzie zarówno wysiłek fizyczny, jak i spożycie określonego pokarmu nie wywołują reakcji, jeżeli nie wystę-

Adres do korespondencji: lek. med. Anna Rosińska-Więckowicz, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: rosinska.anna@gmail.com

pują w tym samym czasie. Anafilaksję FDEIA po raz pierwszy opisano w 1979 r. Wówczas to Maulitz i wsp. [1] przedstawili pacjenta, u którego w czasie uprawiania joggingu i po wcześniejszym spożyciu mały wystąpiły objawy wstrząsu. Od tego czasu wielokrotnie opisywano w piśmiennictwie kolejne przypadki FDEIA, które chociaż występują stosunkowo rzadko, nie mogą być ignorowane, ze względu na ryzyko zagrożenia życia. Wyróżnia się dwie postaci FDEIA – swoistą i nieswoistą. Postać swoista FDEIA wiąże się ze spożyciem konkretnego pokarmu prowokującego reakcję IgE-zależną i następowym wysiłkiem fizycznym. Z kolei postać nieswoista FDEIA nie zależy od rodzaju potencjalnego alergenu pokarmowego i łączy się jedynie z faktem wypełnienia i rozciągnięcia żołądka po spożyciu pokarmu i następowym wysiłkiem fizycznym [2]. Niektórzy autorzy wyróżniają także postać opóźnioną FDEIA – wówczas objawy pojawiają się po kilku godzinach od spożycia pokarmu z następowym wysiłkiem fizycznym [3].

Epidemiologia

Dokładne dane w zakresie występowania FDEIA nie są znane. W badaniach japońskich naukowców wykazano, że FDEIA pojawia się u 0,06–0,21% populacji dzieci i młodzieży oraz młodych dorosłych (najczęściej w drugiej dekadzie życia), przy czym 2-krotnie częściej u osób płci męskiej [4–6]. Z kolei w analizie przeprowadzonej przez badaczy angielskich i amerykańskich podano, że aż 5–15% przypadków wstrząsów anafilaktycznych u dzieci było spowodowanych lub związanych z wcześniejszym wysiłkiem fizycznym [7–10].

Czynniki predysponujące i mechanizm reakcji anafilaksji powysiłkowej związanej ze spożyciem pokarmu

Czynniki predysponującymi do wystąpienia FDEIA są m.in. spożywanie pokarmu z następowym intensywnym wysiłkiem fizycznym, stosowanie kwasu acetylosalicylowego (i/lub innych niesteroidowych leków zapalnych – NLPZ), spożywanie alkoholu oraz gorszy stan ogólny pacjenta (zmęczenie, infekcja, stres) [11]. Niektórzy autorzy dowodzą, że FDEIA częściej występuje u chorych z obciążonym wywiadem atopowym (zwykle z wieloważną alergią powietrzno pochodną i/lub pokarmową) [12], natomiast u kobiet – w czasie menstruacji [13]. Ponadto opisano kilku chorych z objawami FDEIA związanych z ekspozycją na zimno (wysiłek fizyczny w porze zimowej) [14, 15]. Anafilaksję FDEIA związaną z zimnem należy różnicować z anafilaksją związaną z wysiłkiem fizycznym zależną od zimna (ang. *cold-dependent exercise-induced anaphylaxis* – CDEIA), w przebiegu której nie stwierdza się związku ze spożywanymi pokarmami.

Mechanizmy prowadzące do rozwoju objawów FDEIA nie do końca są poznane. Anafilaksja w przebiegu

FDEIA jest reakcją IgE-zależną, o czym świadczą natychmiastowy przebieg reakcji oraz wykrywalne w surowicy przeciwciała IgE przeciwko podejrzanym alergenom pokarmowym. Jedną z teorii tłumaczy FDEIA wzrostem przepuszczalności naczyń i wzmożoną absorpcją składników pokarmowych w obrębie błony śluzowej jelita w czasie wysiłku fizycznego [11, 16, 17]. Poszczególne składniki pokarmowe mogą być niedokładnie strawione i w tej postaci wchłaniane w sytuacji gwałtownego wzrostu zapotrzebowania organizmu na składniki energetyczne [11, 16, 17]. U osób z FDEIA w wywiadzie zwykle nie stwierdza się żadnych objawów klinicznych uczulenia po spożyciu pokarmu, jeżeli nie występował po nim wysiłek fizyczny. Dowiedzono też, że kwas acetylosalicylowy (ang. *acetylsalicylic acid* – ASA), podobnie jak wysiłek fizyczny, ułatwia wchłanianie potencjalnych alergenów pokarmowych z błon śluzowych przewodu pokarmowego [11]. W badaniach japońskich naukowców przeprowadzonych w grupie osób z FDEIA spowodowaną spożyciem pszenicy (ang. *wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis* – WDEIA) wykazano, że zarówno wysiłek fizyczny, jak i ASA powodują wzrost stężenia gliadyny (frakcja glutenu) w surowicy przez zwiększenie absorpcji tego białka w błonie śluzowej jelita cienkiego [17]. W innych badaniach w grupie osób z WDEIA dowiedziono, że przyjmowanie ASA nasilało odpowiedź immunologiczną skóry w czasie wykonywania testów z alergenami pszenicy u 62% badanych. U 72% chorych poddanych wysiłkowej próbie prowokacyjnej po spożyciu pszenicy wcześniejsze zażycie ASA ułatwiało absorpcję gliadyny i prowokowało wystąpienie objawów WDEIA. Ponadto w przypadku 2 chorych spożycie pszenicy i ASA bez następowego wysiłku fizycznego spowodowało objawy anafilaksji [18]. Chociaż ASA może prowokować objawy anafilaksji po spożyciu pokarmu u osób dotychczas nieuczulonych oraz wykazuje efekt synergistyczny z wysiłkiem fizycznym, to mechanizm oddziaływania tej substancji nie jest do końca poznany. Przypuszcza się, że ASA moduluje przebieg reakcji immunologicznej w odpowiedzi na spożyty pokarm. Kwas acetylosalicylowy, hamując cyklooksigenazę, zmienia kaskadę przemian kwasu arachidonowego, co skutkuje zmniejszeniem syntezy prostaglandyn i wzrostem produkcji leukotrienów. Objawy anafilaksji indukowanej przez ASA (ang. *aspirin-induced anaphylaxis* – AIA) nie są więc związane z IgE-zależną natychmiastową reakcją immunologiczną na kwas acetylosalicylowy, natomiast rozwijają się w wyniku zwiększonego stężenia leukotrienów [17–19]. Zgodnie z najnowszymi standardami profilaktyki i leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego, wielu pacjentów przewlekłe przyjmuje małe dawki ASA, co skutkuje obserwowanym od kilku lat wzrostem częstości występowania FDEIA u osób starszych [20].

Profilaktyka FDEIA obejmuje edukację pacjentów na temat niespożywania pokarmów o silnych właściwościach alergogennych na co najmniej 4 godz. przed planowanym wysiłkiem fizycznym lub unikanie intensywnego wysiłku

w razie spożycia takiego pokarmu również przez 4 godz. [16, 21]. Dowiedziono, że u pacjentów przestrzegających powyższych zaleceń dochodzi do wyeliminowania ryzyka rozwoju FDEIA oraz zmniejszenia stężenia asIgE w surowicy w odniesieniu do pokarmów podejrzanych o indukowanie objawów anafilaktycznych [22].

Najczęstsze alergeny pokarmowe

Chociaż wszystkie spożywane przez człowieka pokarmy mają potencjał alergogenny, to większość reakcji alergicznych indukowanych jest przez stosunkowo niewielką grupę z nich. Spektrum pokarmów najczęściej uczulających zależy również od zwyczajów żywieniowych w poszczególnych częściach świata. Analiza 175 przypadków FDEIA odnotowanych w Japonii wykazała, że pokarmami najczęściej prowokującymi objawy wstrząsu były produkty zawierające pszenicę (57%), krewetki (18%), kraby (3%), orzechy (2%), winogrona (2%), grykę (2%) i ryby (1%). W Europie objawy FDEIA najczęściej wiązały się ze spożyciem warzyw – głównie pomidorów [23] i selera [24]. Z kolei w Stanach Zjednoczonych najczęściej obserwowano objawy FDEIA po spożyciu skorupiaków, alkoholu, pomidorów, selera, brzoskwiń, mleka i produktów zawierających pszenicę [5, 25, 26]. Wydaje się, że profil najczęstszych alergenów wywołujących FDEIA zależy od położenia geograficznego i zwyczajów żywieniowych w danej populacji. Niestety, w wielu przypadkach, mimo zebrania dokładnego wywiadu i przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki, nie udaje się ustalić pokarmu odpowiedzialnego za wystąpienie FDEIA [22].

Objawy

Objawy FDEIA mogą być bardzo różnorodne i obejmują dolegliwości ze strony układu oddechowego (nieżyt nosa, uczucie ucisku w gardle, duszność), przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka) i skóry (ru-

mień, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy). Z kolei uczucie zmęczenia, osłabienie, niepokój, lęk przed śmiercią i utrata przytomności to objawy typowe dla wstrząsu [27]. Należy również pamiętać, że związany z krzyżową nadwrażliwością na alergeny pokarmowe w przebiegu uczulenia na alergeny pyłków roślin (głównie brzozy i bylicy) zespół anafilaksji jamy ustnej (ang. *oral allergy syndrome* – OAS) może poprzedzać wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego u dorosłych, niezależnie od wysiłku fizycznego [24].

Diagnostyka różnicowa

Anafilaksję FDEIA należy odróżnić od pokrzywki cholinergicznej i anafilaksji wywołanej wysiłkiem fizycznym (ang. *exercise-induced anaphylaxis* – EIA) (tab. 1.) [28]. Pokrzywka cholinergiczna cechuje się obecnością drobnych (o średnicy 2–4 mm), silnie swędzących bąbli pokrzywkowych powstających w wyniku podwyższenia temperatury ciała. Pokrzywka cholinergiczna wiąże się z przegrzaniem organizmu czynnym – w czasie wysiłku fizycznego – lub biernym – zbyt ciepłe ubranie, gorąca kąpiel, spożywanie gorących pokarmów. Wysiewowi drobnych bąbli pokrzywkowych raczej nie towarzyszą obrzęki naczynioruchowe lub objawy ze strony układu oddechowego i sercowo-naczyniowego. Anafilaksja indukowana wysiłkiem fizycznym również nie wiąże się ze spożyciem pokarmów, a jedynie z wysiłkiem fizycznym. Zmianom skórny o charakterze bąbli pokrzywkowych towarzyszyć mogą obrzęki naczynioruchowe oraz objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego (zapaść). Anafilaksja EIA częściej występuje u osób z cechami skazy atopowej (alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek, astma, atopowe zapalenie skóry). Typowy dla EIA jest także fakt, że nieco mniej intensywny wysiłek fizyczny może nie spowodować objawów wstrząsu.

Diagnostyka

Brak dogłębnej znajomości mechanizmów rozwoju FDEIA utrudnia w sposób istotny diagnostykę tego zjawia-

Tab. 1. Diagnostyka różnicowa anafilaksji powysiłkowej związanej ze spożyciem pokarmu (FDEIA)

	Pokrzywka cholinergiczna	Anafilaksja powysiłkowa (EIA)	Anafilaksja powysiłkowa związana ze spożyciem pokarmu (FDEIA)
czynnik prowokujący	ciepło, stres, wysiłek fizyczny, gorące pokarmy	wysiłek fizyczny	pokarm + + wysiłek fizyczny
objawy dermatologiczne	pokrzywka (bąble o średnicy 2–4 mm)	pokrzywka (bąble o średnicy 10–15 mm)	pokrzywka (bąble o średnicy 10–15 mm)
objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego	rzadko	tak	tak
objawy ze strony układu oddechowego	rzadko	obrzęk naczynioruchowy krtani, spazm oskrzelowy	obrzęk naczynioruchowy krtani, spazm oskrzelowy
objawy powtarzalne	tak	zmiennie	tak

ska. Szczegółowe badanie podmiotowe powinno obejmować pytania o pokarmy spożywane przed wystąpieniem uogólnionej anafilaksji i rodzaj wysiłku fizycznego. Nie bez znaczenia jest też stan ogólny pacjenta (infekcja, menstruacja), przeżyty stres, stosowane leki (ASA i inne NLPZ) czy spożycie alkoholu. Wymienione czynniki mogą bowiem modulować czynność układu immunologicznego i sprzyjać wystąpieniu objawów wstrząsu. Po wykluczeniu pokrzywki cholinergicznej i anafilaksji indukowanej wysiłkiem fizycznym należy wykonać skórne testy punktowe (STP) [1, 3, 8, 11]. Zaleca się wykonanie testów z jak największą liczbą potencjalnych alergenów pokarmowych [23]. Należy brać pod uwagę nie tylko pokarmy sugerowane przez pacjenta, ale także najczęstsze alergeny pokarmowe prowokujące objawy FDEIA. Skórne testy punktowe cechują się wysoką swoistością przy niskiej czułości, co oznacza, że jeśli wynik ujemny badania pozwala z 95-procentowym prawdopodobieństwem wykluczyć IgE-zależne uczulenie, to wynik dodatni jedynie w 50% potwierdza IgE-zależne uczulenie i wymaga dalszej diagnostyki. Stosunkowo użyteczne w diagnostyce FDEIA mogą być też skórne testy punktowe z alergenami natywnymi, typu *prick-by-prick*. Chociaż stosowanie do tego typu testu świeżego pokarmu nie zapewnia standaryzacji procedury, to pozwala na ocenę wrażliwości pacjenta na inne substancje zawarte w spożywanym przez niego pokarmie, a nieobecne w ekstraktach alergenowych [23]. Kolejnym etapem w diagnostyce FDEIA jest oznaczenie stężenia antygenowo swoistych IgE (asIgE) w surowicy chorego (metodami fluoroimmunoenzymatycznymi, o możliwie najwyższej czułości i swoistości). Znaczenie tych badań w monitorowaniu przebiegu uczulenia na białka mleka krowiego (BMK), jaja kurzego, orzeszków ziemnych i ryb zostało potwierdzone przez wielu autorów. Z kolei przydatność oznaczeń asIgE w zakresie diagnostyki FDEIA spowodowanej przez alergeny pszenicy jest niska – u 30% chorych z tym zespołem w wywiadzie wyniki były ujemne, mimo stosunkowo oczywistego związku przyczynowo-skutkowego [8, 11]. Wydaje się, że najbardziej optymalną z punktu widzenia etiopatogenezy FDEIA metodą diagnostyczną jest próba prowokacyjna z podejrzanym o sprowokowanie reakcji pokarmem. Zaleca się przeprowadzenie prowokacji pokarmowej z wysiłkiem fizycznym oraz pokarmem i następowym wysiłkiem fizycznym [8, 11, 23]. Prowokacje z wysiłkiem fizycznym przeprowadza się zwykle zgodnie z protokołem Bruce'a [29]. Dotychczasowe dane wykazują jednak, że wspomniana próba prowokacyjna tylko u 70% chorych jest dodatnia. U 30% badanych mimo nawracających epizodów FDEIA wynik próby prowokacyjnej był ujemny [13, 23]. Dowiedziano także, że u niektórych osób wystąpienie objawów anafilaksji zależy od ilości spożytego pokarmu. Użycie zbyt małej porcji alergenu w teście prowokacyjnym może skutkować otrzymaniem wyniku fałszywie ujemnego. Ponadto standaryzowany wysiłek fizyczny zgodny z protokołem Bruce'a nie zawsze odpowiada intensywności i warun-

kom ćwiczeń przeprowadzanych przez pacjenta, natomiast czynniki dodatkowe, takie jak osłabienie, współistniejąca infekcja czy brak snu mogą nie występować w warunkach szpitalnych [30]. Morimoto i wsp. [31] opisali 2 chorych na FDEIA w wywiadzie, u których standardowa prowokacja i wysiłek fizyczny w warunkach szpitalnych były ujemne. U osób tych wystąpiły jednak objawy po opuszczeniu szpitala – u jednego po intensywnym treningu w niskiej temperaturze powietrza, a u drugiego po wysiłku fizycznym w przebiegu infekcji górnych dróg oddechowych.

Podsumowanie

Analiza przypadków FDEIA wśród dzieci i młodzieży dowodzi, że większość epizodów wstrząsu wystąpiła w czasie zajęć szkolnych (wychowanie fizyczne), treningów i zawodów sportowych [32]. Fakt ten uzasadnia konieczność edukacji nauczycieli i personelu medycznego pracujących w szkole, a także trenerów i lekarzy sportowych. Z kolei powszechne stosowanie małych dawek ASA w ramach profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego u osób starszych i związany z tym wzrost częstości występowania FDEIA w tej grupie chorych powinien skłonić specjalistów chorób wewnętrznych do brania pod uwagę powyższej jednostki chorobowej w diagnostyce różnicowej wstrząsu anafilaktycznego u starszych pacjentów. Profilaktyka FDEIA jest bardzo prosta. Polega na unikaniu spożywania pokarmów o silnych właściwościach alergogenowych na co najmniej 4 godz. przed planowanym wysiłkiem fizycznym lub także na powstrzymaniu się od niego przez co najmniej 4 godz. po spożyciu pokarmu. Ponadto osoby z zespołem anafilaksji pokarmowej lub FDEIA w wywiadzie powinny być zaopatrzone w autostrzykawkę zawierającą epinefrynę do podania domięśniowego. Ze względu na nawrotowy charakter objawów FDEIA możliwość samodzielnego podania epinefryny przez pacjenta za pomocą strzykawki w sytuacji zagrażającego wstrząsu jest działaniem ratującym życie.

Piśmiennictwo

1. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 433-4.
2. Chong SU, Worm M, Zuberbier T. Role of adverse reactions to food in urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 19-26.
3. Oyefara BI, Bahna SL. Delayed food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 64-6.
4. Colver AF, Nevantaus HM, MacDougall C, et al. Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998-2000. *Acta Paediatr* 2005; 94: 689-95.
5. Sicherer S, Sampson H. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 9: S470-5.
6. Tanaka S. An epidemiological study on food-dependent exercise-induced anaphylaxis in kindergartners, schoolchildren and junior high school students. *Asia Pacific J Publ Health* 1994; 7: 26-30.

7. Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, et al. Frequency of food-dependent exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1035-9.
8. Harada S, Horikawa T, Icinashi M. A study of food-dependent exercise-induced anaphylaxis by analyzing the Japanese cases reported in the literature. *Arerugi* 2000; 49: 1066-73.
9. Moneret-Vautrin D, Kanny G. Food induced anaphylaxis. A new French multicenter survey. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1995; 31: 256-63.
10. Pumphrey R. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Symp* 2004; 257: 116-28.
11. Morita E, Kunie K, Matsuo H. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci* 2007; 47: 109-17.
12. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic feature. *Pediatrics* 1998; 101: E8.
13. Dohi M, Suko M, Sugiyama H, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a study on 11 Japanese cases. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 34-40.
14. Shimizu T, Furumoto H, Kinoshita E, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis occurring only in winter. *Dermatology* 2000; 200: 279.
15. Ii M, Sayama K, Tohyama M, et al. A case of cold-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 368-70.
16. Yano H, Kato Y, Matsuda T. Acute exercise induces gastrointestinal leakage of allergen in lysozyme-sensitized mice. *Eur J Appl Physiol* 2002; 87: 358-64.
17. Matsou H, Morimoto K, Akaki T, et al. Exercise an aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2003; 35: 461-6.
18. Aihara M, Miyazawa M, Osuna H, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. *Br J Dermatol* 2002; 146: 466-72.
19. Harada S, Horikawa T, Ashida M, et al. 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: 336-9.
20. Fujii H, Kambe N, Fujisawa A, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis induced by low dose aspirin therapy. *Allergol Int* 2008; 15: 97-8.
21. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125: 264-72.
22. Kano H, Juji F, Shibuya N, et al. Clinical courses of 18 cases with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Arerugi* 2000; 49: 472-8.
23. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, et al. Diagnostic work-up for food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 1995; 50: 817-24.
24. Ballmer-Weber B. Kutane Symptome nach Genuss pollenassozierte Nahrungsmittel. *Der Hautarzt* 2006; 57: 108-15.
25. Shadick NA, Liang MH, Patridge AJ, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 123-7.
26. Colver A, Nevantaus H, Macdougall C, Cant AJ. Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998-2000. *Acta Paediatr* 2005; 94: 689-95.
27. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Paediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 455-63.
28. Woo M, Cwinn A, Dickson G, et al. Food-dependent exercise – induced anaphylaxis. *Can J Em Medicine* 2001; 3: 315-20.
29. Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, Strait G. Exercise testing in adult normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics* 1963; 32: 742-56.
30. Hanakawa Y, Tohyama M, Shirakata Y, et al. Food – dependent exercise – induced anaphylaxis: a case related to the amount of food allergen ingested. *Br J Dermatol* 1998; 138: 898-900.
31. Morimoto K, Sanada S, Hara T, et al. Two cases of food – dependent exercise – induced anaphylaxis difficult to evoke symptoms by provocation test. *Arerugi* 2006; 55: 1433-6.
32. Lebrun CM. Case of the high school athlete: prevention and treatment of medical emergencies. *Instr Course Lect* 2006; 55: 687-702.