

Frequência da anafilaxia induzida pelo exercício numa consulta de Imunoalergologia

Exercise-induced anaphylaxis: Frequency in an Immunoallergy outpatient clinic

Data de recepção / Received in: 25/06/2009

Data de aceitação / Accepted for publication in: 13/07/2009

Rev Port Imunoalergologia 2009; 17 (5): 435-448

Miguel Paiva¹, Ângela Gaspar^{1,2}, Mário Morais-Almeida², Susana Piedade², Susana Palma Carlos¹, Luís Miguel Borrego^{1,2}, Graça Pires^{1,2}, Paula Leiria Pinto¹

¹ Serviço de Imunoalergologia / *Immunoallergy Department*, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central.

² Unidade de Imunoalergologia / *Immunoallergy Unit*, Hospital CUF-Descobertas, Lisboa.

RESUMO

Introdução: A anafilaxia induzida pelo exercício (AIE) é uma forma rara de alergia física que ocorre na sequência de esforços físicos. A verdadeira incidência e prevalência da AIE permanecem por esclarecer, não existindo até à data dados publicados a nível nacional. **Objectivos:** Estimar a frequência da AIE no ambulatório de um serviço de Imunoalergologia e incrementar o conhecimento em relação a esta patologia. **Métodos:** De 7699 doentes observados na consulta de Imunoalergologia durante o período de um ano, incluímos os correspondentes a quadros de anafilaxia notificados pelo corpo clínico (“pelo menos um episódio de reacção sistémica grave”). **Resultados:** A AIE foi reportada em 5 de 103 doentes com história de anafilaxia; correspondendo a uma frequência de 0,06% na população observada na consulta. A média etária destes doentes era de $20,2 \pm 10,3$ anos (entre 10 e 37 anos) e a distribuição por sexo masculino/feminino de 4:1. Todos tinham história pessoal de atopia e de rinite alérgica; dois doentes (40%) tinham asma. As actividades desencadeantes das crises foram a corrida, o futebol, a natação e a dança. Todos os doentes tinham sintomas com o exercício dependente da ingestão prévia de alimentos: cereais em três doentes (trigo – dois, cevada – um), leguminosas em dois (amendoim – um, feijão-frade e feijão-verde – um); com teste cutâneo por picada positivo para os referidos alimentos. **Conclusões:** A AIE representa 5% dos casos de anafilaxia reportados. Todos os casos identificados apresentavam AIE dependente de alimentos, encontrando-se os doentes controlados com a evicção dos alimentos referidos 6 horas antes da prática de exercício e sendo portadores de dispositivo para autoadministração de adrenalina.

Palavras-chave: Anafilaxia, anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos, epidemiologia, exercício.

ABSTRACT

Background: Exercise-induced anaphylaxis (EIA) is an unusual physical allergy that occurs after increased exercise activity. The true incidence and prevalence of EIA remains uncertain, and there are no published national data available. **Aim:** To estimate the frequency of EIA in an Immunoallergy Outpatient Clinic, and to improve knowledge of this pathology. **Methods:** Of 7699 patients observed in an Immunoallergy Outpatient Clinic during a period of 1 year, we included those with history of anaphylaxis reported by the clinical staff (“at least one episode of a severe systemic reaction”). **Results:** EIA was reported in five out of 103 patients with a history of anaphylaxis, corresponding to a rate of 0.06% in the population observed in the Clinic. The mean age of these patients was 20.2 ± 10.3 years old (range: 10-37 years old). The male:female ratio was 4:1. Personal history of sensitisation to common aeroallergens was present in all patients; all had allergic rhinitis and two (40%) had asthma as co-morbidity. The activities associated with symptoms of EIA were jogging, football, swimming and dancing. All patients had food-dependent EIA. The foods implicated were cereals in three patients (wheat – two, barley – one) and legumes in two patients (peanut – one, beans – one); in all cases food sensitisation was documented by skin prick tests. **Conclusions:** EIA represents 5% of the reported cases of anaphylaxis. All identified cases were food-dependent EIA. These patients were managed with eviction of the foods in question 6 hours before exercising, and always having the self-administered epinephrine device available.

Key-words: Anaphylaxis, epidemiology, exercise, food-dependent exercise-induced anaphylaxis.

INTRODUÇÃO

A primeira descrição de anafilaxia induzida pelo exercício (AIE) data de 1979, altura em que Maulitz publicou o caso de uma atleta de corrida de fundo com reacções anafiláticas recorrentes sempre que a prática desportiva coincidia com a ingestão prévia de crustáceos¹. A síndrome de AIE clássica caracteriza-se pelo desenvolvimento de uma reacção sistémica grave, desencadeada pelo exercício físico, que ocorre habitualmente durante os primeiros 30 minutos após o início da actividade física². Tipicamente é precedida de sintomas prodrómicos – sensação de calor, prurido cutâneo e eritema – com rápida evolução para anafilaxia se exercício continuado, com queixas cutâneas, respiratórias, gastrointestinais e/ou cardiovasculares, ocorrendo edema laríngeo em metade e colapso cardiovascular em cerca de um terço dos doentes³. A AIE pode ser desencadeada pela prática de qualquer tipo de actividade desportiva, associando-se com maior frequência a exercícios aeróbicos prolongados, como a corrida, o futebol e a dança^{3,4}.

INTRODUCTION

The first description of exercise-induced anaphylaxis (EIA) dates from 1979, when Maulitz published the case of a long-distance runner who experienced recurrent anaphylactic reactions upon running following shellfish intake¹. Classic EIA syndrome is characterised by the onset of a severe systemic reaction triggered by exercise, usually occurring within 30 minutes of exercising². It is typically preceded by prodromal symptoms – hot flashes, cutaneous pruritus and erythema – with rapid progression to anaphylaxis if exercise continues, with cutaneous, respiratory, gastrointestinal and/or cardiovascular complaints. Oedema of the larynx occurs in half and cardiovascular collapse in around a third of patients³. Practicing any type of sport can trigger EIA. Nevertheless, it is more associated to prolonged aerobic exercise, such as jogging, football and dancing^{3,4}.

Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) is a subtype of EIA in which the anaphylactic

A anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos (AIEDA) constitui um subtipo de AIE em que a reacção anafiláctica ocorre durante o exercício apenas quando precedido pela ingestão de um ou mais alimentos. Desde o primeiro caso reportado, numerosos alimentos têm sido incriminados, destacando-se os cereais (sendo o trigo o alimento mais frequentemente associado)^{3,4-6}, os frutos secos^{4,7-9}, os crustáceos^{1,3-5}, os vegetais (ex. tomate)^{3,4,10}, os frutos frescos (ex. maçã, pêsego)^{3,5,11}, o leite de vaca^{3,12} e o ovo¹³. Na maioria dos casos de AIEDA os episódios são desencadeados pelo exercício após ingestão prévia de alimentos específicos^{3,4}. Alguns doentes têm anafilaxia quando praticam exercício após ingestão de qualquer tipo de alimento⁴. A quantidade de alimento pode ter influência no aparecimento dos sintomas¹⁴, existindo casos em que é necessária a ingestão simultânea de alimentos diferentes para induzir a reacção anafiláctica¹⁵.

A fisiopatologia da AIE permanece por esclarecer. Um dos mecanismos propostos considera que o exercício induz, em indivíduos susceptíveis, uma diminuição do limiar para a desgranulação mastocitária, conduzindo à libertação de mediadores da anafilaxia¹⁶. A disfunção do sistema nervoso autónomo¹⁷ e a desgranulação mastocitária associada à diminuição do pH induzida pelo exercício são outros mecanismos sugeridos¹⁸. A AIEDA associa-se à existência de hipersensibilidade IgE-mediada contra alérgenos alimentares que apenas se manifesta quando ocorre a prática de actividade física. Entre os mecanismos que poderão estar em jogo tem sido sugerido o aumento da permeabilidade intestinal induzido pelo exercício, com consequente incremento da absorção de péptidos com maior peso molecular e alergenidade¹⁹. Em estudos envolvendo a gliadina verificou-se que este péptido era detectado no soro de doentes com AIE dependente de trigo após prova de provocação conjunta (ingestão de trigo seguida da prática de exercício), mas não era identificada com provocação isolada com alimento ou exercício^{20,21}. Este mecanismo concorrerá, também, para a génese de episódios de anafilaxia desencadeados pela ingestão concomitante do alérgeno alimentar e ácido acetilsalicílico em doentes com AIE dependente de alimento sem história de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides (AINE)²⁰.

reaction occurs during exercise only when preceded by intake of one or more foods. Several foods have been implicated since the first description; cereals (with wheat the most frequently associated)^{3,4-6}, nuts^{4,7-9}, shellfish^{1,3-5}, vegetables (such as tomato)^{3,4,10}, fruit (such as apple and peach)^{3,5,11}, cow's milk^{3,12} and egg¹³. In the majority of FDEIA cases the episodes are triggered by exercising following prior intake of specific foods^{3,4}. Some patients experience anaphylaxis when exercising following intake of any kind of foods⁴. The amount of the food can impact on the appearance of symptoms¹⁴, and there are cases in which simultaneous intake of different foods was necessary to induce an anaphylactic reaction¹⁵.

EIA's pathophysiology remains to be elucidated. One mechanism proposed is that in susceptible individuals exercise induces a decreased mast cell degranulation threshold, leading to the release of anaphylaxis mediators¹⁶. Autonomous nervous system dysfunction¹⁷ and mast cell degranulation associated to exercise-induced decreased pH are other mechanisms that have been suggested¹⁸. FDEIA is associated to IgE-mediated hypersensitivity to food allergens, which only manifest with exercising. A suggested possibly involved mechanism is increased intestinal permeability induced by exercise, with consequent increased absorption of peptides with greater molecular weight and allergenicity¹⁹. Studies with gliadin showed that this peptide was detected in the serum of wheat-intolerant EIA patients following the combined challenge test (wheat intake then exercise) but not when using the single food challenge or exercise challenge^{20,21}. This mechanism also supports the genesis of anaphylaxis episodes being triggered by concomitant ingestion of the food allergen and acetylsalicylic acid in FDEIA patients with no history of hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)²⁰.

Our study aims to estimate the frequency of EIA in an Immunoallergy Outpatient Clinic, and the clinical cha-

Pretendeu-se com o presente trabalho determinar a frequência da AIE numa consulta de Imunoalergologia e efectuar a caracterização clínica dos casos observados, permitindo incrementar o conhecimento em relação a esta patologia.

MATERIAL E MÉTODOS

População

Para determinar a frequência de casos de anafilaxia no ambulatório de um serviço de Imunoalergologia, foi implementado um sistema de notificação sistemática de todos os doentes com história de anafilaxia observados durante um período de um ano (15 de Junho de 2005 a 14 de Junho de 2006)²². Para o efeito, todos os médicos do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia foram convidados a participar no estudo, tendo sido promovida uma reunião para dinamização e promoção da notificação de todos os casos observados.

No período de tempo referido foram observados 7699 doentes. Foram incluídos no estudo todos os doentes com história de anafilaxia, segundo os critérios publicados pela Academia Americana de Alergologia e Imunologia Clínica^{23,24}, tendo sido realizado, no âmbito da consulta pelo médico assistente, um questionário clínico e um estudo exaustivo do factor causal, com recurso a testes diagnósticos apropriados caso a caso.

O diagnóstico de anafilaxia foi efectuado quando na presença de “pelo menos um episódio de reacção sistémica grave”, pela existência de pelo menos 1 dos 3 critérios clínicos descritos no Quadro 1^{22,24}.

Questionário

A todos os doentes foi efectuado um questionário para caracterização clínica da situação, avaliando vários parâmetros²², como: dados demográficos; antecedentes pessoais e familiares de patologia alérgica; descrição pormenorizada das reacções anafilácticas, com avaliação de manifestações clínicas, mucocutâneas, respiratórias, gastrintestinais e cardiovasculares; caracterização do factor causal implicado; descrição da terapêutica efectuada; posse e utilização de dispositivo para auto-administração de adrenalina.

racterisation of the cases seen, improving the knowledge of this pathology.

MATERIAL AND METHODS

Sample

To estimate the frequency of anaphylaxis cases in an Immunoallergy Outpatient Clinic, a systematic notification system²² was implemented for all anaphylaxis patients seen over a year (June 15, 2005 to June 14, 2006). To this effect, all physicians from the Hospital de Dona Estefânia Immunoallergy Outpatient Clinic were invited to take part in this study. A kick-off meeting was held which also served to promote the reporting of all cases seen.

Over the year of the study, 7699 patients were seen. All those with a history of anaphylaxis, in line with American College of Allergy, Asthma and Immunology criteria^{23,24}, were included in the study, with the physician administering a questionnaire as part of the appointment and conducting a thorough study into the trigger factors, using suitable case by case diagnostic tests to achieve this goal.

Anaphylaxis was diagnosed by “at least one episode of a severe systemic reaction” plus at least 1 of the 3 clinical criteria listed in Table 1^{22,24}.

Questionnaire

All patients were given a questionnaire to arrive at a clinical characterisation of the situation, which assessed several parameters²², including demographic data, personal and family history of allergic disease, a detailed description of anaphylactic reactions with evaluation of clinical, muco-cutaneous, respiratory, gastrointestinal and cardiovascular manifestations, characterisation of the trigger factor in question, description of treatment prescribed, and possession and use of the self-administered epinephrine device.

Quadro I. Critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia^{22,24}

A anafilaxia é muito provável quando qualquer um dos seguintes três critérios estiver presente:
1. Início súbito ou agudo de uma doença (minutos a horas) com envolvimento da pele, mucosas, ou de ambos (ex. urticária, eritema ou prurido generalizado, edema dos lábios, da língua ou da úvula) e pelo menos um dos seguintes: <ol style="list-style-type: none"> Compromisso respiratório (ex. dispneia, broncospasmo, estridor, diminuição do PEF, hipoxemia) Diminuição da PA ou sintomas associados de disfunção de órgão terminal (ex. hipotonia, síncope, incontinência)
2. Dois ou mais dos seguintes que ocorrem rapidamente após exposição a um alérgeno provável para aquele doente (minutos a horas): <ol style="list-style-type: none"> Envolvimento dos tecidos cutâneos ou das mucosas (ex. urticária, eritema ou prurido generalizado, edema dos lábios, da língua ou da úvula) Compromisso respiratório (ex. dispneia, broncospasmo, estridor, diminuição do PEF, hipoxemia) Diminuição da PA ou sintomas associados (ex. hipotonia, síncope, incontinência) Sintomas gastrintestinais persistentes (ex. dor abdominal em cólica, vômitos)
3. Diminuição da PA após exposição a um alérgeno conhecido para aquele doente (minutos a horas): <ol style="list-style-type: none"> Lactentes e crianças: PA sistólica reduzida (específica para a idade) ou diminuição da PA sistólica superior a 30%* Adultos: PA sistólica inferior a 90 mmHg ou diminuição do valor basal do paciente superior a 30%

PEF – Débito expiratório máximo instantâneo; PA – Pressão arterial

* PA sistólica diminuída para crianças é definida como inferior a 70 mmHg entre as idades de 1 mês a 1 ano, menos de (70 mmHg + [2x idade]) dos 1 aos 10 anos, e inferior a 90 mmHg dos 11 aos 17 anos

Table 1. Clinical criteria for diagnosing anaphylaxis^{22,24}

Anaphylaxis is very likely if any one of the following 3 criteria are present:
1. Sudden or acute onset of a disease (minutes-hours) involving skin or mucous membrane or both (e.g. urticaria, erythema or generalised pruritus, oedema of the lips, tongue or uvula) and at least one of the following: <ol style="list-style-type: none"> Respiratory distress (e.g. dyspnoea, bronchospasm, stridor, decreased PEFR, hypoxaemia) Decreased BP or symptoms associated to terminal organ dysfunction (e.g., hypotonia, syncope, incontinence)
2. Two or more of the following, which onset rapidly after exposure to a likely allergen for that patient (minutes-hours): <ol style="list-style-type: none"> Involvement of cutaneous or mucous membrane tissues (e.g., urticaria, erythema or generalised pruritus, oedema of the lips, tongue or uvula) Respiratory distress (e.g., dyspnoea, bronchospasm, stridor, decreased PEFR, hypoxaemia) Decreased BP or symptoms associated to terminal organ dysfunction (ex. hypotonia, syncope, incontinence) Persistent gastrointestinal symptoms (e.g., colic abdominal pain, vomiting)
3. Decreased BP after exposure to a known allergen for that patient (minutes-hours): <ol style="list-style-type: none"> Infants and children: Decreased systolic BP (age specific) or decreased systolic BP over 30%* Adults: Systolic BP lower than 90 mmHg or decreased basal value over 30%

PEFR – Peak expiratory flow rate; BP – Blood pressure

* Systolic BP for children is defined as below 70 mmHg between 1 month-1 year, lower than (70 mmHg + [2x age]) between 1-10 years, and under 90 mmHg between 11-17 years

Testes cutâneos

Os testes cutâneos por picada foram efectuados respeitando os períodos de evicção recomendados para os medicamentos relevantes e utilizando sempre a mesma metodologia²⁵. Os testes cutâneos foram realizados na face anterior do antebraço, respeitando uma distância mínima de 2cm entre cada extracto alergénico e utilizando lancetas metálicas de aplicação perpendicular na pele com 1mm de penetração (Prick Lancetter®, Hollister-Stier Laboratories, Spokane, EUA). Como referência positiva foi utilizado o cloridrato de histamina a 10mg/mL e como referência negativa uma solução de fenol a 0,5%. Para avaliação da existência de atopia, definida pela presença de pelo menos um teste cutâneo positivo para aeroalergénios comuns, foi efectuada uma bateria utilizando extractos comerciais normalizados: ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*), mistura de pólenes de gramíneas, herbáceas e árvores, mistura de fungos, cão e gato²². Sempre que justificado foram realizados testes cutâneos com o alimento suspeito. Nos doentes com história clínica sugestiva de reacção alérgica a um alimento para o qual o extracto comercial tenha sido negativo, ou não esteja disponível, foram realizados testes cutâneos com o alimento em natureza.

A leitura dos resultados foi efectuada aos 15 minutos, avaliando-se a área das pápulas e considerando como *cut-off* de positividade a existência de um diâmetro médio da pápula $\geq 3\text{mm}$ ²⁶.

RESULTADOS

Durante o período de 12 meses verificou-se que 103 doentes referiam história de anafilaxia, correspondendo a uma prevalência desta patologia de 1,34%.

A AIE foi reportada em 5 doentes, representando uma frequência de 0,06% na população estudada e correspondendo a 5% do total de casos de anafilaxia. Estes doentes apresentavam uma média etária de $20,2 \pm 10,3$ anos, mediana de 16 anos, com idades compreendidas entre 10 e

Skin tests

Skin prick tests were performed respecting the eviccion intervals recommended for the drugs in question and always using the same methodology²⁵. The skin tests were performed on the inner part of the forearm, keeping a minimum distance of 2cm between each allergen extract and using metallic lancets applied perpendicular to the skin and penetrating to a 1mm depth (Prick Lancetter®, Hollister-Stier Laboratories, Spokane, USA). As a positive control, 10mg/mL of histamine chlorhydrate was used and a 0.5% phenol solution as a negative control. Skin testing using standardised commercial extracts was performed to evaluate atopy, defined as at least one skin test positive to common aeroallergens: house-dust-mites (*Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*), mix of grass, plant and tree pollens, mix of fungi, cat and dog dander²². Skin tests to the foods in question were performed whenever this proved necessary. Skin tests using fresh foods, by prick-to-prick method, were performed in patients whose clinical history suggested an allergic reaction to a food but who had a negative test to the commercial allergen or when this was not available.

Results were read after 15 minutes by examining the wheals and a mean wheal diameter $\geq 3\text{mm}$ was considered positive²⁶.

RESULTS

Over the 12-month period, 103 patients were seen with a history of anaphylaxis, meaning a prevalence of 1.34%. Exercise-induced anaphylaxis was reported in five out of 103 patients with a history of anaphylaxis, corresponding to 0.06% of the population observed in the clinic and 5% of all anaphylaxis cases. The mean age of these patients was 20.2 ± 10.3 years old, median 16 years old (range: 10-37 years old). Males predominated; the male:female ratio was 4:1.

37 anos. Observou-se um predomínio do sexo masculino, com uma relação sexo masculino / feminino de 4/1.

Três doentes tinham antecedentes familiares de alergia (60%), com antecedentes parentais de asma e/ou rinite alérgica. Nenhum tinha história familiar de AIE. Todos eram atópicos, apresentando sensibilização alérgica a ácaros e a pólenes. Todos tinham história pessoal de rinite alérgica e dois tinham asma como comorbilidade. Um doente tinha história de alergia alimentar a frutos secos (ave-lã e noz) e frutos frescos (alperce, kiwi, manga e pêssago), com clínica de urticária após ingestão destes frutos, confirmado por testes cutâneos por picada positivos, encontrando-se em evicção destes alimentos (Quadro 2).

Three patients had a family history of allergy (60%), with parental history of asthma and/or allergic rhinitis. There was no patient with a family history of EIA. All patients were atopic, with allergenic sensitisation to house-dust-mites and pollens. All had a personal history of allergic rhinitis and two had asthma as co-morbidity. One patient had a history of food allergy to nuts (hazelnut and walnut) and fruit (apricot, kiwi, mango and peach), with urticaria on intake of these fruit, confirmed by positive skin prick tests, and practiced evicction of these foods (Table 2).

The physical exercise that triggered EIA was jogging and/or football in all patients. In two patients swimming and dancing were also associated to EIA.

Quadro 2. Características dos cinco doentes com AIE

Doente	Sexo	Idade (anos)	Antecedentes familiares de alergia	Antecedentes pessoais de alergia	Sensibilização a aeroalergénios comuns (diâmetro médio da pápula)*
1	M	37	Não	Asma, rinite alérgica, eczema atópico	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (6 mm) <i>Dermatophagoides farinae</i> (7 mm) Mistura de gramíneas (8 mm) Parietária (6 mm) Cipreste (5 mm)
2	M	16	Pai com rinite alérgica	Rinite alérgica, conjuntivite alérgica, eczema atópico	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (7 mm) <i>Dermatophagoides farinae</i> (6 mm) Mistura de gramíneas (5 mm) Quenopódio (6 mm) Plátano (3 mm) Gato (6 mm)
3	M	22	Não	Rinite alérgica, conjuntivite alérgica, alergia alimentar (frutos secos; frutos frescos: alperce, kiwi, manga, pêssago)	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (3 mm) <i>Dermatophagoides farinae</i> (3,5 mm) Artemísia (10 mm) Bétula (4 mm) Quenopódio (3 mm) Plátano (3 mm)
4	M	10	Pai com asma	Asma, rinite alérgica	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (6 mm) <i>Dermatophagoides farinae</i> (5 mm) Mistura de gramíneas (4 mm)
5	F	16	Mãe com asma e rinite alérgica	Rinite alérgica	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (8 mm) <i>Dermatophagoides farinae</i> (9 mm) Mistura de gramíneas (8 mm) Parietária (13 mm)

* Extractos comerciais: ALK-Abelló®, Hørsholm, Dinamarca; Laboratórios Leti®, Madrid, Espanha

Table 2. Characteristics of the five EIA patients

Patient	Gender	Age (years)	Family history of allergy	Personal history of allergy	Sensitisation to common aeroallergens (mean wheal diameter)*
1	M	37	No	Asthma, allergic rhinitis, atopic eczema	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (6 mm) <i>Dermatophagoides farinae</i> (7 mm) Grass mix (8 mm) <i>Parietaria</i> (6 mm) Cypress (5 mm)
2	M	16	Father with allergic rhinitis	Allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic eczema	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (7 mm) <i>Dermatophagoides farinae</i> (6 mm) Grass mix (5 mm) Chenopod (6 mm) Plane tree (3 mm) Cat (6 mm)
3	M	22	No	Allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, food allergy (nuts; fruit: apricot, kiwi, mango, peach)	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (3 mm) <i>Dermatophagoides farinae</i> (3,5 mm) Artemisia (10 mm) Birch (4 mm) Chenopod (3 mm) Plane tree (3 mm)
4	M	10	Father with asthma	Asthma, allergic rhinitis	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (6 mm) <i>Dermatophagoides farinae</i> (5 mm) Grass mix (4 mm)
5	F	16	Mother with asthma and allergic rhinitis	Allergic rhinitis	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (8 mm) <i>Dermatophagoides farinae</i> (9 mm) Grass mix (8 mm) <i>Parietaria</i> (13 mm)

* Commercial extracts: ALK-Abelló®, Hørsholm, Denmark; Laboratórios Leti®, Madrid, Spain

As actividades físicas desencadeantes da AIE foram a corrida e/ou o futebol em todos os doentes; em dois doentes a natação e a dança associaram-se também à ocorrência de AIE.

Relativamente à apresentação clínica da AIE, todos referiam manifestações mucocutâneas (urticária e/ou angioedema) e respiratórias, três apresentaram edema da glote e um doente perda de conhecimento.

Em todos os doentes a anafilaxia na sequência do exercício físico era dependente da ingestão prévia de um alimento específico. Os alimentos implicados foram: cereais em 3 doentes (trigo – 2; cevada – 1) e leguminosas em 2 (amendoim – 1; feijão-frade e feijão-verde – 1). Na totalidade dos casos foi confirmada a reacção por mecanismo IgE-mediado, com testes

All patients had muco-cutaneous (urticaria and/or angioedema) and respiratory presentation of EIA. Three presented oedema of the glottis and one loss of consciousness.

In all patients EIA was dependant on prior intake of a specific food. The foods in question were cereals in three patients (wheat – two; barley – one) and legumes in two (peanut – one; black-eyed peas and green beans – one). All cases had confirmed IgE-mediated reaction with positive skin prick tests to the foods in question. No patient had symptoms on food intake without exercising. All exercised with no adverse reaction without prior food intake or prior intake of other foodstuffs not referred to (Table 3).

cutâneos por picada positivos para os alimentos referidos. Nenhum doente apresentava sintomas com a ingestão destes alimentos na ausência de actividade física. Todos realizavam exercício físico sem qualquer reacção adversa, sem a ingestão prévia de alimentos ou com a ingestão prévia de outros alimentos que não os referidos (Quadro 3).

Nos doentes 3, 5 e 1, com AIE associada a alergia a cereais, respectivamente dependente de trigo e de cevada, as

In patients 3, 5 and 1, with cereal allergy (wheat and barley) associated EIA, the majority of reactions occurred following intake of bread prior to exercising. Other episodes were related to intake of pasta, croissant and pizza. Skin prick tests were negative to the other flours tested (oat, rice, rye and corn).

In terms of the patients with legume-associated EIA, in patient 2, EIA was associated to peanut intake prior

Quadro 3. Manifestações clínicas e etiologia da anafilaxia (actividade física desencadeante e alimentos implicados)

Doente	Actividade física desencadeante da AIEDA	Manifestações clínicas	Tempo início dos sintomas	Número de episódios de anafilaxia	Alimento implicado na AIEDA (diâmetro médio da pápula)
1	Corrida + Natação	Mucocutâneas, respiratórias, edema laríngeo e perda de consciência	30 min.	3	Cevada (farinha) (4 mm)*
2	Futebol	Mucocutâneas, respiratórias, edema laríngeo	10 min.	2	Amendoim (9 mm)**
3	Corrida + Futebol	Mucocutâneas, respiratórias	30 min.	5	Trigo (farinha) (9 mm)**
4	Corrida + Futebol	Mucocutâneas, respiratórias, edema laríngeo	15 min.	6	Feijão-verde (4 mm)** Feijão-frade (4 mm)***
5	Corrida + Dança	Mucocutâneas, respiratórias	20 min.	3	Trigo (farinha) (6 mm)**

* Extracto comercial Laboratórios Leti®, Madrid, Espanha; ** Extracto comercial Stallergènes®, Antony Cedex, França; *** Alimento em natureza

Table 3. Clinical manifestations and aetiology of anaphylaxis (trigger physical activity and foodstuffs in question)

Patient	FDEIA trigger physical activity	Clinical manifestations	Symptoms onset within	Number of anaphylaxis episodes	FDEIA trigger foodstuff (mean wheal diameter)
1	Jogging + Swimming	Muco-cutaneous, respiratory, oedema of the larynx and loss of consciousness	30 min.	3	Barley (flour) (4 mm)*
2	Football	Muco-cutaneous, respiratory, oedema of the larynx	10 min.	2	Peanut (9 mm)**
3	Jogging + Football	Muco-cutaneous, respiratory	30 min.	5	Wheat (flour) (9 mm)**
4	Jogging + Football	Muco-cutaneous, respiratory, oedema of the larynx	15 min.	6	Green bean (4 mm)** Black-eyed peas (4 mm)***
5	Jogging + Dancing	Muco-cutaneous, respiratory	20 min.	3	Wheat (flour) (6 mm)**

* Commercial extract Laboratórios Leti®, Madrid, Spain; ** Commercial extract Stallergènes®, Antony Cedex, France; *** Natural foodstuff.

reações ocorreram, na maioria dos casos, na sequência da ingestão de pão antes do esforço físico; outros episódios foram relacionados com a ingestão de massa, *croissant* e *pizza*. Os testes cutâneos por picada foram negativos para as outras farinhas testadas (aveia, arroz, centeio e milho).

Em relação aos doentes com AIE associada a alergia a leguminosas, no doente 2, a AIE relacionou-se com a ingestão de amendoins antes da prática de futebol (2 a 3 amendoins). Este adolescente apresentava testes cutâneos por picada positivos para outras leguminosas (ervilha, fava e feijão), sem manifestações clínicas associadas à sua ingestão. No doente 4, quatro episódios de AIE ocorreram após ingestão de feijão-verde, na maioria misturado com outros legumes na sopa, tendo sido em um dos episódios o feijão-verde cozido identificado isoladamente; dois episódios de AIE ocorreram após ingestão de feijão-frade. Nesta criança, os testes cutâneos por picada foram negativos para outras leguminosas (ervilha, grão-de-bico e feijão-preto).

Na totalidade dos casos as manifestações clínicas apareceram entre 10 a 30 minutos após o início da actividade desportiva. Em todos os doentes houve recorrência da anafilaxia, com ≥ 3 episódios de AIE em 4 doentes (Quadro 3). Nenhuma destas reações foi fatal, tendo regredido com a terapêutica instituída em ambiente hospitalar. Um doente com AIE relacionada com cevada necessitou de usar, durante a prática de natação, o dispositivo para autoadministração de adrenalina 0,3mg, prescrito na consulta de Imunoalergologia. Após o diagnóstico de AIEDA e a identificação do alimento implicado, até à actualidade, todos os doentes se encontram controlados com a evicção dos referidos alimentos 6 horas antes da prática de exercício.

DISCUSSÃO

A AIE é uma forma rara de alergia física em que os episódios de anafilaxia são desencadeados pela prática de exercício físico²⁷. Os dados relativos a prevalência são escassos, não existindo até à data dados publicados a nível nacional. No presente estudo, a AIE representou 5% do

to playing football (2-3 peanuts). This adolescent patient had positive skin prick tests to other legumes (pea, broad beans and beans) with no clinical manifestations associated to ingestion. In patient 4, four EIA episodes occurred following intake of green bean, in most episodes mixed with other vegetables in soup. In one of the episodes isolated cooked green bean was identified as the trigger. Two episodes of EIA occurred following intake of black-eyed peas. Skin prick tests in this child were negative to other legumes (pea, chickpea and black bean).

In all cases, clinical manifestations started within 10-30 minutes of exercising. All patients experienced recurrent anaphylaxis, with ≥ 3 EIA episodes in four patients (Table 3). None of these reactions were fatal and all regressed with the treatment administered in hospital. One patient, with barley-associated EIA, had to use, while swimming, the 0.3mg self-administered epinephrine device prescribed at the Immunoallergy outpatient clinic. Following diagnosis of FDEIA and identification of the trigger foods, all patients remain to date controlled by avoiding the trigger food in question, 6 hours before exercising.

DISCUSSION

Exercise-induced anaphylaxis is a rare form of physical allergy in which anaphylactic episodes are triggered by exercising²⁷. There are few data on its frequency, with no national data published yet. We found that EIA made up 5% of all anaphylaxis cases reported, a number identical to that seen by Webb *et al.* in a retrospective study into 601 cases of anaphylaxis²⁸.

This entity has been increasingly recognised, due to increased practice of exercising and physicians' better understanding of the syndrome over the last two decades^{3,27}. The 0.06% incidence seen in patients at the Immunoallergy Clinic is twice that seen in the

total de casos de anafilaxia reportados, valor idêntico ao referido por Webb e colaboradores num estudo retrospectivo envolvendo 601 casos de anafilaxia²⁸.

Esta entidade tem vindo a ser reconhecida de forma crescente, contribuindo para este facto o incremento da prática de exercício físico e um melhor conhecimento da síndrome por parte dos clínicos nas últimas duas décadas^{3,27}. A frequência de 0,06% encontrada nos utentes da consulta de Imunoalergologia é o dobro do valor observado num estudo realizado em Yokohama²⁹. Neste estudo, transversal, foi fornecido questionário sobre AIE a enfermeiras de 130 escolas secundárias daquela cidade do Japão. Dos 76 229 adolescentes estudados, com idades compreendidas entre 13 e 15 anos, 0,031% apresentavam AIE. Metade dos casos correspondia a AIEDA, maioritariamente associada a ingestão prévia de crustáceos (camarão e caranguejo) e cereais (trigo). Os autores verificaram um predomínio do sexo masculino nos doentes com AIEDA, o que se encontra de acordo com os nossos resultados. O facto de o presente estudo ter sido conduzido numa consulta de Imunoalergologia justifica, por si só, a diferença encontrada nas prevalências.

No presente estudo, no entanto, não foi efectuado um inquérito sistemático a todos os utentes da consulta. Atendendo a que a notificação dos casos foi efectuada pelos médicos do serviço, englobada na actividade clínica diária, será de aceitar-se que tenham existido casos que não foram classificados, pelo que a estimativa, a estar desviada, será sempre por defeito.

A associação com história pessoal e familiar de atopia é reconhecida¹⁰, estando descritos raros casos de incidência familiar³⁰. No estudo de Shadick e colaboradores, englobando 279 doentes com AIE, 71% dos doentes tinham história pessoal ou familiar de doença alérgica³. Romano e colaboradores, num estudo efectuado em 54 doentes com AIEDA, constataram que 78% eram atópicos e 61% tinham antecedentes familiares de alergia⁴. De igual modo, no presente trabalho a maioria dos doentes com AIE tinha história familiar de alergia e todos eram atópicos, com sensibilização a ácaros e pólenes, apresentando concomitantemente doença alérgica respiratória.

Yokohama study²⁹. In this cross-sectional study, a questionnaire on EIA was given to 130 nurses at secondary schools in the city of Yokohama, in Japan. Of the 76,229 adolescents aged 13-15 years old studied, 0.031% had EIA. Half of the cases were in fact FDEIA, mainly associated to the prior intake of shellfish (prawn and crab) and cereals (wheat). The authors found a predominance of males in the FDEIA patients, as we did. The fact that our study was conducted at an Immunoallergy Clinic explains the difference seen in the prevalence.

However, we did not conduct a systematic enquiry into all patients of our Clinic. Since notification of cases was performed by the Clinic's physicians as part of routine clinical practice, it is possible that cases existed which were not classified and, thus, the estimate could be skewed by default.

Association with a personal and family history of atopy is a recognised factor¹⁰, with a few cases published of family incidence³⁰. In the Shadick *et al.* study into 279 EIA patients, 71% had a personal or family history of allergic disease³. In the Romano *et al.* study into 54 FDEIA patients, 78% of the patients were atopic and 61% had a family history of allergy⁴. Likewise, we found the majority of our EIA patients to have a family history of allergy and all were atopic, with sensitisation to house-dust-mites and pollens and with concomitant allergic respiratory disease.

The predominance of young adults observed is in accordance to the results gleaned in the biggest series of EIA patients³.

As expected, aerobic exercise was the physical activity associated to triggering anaphylactic episodes, particularly jogging and football. Although all patients presented sensitisation to pollens, there was no seasonal predominance in the EIA episodes that occurred as much with outdoor as with indoor sports.

The trigger foods were part of the most frequently FDEIA-associated allergenic foods^{3,4}, particularly for

O predomínio de adultos jovens observado está em concordância com os resultados obtidos na maior série de doentes com AIE³.

Como esperado, os exercícios aeróbicos constituíram as actividades físicas associadas ao desencadear dos episódios de anafilaxia, com destaque para a prática da corrida e do futebol. Apesar de todos os doentes apresentarem sensibilização a pólenes, não se verificou predomínio sazonal dos episódios de AIE, que ocorreram tanto em ambiente exterior como no interior de edifícios desportivos.

Os alimentos implicados fazem parte dos alergénios alimentares mais frequentemente associados a AIEDA^{3,4}, com destaque para os dois doentes com clínica associada ao trigo. A demonstração por Palosuo e colaboradores do papel da ómega-5 gliadina (Tri a 19) como alergénio *major* na génese da AIE dependente de trigo estabeleceu este alergénio alimentar como modelo no que se refere ao mecanismo molecular de indução de AIEDA³¹. Em relação ao papel do exercício, o autor postula que a activação da transglutaminase do epitélio intestinal pelo exercício poderá levar à génese de agregados proteicos de maior dimensão, com ligação mais intensa à IgE específica da ómega-5 gliadina e consequente amplificação da resposta alérgica¹⁹.

O diagnóstico de AIEDA foi determinado através de uma história clínica minuciosa, realçando vários episódios reprodutíveis de anafilaxia, em associação com a demonstração de sensibilização aos alergénios alimentares suspeitos. A ingestão destes alimentos era tolerada na ausência de exercício, o que permitiu distinguir esta síndrome da alergia alimentar. A prática regular da actividade desportiva era tolerada na ausência da ingestão prévia dos alimentos referidos. Não foi realizada prova de provocação com alimento seguido de exercício físico, considerada a *gold standard* no diagnóstico da AIE dependente de alimentos, pela reprodutibilidade dos episódios e pelo risco de ocorrência de reacções graves. A abordagem diagnóstica, que deve ser realizada em meio hospitalar, prevê uma prova de provocação oral com o alimento suspeito isolado, uma prova de esforço isolada (sem ingestão de alimentos nas 4 horas prévias) e uma prova combinada com inges-

the two patients with wheat-associated allergy. Palosuo *et al.* demonstrated the role of omega-5 gliadin (Tri a 19) as a major allergen in the genesis of wheat-dependant EIA, establishing this food allergen as a model in terms of the molecular modelling of FDEIA induction³¹. In terms of the role exercising plays, the authors postulated that activation of intestinal epithelium transglutaminase by exercising could lead to the genesis of major protein aggregates, with more intense binding to the omega-5 gliadin specific IgE and consequent amplification of the allergic response¹⁹.

FDEIA diagnosis was established through a detailed clinical history, highlighting several reproducible episodes of anaphylaxis in association with demonstrating sensitisation to the suspect food allergens. Intake of these foods was tolerated in the absence of exercise, which allowed us to distinguish this syndrome from food allergy. Regular exercising was tolerated in the absence of prior intake of the foods in question. We did not perform food challenge tests, followed by exercise, considered the gold standard in diagnosing food-dependant EIA, due to the reproducibility of the episodes and the risk of severe reactions. The diagnostic approach, which must be undertaken in a hospital setting, includes an isolated oral challenge test to the suspect food, an isolated physical exertion test (without intake of food 4 hours prior) and a combined challenge with intake of the foods followed by exercising. This combined challenge has a 70% sensitivity; a negative result does not necessarily rule out FDEIA^{4,10}. Contributing to this is the difficulty in replicating the several variables involved in exercising (intensity of exercise and environmental factors such as humidity and the pollen season), the amount of the foods ingested and patient-related factors, such as stress, menstruation or NSAIDs intake. As Caffarelli³² showed, the challenge test is of special interest in patients in whom multiple food allergens are suspected, particularly as it allows unjustified dietary restrictions to be done away with.

tão do alimento seguida de exercício físico. De referir que a prova de provocação combinada tem uma sensibilidade de 70%, pelo que o resultado negativo não exclui, necessariamente a AIEDA^{4,10}. Contribui para este facto a dificuldade em mimetizar diferentes variáveis envolvendo a prática desportiva (intensidade do exercício e factores ambientais, como humidade e época polínica), a quantidade de alimento ingerida e factores relacionados com o doente (*stress*, menstruação, toma de AINE). Como demonstrado por Caffarelli³², a prova de provocação tem particular interesse nos doentes com múltiplos alérgenos alimentares suspeitos, sobretudo porque permite obviar restrições alimentares injustificadas.

A evolução clínica favorável dos doentes, verificada após implementação da evicção dos alimentos implicados 6 horas antes da prática desportiva²⁷ reforça o diagnóstico de AIEDA. Os doentes têm, também, indicação para a prática de exercício físico sempre acompanhados por outra pessoa, suspenderem imediatamente a actividade perante quaisquer sintomas prodrómicos e serem portadores de dispositivo para autoadministração de adrenalina.

The favourable clinical progress of our patients seen after eviction of the trigger foods for 6 hours before exercising²⁷ reinforces a diagnosis of FDEIA. Patients were also advised to exercise accompanied by another person, to stop their activity immediately if any prodromal symptoms were suspected and to ensure their self-administered epinephrine device was always available.

Contacto / Contact:

Ângela Gaspar

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia

Rua Jacinta Marto, I 169-045 Lisboa

E-mail: angela.gaspar@sapo.pt

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:433-4.
- Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. II. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:699-703.
- Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, Bingham C, Wright E, Fossel AH, 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.
- Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, Papa G, Artesani MC, Viola M, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: Clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:264-72.
- Dohi M, Suko M, Sugiyama H, Yamashita N, Tadokoro K, Juji F, et al. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a case on 11 Japanese cases. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:34-40.
- Pauls JD, Cross D. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis to corn. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:853-4.
- Muñoz FM, Cazaña JM, Villas F, Contreras JF, Díaz JM, Ojeda JA. Exercise-induced anaphylaxis reaction to hazelnut. *Allergy* 1994;49:314-6.
- Guinépain MT, Eloit C, Raffard M, Brunet-Moret MJ, Rassefont R, Laurent J. Exercise-induced anaphylaxis: useful screening of food sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:491-6.
- Caiado J, Branco-Ferreira M, Pedro E, Barbosa M. Anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos – Caso clínico. *Rev Port Imunoalergologia* 2007;15:179-87.
- Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, Quarantino D, Papa G, Palmieri V, et al. Diagnostic work-up for food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 1995;50:817-24.
- Sanchez-Morillas L, Cadarso AI, Remón LZ, Martos MR, Mosquera MR, Molero MI. Anafilaxia inducida por ejercicio tras ingesta de manzana. *Allergol et Immunopathol* 2003;31:240-3.
- Caminiti L, Passalacqua G, Vita D, Ruggeri P, Barberio G, Pajno GB. Food exercise-induced anaphylaxis in a boy successfully desensitized to cow milk. *Allergy* 2007;62:335-6.
- Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Antonioti P, Falagiani P. Exercise-induced egg anaphylaxis. *Allergy* 1997;52:687-9.
- 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.

15. Aihara Y, Kotoyori T, Takahashi Y, Osuna H, Onhuma S, Ikezawa Z. The necessity for dual food intake to provoke food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FEIAn): a case report of FEIAn with simultaneous intake of wheat and umeboshi. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1100-5.
16. Sheffer AL, Tong AK, Murphy GF, Lewis RA, McFadden Jr ER, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis: a serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:479-84.
17. Fukutomi O, Kondo N, Agata H, Shinoda S, Shinbara M, Orii T. Abnormal responses of the autonomic nervous system in food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy* 1992;68:438-45.
18. Katsunuma T, Iikura Y, Akasawa A, Iwasaki A, Hashimoto K, Akimoto K. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: Inhibition by sodium bicarbonate. *Ann Allergy* 1992;68:184-8.
19. Palosuo K, Varjonen E, Nurkkala J, Kalkkinen N, Harvima R, Reunala T, et al. Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic fraction of omega-5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1386-92.
20. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:461-6.
21. Kozai H, Yano H, Matsuda T, Kato Y. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis in mice is caused by gliadin and glutenin treatments. *Immunol Lett* 2006;102:83-90.
22. Morais-Almeida M, Gaspar A, Santa Marta C, Piedade S, Leiria Pinto P, Pires G, et al. Anafilaxia: da notificação e reconhecimento à abordagem terapêutica. *Rev Port Imunoalergologia* 2007;15:19-41.
23. Joint Task Force on Practice Parameters: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(Suppl 2):S483-S523.
24. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum 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. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
25. Morais-Almeida M, Pires G, Prates S, Santa Marta C, Leiria Pinto P, Abreu Nogueira A, et al. Testes cutâneos por *prick* – Normalização e aplicações. *Rev Port Imunoalergologia* 1997;4:201-28.
26. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:543-625.
27. Schwartz LB, Delgado L, Craig T, Bonini S, Carlsen KH, Casale TB, et al. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy* 2008;63:953-61.
28. Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:39-43.
29. Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, Mitsuda T, Ito R, Aihara M, et al. Frequency of food-dependent exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1035-9.
30. Longley S, Panush RS. Familial exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy* 1987;58:257-9.
31. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, Koivuluhta M, Mikkola J, Keskinen H, et al. A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:912-7.
32. Caffarelli C, Cavagni G, Giordano S, Terzi V, Perrone F. Reduced pulmonary function in multiple food-induced, exercise-related episodes of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:762-5.