

Diagnostyka różnicowa między anafilaksją zależną od pokarmu indukowaną wysiłkiem a nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne – opis przypadku

Differential diagnostics of food-dependent exercise-induced anaphylaxis and non-steroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity – case report

**lek. Anna Radlińska¹, prof. nadzw. dr hab. n. med. Anna Wolańczyk-Mędrala¹,
dr n. med. Wojciech Barg², prof. dr hab. n. med. Wojciech Mędrala¹**

¹ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bernard Panaszek

² Katedra i Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ludmiła Borodulin-Nadzieja

Streszczenie: Anafilaksja zależna od pokarmu indukowana wysiłkiem (FDEIA) jest rzadką jednostką chorobową, której objawy ujawniają się w związku z aktywnością fizyczną po spożyciu uczulającego alergenu pokarmowego. Istnieją również dodatkowe czynniki, pełniące rolę kofaktorów, które mogą wywołać objawy anafilaksji zamiast wysiłku fizycznego. Wydaje się, że kwas acetylosalicylowy zajmuje tu szczególne miejsce. W niniejszej publikacji przedstawiono opis przypadku ilustrujący postępowanie diagnostyczne przy podejrzeniu FDEIA, szczególnie w kontekście współistnienia alergii pokarmowej oraz różnicowania FDEIA z nadwrażliwością niealergiczną na niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Abstract: Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) is an uncommon syndrome involving anaphylaxis appearing after food allergen ingestion followed by physical exercise. There exist other cofactors which may trigger the anaphylaxis instead of physical exercise. The aspirin seems to have significant role in this matter. The case reported in this article is illustrating the diagnostic procedure of FDEIA in the context of food allergy and differentiating with non-steroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity.

Słowa kluczowe: anafilaksja zależna od pokarmu indukowana wysiłkiem, alergia pokarmowa, aspiryna, anafilaksja

Key words: food-dependent exercise-induced anaphylaxis, food allergy, aspirin, anaphylaxis

Wstęp

Anafilaksja zależna od pokarmu indukowana wysiłkiem (FDEIA) jest rzadką jednostką chorobową. Jej objawy wyzwała współistnienie dwóch czynników – ekspozycji na alergen pokarmowy oraz aktywności

fizycznej. Natomiast niezależne od siebie wysiłek fizyczny oraz spożycie uczulającego alergenu pokarmowego są dobrze tolerowane [1–5].

Analiza danych zawartych w piśmiennictwie dowodzi, że FDEIA jest niezwykle heterogennym

i trudnym do zdiagnozowania zespołem [2, 3]. Świadczy o tym m.in. szerokie spektrum dotychczas opisanych alergenów pokarmowych mogących prowokować objawy kliniczne. Do najczęstszych należą kolejno: wśród populacji japońskiej – pszenica (zawierająca omega-5, gliadynę i wysokocząsteczkową glutelinę) i skorupiaki, a w krajach europejskich – orzechy, ryby, pomidory i zboża [2, 4, 5].

Ponadto, mimo że pierwszy przypadek FDEIA został opisany ponad 30 lat temu przez Maulitza i wsp. [1], wciąż nie poznano dokładnego mechanizmu prowadzącego do wyzwolenia anafilaksji [4, 6]. Pozytywne wyniki punktowych testów skórnych w stosunku do alergenu pokarmowego oraz obecność alergenowo swoistych przeciwciał IgE w surowicy sugerują IgE-zależny mechanizm nadwrażliwości na pokarmy. Wciąż jednak nie jest do końca jasne, jaką rolę odgrywa wysiłek fizyczny w indukowaniu objawów klinicznych anafilaksji pokarmowej. Matsuo i wsp. wykazali, że – zarówno u osób zdrowych, jak i chorych – wysiłek fizyczny powoduje zwiększoną absorpcję składników pokarmowych ze światła jelita do krążenia [2, 4]. Przegląd przedstawionych w piśmiennictwie przypadków wskazuje jednak, że u pacjentów z FDEIA nie każda aktywność fizyczna w połączeniu ze spożyciem alergenu pokarmowego wywołuje objawy kliniczne [2]. Okazuje się, że aby zainicjować reakcję systemową, konieczna jest wystarczająco duża ekspozycja na dany alergen pokarmowy oraz wchłonięcie jego odpowiedniej ilości z błony śluzowej przewodu pokarmowego [2, 4, 5]. Co więcej, dowiedziono, że istnieją dodatkowe czynniki, pełniące rolę kofaktorów, mogące wyzwolić objawy anafilaksji w zastępstwie wysiłku fizycznego (alkohol, kwas acetylosalicylowy) lub tylko dodatkowo predysponować do ich wystąpienia (wysoka temperatura powietrza, stan ogólny pacjenta, menstruacja) [3, 5, 6].

Wydaje się, że kwas acetylosalicylowy zajmuje tu szczególne miejsce. Nie tylko zwiększa wchłanianie jelitowe [4, 5], ale, jak udowodniono, jest silniejszym bodźcem niż sam wysiłek fizyczny [5, 6]. To niezwykle istotne z punktu widzenia diagnostyki FDEIA.

Nie ulega przy tym wątpliwości, że kwas acetylosalicylowy jest obecnie jednym z najczęściej stosowanych leków. Szczególną pozycję zajmuje zwłaszcza w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych. Nawiązując do publikacji zespołu japońskiego, znajduje to przełożenie na notowany w ostatnim czasie wzrost częstości FDEIA u osób starszych [7]. W tym kontekście istotny jest aspekt fałszywego kierowania rozpoznania w stronę nadwrażliwości na leki z grupy NLPZ. Jak wiadomo, jedną z jej klinicznych manifestacji

– obok duszności, objawów skórnych (pokrzywka, zaczerwienienie), nieżyty nosa, podrażnienia spojówek, obrzęków – jest również anafilaksja. Poza tym szacuje się, że niesteroidowe leki przeciwzapalne stanowią największą [8] co do liczebności grupę leków wywołujących anafilaksję. W przeciwieństwie do FDEIA jest to więc problem powszechnie znany.

W niniejszej publikacji przedstawiono przypadek pacjentki z podejrzeniem FDEIA oraz poruszono problemy dotyczące diagnostyki różnicowej tego zespołu, ze szczególnym uwzględnieniem nadwrażliwości niealergiczej na niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Opis przypadku

U 22-letniej kobiety z licznymi obciążeniami endokrynologicznymi – z niedoczynnością tarczycy i zespołem policystycznych jajników – wystąpił incydent anafilaksji pod postacią obrzęku naczynioruchowego twarzy i uogólnionej pokrzywki, którym towarzyszyły dolegliwości bólowe w obrębie jamy brzusznej, biegunka oraz zasłabnięcie bez utraty przytomności. Powyższe objawy pojawiły się krótko po przyjęciu 600 mg kwasu acetylosalicylowego, 2 h po posiłku złożonym z surowych owoców (arbuz). Po typowym leczeniu w Klinice Alergologii (pacjentce podano glikokortykosteroidy systemowe i leki antyhistaminowe), objawy ustąpiły w ciągu kilku godzin. Był to pierwszy epizod tego typu. Wcześniej chora notowała pojedyncze incydenty obrzęku wargi dolnej i powiek oraz pokrzywki po spożyciu surowych owoców i warzyw: malin, truskawek, jabłka, marchewki, śliwki i winogron. W związku z nawracającymi objawami alergii pokarmowej stosowała niezwykle restrykcyjną dietę eliminacyjną. Pacjentkę od wielu lat leczono z powodu sezonowego alergicznego nieżyty nosa – pół roku przed ponownym przyjęciem do kliniki zakończono leczenie immunoterapią swoistą (trawy i żyto).

W związku z podejrzeniem FDEIA, kilka miesięcy po incydencie anafilaksji, pacjentka została ponownie przyjęta do Kliniki Alergologii. Punktowe testy skórne ze standardowym zestawem alergenów pokarmowych i wziewnych były dodatnie dla: pyłków traw i żyta, bylicy, babki i pokrzywy, alergenów naskórka psa i kota, oraz pokarmów: jajka kurzego, kakao, orzecha laskowego i arachidowego, jabłka, mąki żytniej i pszennej, wieprzowiny, selera, kurczaka, tuńczyka i soi. Równolegle wykonano testy *prick by prick*, które były wybitnie dodatnie dla winogrona (10/8 mm) i papryki (10/7 mm), a ponadto dla jabłka, selera, śliwki, marchewki, maliny, truskawki, natomiast

ujemne dla arbuza. Oznaczenie IgE specyficznego wypadło z kolei ujemnie dla wszystkich testowanych alergenów. Stężenie IgE całkowitego wynosiło 110 IU/ml. W trakcie diagnostyki chora stosowała eliminacyjną, hipoalergiczną dietę ryżową. Mimo to okresowo obserwowala pojedyncze zmiany o charakterze pokrzywkowym na skórze oraz objawy OAS – pieczenie, ból, zaczerwienienie, świąd w obrębie jamy ustnej. Wnikliwie przeprowadzony wywiad pozwolił powiązać powyższe dolegliwości ze stosowaniem herbaty zawierającej ekstrakty owocowe.

Po wyeliminowaniu powyższego czynnika w trakcie hospitalizacji objawy alergii pokarmowej już nie nawracały. Przeprowadzona doustna prowokacyjna próba z kwasem acetylosalicylowym dała wynik dodatni przy dawce 20 mg – u chorej wystąpiła pokrzywka. Rozpoznano nadwrażliwość niealergiczną na niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Dyskusja

Anafilaksja zależna od pokarmu indukowana wysiłkiem stanowi nadal duży problem diagnostyczny. Dostępne w literaturze opisy chorych dotyczą zazwyczaj pojedynczych przypadków, gdyż jest to zespół niezwykle rzadki. Aihara i wsp. określili występowanie FDEIA na poziomie 0,017% wśród młodzieży szkół średnich [3, 4]. Nie dziwi więc fakt, że niejednokrotnie pacjenci z tym zespołem mają trudności z uzyskaniem właściwego rozpoznania i ich chorobę mylnie diagnozuje się jako anafilaksję idiopatyczną lub powysiłkową [2].

Ponadto, jak wskazują ostatnie badania, FDEIA należy raczej traktować jako rodzaj alergii pokarmowej, gdzie wyzwolenie objawów anafilaksji zależy od dodatkowych czynników nasilających reakcję immunologiczną poprzez zwiększenie przepuszczalności jelit i wzrost ekspozycji na uczulające alergeny [3]. Fakt ten dodatkowo komplikuje proces diagnostyczny, gdyż z wyjątkiem wysiłku fizycznego rola pozostałych kofaktorów jest stosunkowo mało poznana.

W opisanym przez autorów przypadku wywiad silnie sugerował rozpoznanie FDEIA. Przesłankami, które skłaniały do postawienia takiej diagnozy u omawianej pacjentki, były: wystąpienie objawów reakcji systemowej w związku ze spożyciem potencjalnie uczulającego pokarmu oraz następowym przyjęciem kwasu acetylosalicylowego oraz fakt, iż był to pierwszy epizod anafilaksji u chorej. Dowiedziono bowiem, że kwas acetylosalicylowy nie tylko wykazuje efekt synergistyczny i addycyjny w stosunku do aktywności fizycznej [5, 6, 9], ale i wywołuje większy odsetek objawów anafilaksji niż sam wysiłek fizyczny [3].

U niektórych pacjentów z początkowo ujemnym wynikiem prowokacyjnej próby z wysiłkiem i pokarmem dodanie kwasu acetylosalicylowego lub zastosowanie go zamiast wysiłku fizycznego skutkowało wystąpieniem objawów FDEIA [5, 6]. W sferze domysłów wciąż pozostaje mechanizm tego zjawiska. W literaturze pojawiają się doniesienia, jakoby kwas acetylosalicylowy u chorych z FDEIA wpływał na wyniki testów skórnych, nasilając odpowiedź immunologiczną skóry w stosunku do uczulającego alergenu pokarmowego, oraz nasilał uwalnianie histaminy z aktywowanych mastocytów i bazofilów [9]. Kolejne badania japońskiego zespołu pozostają jednak w opozycji do tych sugestii [6]. Niezaprzeczalny jest jednak fakt, że kwas acetylosalicylowy zwiększa wchłanianie jelitowe [4–6]. Matsuo i wsp. wykazali, że u chorych z WDEIA (*wheat dependent exercise induced anaphylaxis*) w trakcie prowokacji pokarmem, zarówno w połączeniu z wysiłkiem fizycznym, jak i z kwasem acetylosalicylowym, następuje wzrost stężenia gliadyny w surowicy, czemu towarzyszą objawy anafilaksji. To samo zjawisko obserwowano u osób zdrowych, jednak z tą różnicą, że nie zanotowano u nich żadnych dolegliwości [4]. W odniesieniu do omawianej chorej przypuszczano, że nagły rozwój objawów klinicznych, krótko po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego, również był związany ze zwiększoną przepuszczalnością jelit, a tym samym – wzrostem ekspozycji na uczulający alergen pokarmowy.

Dodatkowym problemem u pacjentki były objawy nadwrażliwości IgE-zależnej na pokarmy w wywiadzie. Z tego względu wprowadzono hipoalergiczną dietę ryżową. Autorzy sugerują bowiem, że w przypadku podejrzenia FDEIA fakt współistnienia alergii pokarmowej ma ogromne znaczenie diagnostyczne. Dowodzi tego historia omawianej pacjentki, w której przypadku każde odstępstwo od restrykcyjnej diety skutkowało nawracaniem zmian o charakterze pokrzywkowym. Jak wspomniano na wstępie, spektrum alergenów pokarmowych mogących indukować objawy kliniczne FDEIA jest bardzo szerokie. W świetle powyższych danych w razie braku kontrolowania diety podczas zażycia kwasu acetylosalicylowego istnieje poważne ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego. Co więcej, objawy kliniczne w trakcie wykonywania testu mogą fałszywie sugerować rozpoznanie nadwrażliwości niealergiczej na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Błędna diagnoza nie tylko niepotrzebnie stygmatyzuje chorego poprzez zakaz przyjmowania leków z tej grupy, ale przede wszystkim prowadzi do nawracających incydentów anafilaksji. Pacjent nie jest świadomy istnienia dodatkowych czynników,

takich jak wysiłek fizyczny i alkohol, które w połączeniu z uczulającym pokarmem mogą być przyczyną nasilonych objawów klinicznych. Tym bardziej nie jest możliwe wprowadzenie odpowiednich zaleceń terapeutycznych dotyczących stylu życia, co stanowi najistotniejszy element profilaktyki FDEIA.

U omawianej pacjentki, pomimo dość sugestywnego wywiadu, ostatecznie nie potwierdzono wstępnego podejrzenia anafilaksji zależnej od pokarmu indukowanej wysiłkiem. Dodatnia próba prowokacyjna z kwasem acetylosalicylowym zdecydowała o rozpoznaniu nadwrażliwości na leki z grupy NLPZ. Jest to kolejny przykład na to, że nie zawsze wstępne rozpoznanie jest tym ostatecznym, a diagnostyka FDEIA jest skomplikowanym i zmuszającym procesem.

Podsumowując, prezentowany przypadek dobitnie ilustruje problemy związane z trudną diagnostyką osób z FDEIA, szczególnie w kontekście współistnienia alergii pokarmowej oraz różnicowania FDEIA z nadwrażliwością niealergiczną na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Uważa się, że FDEIA jest zespołem bardzo rzadkim, jednak prawdopodobnie dane te są znacznie zaniżone. Decyduje o tym wciąż niewystarczająca wiedza o tej jednostce chorobowej, a co za tym idzie, prawdopodobieństwo błędnych rozpoznań. Autorzy podkreślają konieczność niezwykle starannego wywiadu w kierunku występowania FDEIA oraz rekomendują rutynowe wprowadzanie restrykcyjnej diety hipoaergiczej w trakcie testów prowokacyjnych z kwasem acetylosalicylowym, zwłaszcza w przypadku osób z nadwrażliwością IgE-zależną na pokarmy. Właściwe rozpoznanie i związane z nim wczesne włączenie odpowiednich zaleceń decydują bowiem o bezpieczeństwie pacjentów.

Piśmiennictwo:

1. Maulitz R.M., Pratt D.S., Schocket A.L.: *Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. J. Allergy Clin. Immunol.* 1979, 63: 433-4.
2. Morita E., Chimuki Y., Takahashi H.: *Recent advances of in vitro tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. J. Dermatol. Sci.* 2013, 71(3): 155-9.

3. Wolańczyk-Mędrala A., Barg W., Nittner-Marszalska M.: *Obraz kliniczny anafilaksji zależnej od posiłku indukowanej wysiłkiem. Alergoprofil* 2013, 9(4): 12-15.
4. Barg W., Wolańczyk-Mędrala A.: *Anafilaksja zależna od pokarmu i indukowana wysiłkiem a osobniczo zwiększone uwalnianie histaminy – nowe spojrzenie na patomechanizm. Alergologia Info* 2008, 3: 90-95.
5. Kohno K., Matsuo H., Tahahashi H. et al.: *Serum gliadin monitoring extracts patients with false negative results in challenge tests for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. Allergol. Int.* 2013, 62(2): 229-38.
6. Fukunaga A., Shimizu H., Tanaka M. et al.: *Limited influence of aspirin intake on mast cell activation in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis: comparison using skin prick and histamine release tests. Acta Derm. Venereol.* 2012, 92(5): 480-3.
7. Fujii H., Kambe N., Fujisawa et al.: *Food-dependent exercise-induced anaphylaxis induced by low dose aspirin therapy. Allergol. Int.* 2008, 57(1): 97-98.
8. Mullins R.J.: *Anaphylaxis: risk factors for recurrence. Clin. Exp. Allergy* 2003, 33: 1033-1040.
9. Matsuo H., Yokooji T., Morita H. et al.: *Aspirin augments IgE-mediated histamine release from human peripheral basophils via Syk kinase activation. Allergol. Int.* 2013, 62: 503-11.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Wojciech Mędrala
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
50-359 Wrocław, ul Marii Skłodowskiej-Curie 66
tel.: (71) 784-25-22
e-mail: wojmed@wp.pl

Wkład autorów/Authors' contributions:

Radlińska A.: opracowanie tekstu pracy; Mędrala W.: redakcja merytoryczna tekstu; Wolańczyk-Mędrala A.: redakcja językowa tekstu, dobór piśmiennictwa; Barg W.: konsultacja merytoryczna, dobór piśmiennictwa.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.