

Questionario ECM FAD  
 disponibile su: [www.siaip.it](http://www.siaip.it)

# Anafilassi da esercizio cibo-dipendente o meglio da sommazione

A cura della Commissione Allergie Alimentari della SIAIP

Giovanni Cosimo Indirli<sup>1</sup>, Caterina Anania<sup>2</sup>, Barbara Cuomo<sup>3</sup>, Enza D'Auria<sup>4</sup>, Fabio Decimo<sup>5</sup>, Violetta Mastrorilli<sup>6</sup>, Angelica Santoro<sup>7</sup>, Marco U.A. Sartorio<sup>4</sup>, Elisabetta Veronelli<sup>8</sup>, Mauro Calvani<sup>9</sup> (coordinatore)

<sup>1</sup> Pediatra e Allergoimmunologo-Coordinatore Regionale della SIAIP per le Regioni Puglia e Basilicata; <sup>2</sup> Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Policlinico Umberto I, "La Sapienza" Università di Roma; <sup>3</sup> UOC di Pediatria, Ospedale Belcolle, Viterbo; <sup>4</sup> Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi-Università degli Studi di Milano; <sup>5</sup> UOC di Pediatria Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; <sup>6</sup> UOC Pediatria e Pronto Soccorso, Ospedale Giovanni XXIII, Bari; <sup>7</sup> Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Università di Parma; <sup>8</sup> UO Pediatria, Ospedale di Garbagnate-ASST Rhodense; <sup>9</sup> UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma

## ABSTRACT

L'anafilassi da esercizio cibo dipendente (FDEIA) può essere inquadrata nella più ampia categoria della anafilassi da sommazione e ne costituisce l'evenienza più comune. I fattori che si sommano sono l'ingestione di un alimento e l'esercizio fisico ma, in alcuni casi, è necessario l'intervento di altri cofattori (FANS, alcol, infezioni, o particolari condizioni ambientali). Ne esistono 2 tipi: quella alimento specifica (sFDEIA), la più frequente, in cui l'anafilassi si verifica solo se in concomitanza con l'esercizio si assume un dato alimento cui si è sensibilizzati, e quella non alimento specifica (nsFDEIA), molto più rara, nella quale l'assunzione di qualunque alimento, verso cui non risulta alcuna sensibilizzazione, è in grado di indurre l'anafilassi. Diversi gli alimenti chiamati in causa: il grano, in particolare l'allergene gliadina omega-5 (Tri a19), è il principale alimento implicato in Giappone e nei Paesi Europei. Oltre al grano, gli alimenti più comunemente implicati sono i frutti di mare, i semi, i cereali, la frutta secca (noci, pistacchi), la verdura (sedano, cavolo, pomodoro, cipolla, funghi), il latte e i derivati, le uova e la carne. I meccanismi patogenetici della FDEIA non sono ancora completamente noti. Nel lavoro, approfondiamo i diversi aspetti della patologia, affrontando anche i temi più controversi, riguardanti i criteri diagnostici e in particolare la modalità di esecuzione del Test di Provocazione e gli aspetti di comportamento pratico.

**PAROLE CHIAVE:** anafilassi, cibo, esercizio fisico, cofattori, sommazione

## Introduzione

L'anafilassi è una evenienza temibile, la manifestazione più grave con cui può manifestarsi una reazione allergica. In un noto studio di popolazione eseguito negli USA risultava essere causa di oltre 30000 accessi al Pronto Soccorso e di 150-200 decessi l'anno<sup>1</sup>.

Le definizioni più frequentemente usate per definirla sono "è una seria reazione di ipersensibilità sistemica, pericolosa per la vita" o anche "è una seria reazione allergica che è rapida nell'esordio e che può essere mortale"<sup>2</sup>.

La causa più frequente di anafilassi nel bambino sono gli alimenti, cui seguono, in ordine diverso nei vari studi, principalmente i farmaci e le punture di insetti ma anche, più raramente, l'esercizio, il latex, l'immunoterapia specifica, i vaccini, ecc. Nella gran parte dei casi quindi è legata ad un singolo fattore eziologico, ad un sin-

## CORRISPONDENZA

**Giovanni Cosimo Indirli**  
[gindirli@libero.it](mailto:gindirli@libero.it)

**Conflitto di interessi:** gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Indirli GC, Anania C, Cuomo B, et al. Anafilassi da esercizio cibo-dipendente o meglio da sommazione. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(02):I-XVI.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

golo *trigger*. Esistono però altri quadri clinici nei quali la reazione anafilattica si verifica solo se concomitano due, o, talora, più fattori eziologici e pertanto è stato suggerito di denominare queste condizioni anafilassi da sommazione.

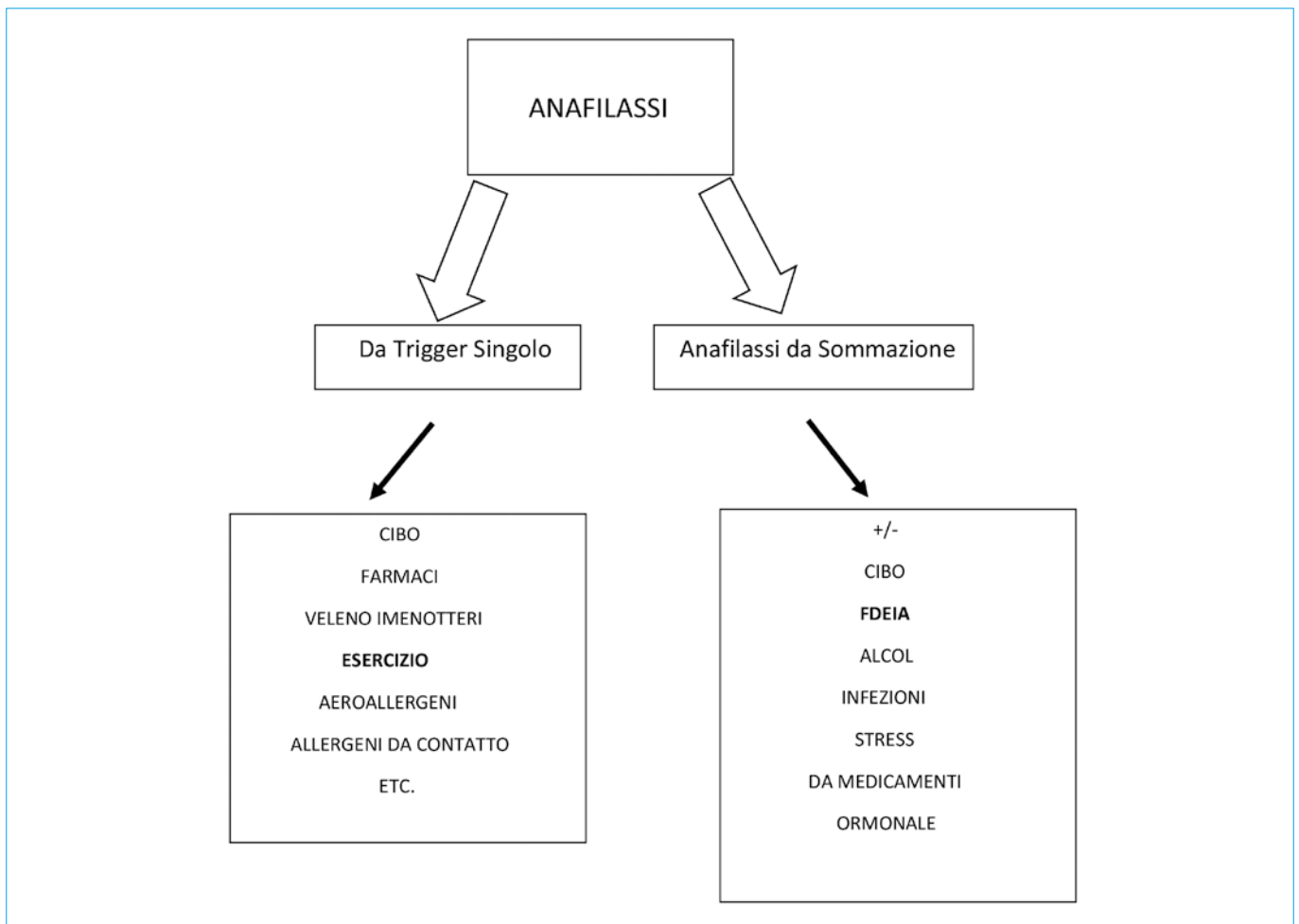
## Anafilassi da sommazione

L'anafilassi da esercizio fisico cibo-dipendente (FDEIA = *Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis*) può essere inquadrata nella più ampia categoria della anafilassi da sommazione e ne costituisce l'evenienza più comune. I fattori che si sommano sono l'ingestione di un alimento e l'esercizio fisico. In altri casi l'anafilassi si verifica solo se si sommano più di due cofattori: oltre all'alimento e all'esercizio è necessaria l'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o di alcol, o che concomiti il ciclo mestruale. Ancora più raramente l'anafilassi può insorgere se si assume l'alimento insieme all'alcol o ai fans, ecc. senza l'intervento dell'esercizio (Fig. 1).

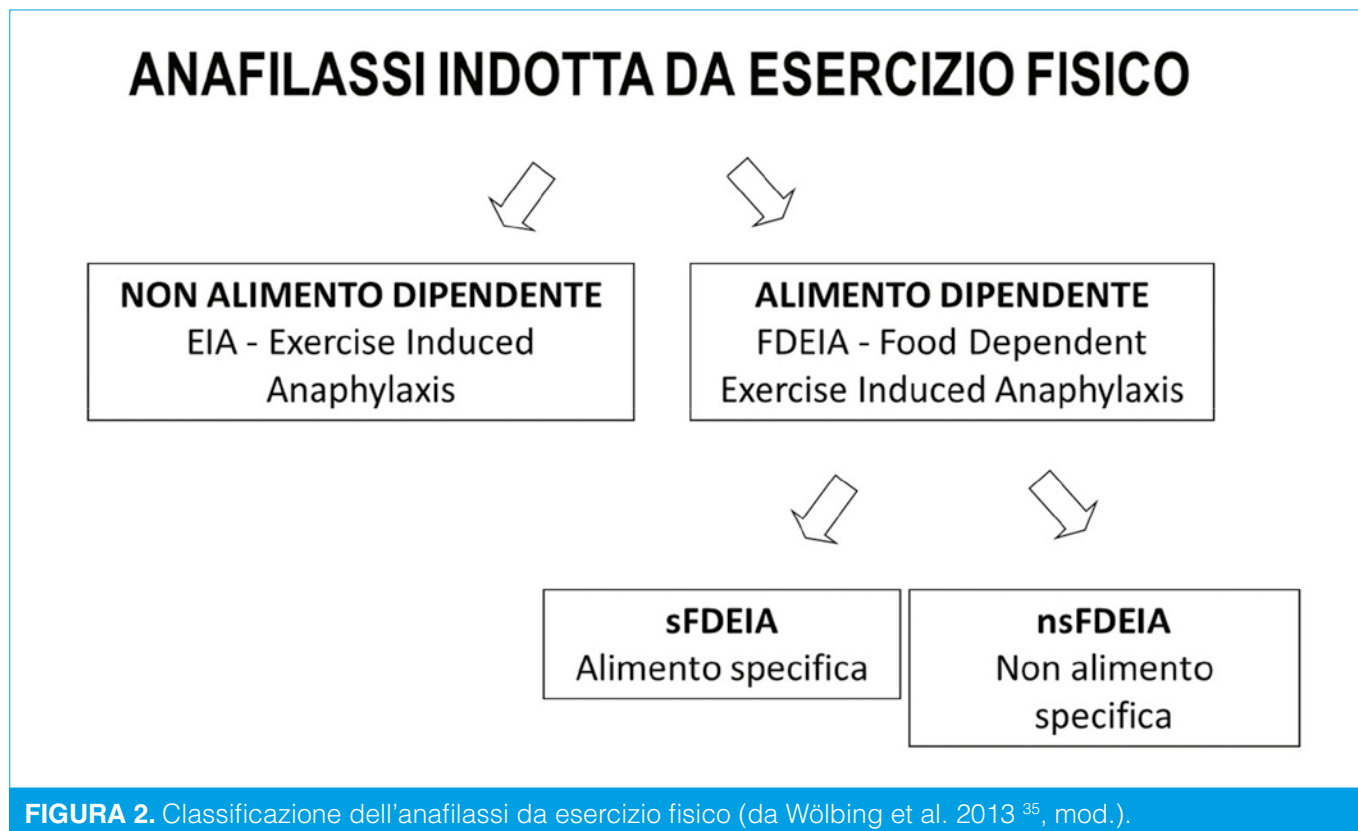
## Definizione

L'anafilassi da esercizio fisico cibo-dipendente (FDEIA) secondo un'altra classificazione, può essere considerata una variante dell'anafilassi indotta dall'esercizio (EIA: *exercise induced anaphylaxis*).

Esistono 2 tipi di FDEIA: quella alimento specifica (sFDEIA), la più frequente, in cui l'anafilassi si verifica solo se in concomitanza con l'esercizio si assume un dato alimento cui si è sensibilizzati, e quella non alimento specifica (nsFDEIA), molto più rara, nella quale l'assunzione di qualunque alimento, verso cui non risulta alcuna sensibilizzazione, è in grado di indurre l'anafilassi (Fig. 2). Il meccanismo patogenetico di quest'ultima forma è, al momento sconosciuto ed è probabilmente diverso da quello della precedente, anche perché generalmente si manifesta in soggetti non atopici e, come sopra detto, non sensibilizzati ad alimenti. Nelle due forme di FDEIA gli alimenti e l'esercizio evocano la reazione solo se associati: se l'ingestione dell'alimento e l'esercizio avvengono indipendentemente l'uno dall'altro, i sintomi non si manifestano<sup>3,4</sup>.



**FIGURA 1.** Anafilassi da trigger singolo e anafilassi da sommazione (da Robson-Ansley et al., 2010<sup>29</sup>, mod.).



## Cenni di epidemiologia

L'incidenza della anafilassi varia nei diversi studi della letteratura sulla base della popolazione arruolata, del setting (ad es. popolazione generale, di pronto soccorso, ecc.) e dell'età, manifestandosi nell'età pediatrica in Italia in circa 3,7-4,4 casi su 100-000 abitanti/anno. L'EIA rappresenta il 5-15% di tutti i casi di anafilassi, mentre per la FDEIA la prevalenza non è stata ancora ben definita. Si calcola comunque, che i casi di FDEIA rendano ragione di circa un terzo - metà dei casi di EIA. Uno dei pochi tentativi di stabilire la reale prevalenza di FDEIA è stato fatto in uno studio condotto nel 2012 in una scuola secondaria in Giappone: dopo aver valutato 76.534 studenti, gli autori hanno riscontrato una prevalenza dello 0,018%, senza differenze significative tra maschi e femmine<sup>5</sup>. EIA e FDEIA sono state segnalate in tutto il mondo e in pazienti di tutte le età, sebbene sia più frequente negli adolescenti e nei giovani adulti<sup>6,7</sup>. La maggior parte dei casi di EIA e FDEIA è sporadica, tuttavia, vi sono rare segnalazioni di casi familiari che sembrano legati all'allele HLA A3-B8-DR3<sup>8,9</sup>.

## Eziologia

Come detto, i fattori eziologici necessari allo sviluppo di una FDEIA sono gli alimenti e l'esercizio.

**a) Gli alimenti:** La sFDEIA fu descritta per la prima volta nel

1979 come una reazione allergica ritardata all'ingestione di molluschi dopo un intenso esercizio fisico<sup>10</sup>. Da allora, molti studi hanno identificato una vasta gamma di alimenti coinvolti nell'eziologia della FDEIA. Il grano, in particolare l'allergene gliadina omega-5 (Tri a19), è il principale alimento chiamato in causa in Giappone e nei paesi europei<sup>11-13</sup>. Oltre al grano, gli alimenti più comunemente implicati sono i frutti di mare, i semi, i cereali, la frutta secca (noci, pistacchio), la verdura (sedano, cavolo, pomodoro, cipolla, funghi), il latte e i derivati, le uova e la carne. Nelle aree mediterranee dove la sensibilizzazione ai panallergeni, come le *Lipid Transfer Protein* (LTP), è una causa comune di allergia alimentare, diversi alimenti di origine vegetale (legumi, noci, frutta e verdura) sono associati alla sFDEIA, così come la sensibilizzazione alla componente Tri a 14 del grano<sup>14</sup>. In Italia, in particolare, i pomodori sono stati riportati come alimento in grado di scatenare la sFDEIA<sup>15</sup>. Non è noto se la dose di allergene in grado di scatenare i sintomi possa variare in momenti diversi per lo stesso individuo o se anche la dose cumulativa sia un fattore importante<sup>16</sup>. In alcuni soggetti, la sFDEIA si verifica in seguito all'ingestione di una combinazione di più alimenti<sup>17</sup>. Inoltre, anche alcuni aeroallergeni sono stati descritti in grado di provocare una sFDEIA<sup>18</sup>. In uno studio, per esempio, l'acaro della polvere contaminante la farina, è stato descritto come agente scatenante la reazione in pazienti allergici agli acari<sup>19</sup>.

**b) L'esercizio:** La sFDEIA di solito si verifica in seguito a esercizio fisico di intensità submassimale e di durata relativamente breve (da pochi minuti a 1-3 ore), come ad esempio la corsa, il gioco del calcio o la danza, ma una grande varietà di attività fisiche, anche di minore intensità, si sono dimostrate in grado di scatenarla, da una camminata veloce ai lavori di giardinaggio<sup>20</sup>. Di recente, un'analisi dei dati del Registro Europeo dell'anafilassi ha mostrato che l'intensità dell'esercizio fisico sembra essere correlata ad un rischio di reazioni più gravi, indipendentemente dall'alimento implicato<sup>21</sup>. Nella maggior parte dei casi, i sintomi si manifestano quando il cibo viene ingerito da pochi minuti a 2 ore prima dell'esercizio, ma sono stati riportati anche casi di reazione all'alimento ingerito fino a 6 ore prima dell'esercizio<sup>20</sup>. Generalmente, le manifestazioni si verificano nelle fasi iniziali dell'esercizio, ma possono anche verificarsi in qualsiasi momento dello sforzo<sup>22</sup>. In uno studio italiano è stato dimostrato che il tempo trascorso tra pasto ed esercizio varia, in media, da 30 a 120 minuti e la durata dell'esercizio prima dell'insorgenza dei sintomi varia da 10 a 50 minuti<sup>6</sup>. In qualche caso, inoltre, l'esposizione all'alimento può avvenire nei minuti successivi all'esercizio fisico<sup>20,22,23</sup>. Di qui la necessità di estendere le raccomandazioni ad evitare l'alimento *trigger* anche dopo l'esercizio. Nella sFDEIA l'associazione cibo-esercizio (prima o dopo) deve essere sempre presente. I pazienti possono invece, mangiare il cibo in questione senza presentare sintomi se non vi è alcun esercizio associato o effettuare uno sforzo fisico senza che si manifestino sintomi se non hanno assunto l'alimento in causa. Recentemente è stato proposto che pazienti sensibilizzati ad un determinato alimento che presentano sintomi lievi in seguito all'ingestione di esso in assenza di esercizio e che sviluppano anafilassi quando si sottopongono ad attività fisica, possano essere comunque classificati come sFDEIA. In questo senso, dunque, è possibile identificare due fenotipi di sFDEIA: un fenotipo on/off in cui l'esercizio agisce da cofattore scatenante e un altro fenotipo in cui l'esercizio peggiora sintomi preesistenti<sup>24</sup>.

## Ipotesi patogenetiche

I meccanismi patogenetici della FDEIA non sono ancora completamente noti, ma in ogni caso essa culmina con la degranolazione dei mastociti, il rilascio di mediatori come l'istamina, i metaboliti dell'acido arachidonico (prostaglandine, leucotrieni e fattore attivante delle piastrine) e le triptasi<sup>25</sup>. L'allergenicità delle proteine alimentari (sia di tipo animale che vegetale), la loro relativa resistenza al calore, alla digestione e alla processazione, possono avere un ruolo importante nell'indurre la FDEIA.

Di seguito, le principali ipotesi patogenetiche: le prime 4, riferibili sia alla sFDEIA che alla nsFDEIA. L'ultima propria della WDEIA e cioè della forma conseguente all'assunzione di grano.

### 1) Aumentata permeabilità intestinale

Alcune evidenze mostrano che lo sforzo fisico può incrementare la permeabilità intestinale, permettendo a molecole di dimensioni più grandi di attraversare la mucosa intestinale attra-

verso le *tight junction* e avere un maggiore accesso al sistema immunitario associato all'intestino<sup>26</sup>. Tuttavia tale condizione è stata descritta solo in alcuni studi e in condizioni di esercizio fisico prolungato o ad alta intensità come nello studio condotto da Pals et al. in cui un'aumentata permeabilità intestinale veniva riscontrata solo quando l'esercizio era condotto ad altissima intensità e protratto per 60 minuti<sup>27</sup>. Sembra pertanto difficile che il solo esercizio fisico possa indurre un aumento di permeabilità significativo in condizioni normali; al contrario, la combinazione di sforzo ed assunzione di sostanze lesive per la mucosa gastrica come alcol e aspirina potrebbe incrementare il rischio di reazione nei pazienti con allergie alimentari<sup>3</sup>.

### 2) Ridistribuzione del flusso sanguigno durante l'attività fisica ed eterogeneità dei mastociti

I mastociti tendono a non circolare nel sangue ma a rimanere residenti nei vari distretti anatomici. Studi in modelli animali<sup>28</sup> hanno descritto due principali fenotipi di mastociti: uno proprio delle mucose e uno del tessuto connettivo che si distinguono per il quantitativo di istamina rilasciato e il metabolismo dell'acido arachidonico. Anche nell'uomo è stata dimostrata una eterogeneità nelle funzioni dei mastociti che si differenziano perché dotati di mediatori diversi e sensibilità differente agli agenti in grado di causarne l'attivazione. La ridistribuzione del flusso sanguigno che avviene durante lo sforzo fisico dagli organi viscerali verso i muscoli, il cuore e la pelle potrebbe favorire il contatto tra i mastociti residenti in questi tessuti extraintestinali, quindi fenotipicamente diversi<sup>29</sup>, e gli allergeni alimentari, innescandone così l'attivazione e la comparsa della sintomatologia<sup>25</sup>.

### 3) Acidosi indotta da esercizio fisico e degranolazione dei mastociti

È stato ipotizzato che una riduzione intracellulare del pH potrebbe provocare la degranolazione dei mastociti. Tale teoria patogenetica era stata in parte supportata da uno studio<sup>30</sup> in cui la somministrazione di bicarbonato per os prima di intensa attività fisica impediva lo sviluppo di anafilassi. Tuttavia, anche in questo caso le evidenze sono scarse e saranno necessari ulteriori studi a riguardo.

### 4) Sforzo fisico e alterazione dell'osmolarità

L'osmolarità del plasma potrebbe variare durante l'esercizio fisico prolungato e studi in vitro come quello di Barg et al. dimostrano che queste alterazioni plasmatiche potrebbero indurre l'attivazione dei basofili con conseguente rilascio di istamina<sup>31,32</sup>. Tuttavia lo studio citato era condotto su un piccolo campione e presentava diversi limiti, pertanto la qualità dell'evidenza risulta alquanto scarsa.

### 5) Assunzione di grano e aumentata attività della transglutaminasi tissutale (tTG)

L'esercizio fisico aumenta il rilascio di interleuchina-6 (IL-6) che, a sua volta, in caso di assunzione di grano, può incrementare l'attività della tTG la quale, modificando specifici residui di glutamina dell'omega gliadina (componente del grano), determina la formazione di grandi aggregati di peptidi e facilita il *cross linking* delle IgE, la liberazione dei mediatori e innesco dell'anafilassi<sup>33</sup>. Tuttavia sono necessari ulteriori studi per chiarire se la concentrazione di IL-6 raggiunta durante lo sforzo fisico sia sufficiente ad attivare la tTG.

## Cofattori

La sFDEIA è scatenata da un determinato allergene ma l'intervento di altri fattori ne facilita la comparsa. Tutti questi, attraverso differenti meccanismi, determinano un aumento della biodisponibilità dell'allergene ed una diminuzione della soglia di attivazione dei basofili e delle mastcellule. In tal modo la reazione anafilattica si verifica anche dopo l'ingestione di piccola quantità di allergene ed è più grave<sup>34</sup>. Tali fattori vengono indicati con differente terminologia: cofattori, facilitatori, fattori di rischio, fattori amplificanti ed intervengono nel 30% e nel 18% degli episodi di anafilassi rispettivamente dell'adulto<sup>35</sup> e del bambino<sup>36</sup>.

Niggemann e Beyer hanno proposto una classificazione in 3 categorie:

- 1) fattori amplificanti che influenzano i meccanismi immunologici di tipo I (esercizio fisico, infezioni acute, FANS, alcol);
- 2) patologie concomitanti (asma, malattie cardiovascolari, mastocitosi);
- 3) cofattori che non intervengono con meccanismi immunologici (stress emotivi, ciclo mestruale, condizioni meteorologiche, quali ad es. il freddo) e che agirebbero attraverso meccanismi per la gran parte sconosciuti.

## Esercizio fisico

È il cofattore maggiormente noto e riportato nella FDEIA. I meccanismi patogenetici (aumento permeabilità intestinale, alterazione del PH ematico, iperosmolarità transitoria, esaltata attività della transglutaminasi tissutale) proposti per spiegare il ruolo dell'esercizio fisico sono già stati trattati nel capitolo delle ipotesi patogenetiche e a questo si rimanda.

## FANS

Sono, dopo l'esercizio fisico, i cofattori meglio documentati. L'assunzione di FANS è presente in più del 22% dei casi di sFDEIA<sup>37</sup> e nell'area del Mediterraneo in più del 58%<sup>38</sup>. In particolare, l'assunzione di aspirina in concomitanza a quella del grano può determinare un'anafilassi nell'84% dei casi di anafilassi grano-dipendente indotta dall'esercizio fisico (WDEIA – *Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis*)<sup>39</sup> e ciò può avvenire anche con basse dosi di aspirina<sup>40</sup>. Anche l'assunzione di aspirina in soggetti con una allergia alle LTP può facilitare la comparsa di anafilassi<sup>41</sup>. I meccanismi ipotizzati per spiegare il ruolo dei FANS nella sFDEIA sono due:

- 1) **l'aumento della permeabilità intestinale** dovuto all'erosione della mucosa gastrointestinale<sup>26</sup> e alla riduzione della prostaglandina sintetasi che, normalmente, ha un effetto protettivo sulla mucosa gastrointestinale<sup>42,43</sup> nonché al danno mitocondriale che porta ad un cattivo funzionamento delle cellule epiteliali intestinali<sup>44,45</sup>;
- 2) **l'effetto amplificante la degranolazione dei basofili e delle mastcellule**<sup>46,47</sup> Bartra e al. hanno ipotizzato anche un ruolo mediato dalla via della cicloossigenasi (COX)<sup>48</sup>.

## Altri farmaci

Gli inibitori della pompa protonica (PPI) agiscono come cofattori determinando la soppressione dell'acidità gastrica, quindi

una minore digestione degli allergeni che, intatti, possono raggiungere il tratto gastrointestinale e provocare la reazione anafilattica<sup>29,49,50</sup>. È stato dimostrato che dopo un trattamento di 3 mesi con IPP, il 25% dei pazienti presentava un incremento dei valori delle IgE verso comuni costituenti della dieta in conseguenza della diminuita acidità gastrica determinata dall'assunzione degli IPP che permetteva un maggiore passaggio di antigeni<sup>50</sup>. Gli antagonisti beta adrenergici, si comportano da cofattori provocando la destabilizzazione di basofili e delle mastcellule attraverso l'inibizione del segnale beta-adrenergico e la conseguente inibizione dell'AMP ciclico<sup>51</sup>. Gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE inibitori), avrebbero la funzione di cofattori solo dopo l'assunzione concomitante con gli antagonisti beta adrenergici<sup>52</sup>.

## Alcol

È stato riportato che l'alcol interviene come cofattore in circa il 12% dei casi di sFDEIA<sup>38</sup>. In uno studio recentissimo si è visto che l'assunzione combinata di alcol e glutine era in grado di scatenare l'anafilassi nell'11% dei casi e nel 37% dei casi l'alcol riduceva la soglia di provocazione dell'anafilassi dopo assunzione di glutine<sup>39</sup>. L'alcol provocherebbe un aumento dell'assorbimento dell'allergene con due meccanismi:

- 1) **l'aumento della permeabilità intestinale** determinata dall'induzione della modificazione dell'espressione delle proteine zonulina-1 e claudina-1 associate alle *tight junction*<sup>53</sup>;
- 2) **l'inibizione dell'uptake dell'adenosina** ed il conseguente aumento dell'attivazione dei basofili e delle mastcellule<sup>54</sup>. Un meccanismo aggiuntivo potrebbe essere anche la capacità da parte dell'alcol di determinare un aumento della concentrazione delle IgE nel sangue<sup>55</sup>.

## Infezioni

Le infezioni intervengono come cofattori nell'1,3-11% e nel 2,5-3% delle reazioni anafilattiche rispettivamente dell'adulto e del bambino<sup>35</sup>. In uno studio, 12 su 25 soggetti allergici ad alimenti svilupparono anafilassi da cofattori durante desensibilizzazione orale con latte vaccino e uovo e i più frequenti risultarono essere, in ordine di frequenza, l'esercizio e le infezioni<sup>56</sup>. La febbre che accompagna gli stati infettivi, provoca un aumento del flusso sanguigno con conseguente incremento di molecole allergeniche circolanti. Nelle infezioni intestinali, inoltre, l'alterazione della barriera mucosale potrebbe facilitare il passaggio di proteine indigerite che così entrerebbero in contatto con il sistema linfoide. È stato ipotizzato che frammenti di patogeni possono comportarsi come allergeni provocando una sensibilizzazione con conseguente produzione di nuove IgE o possono cross-reagire con le IgE già esistenti<sup>35</sup>. In presenza di un deficit della fagocitosi, inoltre, si può verificare l'attivazione del complemento da parte di immunocomplessi secondariamente alla formazione di anafilotossine C3a e C5a e di altri fattori proinfiammatori e chemiotattici<sup>57</sup>. Si ritiene che frazioni batteriche virali o fungine conosciute come pathogen associated molecular patterns (PAMP) possano legarsi direttamente a recettori dei



patogeni (PRR) con attivazione del sistema immunitario senza il bisogno di precedente sensibilizzazione<sup>58,59</sup>. I prodotti batterici o virali potrebbero inoltre agire come recettori per le mastcellule e per i basofili e scatenare o aumentare la loro degranulazione.

Altri cofattori sono: la temperatura elevata ed il freddo<sup>60,61</sup>, lo stress psicologico e i cambiamenti ormonali che si verificano durante il ciclo mestruale.

Sebbene i meccanismi patogenetici siano ancora poco definiti, al momento la sFDEIA può essere ritenuta una allergia alimentare IgE mediata facilitata da un aumento della penetrazione del o degli allergene/i alimentari nel flusso sanguigno in seguito all'intervento di cofattori che accentuano la permeabilità intestinale<sup>25</sup>.

In definitiva, la sFDEIA, così come altri tipi di anafilassi tipo quelli legati all'assunzione di FANS, alcol o di aumento della dose rientra nel capitolo dell'**anafilassi da sommazione** il cui meccanismo patogenetico potrebbe essere comune, portando in tutti i casi ad un aumentato contatto tra l'allergene e le mastcellule, con successiva degranulazione. Meno noti sono i meccanismi attraverso cui agirebbero altri cofattori descritti nell'anafilassi da sommazione, quali il ciclo mestruale, lo stress, le infezioni o nella anafilassi da sforzo cibo-dipendente non alimento specifica.

Il concetto di anafilassi da sommazione risulta rafforzato dalla necessità, in alcuni casi, dell'intervento di più cofattori (ad es. sforzo fisico e assunzione di FANS).

Da notare che alcuni Autori sono stati in grado di indurre l'anafilassi, sebbene in condizioni sperimentali, in assenza di esercizio fisico e tramite l'ingestione di alte dosi di glutine e la co-ingestione di alcol e/o acido acetilsalicilico, oltre che di solo glutine in quantità rilevante. In questo studio la reazione veniva indotta in 16 pazienti tramite somministrazione di prodotti a base di glutine e non

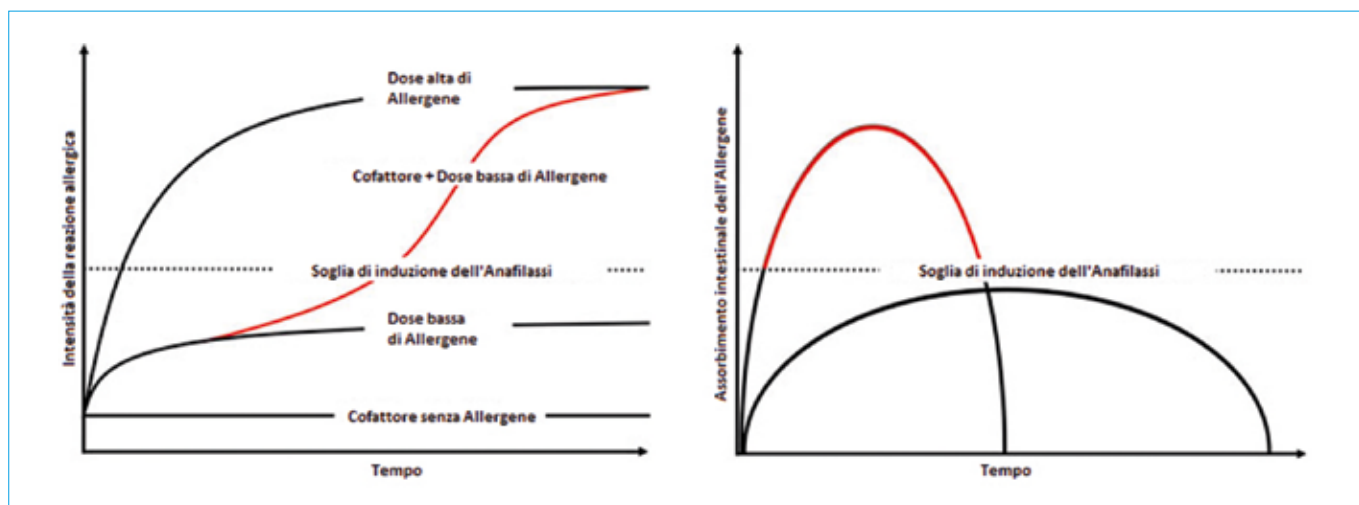
di grano: in 4 veniva innescata tramite l'utilizzo di dosi di glutine variabili da 10 a 80 gr (che sono contenute in notevoli quantità di farina di grano: 80 gr. corrispondono a circa 1 kg di pane) senza aggiunta di cofattori, ma in 10 era necessaria la presenza di essi (es fisico, ASA e alcol). Tre pazienti, che non avevano presentato reazioni con l'esercizio, le presentarono dopo aggiunta di ASA e alcol senza esercizio<sup>62</sup>. Tale esperienza è stata poi replicata<sup>16</sup>, per cui la sFDEIA potrebbe essere più appropriatamente denominata **Allergia alimentare indotta da cofattori**, concetto che mette in evidenza la non necessità dell'esercizio fisico per lo scatenamento della reazione, il fatto che non sempre la reazione sfocia in un'anafilassi e che avvicina la FDEIA all'allergia alimentare primitiva.

La sFDEIA, dunque, al momento, può essere considerata un'**allergia alimentare con alta soglia**. L'esercizio, così come l'aspirina e altri cofattori possono essere solo fattori di incremento, abbassando la soglia di una determinata allergia alimentare e aumentando la gravità della reazione. Da qui un'altra definizione proposta da Brockow et al. di "**allergia alimentare scatenata da fattori di incremento**" (Figg. 3, 4).

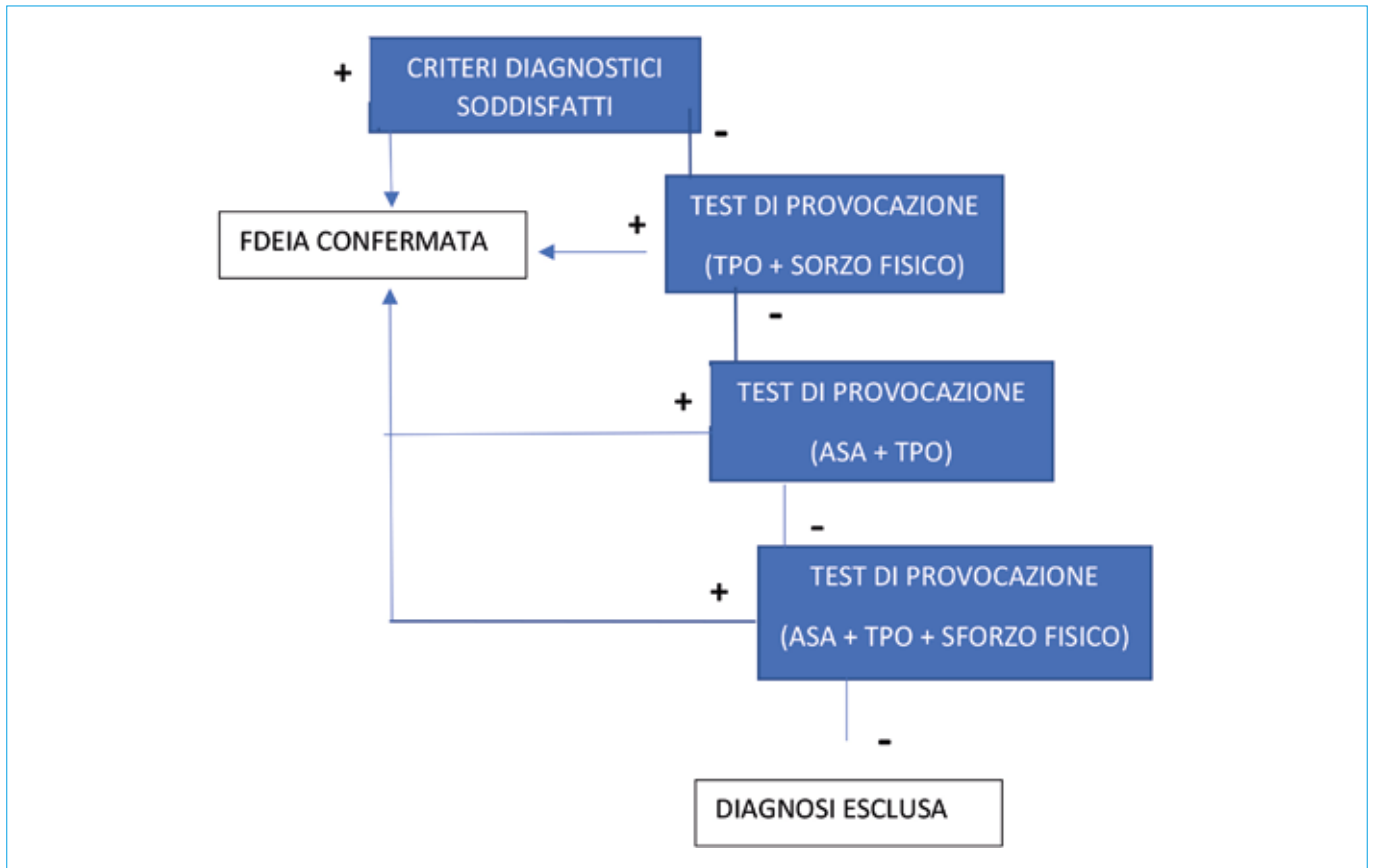
Più raramente lo sforzo, o altri cofattori, possono indurre la comparsa di reazioni allergiche di tipo non anafilattico, come ad es. l'orticaria angioedema. Di recente sono stati segnalati 2 bambini che manifestavano episodi ricorrenti di orticaria nel corso dello sforzo. Gli episodi si verificavano solo se lo sforzo seguiva la assunzione di frutti contenenti LTP (ciliegie e grano) e nel tempo in uno dei due, ripetendosi gli episodi, la sintomatologia è evoluta dalla semplice orticaria angioedema alla anafilassi<sup>63</sup>.

## Aspetti clinici

Ampia è la varietà di segni e sintomi con i quali può manifestarsi la FDEIA così come la frequenza con cui questi si mani-



**FIGURA 3.** Modello di dose-soglia dell'anafilassi cofattore-dipendente. Alte dosi dell'Allergene inducono anafilassi, mentre basse dosi inducono una reazione allergica sub-clinica. In contrasto, dosi allergeniche sotto la soglia, in combinazione con cofattori, determinano anafilassi (da Wölbing et al. 2013<sup>35</sup>, mod.).



**FIGURA 4.** Modulazione dell'assorbimento dell'allergene nell'intestino. In presenza di cofattori, l'assorbimento intestinale è aumentato. Il più rapido uptake dell'allergene si traduce in un picco di concentrazione più alto permettendo anche a basse dosi di allergene di toccare o eccedere la soglia di induzione dell'anafilassi (da Wölbing et al. 2013<sup>35</sup>, mod.).

festano anche nello stesso paziente. Variabile è anche la relazione temporale con l'esercizio fisico; infatti la sintomatologia, che generalmente compare entro un'ora dall'inizio dell'esercizio, può presentarsi fino a 6 ore dopo<sup>64,65</sup>.

I sintomi cutanei sono i più frequenti. I primi segni e sintomi comprendono in genere affaticamento improvviso, calore diffuso, prurito, arrossamento e/o orticaria. Se il paziente si ferma e riposa, di solito si risolvono, ma continuando lo sforzo, si possono osservare sintomi mucocutanei (angioedema, edema laringeo), gastrointestinali (nausea, vomito, dolore addominale, diarrea), respiratori (respiro sibilante, dispnea) e sintomi cardiovascolari (ipotensione, collasso, sincope, perdita di coscienza)<sup>66</sup>. Come nell'anafilassi da esercizio fisico si identificano sostanzialmente le stesse quattro fasi successive: prodromica, precoce, instaurata, e tardiva descritte da Perkins e Keith<sup>66</sup>:

- una fase prodromica: astenia, prurito, vampate di calore, eritema generalizzato, cefalea;
- una fase precoce: orticaria spesso con lesioni di grandi dimensioni (10-15 mm), angioedema che può interessare il viso, i palmi delle mani e le piante dei piedi;

- una fase conclamata: con coinvolgimento delle vie aree superiori e inferiori (tosse, stridore laringeo, broncospasmo, oppressione toracica), del tratto gastrointestinale (nausea, dolori crampiformi, vomito, diarrea), dell'apparato cardiocircolatorio (ipotensione, collasso, shock);

- una fase tardiva: con stato di prostrazione, affaticamento. Dopo un episodio di anafilassi da esercizio fisico cibo-dipendente, si possono osservare astenia e cefalea persistenti per 72 ore e, in un caso, è stata descritta citolisi epatica<sup>67</sup>.

La mortalità per anafilassi da sforzo è sconosciuta, probabilmente anche per la rarità di studi epidemiologici a riguardo. Sono descritti comunque alcuni decessi per FDEIA. L'unico decesso riportato nello studio epidemiologico di Yocum sull'anafilassi era proprio dovuto ad una anafilassi da sforzo e, di recente, alcuni autori giapponesi ne hanno descritto un altro verificatosi dopo l'ingestione di un alimento a base di grano saraceno seguito dallo sforzo (nuoto)<sup>29</sup>.

Un recentissimo studio retrospettivo irlandese condotto tra il 2001 e il 2016 ha raccolto circa 57 casi di pz con diagnosi di FDEIA. La maggior parte di essi (69%) ha riportato sintomi sistemici, men-

tre il restante 31% aveva sintomi cutanei limitati, non classificati come anafilassi. L'esercizio scatenante è stato identificato come lieve nel 33% dei casi e medio/intenso nel 60%<sup>29</sup>.

In generale i sintomi della FDEIA si manifestano con la stessa frequenza con la quale sono coinvolti i vari organi e sistemi in corso di anafilassi non indotta da esercizio fisico<sup>22</sup>:

- cute: 80-90% degli episodi;
- tratto respiratorio fino al 70%;
- tratto gastro-intestinale fino al 45%;
- sistema cardio-vascolare fino al 45%;
- SNC fino al 15%.

## Diagnosi

### a) Anamnesi, test *in vivo* e test *in vitro*

La diagnosi di FDEIA non è sempre facile e un corretto iter diagnostico è necessario per evitare in questi soggetti inutili restrizioni dietetiche e limitazioni dell'attività fisica<sup>68</sup>.

Come primo step è necessario innanzitutto raccogliere un'accurata anamnesi che ci potrà indicare verso quale o quali alimenti dobbiamo indirizzare la nostra indagine diagnostica in primis attraverso l'esecuzione di test *in vivo* e *in vitro*, nonché l'eventuale presenza di cofattori che andranno tenuti presenti anche nel successivo iter diagnostico (eventuale esecuzione del challenge con cofattori presenti in anamnesi).

La diagnosi di sFDEIA è principalmente basata sulla raccolta attenta e minuziosa dei dati anamnestici (Tab. I) e sul riscontro della presenza di IgE specifiche per l'alimento responsabile<sup>25</sup>.

Quando la storia clinica non è chiara e gli elementi raccolti non sono sufficienti ad esprimere un giudizio diagnostico, occorre sottoporre il paziente al test di provocazione. La diagnosi di sFDEIA può basarsi sulla sola storia clinica e sull'esecuzione delle prove allergiche quando sono soddisfatti tutti i seguenti criteri<sup>69</sup>:

1. La reazione avversa è caratterizzata da segni e sintomi di anafilassi e si è presentata dopo l'assunzione di un alimento responsabile e durante o al termine di uno sforzo fisico.
2. Le IgE specifiche per l'alimento responsabile risultano positive.
3. La reazione allergica non si manifesta con la sola assunzione dell'alimento responsabile né con il solo esercizio fisico, è invece scatenata dall'associazione delle due condizioni. Anche la presenza di altri cofattori come l'assunzione di aspirina e/o di alcool può causare la reazione.
4. Non sussiste nessun'altra diagnosi che possa in alternativa spiegare la reazione allergica.

La ricerca di una sensibilizzazione allergica è necessaria per porre diagnosi di sFDEIA. Generalmente viene dapprima utilizzato lo skin prick test (SPT) con estratti commerciali e in aggiunta, per una migliore accuratezza diagnostica, anche lo SPT con alimento fresco (*prick by prick*)<sup>17</sup> e il dosaggio delle IgE specifiche. Può essere utile, almeno in casi particolari, il ricorso alla diagnostica allergologica molecolare (CRD, *Component Resolved Diagnosis*). Con tale metodica, infatti, è stato possibile identificare come maggiore allergene nei soggetti con sintomi correlati all'ingestione di grano, uno degli alimenti più comuni nel bambino e maggiormente responsabile di FDEIA, una specifica componente molecolare del grano,

**TABELLA I.** Informazioni da ricercare nell'anamnesi.

Dati anamnestici utili	
Reazione	Descrizione dei segni e sintomi Entità della sintomatologia Modalità di risoluzione (spontanea o con farmaci) Tipo di farmaci se utilizzati
Tempo	Tempo trascorso tra il pasto e l'esercizio Tempo trascorso tra l'inizio dell'esercizio e la comparsa della reazione Tempo di durata della reazione Temperatura atmosferica, stagione dell'anno
Esercizio fisico	Tipo di attività fisica Entità dello sforzo Durata dell'esercizio
Cibo	Tipo di alimenti ingeriti Quantità assunta per ogni cibo
Cofattori	Assunzione di farmaci quando e quali Assunzione di alcol Presenza di segni di malattia o infezione recenti Ciclo mestruale Pollini Cambiamenti di temperatura atmosferica



l'omega 5 gliadina (Tri a 19), con una sensibilità fino all'80% e una specificità diagnostica superiore al 95%<sup>70</sup>.

Inoltre, sempre con l'utilizzo della diagnostica molecolare, è stato visto che nell'area mediterranea e in Italia in particolare, il 78% dei pazienti con FDEIA possiede alti livelli di IgEs vs una componente molecolare della pesca (Pru p 3), panallergene appartenente alla famiglia delle LTP ampiamente diffuso e possibile responsabile di cross-reattività tra pollini e alimenti, in particolare frutta e vegetali. La presenza di IgE verso Pru P 3, pertanto può essere utile nel diagnosticare la presenza di FDEIA indotta da LTP, tra le quali quella del grano (Tri a 14), risulta essere quella più frequentemente implicata<sup>15</sup>. Infine, in soggetti allergici al pelo di gatto può essere presente FDEIA dopo ingestione di carne di maiale (cat-pork syndrome) o di manzo per la presenza di cross reattività tra le albumine sieriche del gatto (FEL d 2) e quelle suine (nSUS s Pig) e bovine (BOS d 6)<sup>71</sup>.

## b) Test di Provocazione: quando e come

Il Test di Provocazione è il test diagnostico di riferimento in tutti i casi dubbi, quando i criteri clinici elencati prima non sono soddisfatti e viene eseguito con l'alimento sospetto associato ad un cofattore scatenante, di solito rappresentato da uno sforzo fisico.

Il test viene normalmente eseguito somministrando l'alimento in un'unica dose con un Test di Provocazione Orale (TPO) in aperto<sup>72</sup> ma, eccezionalmente, può essere ripetuto in doppio cieco (DBPCF)<sup>68</sup> quando la risposta è ambigua o inaspettata di fronte ad un elevato sospetto di FDEIA. Il Test di Provocazione in DBPCF è stato utilizzato per la prima volta dal gruppo di Fiocchi et al. che, riscontrando una negatività al test in un paziente, nonostante la sua storia chiara di anafilassi da sforzo incorsa in tre occasioni diverse, volle testare in doppio cieco la somministrazione di una muffa *P. lanoso-caeruleum* a cui il paziente era risultato fortemente sensibilizzato. Il test risultò positivo all'assunzione di 40 mg dell'allergene e gli autori conclusero che aveva avuto un'anafilassi da sforzo da cibo contaminato<sup>73</sup>.

Il Test di Provocazione prevede l'esecuzione dell'esercizio fisico a distanza di 30-60 minuti dall'assunzione dell'ultima dose dell'alimento<sup>74</sup>. Quando il bambino è abbastanza grande da poter eseguire la spirometria, la funzionalità respiratoria<sup>68</sup> viene misurata all'inizio e al termine dello sforzo fisico ad intervalli di tempo regolari fino a mezz'ora dopo<sup>75</sup>. L'andamento dei parametri respiratori è utile a rilevare la comparsa della broncostruzione e a quantificarne la gravità.

Il Test di Provocazione si conclude con l'osservazione clinica del paziente per un tempo sufficientemente lungo in base ai dati raccolti dalla storia anamnestica e comunque per non meno di due ore.

L'esercizio fisico che comunemente viene proposto all'interno degli ambulatori è la corsa su treadmill o la pedalata su cicloergometro.

L'uso del treadmill ha una serie di vantaggi ed è preferibile. Può essere utilizzato a partire dai tre anni di età mentre l'esercizio su cicloergometro è indicato in bambini più grandi, ab-

bastanza alti da raggiungere senza difficoltà i pedali; la corsa su treadmill riesce ad aumentare rapidamente la ventilazione polmonare<sup>75</sup> mentre il cicloergometro può essere utilizzato in modo efficace solo a condizione che il bambino sia in grado di mantenere una pedalata costante man mano che il carico del lavoro aumenta. Inoltre lo sforzo su treadmill migliora la sensibilità del Test di Provocazione; uno studio condotto nel 2011 da Barg et al. ha evidenziato che in soggetti indagati per FDEIA, l'esercizio fisico su treadmill determina un maggior numero di Test di Provocazione positivi (69-78%) rispetto all'uso del cicloergometro (19-24%)<sup>76</sup>.

La modalità della corsa, la sua intensità e durata, non sono ad oggi standardizzate per la diagnosi di FDEIA, pertanto molti autori modificano la procedura come meglio credono<sup>77</sup>, cercando di riprodurre le stesse caratteristiche dello sforzo descritto nel racconto anamnestico. Alcuni hanno proposto l'esecuzione di una corsa sul modello del test ergometrico per la diagnosi delle patologie cardiovascolari<sup>78</sup>, altri invece preferiscono la modalità indicata dal protocollo per la diagnosi di asma da sforzo<sup>68</sup>.

Il protocollo previsto per le patologie cardiovascolari prevede una corsa su treadmill della durata di 6-12 minuti durante la quale lo sforzo fisico viene lentamente aumentato incrementando la velocità e l'inclinazione del tappeto ogni 3 minuti. Il protocollo per la diagnosi di asma prevede invece il rapido aumento della velocità del tappeto rotante e della sua inclinazione fino ad un massimo del 10%, per ottenere in 2-3 minuti il massimo volume respiratorio oppure l'85% o più della massima frequenza cardiaca calcolata per l'età (220-età in anni); successivamente la corsa viene mantenuta per 6 minuti. Per aumentare la sensibilità del test, durante l'esercizio fisico il bambino viene costretto a respirare con la bocca applicando una molletta al naso mentre un condizionatore d'aria acceso mantiene secca l'aria ambientale (bassa umidità relativa < 50%) e la temperatura non troppo elevata (< 25°C); la perdita di acqua dalle vie aeree determina una maggior probabilità di broncostruzione nei soggetti con reazioni asmatiche<sup>75</sup>.

Tra i due tipi di corsa la modalità suggerita per la diagnosi di asma ha una maggiore sensibilità nella diagnosi di FDEIA. Infatti lo sforzo fisico di bassa intensità, anche se prolungato, così come pure lo sforzo fisico preceduto da un riscaldamento, agiscono da fattore protettivo sul bronco e riducono il numero dei test di provocazione positivi<sup>75</sup>. La broncostruzione viene più facilmente scatenata da un esercizio intenso e meno duraturo<sup>79</sup> rispetto ad un carico di lavoro minore e prolungato<sup>17</sup>. Il test di provocazione per FDEIA è positivo se la reazione allergica compare durante l'esercizio fisico o nel periodo di tempo che lo segue. Normalmente la reazione avviene entro un'ora dal termine dello sforzo fisico ma alcuni autori hanno segnalato la possibilità di reazioni fino a 6 ore dopo<sup>77</sup>.

Il test deve essere eseguito in un ambiente protetto adeguatamente attrezzato a fronteggiare l'insorgenza di reazioni allergiche che possono essere gravi e deve essere interrotto in qualsiasi momento all'insorgenza di sintomi o segni di allergia. Il test di provocazione è in grado di confermare la diagnosi ma non di escluderla in modo definitivo. È stato documentato che risulta positivo solo nel 70% dei casi<sup>77</sup> probabilmente perché

in caso di FDEIA, la reazione allergica ha una bassa riproducibilità clinica a causa di numerose variabili. La reazione può dipendere dalla quantità di alimento assunta, dal tempo intercorso tra l'assunzione del cibo e lo svolgimento dell'attività fisica, dall'intensità dello sforzo e da altri numerosi fattori ambientali come l'aria calda o fredda, la concentrazione dei pollini, l'umidità o altri fattori legati al paziente come la concomitanza di infezioni, del ciclo mestruale, dello stress, della privazione di sonno<sup>80</sup>.

Alcuni autori propongono test di provocazione senza l'esercizio fisico che viene sostituito dalla somministrazione di FANS. L'aspirina alla dose di 10 mg/kg per os (max 500 mg) è il farmaco antinfiammatorio maggiormente utilizzato. Il Test di Provocazione viene eseguito somministrando l'aspirina una mezz'ora prima dell'ingestione dell'alimento. L'utilizzo dell'aspirina non ha tuttavia la stessa valenza dell'esercizio fisico in quanto bisogna tener conto che molti pazienti sono intolleranti al farmaco e anche perché è spesso causa di reazioni allergiche gravi<sup>17</sup>. In uno studio sul ruolo dell'aspirina nell'anafilassi da alimenti, essa era associata al 15,8% delle reazioni severe e solo all'1,7% di quelle lievi-moderate<sup>81</sup>.

Quando il test di provocazione con lo sforzo fisico risulta negativo, può essere ripetuto sostituendo la corsa su treadmill con la somministrazione di aspirina, se dall'anamnesi risulta l'assunzione di FANS in occasione della reazione. In caso di negatività del Test di Provocazione con alimento e sforzo fisico, si ripete di nuovo il test associando anche la assunzione di aspirina. L'associazione di entrambi i due cofattori aumenta dell'88% la positività del test rispetto all'esercizio da solo ( $p < 0,0001$ ) o all'aspirina da sola ( $< 0,0004$ )<sup>81</sup>. L'esecuzione del test di provocazione con più di un cofattore associato dovrebbe essere riservata ai soli casi molto sospetti per FDEIA per il rischio di reazioni gravi.

## Gestione

La gestione del paziente con FDEIA mira alla prevenzione di una nuova reazione e a migliorare il trattamento di un eventuale nuovo episodio. Ad oggi, tuttavia, non esistono linee guida dedicate a questa specifica condizione<sup>77,81</sup>.

Durante il percorso diagnostico allergologico, quando si sospetta una anafilassi da sforzo e l'alimento in causa non è stato ancora identificato, pensiamo sia preferibile adottare un atteggiamento prudenziale e cioè consigliare di evitare lo sforzo se, dopo l'episodio, non ha più praticato attività fisica senza problemi. Alcuni autori, però consigliano di non evitare completamente l'attività fisica ma di riprenderla gradualmente, iniziando con esercizi a bassa intensità e sotto stretta supervisione di genitori o insegnanti addestrati al corretto *management*<sup>77</sup>.

Quando la diagnosi di sFDEIA è posta e l'alimento coinvolto identificato, la gestione prevede l'esclusione dell'alimento in occasione di esercizio fisico<sup>29</sup>. È raccomandabile posticipare l'attività fisica di alcune ore dopo l'assunzione dell'alimento implicato, solitamente 4 ore. È consigliabile, dove possibile, effettuare l'attività fisica al mattino al risveglio. Inoltre, è indica-

to evitare l'assunzione dell'alimento per un'ora dopo l'attività fisica<sup>29</sup> o, secondo alcuni autori, anche fino a 4 ore sebbene manchino evidenze a supporto di questa indicazione<sup>81</sup>. Nel caso in cui non venga identificato il cibo in causa o nella nsFDEIA, si applicano le stesse disposizioni per qualsiasi alimento.

Le restrizioni dietetiche e di attività fisica possono risultare piuttosto difficili da accettare e da gestire, soprattutto per i bambini che sono attivi durante tutta la giornata e nei quali non è possibile pianificare le attività di movimento, per gli adolescenti sportivi e per i soggetti in cui l'alimento in causa sia comune nella dieta, come ad esempio il grano<sup>82</sup>. Per semplificare la gestione della dieta può essere preparata una *positive-list*, cioè una lista degli alimenti sicuri anche in occasione di attività fisica<sup>81</sup>. Nei soggetti che praticano sport regolarmente, così come nei bambini di età inferiore ai 6-7 anni che praticano movimento difficilmente controllabile, potrebbe essere utile adottare una dieta di eliminazione completa. Infatti l'osservazione clinica dimostra che l'intensità dell'esercizio necessaria a scatenare l'anafilassi è estremamente variabile da esercizio fisico sub-massimale ad esercizio fisico molto leggero<sup>35</sup>. Non è noto però se questo provvedimento possa ridurre ulteriormente la soglia di tolleranza, come suggerito per le restrizioni dietetiche in bambini con dermatite atopica.

Oltre alle misure relative alla dieta ed all'attività sportiva, è indicato identificare i possibili co-fattori dell'anafilassi, ad esempio l'impiego di FANS o il consumo di alcol nei ragazzi più grandi, al fine di evitarne l'assunzione combinata con l'alimento, e anche se non identificati, avvisare del possibile effetto di sommazione insieme all'esercizio.

È inoltre opportuno che i soggetti con FDEIA che presentino comorbidità allergologiche vengano adeguatamente trattati e raggiungano un buon controllo della sintomatologia<sup>77</sup>.

Ai soggetti che hanno avuto un'anafilassi da alimenti indotta da sforzo deve essere prescritta l'adrenalina autoiniezzabile. Il paziente ed i familiari devono essere istruiti correttamente all'identificazione dei sintomi precoci di anafilassi ed alla corretta gestione dell'episodio: interrompere subito l'attività al primo comparire di segni e/o sintomi di allarme, cercare aiuto ma senza correre, se i sintomi non migliorano immediatamente dopo la cessazione dell'esercizio praticare la somministrazione dell'adrenalina autoiniezzabile, mettersi in posizione di Trendelenburg, assumere i farmaci di seconda e terza linea (cortisonici e antistaminici) senza che questo determini un ritardo nella somministrazione dell'adrenalina. È importante fornire al paziente, ai familiari e ad insegnanti o istruttori sportivi un piano d'azione che identifichi il paziente e la sua allergia, le comorbidità allergiche, la guida all'utilizzo dei farmaci ed in particolare dell'adrenalina<sup>7</sup>. È opportuno poi che ad ogni appuntamento del follow-up allergologico, lo specialista rivaluti la dose di adrenalina prescritta e dedichi parte della visita a ripassare la corretta modalità di somministrazione della stessa<sup>81</sup>.

Il management della FDEIA tuttavia non si limita all'aspetto allergologico. I bambini affetti dovrebbero essere valutati anche da un punto di vista dietetico per un bilancio nutrizionale, ed eventualmente dal punto di vista psicologico, qualora l'impat-

to della dieta e della limitazione dell'attività sportiva sia di difficile accettazione<sup>7,83</sup>.

Diversi pazienti affetti da FDEIA vanno incontro ad un buon controllo clinico, grazie alle accortezze nell'assunzione dell'alimento coinvolto e nell'esecuzione dell'attività fisica ed alla capacità nel riconoscere precocemente i sintomi con pronta attuazione del piano d'azione<sup>81</sup>. In letteratura sono tuttavia riportati casi di pazienti vittime di diversi episodi di FDEIA nel corso della loro vita, anche ad anni di distanza e nonostante una corretta gestione, per cui la FDEIA è considerata una forma di malattia allergica persistente<sup>72</sup>.

Alcuni case report e piccole serie di casi descrivono diversi esempi di terapia profilattica<sup>17</sup>, mancano invece trials randomizzati controllati a riguardo. Tra i farmaci proposti per la prevenzione si annoverano sodio cromoglicato, misoprostolo, antistaminici di prima generazione e omalizumab. Il loro impiego non è ben codificato e non costituiscono in alcun modo un'alternativa affidabile agli accorgimenti suggeriti sopra. La premedicazione con gli antistaminici di prima generazione inoltre potrebbe mascherare i sintomi di esordio di una FDEIA<sup>82</sup>. In teoria in pazienti selezionati sensibilizzati all'LTP e affetti da poliallergia a vegetali, in cui la dieta di eliminazione può risultare di difficile gestione, l'immunoterapia orale (OIT), volta ad una riduzione della soglia di reazione, potrebbe risultare benefica, tuttavia alcuni report evidenziano la comparsa di FDEIA durante o dopo OIT<sup>77</sup> e a tutt'oggi nessuno ne ha dimostrato la efficacia.

## Diagnosi differenziale

Di solito la diagnosi di FDEIA è piuttosto facile da sospettare, se conosciuta. Al contrario non è facile diagnosticarla con certezza sia perché, come detto sopra, è necessario che coincidano diverse situazioni (assunzione di un alimento e insorgenza di anafilassi in più occasioni durante l'esercizio) o che risulti positivo un TPO, sia perché in una percentuale non piccola di casi, pur in presenza di una storia clinica convincente, il TPO risulta invece negativo. In questi casi è certamente necessario rivalutare la diagnosi, cercare la presenza di altri cofattori possibilmente responsabili o di altri allergeni insoliti (ad esempio sono stati descritti dei casi in cui l'anafilassi si sviluppava durante l'esercizio eseguito dopo aver assunto degli alimenti, pancake, contaminati da acari, e in questi casi inizialmente fu sospettato il grano)<sup>84,85</sup>, ma anche prendere in considerazione altre diagnosi nelle quali si possa verificare un quadro clinico di tipo anafilattico durante l'esercizio fisico.

La prima cosa da riconsiderare è che il quadro clinico riferito sia veramente attribuibile ad un'anafilassi. Nella FDEIA, come più in generale nell'anafilassi, la diagnosi si pone più spesso sulla base della anamnesi, in quanto assai raramente si assiste al manifestarsi dell'evento, se non durante il TPO. Si può porre diagnosi di anafilassi se vengono riferiti sintomi suggestivi di una reazione allergica a carico di diversi organi o apparati, quindi di una reazione generalizzata. Tuttavia un quadro clinico simil anafilattico può verificarsi anche nel corso di altre

patologie, quali il feocromocitoma, la sindrome da carcinoide, ecc. (Tab. II). E necessario inoltre escludere altre condizioni che possono determinare una improvvisa compromissione cardiovascolare o respiratoria, associata talora a manifestazioni cutanee o gastrointestinali (Tab. III), anche se, per alcune di esse, non è frequente che si verifichino in coincidenza con l'esercizio.

Avendo confermato che si trattava di anafilassi ma non potendo attribuirlo ad uno specifico alimento ci si può orientare verso una forma di anafilassi da esercizio non alimento specifica o non alimento dipendente. È stata descritta ad esempio la insorgenza di prurito, orticaria generalizzata, rino-congiuntivite e asma in un adulto mentre giocava a pallone in un campo di erba. Alla visita veniva riscontrata anche una ampia abrasione su una tibia. Il paziente presentava una importante sensibilizzazione allergica per i pollini delle graminacee e riferiva che in precedenza aveva manifestato altri episodi di orticaria da contatto con le graminacee. Gli autori sospettarono, che in questa occasione il contatto con le graminacee attraverso la cute danneggiata avesse potuto indurre la anafilassi. Il contatto con le graminacee e la abrasione in questo caso e non l'esercizio e ciò che aveva assunto prima erano responsabili della anafilassi<sup>86</sup>. In un altro studio l'anafilassi insorgeva in soggetti atopici per la sola inalazione di allergeni respiratori, cui erano sensibilizzati<sup>87</sup>.

La orticaria colinergica (OC) è un'altra patologia che va presa in considerazione<sup>88</sup>. Si manifesta di solito con elementi pomfoidi di piccole dimensioni che insorgono come conseguenza dell'aumento della temperatura corporea, ma in alcune persone la reazione può generalizzarsi e assumere il quadro clinico di una anafilassi. La OC viene evocata di solito da stimoli che elevano la temperatura corporea, quali bagni caldi, forti emozioni o anche la assunzione di un pasto piccante. Ma nella orticaria colinergica a volte anche l'esercizio strenuo può elevare la temperatura corporea al punto da indurre la reazione e se effettuato durante i mesi estivi, quando già la temperatura è elevata, è sufficiente anche solo una passeggiata. Nella OC la anafilassi di solito insorge dopo pochi minuti (12'-25') dall'inizio dell'esercizio<sup>89</sup>. La diagnosi di sospetto si pone chiedendo se episodi minori di orticaria si sono mai presentati in precedenza dopo aver fatto bagni o docce con acqua calda e si può riprodurre il quadro clinico provocando un aumento della temperatura corporea, ad esempio in una sauna o con un bagno caldo. Anche il solo esercizio può indurre anafilassi in alcuni soggetti. Nell'anafilassi da esercizio (EIA) i pomfi di solito sono di grandi dimensioni, ma più di rado possono essere puntiformi. Nella EIA solo l'esercizio causa il quadro clinico ma non il passivo aumento della temperatura corporea. Infine quando l'anafilassi è avvenuta in un ambiente freddo è necessario considerare l'anafilassi da freddo. È una condizione rara, che può verificarsi in soggetti che soffrono di orticaria da freddo. In questi soggetti l'esposizione al freddo, della cute o di tutto il corpo provoca la reazione<sup>90</sup>. Una anamnesi approfondita è in grado di solito di far emergere le differenze, elencate nella Tabella IV.

Anche la mastocitosi deve essere esclusa, ricercando le caratteristiche manifestazioni cutanee, quando presenti, ed ef-

**TABELLA II.** Patologie in grado di manifestarsi con un quadro clinico di tipo anafilattico.

	Sintomi	Fattori scatenanti	Peculiarità	Diagnosi
Feocromocitoma	Ipertensione, ipotensione (10%), tachicardia Dolore toracico, palpitazioni, sudorazione, cefalea, Dolore addominale, nausea, vomito	Esercizio fisico Trauma addominale	Attacchi parossistici (minuti - poche ore) Flushing/pallore	Raccolta urine 24h (norepinefrina, epinefrina, dopamina, ac.vanilmandelico) TC o RMN addome e surrene
Sindrome carcinoide (ad es tumore gastrico)	Flushing transitori, tachicardia, wheezing Diarrea acquosa, valvulopatia dx Ipotensione	Cibo (cioccolata) Alcol (birra) Farmaci (dopamina, adrenalina) Attivazione sistema adrenergico (dolore, paura, esercizio)	Flush diffuso pruriginoso rosso-marrone Attacchi parossistici (minuti-ore) Evoluzione cronica in teleangectasie, cianosi	Raccolta urine 24 h (acido 5-idrossi-indolacetico)
Carcinoma midollare della tiroide	Flushing, raucedine, mal di gola, tosse, difficoltà di deglutizione e respiratorie, diarrea	-	Possibile nodulo o gonfiore in regione tiroidea	Aumento calcitonina, ecografia tiroidea
Sindrome da Attivazione Mastocitaria	Dipendono dalla attivazione dei mastociti che avviene in più di un organo e/o apparato	Allergeni, virus, batteri, citochine, tossine	Sintomi ricorrenti; diminuiscono in intensità e frequenza con utilizzo di terapia con antistaminici (anti H1 ed anti H2, cortisonici)	Aumento dei markers di attivazione mastocitaria, in particolare triptasi in almeno due degli episodi
Tumore pancreatico secernente VIP	Diarrea acquosa, flushing, dolore addominale, vomito	-	-	Aumento VIP Ecografia o TAC o RMN addome e pancreas

**TABELLA III.** Manifestazioni cliniche e possibili eziologie.

Manifestazione clinica	Possibile eziologia
Ipotensione/shock/ compromissione coscienza	Sindrome vaso vagale, crisi epilettica, aritmie cardiache, ecc.
Distress respiratorio	Asma bronchiale, inalazione corpo estraneo, embolia polmonare, ecc.
Manifestazioni cutanee	angioedema ereditario, mastocitosi sistemica, intossicazione da sgombroidi, ecc.
Malattie non organiche	Attacco di panico, sindrome da iperventilazione, disfunzione delle corde vocali, ecc.

fettuando eventualmente il dosaggio della triptasi serica. Nel corso della mastocitosi si possono manifestare episodi di anafilassi, sia spontanei che indotti <sup>91</sup>.

Infine un'altra cosa da considerare è che il tutto (assunzione di un alimento, anafilassi e associazione con l'esercizio) possa essere la conseguenza di una associazione casuale di eventi, e non che le tre situazioni siano unite da un nesso causale. In uno studio italiano sulla anafilassi da alimenti, che ha arruolato 163 bambini, il 12% degli episodi si verificava entro 4 ore dall'esercizio, ma solo nel 2% dei casi venne attribuito all'esercizio <sup>92</sup>.

## Conclusioni per la pratica clinica

Riteniamo di poter concludere con delle indicazioni generali estremamente pratiche, aggiungendo che ogni caso andrà valutato nella sua individualità:

- 1) Anamnesi accurata (alimento/i ingerito/i nelle 4-6 ore precedenti la reazione; quantità; modalità di preparazione; tempo intercorso tra ingestione ed esercizio fisico; tipo ed intensità dell'esercizio e ambiente in cui è stato effettuato, intervallo di tempo tra esercizio e comparsa dei sintomi, tipo di sintomi presentati, persone che hanno assistito

**TABELLA IV.** Principali diagnosi differenziale della FDEIA ( perché è possibile una associazione casuale con l'esercizio o con l'alimento).

	Ipotensione	Asma	Sintomi cutanei	Sintomi gastrointestinali	Rapporto con alimento	Rapporto con esercizio	Allergia verso l'alimento	Rapporto con il clima
Anafilassi da esercizio cibo dipendente	Sì	Sì	10-15 mm	Sì	Sì	Sì	Sì	Talora con il freddo
Anafilassi da esercizio	Sì	Sì	10-15 mm	Talora	No	Sì	No	
Orticaria colinergica	Rara	Rara	1-3 mm	Rara	No	Sì	No	Con il caldo
Orticaria da freddo	Rara	Rara	10-15 mm	Rara	No	Talora	No	Con il freddo
Asma da esercizio	No	Sì	No	No	No	Sì	Talora	Talora
Mastocitosi sistemica	Sì	Sì	Rara	Talora	No	Raro	No	

- all'evento, terapia effettuata con tempi e modi di effettuazione, evoluzione della forma clinica, presenza di eventuali altri cofattori e la loro quantità (FANS, alcol), assunzione dello stesso o degli stessi alimenti in altre occasioni ed eventuale rapporto con l'esercizio fisico. Numero di episodi analoghi eventualmente verificatisi in precedenza. Domande volte a escludere eventuali diagnosi differenziali.
- 2) Attento esame fisico.
  - 3) Effettuazione dei test cutanei con gli alimenti ingeriti, eventualmente comprensivi di Prick by Prick. Ricerca IgE specifiche nei confronti degli alimenti con eventuali test molecolari (quando indicati).
  - 4) Valutazione della necessità di effettuazione del Test di Provocazione, tenendo in conto l'impegno richiesto al paziente, ai suoi genitori e al personale sanitario, oltre che il rischio insito nella procedura e quello che la procedura risulti falsamente negativa. Per cui noi riteniamo superflua l'effettuazione del Test di Provocazione:
    - a) se l'anamnesi mette in evidenza un collegamento incontrovertibile con l'alimento (ad es. ingestione di un alimento singolo seguita dallo sforzo);
    - b) i test confermano la presenza di IgE specifiche per l'alimento sospetto;
    - c) l'episodio si è ripetuto più volte;
    - d) se dopo l'ultimo episodio l'alimento è stato assunto altre volte in assenza di esercizio e se,
    - e) sempre dopo l'ultimo episodio, ha praticato attività sportiva senza nessuna reazione in assenza di assunzione dell'alimento sospetto;
  - 5) Qualora i criteri di cui sopra non siano soddisfatti, allora sarebbe proponibile il Test di Provocazione.
  - 6) Qualora il Test di Provocazione con il solo esercizio fisico risultasse negativo, andrebbe ripetuto con l'aggiunta dell'aspirina come cofattore aggiuntivo.
  - 7) Il paziente va incoraggiato a continuare a praticare attività fisica, una volta esclusa l'anafilassi da esercizio, ma va concordata una dettagliata strategia al fine di evitare ulteriori episodi di anafilassi e va stabilito un piano di intervento in caso di reazione con la raccomandazione di interrompere l'esercizio immediatamente al primo comparire di manifestazioni cliniche.
  - 8) Nel caso si giunga alla diagnosi di FDEIA con o senza il Test di Provocazione, e si sia riusciti ad individuare uno o più alimenti responsabili, si raccomanderà al paziente di evitare l'esercizio fisico 2 ore prima e 4 ore dopo l'assunzione dello o degli stessi. In alternativa, in specie nei bambini piccoli, dove lo sforzo non è programmabile, potrebbe essere necessario il completo evitamento dell'alimento.
  - 9) Un consiglio utile potrebbe essere quello di praticare attività fisica al mattino, prima di aver mangiato.
  - 10) Nel caso non si sia riusciti ad individuare uno o più alimenti responsabili, si raccomanderà di evitare lo sforzo 2 ore prima o 4 ore dopo l'assunzione degli alimenti in anamnesi o di evitarli completamente in previsione dell'esercizio. Se la diagnosi è quella di nsFDEIA, è necessario che il paziente eviti l'esercizio fisico per 4 ore dopo e per 2 ore prima l'assunzione di qualsiasi alimento.
  - 11) È necessario accertarsi che il paziente sia effettivamente in grado di rispettare queste limitazioni, altrimenti sarà necessaria la completa eliminazione degli alimenti sospetti. Una buona alternativa può essere quella di preparare una lista con gli alimenti sicuri per il paziente.



- 12) È necessario che il bambino eviti di assumere i suddetti alimenti in concomitanza all'esercizio, ma facendo anche attenzione se assume FANS o nel corso di episodi infettivi.
- 13) Al momento non esistono trattamenti farmacologici preventivi sicuramente efficaci alternativi alle misure sopra elencate.
- 14) Istruire il paziente e i familiari alla corretta identificazione dei sintomi precoci di anafilassi ed alla corretta gestione dell'episodio e prescrizione di Adrenalina autoiniettabile

## Bibliografia

- 1 Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, et al. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:536-42.
- 2 Simons FE, Arduzzo LRF, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal* 2014;7:9.
- 3 Ansley L, Bonini M, Delgado L, et al. Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement. *Allergy* 2015;70:1212-21.
- 4 Minty B. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Can Fam Physician* 2017;63:42-3.
- 5 Manabe T, Oku N, Aihara Y. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in Japanese elementary school children. *Pediatr Int* 2018;60:329-33.
- 6 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.
- 7 Du Toit GD. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:455-63.
- 8 Longley S, Panush RS. Familial exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy* 1987;58:257-59.
- 9 Grant JA, Farnam J, Lord RA, et al. Familial exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy* 1985;54:35-8.
- 10 Maulitz R, Pratt D, Schocket A. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:433-4.
- 11 Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, et al. Wheat-dependent exercise induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2016;46:10-20.
- 12 Schwartz LB, Delgado L, Craig T, 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.
- 13 Thong BY, Cheng YK, Leong KP, et al. Immediate food hypersensitivity among adults attending a clinical immunology/allergy centre in Singapore. *Singapore Med J* 2007;48:236-40.
- 14 Quirce S, Boyano-Martinez T, Diaz-Perales A. Clinical presentation, allergens and management of wheat allergy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:563-72.
- 15 Romano A, Scala E, Rumi G, et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1643-53.
- 16 Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, et al. Exercise lowers threshold and increases severity, but wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis can be elicited at rest. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6:514-20.
- 17 Asaumi T, Ebisawa M. How to manage food dependent exercise induced anaphylaxis (FDEIA). *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18:243-7.
- 18 Greve M. Food dependent exercise induced anaphylaxis triggered by inhaled antigen. *Am J Emerg Med* 2019;37:796.e1-796.e2.
- 19 Sanchez-Borges M, Suarez-Chacon R, Capriles-Hulett A, et al. Anaphylaxis from ingestion of mites: pancake anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:31-5.
- 20 Bartra J, Araujo G, Muñoz- Cano R. Interaction between foods and nonsteroid anti-inflammatory drugs and exercise in the induction of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18:310-16.
- 21 Worm M, Francuzik W, Renaudin J-M, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: an analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy* 2018;10:1-9.
- 22 Farrell A, Judge C, Redenbaugh V, et al. Food-dependent exercise-induced reactions: lessons from a 15-year retrospective study. *Ir J Med Sci* 2019;188:815-9.
- 23 de Silva NR, Dasanayake WM, Karunatileke C, et al. Food dependant exercise induced anaphylaxis a retrospective study from 2 allergy clinics in Colombo, Sri Lanka. *All Asth Clin Immun* 2015;11:22.
- 24 Feldweg AM, Kelso JM, TePas E. Exercise-induced anaphylaxis: clinical manifestations, epidemiology, pathogenesis and diagnosis. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2017. Available at: <http://www.uptodate.com>
- 25 Giannetti MP. Exercise-induced anaphylaxis: literature review and recent updates. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18:72.
- 26 Matsuo H, Morimoto K, Akaki 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.
- 27 Pals K, Chang R, Ryan A, et al. Effect of running intensity on intestinal permeability. *J Appl Physiol* 1997;82:571-6.
- 28 Heavey D, Ernst P, Stevens R, et al. Generation of leukotriene C4, Leukotriene B4, and prostaglandin D2 by immunologically activated rat intestinal mucosa mast cells. *J Immunol* 1988;140:1953-7.
- 29 Robson-Ansley P, Toit GD. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:312-7.
- 30 Katsunuma T, Iikura Y, Akasawa A, et al. Wheat dependent exercise-induced anaphylaxis: inhibition by sodium bicarbonate. *Ann Allergy* 1992;68:184-8.
- 31 Barg W, Wolanczyk-Medra A, Obojski A, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: possible impact of increased basophil histamine releasability in hyperosmolar conditions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:312-5.
- 32 Wolanczyk-Medra A, Barg W, Gogolewski G, et al. Influence of hyperosmotic conditions on basophil CD203c upregulation in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Ann Agric Environ Med* 2009;16:301-4.
- 33 Foong R-X, Giovannini M, du Toit G. Food dependent exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:224-8.
- 34 Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy* 2014;69:1582-7.
- 35 Wölbling F, Fischer J, Köberle M, et al. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013;68:1085-92.
- 36 Hompes S, Köhli A, Nemat K, et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents - data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:568-74.
- 37 Moneret-Vautrin DA, Latache C. Drugs as risk factors of food anaphylaxis in adults: a case-control study. *Bull Acad Natl Med* 2009;193:351-62.

- <sup>38</sup> Cardona V, Luengo O, Garriga T, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012;67:1316-8.
- <sup>39</sup> Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, et al. Wheat-dependent cofactor-augmented anaphylaxis: a prospective study of exercise, aspirin, and alcohol efficacy as cofactors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:114-21.
- <sup>40</sup> Fujii H, Kambe N, Fujisawa A, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. *Br J Dermatol* 2002;146:466-72.
- <sup>41</sup> Asero R. Hypersensitivity to lipid transfer protein is frequently associated with chronic urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:19-21.
- <sup>42</sup> Wallace JL. How do NSAIDs cause ulcer disease? *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14:147-59.
- <sup>43</sup> Lichtenberger LM, Zhou Y, Dial EJ, et al. NSAID injury to the gastrointestinal tract: evidence that NSAIDs interact with phospholipids to weaken the hydrophobic surface barrier and induce the formation of unstable pores in membranes. *J Pharm Pharmacol* 2006;58:1421-8.
- <sup>44</sup> Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol* 2013;19:1861-76.
- <sup>45</sup> Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009;44:23-9.
- <sup>46</sup> Matsukura S, Aihara M, Sugawara M, et al. Two cases of wheat-dependent anaphylaxis induced by aspirin administration but not by exercise. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:233-7.
- <sup>47</sup> 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.
- <sup>48</sup> Bartra J, Pascal M, Vilella R, et al. In vitro evidence of the synergistic effect of Non Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) into IgE mediated food allergy response in basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:AB 185.
- <sup>49</sup> 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.
- <sup>50</sup> Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The effect of gastric digestion on food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:214-9.
- <sup>51</sup> Toogood JH. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1-5.
- <sup>52</sup> Nassiri M, Babina M, Dölle S, Edenharter G, et al. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: Evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:491-9.
- <sup>53</sup> Ramkumar V, Stiles GL, Beaven MA, et al. The A3 adenosine receptor is the unique adenosine receptor which facilitates release of allergic mediators in mast cells. *J Biol Chem* 1993;268:16887-90.
- <sup>54</sup> Nagy LE, Diamond I, Casso DJ, et al. Ethanol increases extracellular adenosine by inhibiting adenosine uptake via the nucleoside transporter. *J Biol Chem* 1990;265:1946-51.
- <sup>55</sup> Alonso M, Gomez-Rial J, Gude F, et al. Influence of experimental alcohol administration on serum immunoglobulin levels: contrasting effects on IgE and other immunoglobulin classes. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25:645-55.
- <sup>56</sup> Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy: inefficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261-9.
- <sup>57</sup> Simons FE. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:625-36.
- <sup>58</sup> Volz T, Kaesler S, Biedermann T. Innate immune sensing 2.0 - from linear activation pathways to fine tuned and regulated innate immune networks. *Exp Dermatol* 2012;21:61-9.
- <sup>59</sup> Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol* 2011;30:16-34.
- <sup>60</sup> Li M, Sayama K, Tohyama M, et al. A case of cold-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2002;147:368-70.
- <sup>61</sup> Shimizu T, Furumoto H, Kinoshita E, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis occurring only in winter. *Dermatology* 2000;200:279.
- <sup>62</sup> Brockow K, Kneissl D, Valentini L, et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:35-45.
- <sup>63</sup> Calvani M, Giorgio V, Greco M, et al. Food-dependent exercise-induced urticaria/angioedema caused by lipid transfer protein in two children. *Isr Med Ass J* 2015;17:451-2.
- <sup>64</sup> Asaumi T, Yanagida N, Sato S, et al. Provocation tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:44-9.
- <sup>65</sup> Oyefara BI, Bahna SL. Delayed food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28:64-6.
- <sup>66</sup> Perkins NK, Keith PK. Food and exercise-induced anaphylaxis: importance of history in diagnosis. *Ann Allergy* 2002;89:15-23.
- <sup>67</sup> Noma T, Yoshizawa I, Ogawa N, et al. Fatal buckwheat dependent exercise-induced anaphylaxis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2001;19:283-6.
- <sup>68</sup> Povesi Dascola C, Caffarelli C. Exercise-induced anaphylaxis: a clinical view. *Ital J Ped* 2012;38:43.
- <sup>69</sup> Feldweg AM. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: diagnosis and management in the outpatient setting. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:283-8.
- <sup>70</sup> Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, et al. Wheat allergy in children: a comprehensive update. *Medicina (Kaunas)* 2019;55:400.
- <sup>71</sup> Wilson JM, Platts-Mills TAE. Meat allergy and allergens. *Mol Immunol* 2018;100:107-12.
- <sup>72</sup> Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
- <sup>73</sup> Fiocchi A, Mirri GP, Santini I, et al. Exercise induced anaphylaxis after food contaminant ingestion in double blinded, placebo-controlled, food-exercise challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1977;100:424-5.
- <sup>74</sup> Pravettoni V, Incorvia C. Diagnosis of exercise-induced anaphylaxis: current insights. *J Asthma Allergy* 2016;9:191-8.
- <sup>75</sup> Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J* 2018;52:1-18.
- <sup>76</sup> Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:45-51.
- <sup>77</sup> Benito-Garcia F, Ansotegui IJ, Morais-Almeida M. Diagnosis and prevention of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:849-56.
- <sup>78</sup> Joseph J, Velasco A, Hage FG, et al. Guidelines in review: comparison of ESC and ACC/AHA guidelines for the diagnosis and management of patients with stable coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2018;25:509-15.
- <sup>79</sup> Massin MM. The role of exercise testing in pediatric cardiology. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:319-27.
- <sup>80</sup> Kim CW, Figueroa A, Park CH, et al. Combined effects of food and exercise on anaphylaxis. *Nutr Res Pract* 2013;7:347-51.

- <sup>81</sup> Christensen MJ, Eller E, Kjaer HF, et al. Exercise-induced anaphylaxis: causes, consequences, and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:265-73.
- <sup>82</sup> Feldweg AM. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. Diagnosis and management in the outpatient setting. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:283-8.
- <sup>83</sup> Foong RX, Giovannini M. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:224-8.
- <sup>84</sup> Sanchez-Borges M, Iraola V, Fernandez-Caldas E, et al. Dust mite ingestion associated, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:714-6.
- <sup>85</sup> Adachi YS, Itazawa T, Okabe Y, et al. A case of mite-ingestion-associated exercise induced anaphylaxis mimicking wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:181-3.
- <sup>86</sup> Miesen WM, de Monchy JG, Dubois AE. Anaphylaxis on skin exposure to grass. *Allergy* 2001;56:799.
- <sup>87</sup> Broom BC, Fitzharris P. Life-threatening inhalant allergy: typical anaphylaxis induced by inhalational allergen challenge in patients with idiopathic recurrent anaphylaxis. *Clin Allergy* 1983;13:169-79.
- <sup>88</sup> Vadas P, Sinilaite A, Chaim M. Cholinergic urticaria with anaphylaxis: an underrecognized clinical entity. *J Allergy Clin Immunol Practice* 2016;4:284-91.
- <sup>89</sup> Montgomery SL. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Curr Sports Med Rep* 2015;14:61-3.
- <sup>90</sup> Romita P, Mascia P, Calogiuri G, et al. Cold-induced anaphylaxis: the case of a 9-year-old child and review of the literature. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2017;17:96-9.
- <sup>91</sup> Brockow K, Jofer C, Behrendt H, et al. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226-32.
- <sup>92</sup> Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:813-9.