Síndrome de anafilaxia inducida por ejercicio

A. J. PÉREZ PIMIENTO, B. FERNÁNDEZ PARRA, M. SANTAOLALLA MONTOYA,
S. DE PAZ ARRANZ, A.R. DOMÍNGUEZ LÁZARO

Servicio de Alergia. Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro. Madrid

EXERCISE-INDUCED ANAPHYLAXIS SYNDROME

RESUMEN

En las dos últimas décadas se ha observado una incidencia creciente de una forma peculiar de anafilaxia que sólo se produce al realizar ejercicio físico. Dentro del síndrome de anafilaxia inducida por ejercicio se incluyen dos formas clínicas bien diferenciadas: urticaria colinérgica sistémica y anafilaxia inducida por ejercicio propiamente dicha, que se puede presentar en su forma clásica o en su forma variante, más infrecuente y con manifestaciones similares a la urticaria colinérgica. La anafilaxia postprandial inducida por ejercicio o dependiente de alimentos constituye un subtipo frecuentemente identificado en estos últimos casos. Puede deberse a una alergia alimentaria subclínica que se manifiesta con el esfuerzo, aunque en muchas ocasiones no es posible encontrar un alérgeno responsable. El diagnóstico se establece por la historia clínica y la realización de pruebas específicas con alérgenos alimentarios. Puede ser necesario recurrir a una prueba de esfuerzo con y sin ingesta previa. El tratamiento es preventivo y se basa en evitar la comida o el alimento responsable de la alergia en las horas previas a la realización del ejercicio. Cuando no depende de alimentos se recurre a farmacoterapia profiláctica con antihistamínicos, cromonas o bicarbonato sódico. El paciente debe ser instruido sobre el uso de adrenalina en caso de nuevas reacciones.

PALABRAS CLAVE: Anafilaxia inducida por ejercicio. Anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos. Hipersensibilidad alimentaria.

Pérez Pimiento A.J, Fernández Parra B, Santaolalla Montoya M, de Paz Arranz S, Domínguez Lázaro A.R. Síndrome de anafilaxia inducida por ejercicio. An Med Interna (Madrid) 2001; 18: 269-273.

ABSTRACT

In the last two decades a growing incidence of a peculiar form of anaphylaxis that only occurs while carrying out physical exercise has been observed. Within the exercise-induced anaphylaxis syndrome two well differentiated clinical forms are included: systemic cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis in the strict sense which can be shown by a classic form or a variant form, more uncommon and with manifestations similar to cholinergic urticaria. Postprandial or food-dependent exercise-induced anaphylaxis is a frequently identified subtype of these last cases. It can be due to an asymptomatic food allergy manifested through physical effort, although in many occasions it is not possible to find a responsible allergen. The diagnosis is settled on the clinical history and specific tests with food allergens. It can be necessary to perform an exercise challenge test with and without previous ingestion. The treatment is preventive and it is based on avoiding the food or the food allergen some hours before the exercise. When it does not depend on foods it is used a prophylactic pharmacotherapy with antihistamines, cromones or sodium bicarbonate. The patient should be well educated on the use of epinephrine in the event of new reactions.

KEY WORDS: Exercise-induced anaphylaxis. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Food hypersensitivity.

INTRODUCCIÓN

El incremento gradual de las prácticas deportivas en la sociedad actual, junto con la alta prevalencia de la patología alérgica en los sectores de la población con mayor actividad física, ha supuesto la aparición de síndromes de trasfondo alérgico, en ocasiones subclínicos, que sólo se manifiestan con el ejercicio (1,2) (Tabla I). Entre estos cuadros clínicos destaca por su potencial gravedad la anafilaxia inducida por ejercicio (AIE), que constituye una forma peculiar de anafilaxia conocida desde hace tan sólo dos décadas pero que se observa cada vez con mayor frecuencia.

La anafilaxia inducida por ejercicio (AIE) fue descrita por primera vez por Maulitz en 1979 (3) en un corredor de fondo que sufría reacciones anafilácticas recurrentes de intensidad variable al practicar ejercicio tras la ingestión de marisco.

Poco después, Sheffer y Austen (4) establecerían sus características definitorias, considerándola como una forma de alergia física severa que puede ser provocada por cualquier tipo

TABLA I

TRASTORNOS ALÉRGICOS QUE PUEDEN SER INDUCIDOS POR EL EJERCICIO. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Rinitis	Rinorrea, congestión nasal y estornudos
Asma	Disnea, tos y opresión torácica, con o sin sibilancias
Urticaria	Habones puntiformes, prurito
Anafilaxia	Habones generalmente grandes y coalescentes, angioedema, afectación gastrointestinal, broncoespasmo, hipotensión y colapso vascular

Trabajo aceptado: 9 de Junio de 2000

Correspondencia: Antonio Pérez Pimiento. C/ Capitán Haya, 15-4º D. 28020 Madrid.

de ejercicio y distinta a otros procesos análogos como la urticaria colinérgica (5). En contraposición, Kaplan y cols. (6) la definirían como una forma inusual de manifestación de la urticaria colinérgica. Posteriormente, Kidd (7) y Novey (8) muestran la asociación de episodios similares con la ingestión previa de alimentos, estableciendo la posibilidad de una hipersensibilidad alimentaria subyacente en algunos casos.

DEFINICIÓN Y FORMAS CLÍNICAS

La anafilaxia constituye la forma más severa de presentación de una reacción de hipersensibilidad inmediata de tipo I, dependiente de IgE. Para asumir el diagnóstico clínico de anafilaxia se requiere la presencia de urticaria y/o angioedema con la afectación de otro órgano que comprometa la vida del paciente (9). La anafilaxia inducida por ejercicio se caracteriza por la aparición, entre 2 y 30 minutos después de comenzar el ejercicio, de enrojecimiento cutáneo con sensación de calor, prurito y lesiones urticariales generalizadas que frecuentemente preceden a la aparición de angioedema y/o colapso cardiovascular (10).

El síndrome de anafilaxia inducida por ejercicio comprende dos tipos de reacciones con diferentes características clínicas (2,10-12) (Tabla II): urticaria colinérgica y anafilaxia inducida por ejercicio, que a su vez puede adoptar dos formas: clásica y variante. La urticaria colinérgica se manifiesta por la aparición de lesiones cutáneas puntiformes, de 2 a 4 mm de diámetro, que pueden acompañarse de manifestaciones respiratorias (disnea y sibilancias) y más raramente con angioedema o hipotensión (urticaria colinérgica sistémica) (13,14). Aparte del ejercicio, la urticaria colinérgica puede manifestarse por otros factores físicos como el calentamiento corporal pasivo por baños o duchas calientes y por factores emocionales (15).

La anafilaxia inducida por ejercicio propiamente dicha tiene como único factor físico desencadenante al ejercicio. En su forma clásica se caracteriza por la presencia de habones de 1 a 2,5 cm de diámetro, progresión a angioedema y colapso cardiovascular; la forma variante, menos común, se manifiesta por lesiones puntiformes similares a la urticaria colinérgica y progresión a shock. Un alto porcentaje de este grupo de pacientes tiene una historia personal de atopia. En muchos casos el cuadro se relaciona con la ingestión previa de ciertos alimentos a los que el paciente es alérgico en grado subclínico, pero que durante la actividad física se amplifica hasta alcanzar un grado suficiente para producir síntomas. En otros casos, aunque la anafilaxia se manifieste siempre con la asociación comida-ejercicio, no es posible

identificar un alérgeno alimentario concreto. Para definir estas dos situaciones se ha acuñado el término “anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos” (7), que pueden ser “específicos” o “inespecíficos”, según se conozca o no el alérgeno alimentario responsable de la reacción. También se ha denominado “anafilaxia postprandial inducida por ejercicio” (8). En el 36-44 % de estos casos, según las series, no se consigue identificar un alimento específico (16,17). Por último, existe cierto número de reacciones en las que el ejercicio es suficiente para desencadenar el episodio, sin que existan otros factores asociados conocidos.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y la prevalencia de la anafilaxia inducida por ejercicio no están aún plenamente establecidas, ya que se trata de una patología relativamente nueva y poco conocida. Afecta mayoritariamente a pacientes jóvenes, en general desde la adolescencia hasta alrededor de los 40 años (5,17,18). La distribución por sexos es similar. Son frecuentes los antecedentes personales y familiares de atopia, especialmente en los pacientes más jóvenes (16,17), y se han comunicado casos de incidencia familiar (19,20). Con frecuencia se describe su aparición en atletas bien entrenados (3,21). Cualquier tipo de ejercicio ha sido implicado, desde actividades deportivas intensas hasta otras más moderadas, si bien se asocia más frecuentemente con ejercicios aeróbicos como el jogging y la marcha rápida (18).

ETIOPATOGENIA

Se ha comprobado que durante los episodios se produce una elevación de los niveles de histamina plasmática (2,22) y de otros mediadores procedentes de los mastocitos como la triptasa sérica (23). Sheffer y cols. (22), empleando técnicas de microscopía electrónica, han detectado una serie de anomalías en los gránulos de los mastocitos cutáneos de estos pacientes tras realizar ejercicio que sugieren un estímulo físico directo de la degranulación. El mecanismo por el que se desarrolla este estímulo para la liberación de histamina aún se desconoce. Por otro lado, la histaminemia elevada no es un denominador común, ya que se han comunicado casos en los que ésta permanece normal (16,24). En base a que en ocasiones la reacción no se previene con antihistamínicos y puede demorarse varias horas tras el estímulo se ha barajado la implicación de otros mediadores aparte de la histamina, como los leucotrienos (25). También se ha detectado la liberación de proteínas derivadas del eosinófilo, como la proteína catiónica y la neurotoxina, aunque parecen tener una escasa significación clínica (26).

Como ya se ha comentado, en un amplio grupo de pacientes es necesaria la concurrencia de la alimentación y el ejercicio para que se desencadene la reacción. En general no transcurren más de 2 horas entre ambos. Lo más frecuente es que primero se produzca la ingestión del alimento y luego el ejercicio, aunque hay descritos casos a la inversa (7,8).

La AIE relacionada con un alimento específico puede deberse a cualquier alérgeno alimentario (Tabla III). Los alimentos más frecuentemente implicados son de origen vegetal, y entre éstos destacan los cereales (fundamentalmente el trigo) (16,17,21,27-38), las frutas frescas (16,17,39,40) y los frutos secos (33,34,41,42). Se han descrito casos relacionados con distintos tipos de verduras y especias (7,17,21,34,43-45) y champiñones (46). Entre los alimentos de origen animal predominan los

TABLA II

SÍNDROME DE ANAFILAXIA INDUCIDA POR EJERCICIO

Formas clínicas

- Urticaria colinérgica con afectación sistémica
- Anafilaxia inducida por ejercicio, propiamente dicha
 - Forma clásica
 - Forma variante

Formas etiopatogénicas

- AIE dependiente de alimentos (postprandial)
 - Específicos
 - Inespecíficos
- AIE no dependiente de alimentos

TABLA III

ANAFILAXIA POSTPRANDIAL INDUCIDA POR EJERCICIO. ALIMENTOS IMPLICADOS

Alimentos de origen vegetal

Cereales: trigo (16,17,21,27-37), arroz (37), maíz (38)
 Frutas frescas: melocotón (17,39), manzana (40), uva (16)
 Frutos secos: cacahuete (33,37), nuez (33), avellana (41,42)
 Verduras y especias: apio (7), lechuga (17), hinojo (17),
 ajo (17,44), tomate (17,21,37), patata (37), sésamo (45)
 Champiñones (46)

Alimentos de origen animal

Mariscos y moluscos: gambas o camarones (3, 16, 47, 48),
 sepia (51)
 Huevo (48, 49)
 Leche de vaca (50)

mariscos (3,16,47,48). Existen casos puntuales de reacciones consecutivas a la ingesta de huevo (48,49), leche de vaca (50) o moluscos cefalópodos (51). Es posible encontrar sensibilizaciones múltiples a distintos alimentos en el mismo paciente (37), lo que conlleva mayores dificultades de manejo. También la cantidad de alérgeno ingerido puede condicionar el grado de reacción (34). En algunos ataques se ha comunicado el consumo asociado de ciertos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (17), e incluso ha sido descrito un caso directamente inducido por la ingestión de naproxeno seguido de ejercicio (52).

El mecanismo por el que la actividad física condiciona la reacción al alérgeno no se conoce con exactitud, a pesar de que se han descrito varios factores predisponentes (Fig. 1). Se ha especulado que en estos pacientes el ejercicio induce una disminución del umbral del estímulo de los mastocitos para la liberación de los mediadores de la anafilaxia (3,16,22), que por otra parte puede estar anormalmente elevado y por ello el paciente tolera la exposición al alérgeno en reposo. Así, se ha sugerido que la acidosis inducida por el ejercicio puede favorecer la degranulación, hecho que se ve apoyado por estudios en los que la ingesta previa de bicarbonato impide el desarrollo de la AIE (30,53). También ha sido implicado el aumento fisiológico de los opioides durante el ejercicio, que actúan como estimulantes de la degranulación mastocitaria. Lin y cols. (54), al realizar una prueba intradérmica con codeína antes y después del ejercicio,

comprueban un resultado mayor tras el esfuerzo, lo que sugiere que existe un aumento de la sensibilidad de los mastocitos a agentes que estimulan su degranulación.

En el caso de la AIE relacionada con alimentos de forma inespecífica no se ha logrado identificar un agente alérgico. Al ser necesaria la coincidencia del ejercicio y la comida previa se barajan varias hipótesis que podrían concurrir para inducir la reacción. La hipótesis de la gastrina (55) se basa en la capacidad de ésta para inducir la liberación de histamina de los mastocitos, que a su vez tiene un importante papel en la secreción ácida mediada por gastrina. Sus niveles aumentan a los 30-60 min de la comida y sus efectos suelen sobrevenir al cabo de 1-2 horas. Por otra parte, se ha implicado un mecanismo de compensación vascular anormal entre el flujo sanguíneo esplácnico y muscular a consecuencia del proceso de digestión, incrementando una tendencia anómala a la hipotensión (8). Otra hipótesis propone la existencia de cierto grado de labilidad constitucional del sistema nervioso autónomo, que se amplifica cuando una comida precede al ejercicio, aumentando la actividad del sistema nervioso parasimpático a la vez que se reduce la respuesta del simpático. Fukutomi y cols. (48) encuentran que tras la prueba de comida-ejercicio se producía una significativa disminución de la TA sistólica, un aumento de la frecuencia cardíaca tras el test postural, una tendencia a la disminución de la FC tras el test de Aschner y un aumento de la TA sistólica durante el test del frío.

Respecto a la AIE no dependiente de alimentos se desconocen los posibles mecanismos responsables de la reacción, aunque se equipara a la urticaria colinérgica con la salvedad de que el ejercicio constituye el único estímulo físico. En ocasiones el cuadro clínico se manifiesta de distintas formas en el mismo paciente y no siempre ocurre cuando se realiza el mismo ejercicio ni con la misma latencia de comienzo (4). Tampoco se ha podido reproducir experimentalmente, incluso realizando el ejercicio en condiciones extremas con un vestido de plástico cerrado (5), lo que nos permite suponer que existen factores predisponentes no identificados. A este respecto cabe destacar un caso descrito por Katsunuma y cols. (56) en el que consiguen la remisión de los episodios tras la retirada de una amalgama dentaria con la que se le realizó una prueba cutánea que resultó positiva. Por otro lado, recientemente se ha conseguido identificar al *Helicobacter pylori* como supuesto alérgeno en un caso de urticaria y anafilaxia por ejercicio (57).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes ha sufrido más de un episodio. De hecho, el ejercicio físico representa uno de los principales factores etiológicos de la anafilaxia recurrente (58,59), y por tanto debe tenerse siempre en cuenta como posible desencadenante de las reacciones recidivantes, incluso aunque se identifiquen otras posibles causas (27). El número de ataques tiende a reducirse o estabilizarse a lo largo del tiempo (18).

El cuadro típico completo de la AIE comienza característicamente a los pocos minutos de iniciar el ejercicio con sensación de acaloramiento y eritema difuso, seguido de prurito cutáneo generalizado. Casi inmediatamente surge una erupción urticarial con habones grandes y confluentes aunque, como ya hemos dicho, pueden ser de pequeño tamaño. Puede acompañarse de angioedema facial, palpebral, labial, lingual o incluso laríngeo, en cuyo caso produce un importante compromiso respiratorio por obstrucción de las vías aéreas altas. Si el ejercicio es intenso o mantenido suele evolucionar a un cuadro severo con afecta-

Fig. 1. Esquema etiopatogénico de la anafilaxia inducida por ejercicio (véase explicación en el texto).

ción gastrointestinal (vómitos, diarreas y dolor abdominal), respiratoria (broncoespasmo agudo) o cardiovascular (hipotensión y taquiarritmias), culminando en un estado de shock.

La mayoría de las veces, sin embargo, ocurre de forma larvada porque se interrumpe el estímulo del ejercicio o de otros factores concomitantes. Habitualmente se manifiestan sólo los síntomas cutáneos iniciales y aparece como una urticaria aguda o un episodio de angioedema aislado. También puede manifestarse inicialmente como un síncope (60,61). Se ha descrito un caso de fibrilación ventricular en un paciente con coronarias normales a consecuencia de un espasmo coronario (62). También se ha comunicado un cuadro de hepatopatía aguda tras la reacción anafiláctica en un paciente que había ingerido alcohol (63).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la historia clínica. La anamnesis debe ir orientada a identificar en primer lugar los signos y síntomas de la reacción y las condiciones en las que ésta se produce, particularmente si se asocia a la ingestión de alimentos o fármacos o si coexisten otros factores físicos.

En el caso de la anafilaxia postprandial se realizarán las oportunas pruebas complementarias necesarias para descartar una sensibilización alimentaria. Dado que las pruebas cutáneas con alimentos tienen una baja especificidad, generalmente se recurre al uso conjunto del prick test y la determinación de IgE específica en suero frente a los alimentos implicados (RAST, radioalergosorbent test). Muchas veces, la anamnesis no sugiere ningún alimento causal y su identificación puede ser como buscar una aguja en un pajar. Esto hace necesario establecer pruebas de screening con una batería de alimentos que incluya varios tipos de cereales, frutos secos y especias (17,33), ya que además éstos se consumen habitualmente de forma encubierta en diversos preparados alimentarios, como las salsas y algunos postres. Es recomendable incluir pruebas con gliadina, ya que ésta se ha identificado como alérgeno de los cereales (35,36).

Aunque la anamnesis sirva de orientación para el diagnóstico de urticaria colinérgica al identificarse otros estímulos físicos, puede resultar de utilidad realizar pruebas específicas para descartarla (64,65), como la prueba intradérmica con metacolina o el baño en agua caliente. En todo caso, es más útil reproducir el estímulo con una prueba de esfuerzo.

El test de provocación con ejercicio puede ser decisivo en determinadas circunstancias (17,37). Se debe realizar en primer lugar sin la ingestión de ningún tipo de alimento en las 4 horas previas, para comprobar la tolerancia al ejercicio per se. Si el resultado es negativo se puede hacer una prueba de esfuerzo postprandial a los 60-90 minutos de la ingesta de alimentos no implicados o que hayan resultado negativos en el estudio alérgológico. La prueba se realiza generalmente sobre una cinta ergométrica o bicicleta estática, a ritmo continuo durante 15-30 minutos y con monitorización de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Respecto a aquellos alérgenos alimentarios con los que se obtiene un

resultado positivo en las pruebas cutáneas y/o el RAST, no se recomienda la prueba de esfuerzo tras su ingestión.

El diagnóstico diferencial se plantea con otros procesos que se manifiestan con el ejercicio como el asma de esfuerzo. También deben tenerse en cuenta otros posibles trastornos recurrentes (59): síncope vasovagal, síndrome carcinoide, mastocitosis sistémica, angioedema hereditario por déficit de C1-inhibidor, crisis de hipoglucemias, crisis comiciales, embolismos pulmonares de repetición, síndrome del restaurante chino, estridor provocado y trastornos somatomorfos. También deben descartarse otras causas de anafilaxia recidivante, como las reacciones a fármacos, picaduras de himenópteros, quiste hidatídico, alergia al látex, etc.

ACTITUD TERAPÉUTICA

En los casos en que se consigue detectar una sensibilización alimentaria a un alérgeno específico es suficiente con eliminarlo de la dieta si se va a realizar alguna actividad física en las horas siguientes a la comida. Se requiere una particular precaución con determinados preparados industriales en los que se pueden emplear componentes alérgicos. Estudios recientes han demostrado que la gliadina del trigo y proteínas relacionadas de otros cereales son importantes alérgenos, por lo que recomendando una dieta libre de gluten a los pacientes sensibilizados al trigo se pueden evitar los síntomas (35, 36).

El manejo de los casos sin sensibilización alimentaria demostrada requiere una actitud preventiva más exhaustiva, especialmente si se realizan actividades deportivas con regularidad (66). Como norma general, es recomendable evitar el ejercicio en las 4 a 6 horas inmediatamente posteriores a las comidas en quienes presenten episodios postprandiales. Puede resultar útil la modificación del programa de ejercicios, tanto en frecuencia como en intensidad y duración. La identificación precoz de los síntomas prodrómicos es extremadamente importante, ya que al interrumpir el ejercicio nada más notar las primeras manifestaciones se puede evitar la progresión de la anafilaxia. Se debe instruir al paciente sobre la dosificación de adrenalina autoinyectable para administrársela en caso necesario, recomendándole llevar consigo una jeringa precargada siempre que realice actividades físicas programadas e ir acompañado de alguien con capacidad para asistirlo en caso de anafilaxia.

En general, el uso profiláctico de antihistamínicos no se ha mostrado efectivo para prevenir el episodio de anafilaxia (6). Sin embargo, en pacientes seleccionados pueden ayudar a reducir la frecuencia e intensidad de los ataques (7,66) o prevenir los síntomas (32). El cromoglicato sódico ha conseguido en ocasiones mitigar los síntomas de los episodios (31,67), aunque tampoco ha resultado ser un tratamiento preventivo eficaz. Algunos autores han conseguido inhibir los episodios de anafilaxia con la administración previa de bicarbonato sódico (30,53). En los casos en que no se logra evitar las reacciones la única alternativa válida es la limitación de la actividad física.

Bibliografía

1. Kobayashi RH, Mellion MB. Exercise-induced asthma, anaphylaxis and urticaria. *Prim Care* 1991; 18: 809-831.
2. Silvers WS. Exercise-induced allergies: the role of histamine release. *Ann Allergy* 1992; 68: 58-63.
3. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 433-434.
4. Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 106-111.
5. Sheffer AL, Soter NA, McFadden ER, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis: a distinct form of physical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 311-316.
6. Kaplan AP, Natbony S, Tawil AP, Fruchter L. Exercise-induced anaphy-

Bibliografía

- laxis as a manifestation of cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 319.
7. Kidd JM, Cohen SH, Sosman AJ, Fink JN. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 407-411.
8. Novey HS, Fairshirer RD, Salness K, Simon RA, Curd JG. Postprandial exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 498-504.
9. Greenberger PA. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clinics North Am* 1992; 12: 571-583.
10. Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. II. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 699-703.
11. Casale TB, Keahey TM, Kaliner M. Exercise-induced anaphylactic syndromes. Insights into diagnostic and pathophysiologic features. *JAMA* 1986; 255: 2049-2053.
12. Nichols AW. Exercise-induced anaphylaxis and urticaria. *Clin Sports Med* 1992; 11: 303-312.
13. Kounis NG, MacMahon RG. Cholinergic urticaria with systemic manifestations. *Ann Allergy* 1975; 35: 243-245.
14. Lawrence CM, Jorizzo JL, Kobza-Black A, et al. Cholinergic urticaria with associated angioedema. *Br J Dermatol* 1981; 105: 543-550.
15. Hirschman JV, Lawlar F, English JGC, et al. Cholinergic urticaria. *Arch Dermatol* 1987; 123: 462-467.
16. Dohi M, Suko M, Sugiyama H, et al. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a study on 11 Japanese cases. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 34-40.
17. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, et al. Diagnostic work-up for food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 1995; 50: 817-824.
18. Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 123-127.
19. Grant JA, Farnam J, Lord RA, et al. Familial exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy* 1985; 54: 35-38.
20. Longley S, Panush RS. Familial exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy* 1987; 58: 257-259.
21. Tilles S, Schocket A, Milgrom H. Exercise-induced anaphylaxis related to specific foods. *J Pediatr* 1995; 127: 587-589.
22. Sheffer AL, Tong AKF, Murphy GF, Lewis RA, McFadden ER Jr, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis: a serious form of physical allergy associated with mast-cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 479-484.
23. Schwartz HJ. Elevated serum tryptase in exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 917-919.
24. Lewis J, Lieberman P, Treadwell G, Erffmeyer J. Exercise-induced urticaria, angioedema, and anaphylactoid episodes. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 432-437.
25. Denzlinger C, Haberl C, Wilmanns W. Cysteinil leukotriene production in anaphylactic reactions. *Int Arch Allergy Clin Immunol* 1995; 108: 158-164.
26. Romano A, Fanale-Belasio E, Di Fonso M, et al. Eosinophil-derived proteins in postprandial (food-dependent) exercise-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 505-511.
27. Okazaki M, Kitani H, Mifune T, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Intern Med* 1992; 31: 1052-1055.
28. Kushimoto H, Aoki T. Masked type I wheat allergy. Relation to exercise-induced anaphylaxis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 355-360.
29. Armentia A, Martín-Santos JM, Blanco M, Carretero L, Puyo M, Barber D. Exercise-induced anaphylaxis reaction to grain flours. *Ann Allergy* 1990; 65: 149-151.
30. Katsunuma T, Iikura Y, Akasawa A, Iwasaki A, Hashimoto K, Akimoto K. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: inhibition by sodium bicarbonate. *Ann Allergy* 1992; 68: 184-188.
31. Juji F, Suko M. Effectiveness of disodium cromoglycate in food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a case report. *Ann Allergy* 1994; 72: 452-454.
32. Fujimoto S, Kurihara N, Hirata K, Kamimori T, Tanaka S, Takeda T. Successful prophylaxis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis with terfenadine. *Intern Med* 1995; 34: 654-656.
33. Guinnee MT, Eloit C, Raffard M, Brunet-Moret MJ, Rassemont R, Laurent J. Exercise-induced anaphylaxis: useful screening of food sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 491-496.
34. Hanakawa Y, Tohyama M, Shirakata Y, Murakami S, Hashimoto K. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a case related to the amount of food allergen ingested. *Br J Dermatol* 1998; 138: 898-900.
35. Varjonen E, Vainio E, Kalimo K. Life-threatening, recurrent anaphylaxis caused by allergy to gliadin and exercise. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 162-166.
36. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, et al. A novel wheat gliadin as cause of exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 912-917.
37. Caffarelli C, Cataldi R, Giordano S, Cavagni G. Anaphylaxis induced by exercise and related to multiple food intake. *Allergy Asthma Proc* 1997; 18: 245-248.
38. Pauls JD, Cross D. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis to corn. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 853-854.
39. Buchbinder EM, Block KJ, Moss J, Guiney TE. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *JAMA* 1983; 250: 2973-2974.
40. Añbarro B, Domínguez C, Díaz JM, et al. Apple-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 1994; 49: 481-482.
41. Hernández J, Negro JM, Sellés JG, et al. Urticaria y/o angioedema por ejercicio, dependiente de la ingestión de alimentos. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1992; 7: 9-17.
42. Martín Muñoz F, López Cazaña JM, Villas F, Contreras JF, Díaz JM, Ojeda JA. Exercise-induced anaphylactic reaction to hazelnut. *Allergy* 1994; 49: 314-316.
43. Silverstein SR, Frommer DA, Dobozi B, Rosen P. Celery-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Emerg Med* 1986; 4: 195-199.
44. Stäger J, Wüthrich B, Johansson SGO. Spice allergy in celery-sensitive patients. *Allergy* 1991; 46: 475-478.
45. Kagi MK, Wüthrich B. Falafel burger anaphylaxis due to sesame seed allergy. *Ann Allergy* 1993; 71: 127-129.
46. Okano M, Sakuma Y. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis due to matsutake mushrooms. *Br J Dermatol* 1997; 136: 805.
47. McNeil D, Strauss RH. Exercise-induced anaphylaxis related to food intake. *Ann Allergy* 1988; 61: 440-442.
48. Fukutomi O, Kondo N, Agata H, Shinoda S, Shinbara M, Orii T. Abnormal responses of the autonomic nervous system in food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy* 1992; 68: 438-445.
49. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Antonioti P, Falagiani P. Exercise-induced egg anaphylaxis. *Allergy* 1997; 52: 687-689.
50. Stäger J, Wüthrich B, Tipe I. Allergy to cow milk proteins in adults. A retrospective study of 34 adult milk and cheese allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 102: 399-407.
51. Caffarelli C, Perone F, Terzi V. Exercise-induced anaphylaxis related to cuttlefish intake. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 1025-1026.
52. Van Wijk RG, de Groot H, Bogaard JM. Drug-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 1995; 50: 992-994.
53. Azofra García J, Sastre Domínguez J, Olaguibel Rivera JM, Hernández de Rojas D, Estupinan Saltos M, Sastre Castillo A. Exercise-induced anaphylaxis: inhibition with sodium bicarbonate. *Allergy* 1986; 41: 471.
54. Lin RY, Barnard M. Skin test with food, codeine and histamine in exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy* 1993; 70: 475-478.
55. Tharp MD, Thirlby R, Sullivan TJ. Gastrin induces histamine release from human cutaneous mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 159-65.
56. Katsunuma T, Iikura Y, Nagakura T, Saitoh H, Akimoto K, Akasawa A, Kindaichi S. Exercise-induced anaphylaxis: improvement after removal of amalgam in dental caries. *Ann Allergy* 1990; 64: 472-475.
57. Zondlo J, Muthiah R, Knoll R, et al. *Helicobacter pylori*: a new cause of urticaria and exercise anaphylaxis. Identification of HP allergens (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 220.
58. Escudero Pastor AI. Identificación, diagnóstico, prevención y tratamiento de las causas más frecuentes de anafilaxia recurrente. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1996; 11: 64-81.
59. De Paz Arranz S, Pérez Pimiento AJ, Santaolalla Montoya M, Trampal González A, Fernández Parra B, Rodríguez Mosquera M. Anafilaxia recurrente: enfoque diagnóstico y manejo terapéutico. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 521-525.
60. Cirillo A, Corsini G, Salerno M, Gnasso P, Natale A, Tritto C. Systemic anaphylaxis induced by physical exertion: a case report. *Allergol Immunopathol Madr* 1986; 14: 419-421.
61. John M. Exercise induced anaphylaxis: one more cause for syncope. *W V Med J* 1994; 90: 518.
62. Attenhofer C, Speich R, Salomon F, Burkhard R, Amann FW. Ventricular fibrillation in a patient with exercise-induced anaphylaxis, normal coronary arteries, and a positive ergonovine test. *Chest* 1994; 105: 620-622.
63. Okano A, Hajiro K, Takakuwa H, Nishio A. Acute liver injury that followed food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Intern Med* 1999; 38: 650-654.
64. Commens CA, Greaves MW. Tests to establish the diagnosis in cholinergic urticaria. *Br J Dermatol* 1978; 98: 47-51.
65. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997; 52: 504-513.
66. Briner WW Jr. Physical allergies and exercise. Clinical implications for those engaged in sports activities. *Sports Med* 1993; 15: 365-373.
67. Hatty S, Mufti GJ, Hamblin TJ. Exercise-induced urticaria and angioedema with relief from cromoglycate insufflation. *Postgrad Med J* 1983; 59: 586-587.