

XXX CONGRESSO NAZIONALE

**SIAAIC**

Società Italiana di Allergologia,  
Asma ed Immunologia Clinica



**FIRENZE** 6/9 APRILE 2017 | [WWW.SIAAIC2017.ORG](http://WWW.SIAAIC2017.ORG)



Università di Cagliari  
1606

# Anafilassi da alimenti Exercise-Induced (Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis)

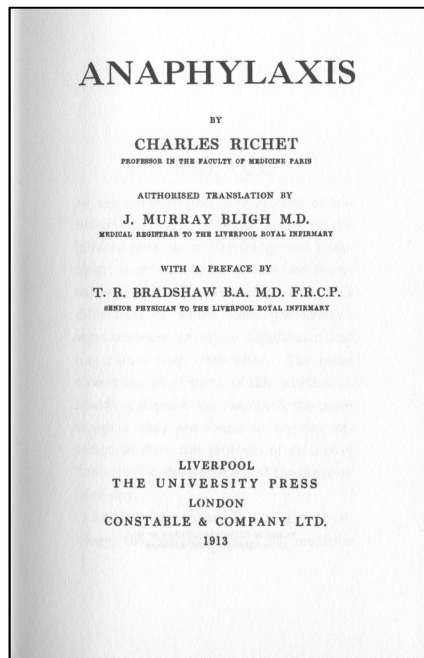
Stefano Del Giacco

Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica

Università degli Studi di Cagliari

[stedg@medicina.unica.it](mailto:stedg@medicina.unica.it)

# Charles Richet & Jules Portier, Monaco (1902) *Richet: Premio Nobel, 1913*



# Exercise-Induced Anaphylaxis (EIAn, 1980)

Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL: “Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish”

*J Allergy Clin Immunol* 1979; 63(6)

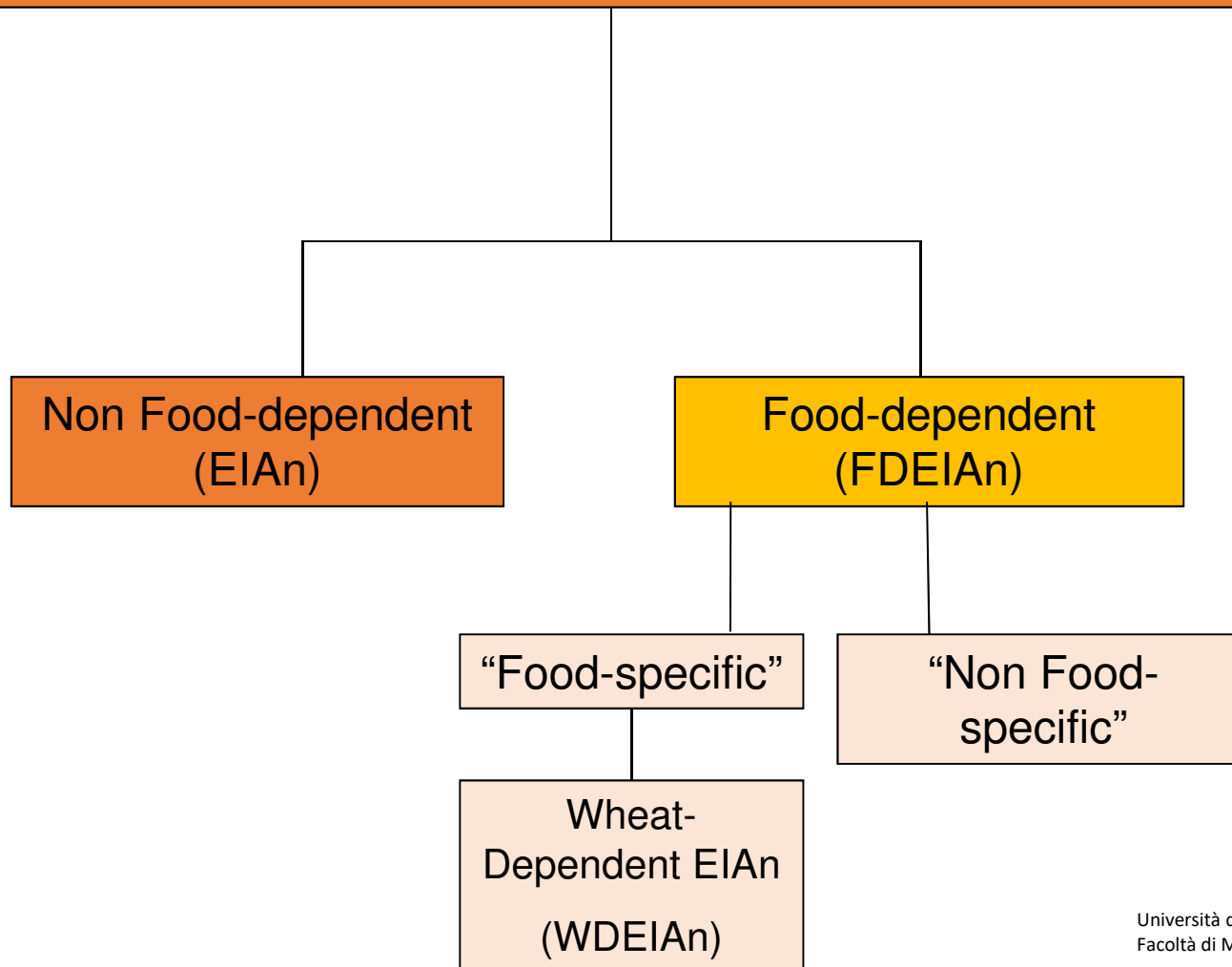


Sheffer AL, Austen KF: “Exercise-induced anaphylaxis”

*J Allergy Clin Immunol* 1980; 66(2): 106-11



# Exercise-Induced Anaphylaxis (EIA<sub>n</sub>)



# Exercise-Induced Anaphylaxis (EIAn)

- Rara, non prevedibile
  - Giovani (4-30 anni)
  - Anafilassi, in generale: mortalità dell'1-2%
  - 5-15% associata all'esercizio
  - 33-50% FDEIAn
- Raramente fatale
  - Qualsiasi livello di esercizio
  - Solitamente dopo esercizio submassimale di breve durata
  - «Summation» Anaphylaxis

Del Giacco SR. Exercise-Induced Anaphylaxis: an update. *Breathe* 2012; 8: 299-306



# “Summation Anaphylaxis” (FDEIAn – Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis)

Del Giacco SR. Exercise-Induced Anaphylaxis: an update. *Breathe* 2012; 8: 299-306

- Ruolo di fattori ambientali e/o esterni?  
(temperatura, grado di umidità, farmaci, alcol)

Wade JP, Liang MH, Sheffer AL. Exercise-induced anaphylaxis: epidemiologic observations. *Prog Clin Biol Res* 1989; 297: 175–182.

- Ruolo dei FANS in maniera dose-dipendente

Nakamura K, Inomata N, Okawa T, et al. [Case of food-dependent exercise-induced anaphylaxis diagnosed by the provocation test with cuttlefish after the pretreatment with 1.5 g of aspirin]. *Alerugi* 2010; 59: 1634–1641.  
van Wijk RG, de Groot H, Bogaard JM. Drug-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 1995; 50: 992–994.

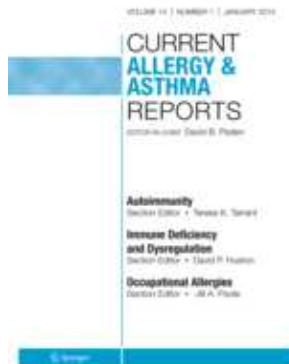
Robson-Ansley P, Du Toit G. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 312–317.

- Descritti casi legati alla quantità di cibo ingerito

Hanakawa Y, Tohyama M, Shirakata Y, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a case related to the amount of food allergen ingested. *Br J Dermatol* 1998; 138: 898–900.



# EIAn/FDEIAn Quali sintomi?



Castells et al., 2003

	%
Pruritus	92
Urticaria	86
Angioedema	72
Flushing	70
Shortness of breath	51
Dysphagia	34
Chest tightness	33
Syncope	32
Profuse sweating	32
Headache	28
Gastrointestinal symptoms (nausea, diarrhea, colicky pain)	28
Choking, throat constriction, hoarseness	25



# EIAn: Diagnosi differenziale

Swelling/angio-oedema	<ul style="list-style-type: none"><li>• Chronic urticaria and angioedema</li><li>• ACEI medication intake</li><li>• Complement deficiency/dysfunction</li></ul>
Cutaneous/flushing	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cholinergic urticaria</li><li>• EIU, physical urticaria secondary to pressure, vibration, sunlight, sweat</li><li>• Physiological flushing</li><li>• Scromboid fish poisoning</li><li>• Mastocytosis</li><li>• Rare: peptide secreting tumours (Carcinoid, VIPoma). Medullary carcinoma of thyroid, or phaeochromocytoma</li></ul>
Neurological	<ul style="list-style-type: none"><li>• Epileptic seizure</li><li>• Vasovagal episodes</li></ul>
Vascular	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cardiac abnormalities, <i>e.g.</i> arrhythmias</li><li>• Vasovagal episodes</li><li>• Systemic inflammatory syndromes</li></ul>
Upper airway symptoms	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vocal cord dysfunction</li><li>• Panic disorders</li></ul>
Lower airway symptoms	<ul style="list-style-type: none"><li>• Exercise-induced asthma</li></ul>

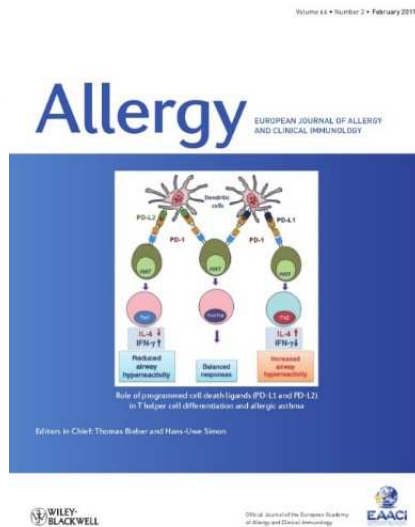




# Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement

L. Ansley<sup>1</sup>, M. Bonini<sup>2</sup>, L. Delgado<sup>3</sup>, S. Del Giacco<sup>4</sup>, G. Du Toit<sup>5</sup>, M. Khaitov<sup>6</sup>, M. Kurowski<sup>7</sup>, J. H. Hull<sup>8</sup>, A. Moreira<sup>3</sup> & P. J. Robson-Ansley<sup>1</sup>

Allergy, 2015; 70:1212-21



**Table 1** Evaluating the strength of evidence of studies proposing increased gastrointestinal permeability as a pathophysiological mechanism for EIA

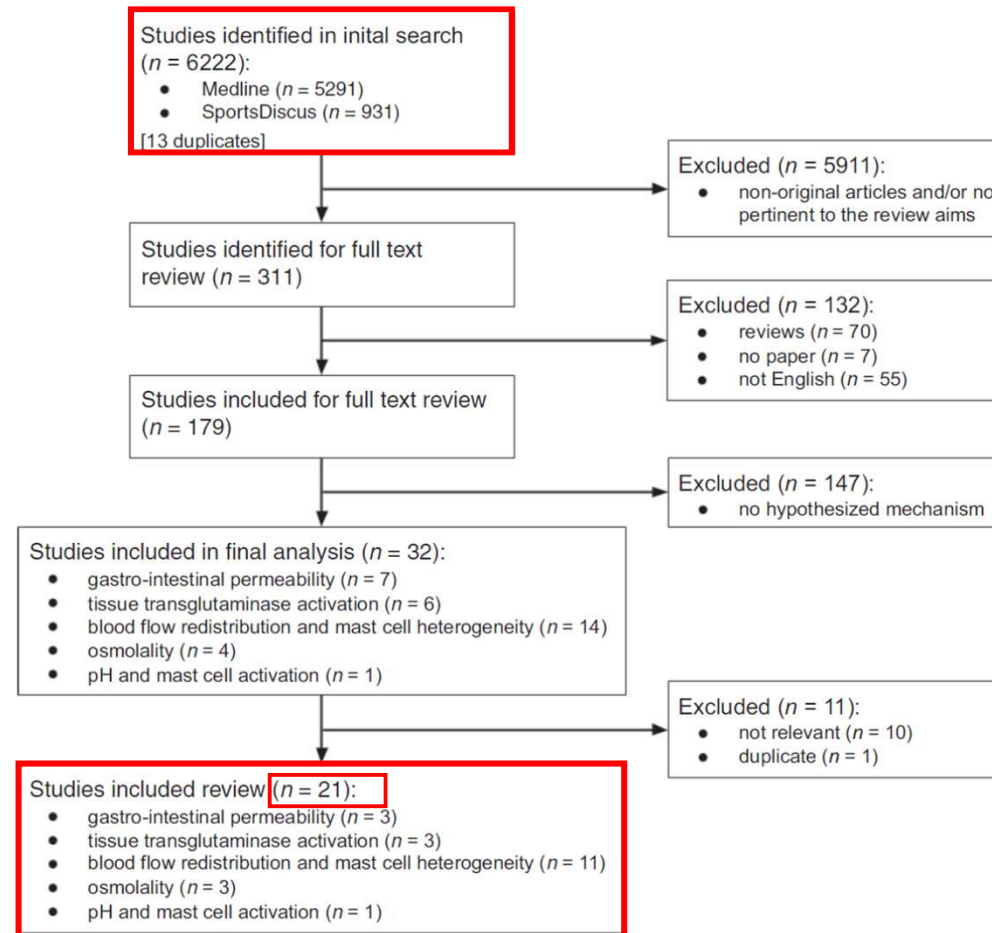
Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Overall quality
(58)	RCT	No serious limitations	No important inconsistencies	Animals	No serious imprecision	None	Low
(6)	Case-control	Incompatible with current exercise physiology	Timing and dosage of food ingestion, duration of exercise trial; aspirin elevated absorption in EIA and controls in the absence of exercise	Direct	Low subject numbers	Aspirin elevated absorption in EIA and controls in the absence of exercise	Very low
(59)	Nonexperimental (case reports)	No serious limitations	No important inconsistencies	Focus on skin prick testing in EIA, no evaluation of GI effects.	Low subject numbers	None	Very low

**Table 2** Evaluating the strength of evidence of studies proposing increased tissue transglutaminase activation as a pathophysiological mechanism for EIA

Studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Overall quality
(12)	Case-control	WDEIA not confirmed by challenge test	No important inconsistencies	Direct	Low subject numbers	Measuring cytokines (proinflammatory, immunomodulatory) and not only mRNA after stimulation with food allergens (exercise context) would add much	Low
(14)	Case-control	WDEIA not confirmed by challenge test	No important inconsistencies	Direct	Low subject numbers	None	Low
(13)	Case-control	WDEIA not confirmed by challenge test	No important inconsistencies	Direct	No serious imprecision	None	Low

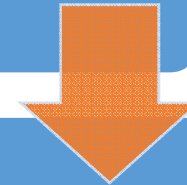


# 6222 lavori identificati 21 inclusi

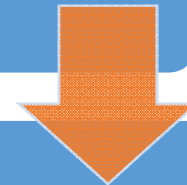


# Strategia

Identificazione delle ipotesi tramite  
revisione della letteratura



Validazione dell'ipotesi con ulteriore  
ricerca della letteratura specifica



Conclusioni



# 5

## Meccanismi fisiopatologici ipotizzati

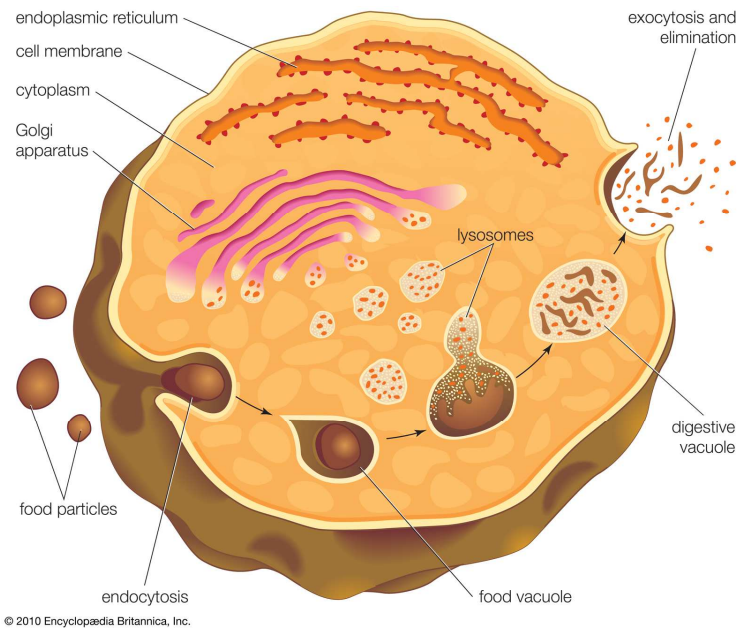
1. Aumentata permeabilità intestinale esercizio-indotta
2. Aumentata attività della transglutaminasi tissutale a livello della mucosa intestinale
3. Redistribuzione del flusso ematico esercizio-indotta e eterogeneità delle mastcellule
4. Rilascio di istamina da parte dei basofili in seguito all'aumento dell'osmolalità esercizio-indotta
5. Acidosi esercizio-indotta e degranulazione delle mastcellule

Ansley et al., Allergy, 2015; 70:1212-21

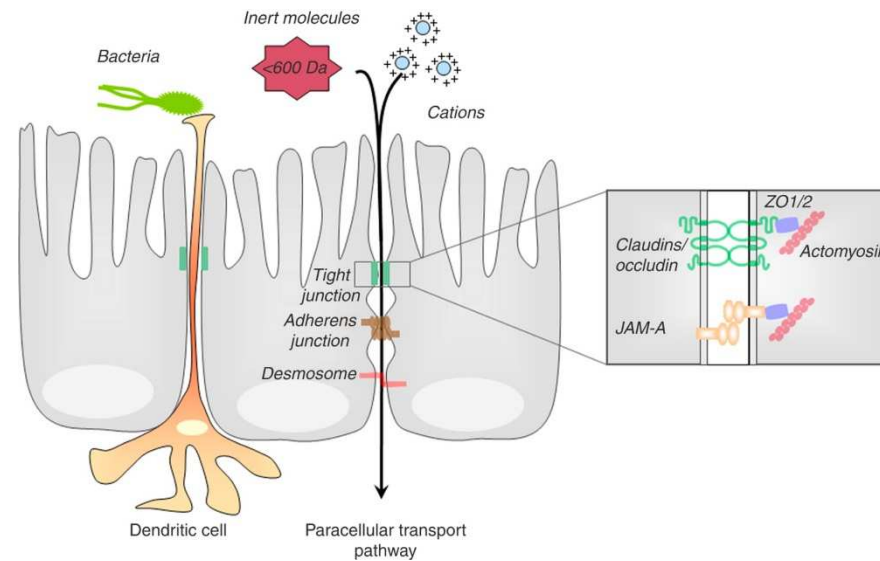


1

# Aumentata permeabilità intestinale esercizio-indotta



Transcellular transport

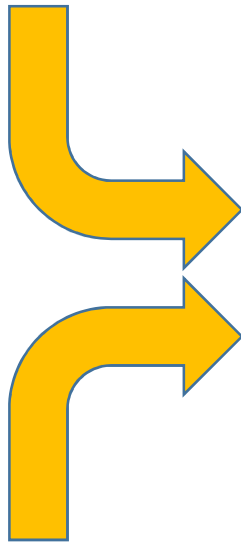


Paracellular transport

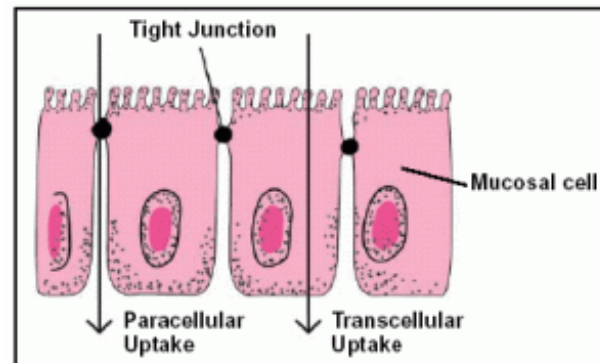


# Il cibo ha un maggiore accesso al sistema immune mucosale dell'intestino

Aumento della temperatura



FANS



Assunzione di alcol



Esercizio prolungato

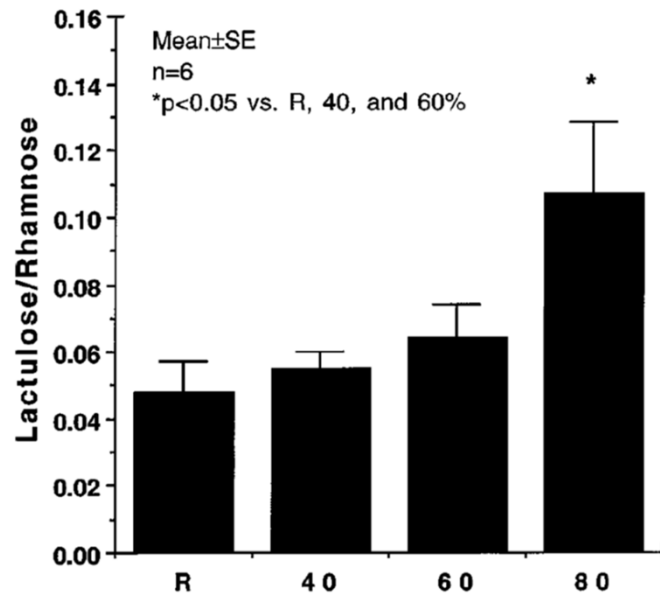
## L'esercizio può aumentare la permeabilità intestinale solo dopo esercizio di lunga durata o alta intensità

- I triathlon «Ironman» e le super maratone di 24 ore possono indurre alterazioni nell'integrità e permeabilità dell'intestino (Jeukendrup AE et al, Clin Sci 2000; 98: 47-55)
- L'esercizio di durata più breve non sembra alterare la permeabilità dell'intestino tenuto a bassa intensità
- La permeabilità intestinale è imm modificata dopo 60' al 40 e 60% della  $V_{O2max}$ , si modifica leggermente all'80% (Pals K et al, J Appl Physiol 1997; 82:571-6)

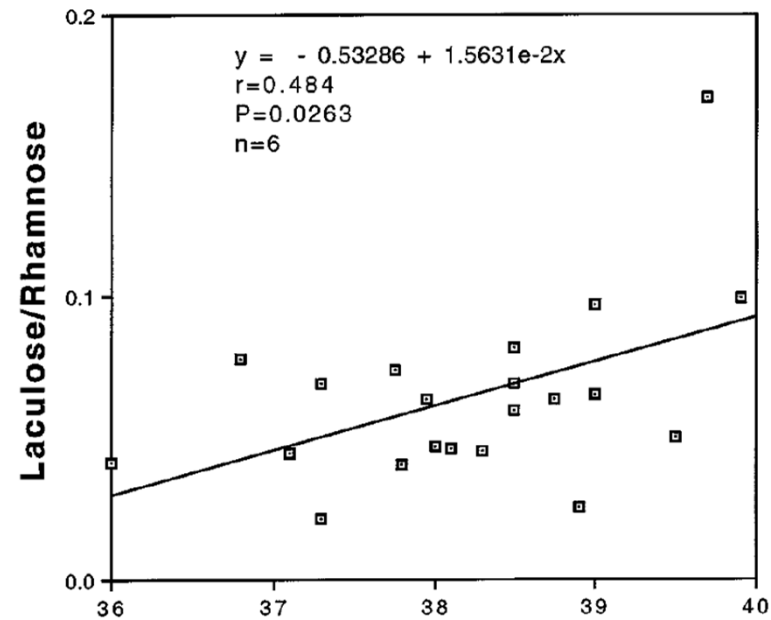


# Esercizio e modificazioni della permeabilità intestinale

(Pals K et al, J Appl Physiol 1997; 82:571-6)



% Peak Oxygen Uptake



Terminal rectal Temp °C





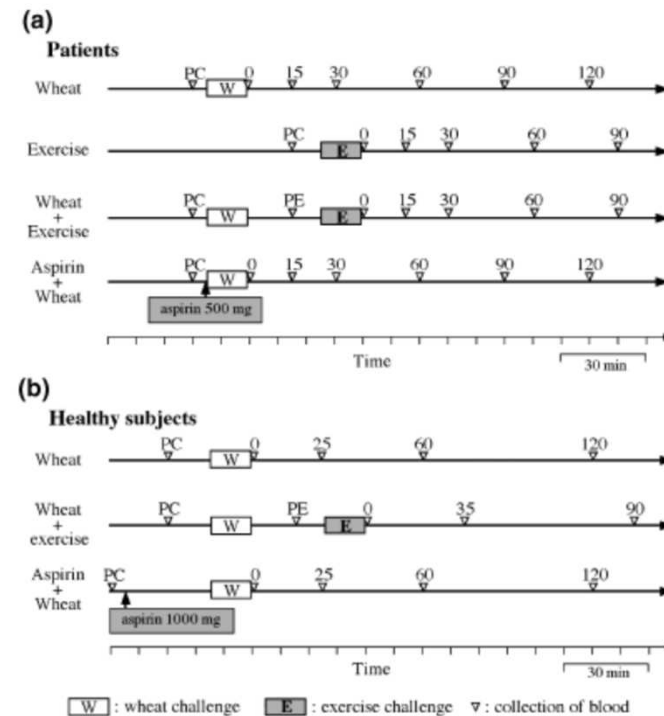
# Esercizio fisico e aspirina aumentano i livelli di gliadina sia nei pazienti con WDEIAn che nei controlli

- I livelli sierici di gliadina erano elevati dopo l'esercizio sia nei casi di WDEIAn che nei controlli
- L'Aspirin challenge con o senza esercizio aumenta la permeabilità della parete intestinale, sia nei casi di WDEIAn che nei controlli

## CONCLUSIONI:

**E' altamente improbabile che il carico di esercizio di per se possa alterare la permeabilità intestinale**

(Matsuo H et al, Clin Exp Allergy 2005; 35:461-6)



**Fig. 1.** Challenge protocols for (a) patients with wheat-dependent exercise induced anaphylaxis and (b) healthy subjects. PC, pre-challenge; PE, pre-exercise.



2

## Aumentata attività della Transglutaminasi tissutale (tTG) nella mucosa intestinale.

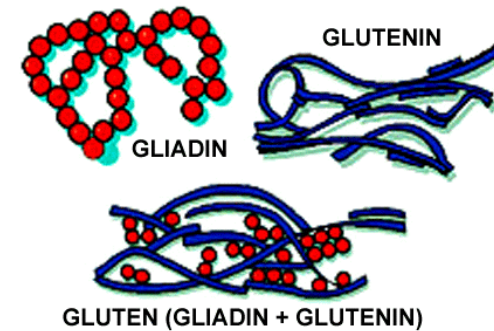
- Il grano è un comune allergene in causa nella FDEIAn
- Increased specific IgE against ethanol-soluble storage proteins like Omega-5 gliadin (Tri a 19), with cross-reactive allergens present in Rye (secalins) and Barley gamma-3 hordein)
- Exercise-induced increased activity of tTG may result in peptide aggregation and greater IgE cross-linking



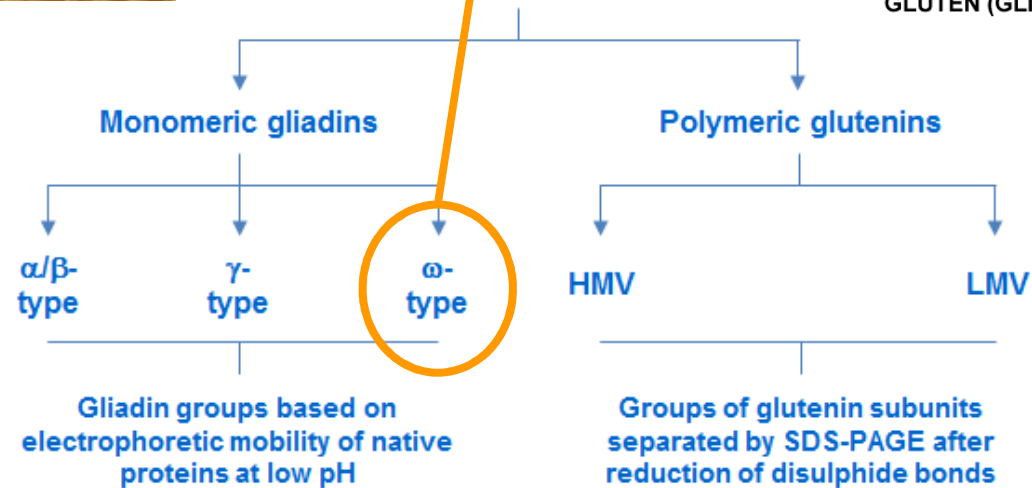
# WDEIAn (Wheat-Dependent EIA)



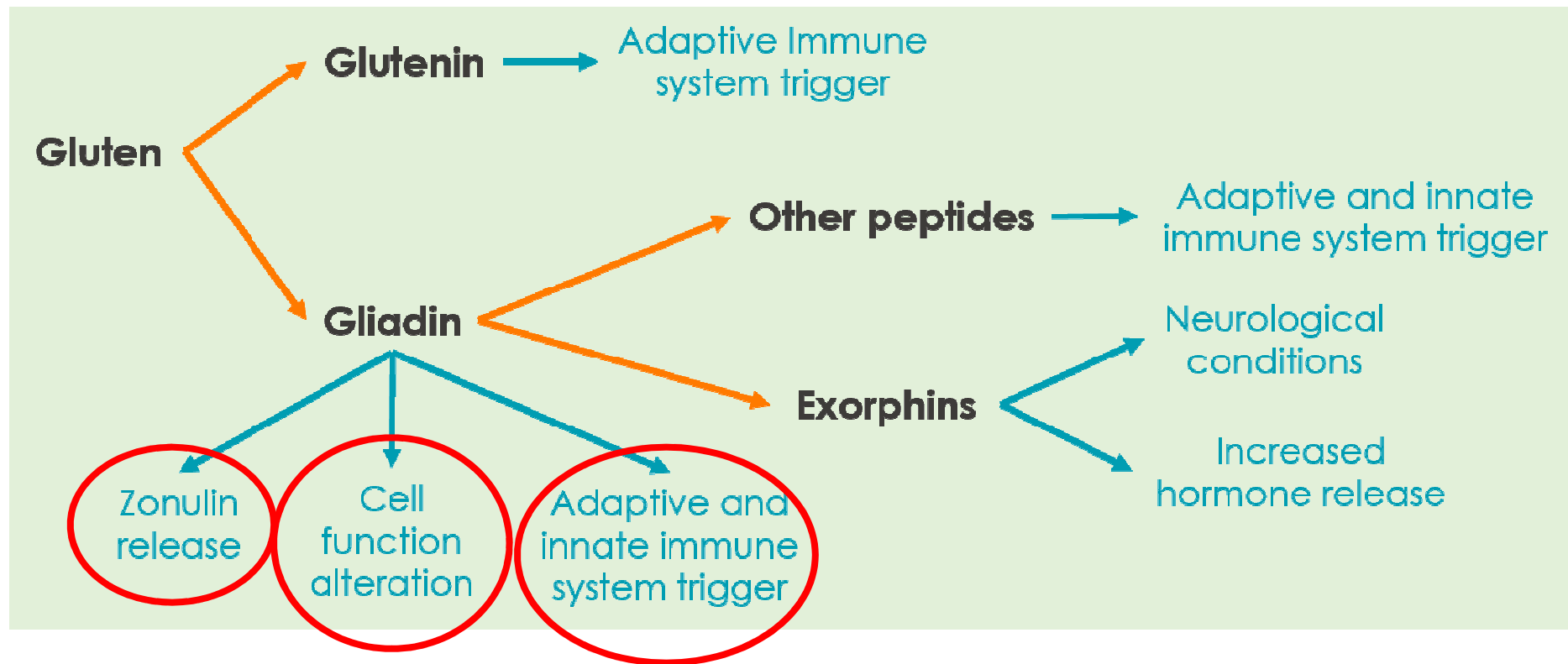
Omega-5 gliadin (Tri a 19)



## Gluten Proteins



# The Gluten journey



# Esercizio e tTG

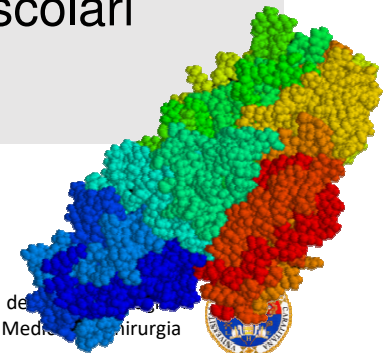
- La tTG è localizzata al di sotto dell'epitelio intestinale
- E' rilasciata dalle cellule dopo stimoli stress-like, come l'esercizio fisico
- Ruolo cruciale dei peptidi gliadina-derivati nell'attivazione delle T-cellule associata con la malattia celiaca

(Nurminskaya M and Belkin A, Rev Cell Mol Biol 2012; 294:1-97)

- Mediatori dell'infiammazione, come l'IL-6, aumentano l'espressione di tTG

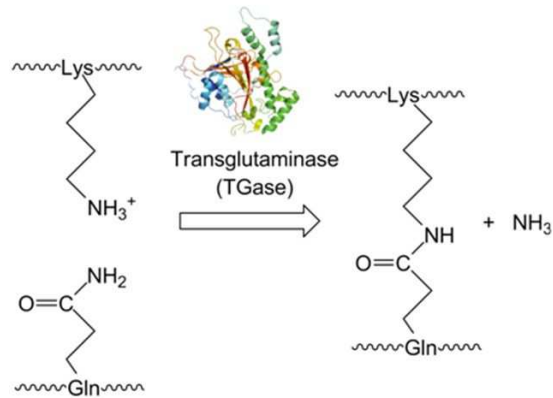
(Suto N et al, J Biol Chem 1993; 268:7469-73)

- Principale fonte di IL-6 in vivo sono i fibroblasti e le cellule endoteliali
- Durante l'esercizio fisico, l'IL-6 è prodotta dalle cellule muscolari scheletriche

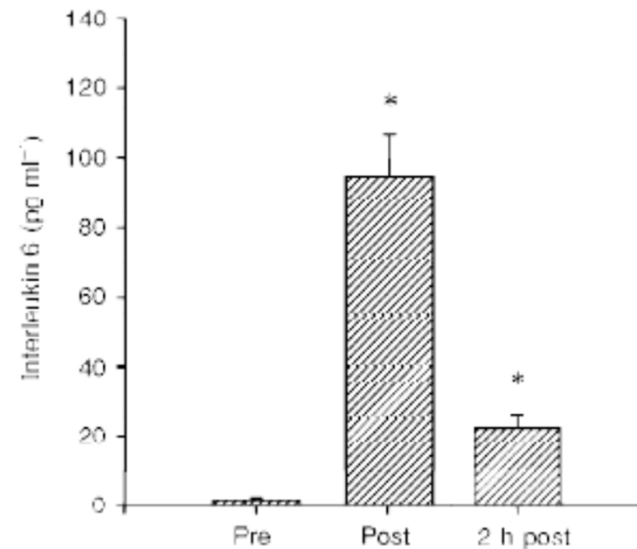


# Un ruolo per la IL-6?

Concentrazione di IL-6 prima e dopo una maratona



<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/nagamune/EEG.html>



(Ostrowski K, et al, J Physiol 1998; 508:949-953)

Livelli di IL-6 a riposo aumentati fino a 50-100 volte

# Esercizio+ingestione di grano

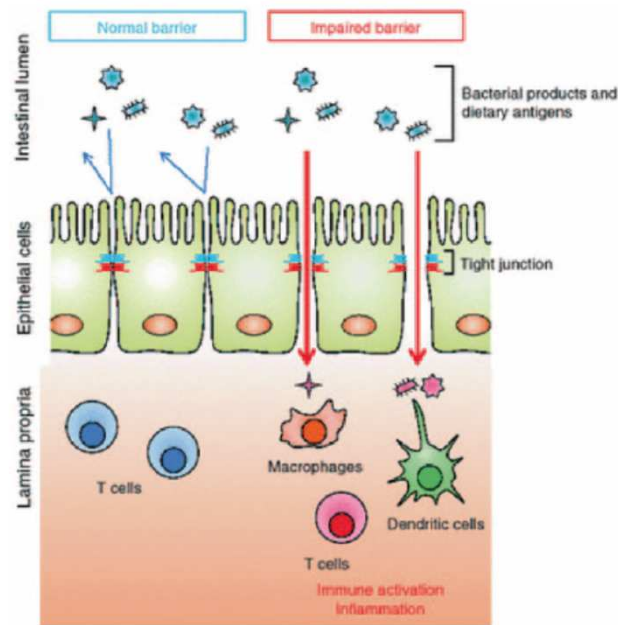
Iperattivazione della tTG esercizio indotta e IL-6 mediata



Formazione di grandi complessi allergenici



Epitopi dominanti – attivazione dei linfociti T



# Esercizio, IL-6 e tTG

- 90 min di esercizio producono un aumento di IL-6 di solo tre volte (Robson-Ansley et al; Int J Sport Physiol Perform; 2009; 4: 186-194)
- Una sessione prolungata di esercizio è necessaria per indurre un moderato aumento di IL-6

**Conclusione: L'EIA n è generalmente descritta dopo un esercizio submassimale di breve durata.**

**Il ruolo della concentrazione IL-6 necessaria per attivare la tTG e scatenare l'EIA n deve essere oggetto di approfondimenti**

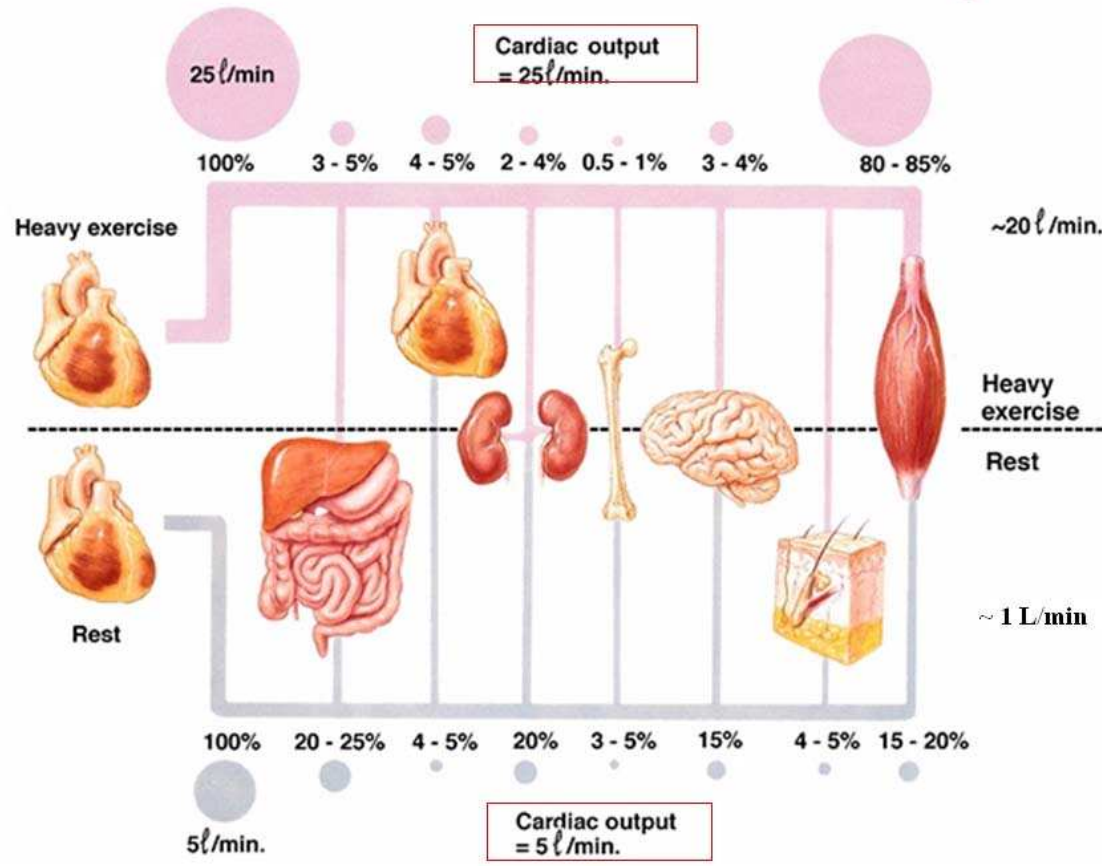




# 3

## Redistribuzione del flusso ematico durante l'esercizio e eterogeneità delle mastcellule

### Redistribution of Blood Flow During Exercise



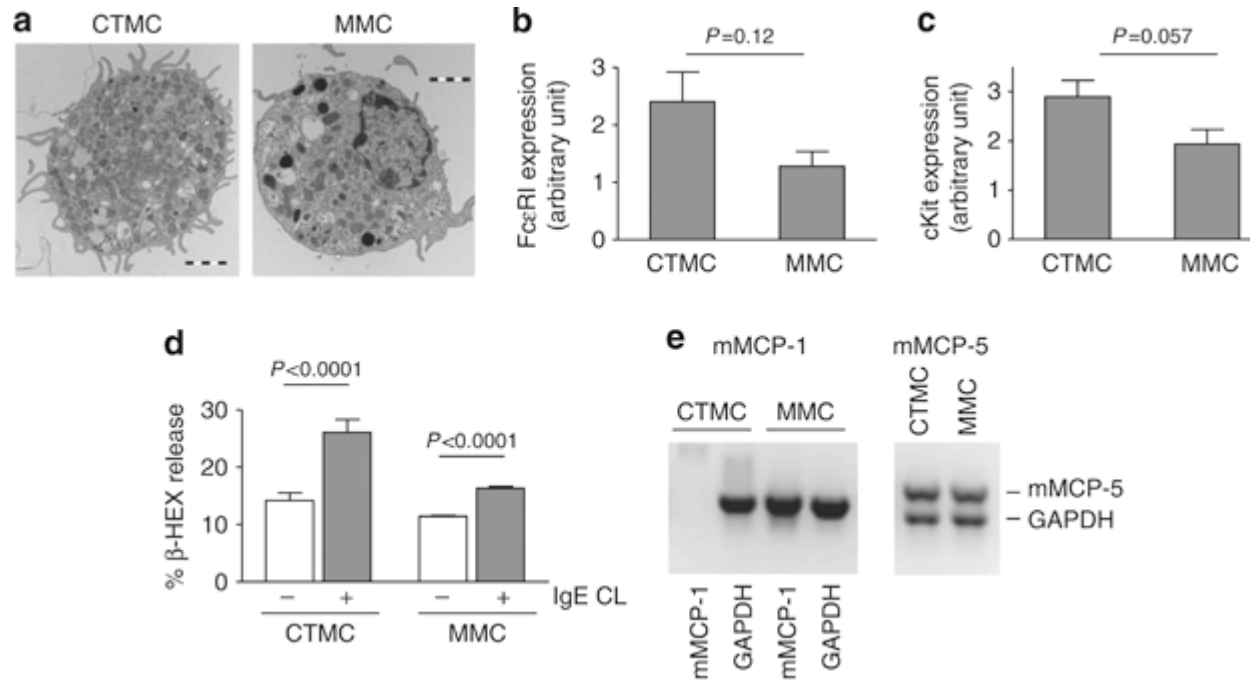
## Redistribuzione del flusso ematico durante l'esercizio e eterogeneità mastocitaria

- Redistribuzione del flusso ematico simpatico-mediata anche durante l'esercizio leggero
- La redistribuzione del flusso ematico implica anche la circolazione dei globuli bianchi nelle aree potenzialmente implicate nell'EIA
- I mastociti tendono a non circolare
- Eterogeneità dei mastociti



# Eterogeneità mastocitaria

(Fang Y et al, Mucosal Immunology 2013; 6)



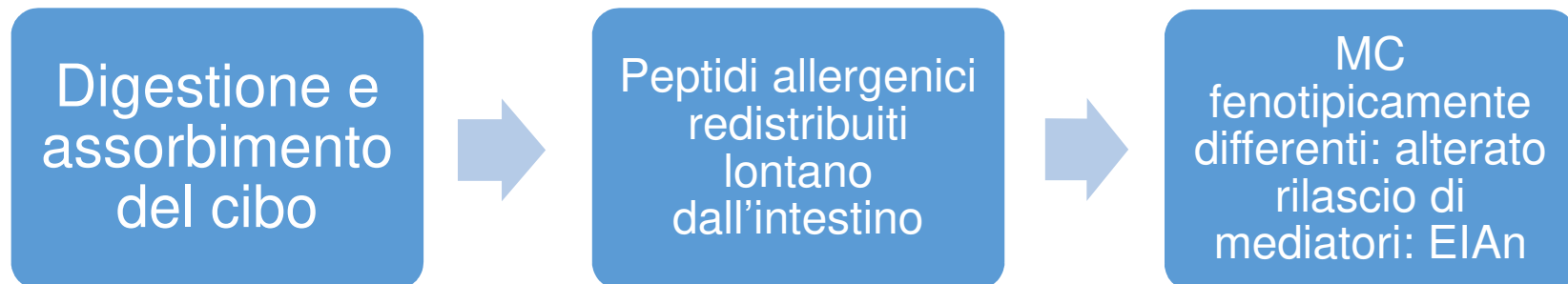
Mucosal Mast Cells (MMC) and  
Connective Tissue Mast Cells (CTMC)

# Redistribuzione ematica come trigger

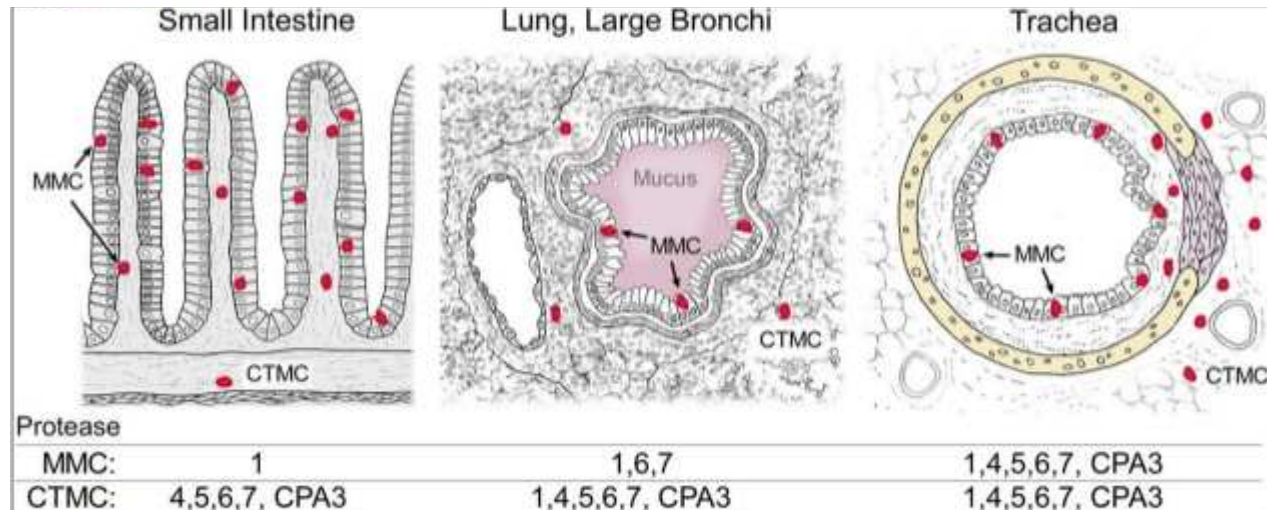
## A riposo



## Durante l'esercizio



# Redistribuzione ematica come trigger



## Conclusioni:

- I principi patofisiologici per questa teoria sono validi
- Scarsa evidenza sperimentale

4

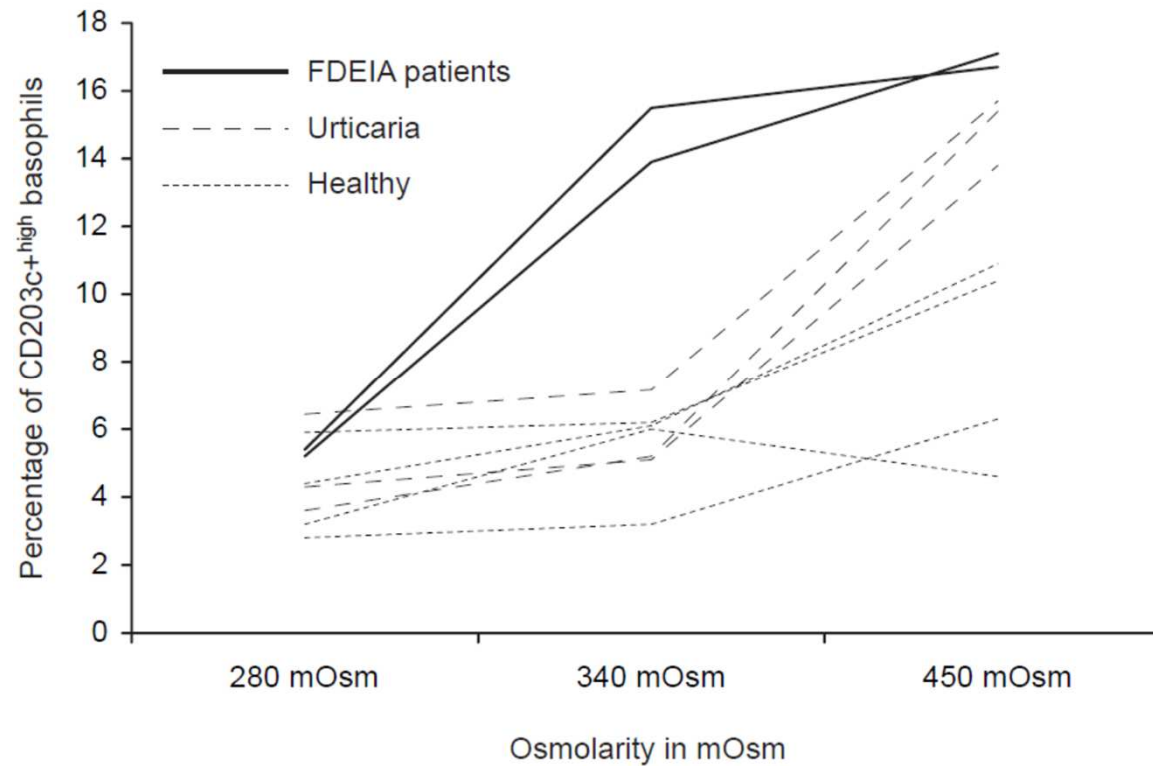
Aumento dell'osmolalità plasmatica esercizio-indotto con attivazione dei basofili e rilascio di istamina

- L'osmolalità plasmatica può aumentare marginalmente durante esercizio prolungato  
(Ansley and Robson-Ansley, Unpublished data)
- Influenza della temperatura e del livello di assunzione di fluidi
- I cambiamenti nell'osmolalità plasmatica possono aumentare l'attivazione dei basofili e il conseguente rilascio di istamina



# Percentuale di basofili CD203c+ nei buffer a vari livelli di osmolarità

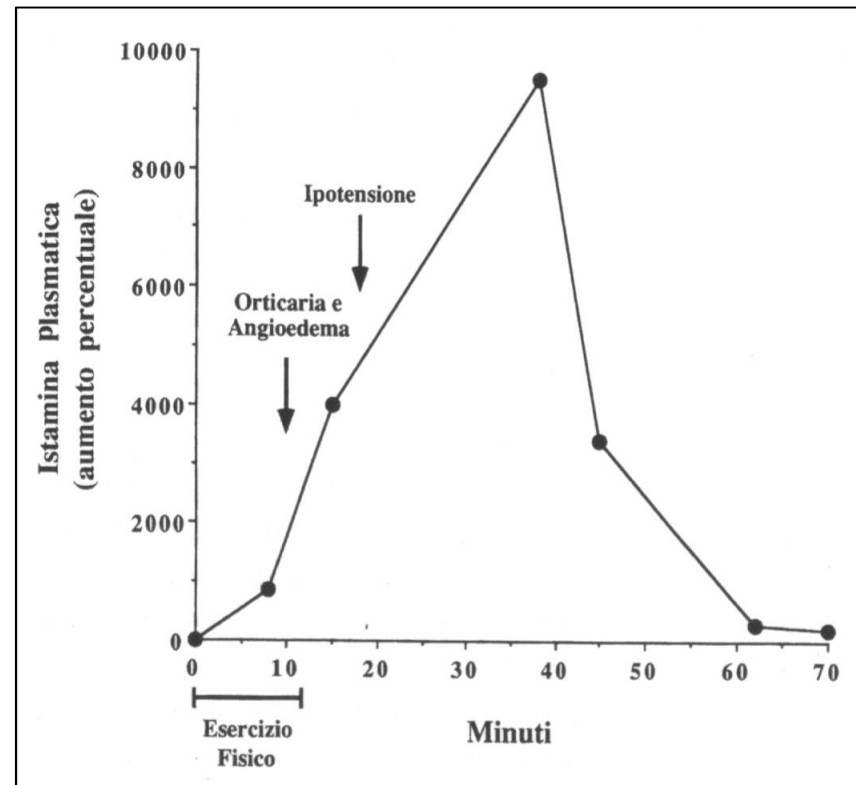
(Wolanzyk-Medrala A, ann Agric Environ Med 2009; 16:301-304)



# EIAn

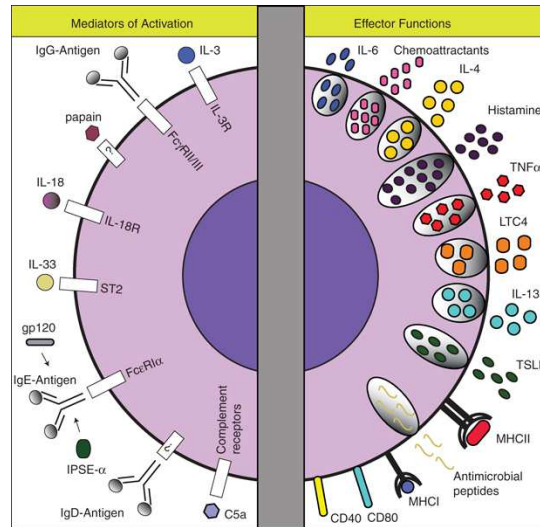
Clinical signs and histamine plasmatic levels in a patient affected by EIAn during an exercise-test (treadmill)

(Mod. from Bruijnzeel-Koomen C et al, Allergy, 1995)





# Aumento dell'osmolalità plasmatica esercizio-indotta e conseguente induzione del rilascio di istamina dai basofili



## Conclusioni:

- Low quality evidence
- Utile come tool diagnostico
- Altamente improbabile che i livelli di osmolalità plasmatica in vivo dopo esercizio moderato-intenso possano attivare cambiamenti nell'attivazione dei basofili

# 5

## Acidosi esercizio-indotta e degranulazione dei mastociti

- L'esercizio da moderato a intenso è associato con cambiamenti locali e sistemici dell'equilibrio acido-base
- Processo fisiologico legato al rilascio dei metaboliti legati all'attività fisica
- La ventilazione durante l'esercizio è strettamente accoppiata allo status acido-base per mantenere un pH cellulare ottimale



# Acidosi esercizio-indotta e degranolazione dei mastociti

Un solo *case-study* (Katsunuma et al. 1992)

44enne con storia di FDEIAn

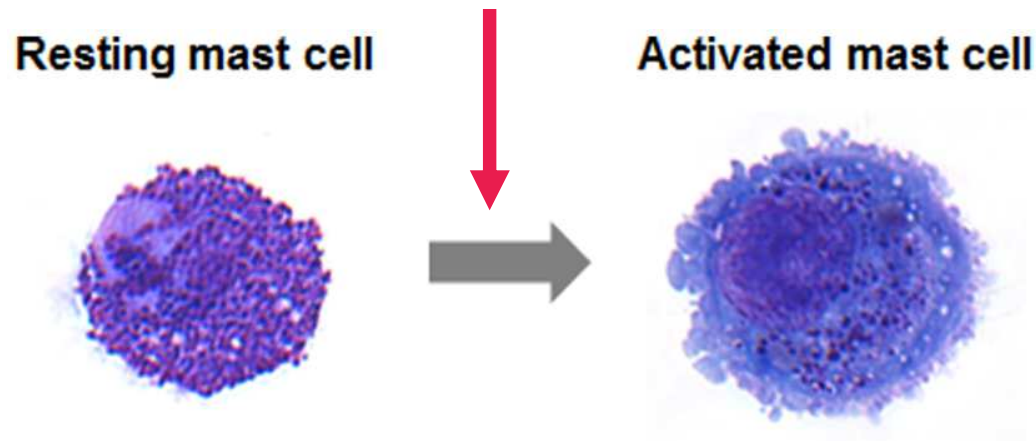
Ha praticato dei food/exercise challenge **con e senza preventiva assunzione di bicarbonato**

**Sintomi di FDEIAn notevolmente attenuati se assumeva 3 g di bicarbonato di sodio prima dell'esercizio preceduto da ingestione di pane (70 g)**



# Acidosis esercizio-indotta e degranulazione dei mastociti

pH below 7.0



## Conclusiono:

- Un solo studio
- Evidenza molto bassa

# Non sempre gliadina: LTP e FDEIAn

doi: 10.1111/cea.12011

*Clinical & Experimental Allergy*, 42, 1643–1653  
© 2012 Blackwell Publishing Ltd

ORIGINAL ARTICLE Allergens

## Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis

A. Romano<sup>1,2</sup>, E. Scala<sup>3</sup>, G. Rumi<sup>1</sup>, F. Gaeta<sup>1</sup>, C. Caruso<sup>1</sup>, C. Alonzi<sup>1</sup>, M. Maggioletti<sup>1</sup>, R. Ferrara<sup>3</sup>, P. Palazzo<sup>3</sup>, V. Palmieri<sup>4</sup>, P. Zeppilli<sup>4</sup> and A. Mari<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Allergy Unit, Complesso Integrato Columbus, Rome, <sup>2</sup>IRCCS Oasi Maria S.S., Troina, <sup>3</sup>Center for Molecular Allergology, IDI-IRCCS and <sup>4</sup>Department of Internal Medicine and Geriatrics, UCSC – Sports Medicine Unit, Rome, Italy

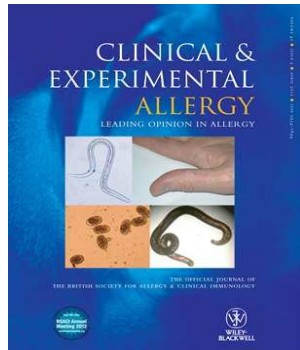


Table 2. Suspected food-dependent exercise-induced anaphylaxis-triggering food in 67 patients

Suspected food	Reactions No. (%)
Tomato	25 (30.4)
Wheat	8 (9.8)
Vegetable oils	7 (8.5)
Pea	5 (6.1)
Fennel	4 (4.9)
Hazelnut	4 (4.9)
Peanut	4 (4.9)
Maize	3 (3.7)
Garlic	3 (3.7)
Lettuce	3 (3.7)
Peach	3 (3.7)
Shrimp	3 (3.7)
Legumes	2 (2.4)
Walnut	2 (2.4)
Rice	2 (2.4)
Almond	1 (1.2)
Apple	1 (1.2)
Grape	1 (1.2)
Mulberry	1 (1.2)



# Ultime novità

(Kai P and YIN JA 2013; 126:1159-65)

## Primo studio a esplorare il background genetico dell'EIA

- Case-control study
- Indagine sull'associazione fra SNPs in tre geni citochine-associati e l'insorgenza della malattia

## La frequenza di IL-4-C590T è più alta nei casi

Case-control	C vs. T ( <i>IL-4-C590T</i> )	
	<i>P</i> values	<i>OR</i> (95% <i>CI</i> )
1	0.009*	4.27 (1.40–13.07)
2	0.30	1.71 (0.73–4.02)
3	0.02*	1.99 (1.13–3.50)
4	0.001*	2.39 (1.49–3.84)

\**P* < 0.05.



*EIAn*

## Messaggi da portare a casa

- **L'EIAn è una condizione rara – molto difficile ottenere pazienti per singoli gruppi di ricerca**
- **Necessario standardizzare un approccio comune per la valutazione dei pazienti con EIAn**
- **I meccanismi identificati non sono sufficientemente supportati dall'evidenza scientifica**
- **Necessario un Network di ricerca globale**





*C. Canelles*: Cagliari: vista dal porto vecchio

Stefano Del Giacco: [stedg@medicina.unica.it](mailto:stedg@medicina.unica.it)