

ANAFILAXIA INDUCIDA POR EL EJERCICIO: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Exercise-induced anaphylaxis: a review

M. Macarena Giácaman¹, Carolina A. López², M. Antonieta Guzmán³

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2014;45(1):7-11.

RESUMEN

Durante los últimos años ha habido un aumento en la incidencia de un tipo particular de anafilaxia que solo se manifiesta al realizar algún tipo de actividad física y que se conoce como anafilaxia inducida por el ejercicio. Fue descrita por primera vez en 1979 y definida como una forma de alergia física inducida por el ejercicio, sola o asociada a otros factores precipitantes, caracterizada por una reacción severa, de inicio brusco y rápido. Existe además un subgrupo de pacientes que sólo presentan síntomas si el ejercicio se lleva a cabo dentro de unas pocas horas de ingerir alimentos. Este trastorno se denomina anafilaxia inducida por ejercicio e ingestión de alimentos. La etiopatogenia de la anafilaxia inducida por ejercicio no está del todo aclarada, pero se han postulado distintas teorías que explicarían la liberación final de mediadores vasoactivos. Las manifestaciones clínicas no difieren significativamente de otras anafilaxias y puede ir desde compromiso cutáneo hasta compromiso de vía aérea, shock anafiláctico y eventualmente la muerte del paciente. El diagnóstico de esta enfermedad se basa principalmente en una anamnesis detallada en búsqueda de todos los posibles agentes predisponentes, pruebas de sensibilización inmediata y pruebas de provocación de ejercicio, alimentos o fármacos, si corresponden. La base del tratamiento es evitar los factores desencadenantes, junto con el manejo agudo de la anafilaxia.

Palabras claves: anafilaxia inducida por ejercicio, anafilaxia inducida por ejercicio dependiente de alimentos, alergia alimentaria.

ABSTRACT

During the last years, there has been an increased incidence of a particular type of anaphylaxis that only manifests with some kind of physical activity and is known as exercise-induced anaphylaxis. Described for the first time in 1979 and defined as a form of physical allergy induced by exercise, alone or associated with other triggers, characterized by a severe reaction which appears very suddenly. There is also a subset of patients that only presents symptoms if the exercise is carried out within a few hours of eating. This condition is called exercise-induced anaphylaxis and food intake. The pathogenesis of the exercise-induced anaphylaxis is not fully clear; but several theories have been postulated to explain the final release of vasoactive mediators. Clinical manifestations do not differ significantly from other anaphylaxis and can range from cutaneous to airway involvement, anaphylactic shock an even death of the patient. The diagnosis of this disease is mainly based in a detailed history in search of all possible predisposing agents, immediate sensitization testing, and challenge tests of exercise, food or drugs if applicable. The mainstay of treatment is to avoid the triggers, along with the acute management of anaphylaxis.

Key words: exercise-induced anaphylaxis, dependent exercise-induced anaphylaxis and food intake, food allergy.

INTRODUCCIÓN

La anafilaxia inducida por ejercicio (AIE) es un tipo peculiar de anafilaxia, que sólo se manifiesta al realizar ejercicio. Esta se desarrolla como resultado de dos fenómenos: el incremento de las prácticas deportivas y la alta prevalencia de enfermedades alérgicas.^{1,2}

Esta patología, descrita por primera vez por Maulitz en 1979, se define como una forma de alergia física inducida por el ejercicio, sola o asociada a otros facto-

res precipitantes, caracterizada por una reacción severa, de inicio brusco y rápido y potencialmente fatal.^{3,4} Existe además un subgrupo de pacientes que sólo presentan síntomas si el ejercicio se lleva a cabo dentro de unas pocas horas de comer, y, en la mayoría de los casos, la ingesta antecede al ejercicio. Este trastorno se denomina anafilaxia inducida por ejercicio e ingestión de alimentos (AIEA).⁵

Esta publicación tiene por objetivo actualizar los conceptos relacionados a la epidemiología, la etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la AIE y sus variedades. Para ello se efectuó una revisión bibliográfica en las bases de datos electrónicas Ebsco, Cochrane, PubMed, Lilacs, Scielo, Ovid, Proquest, Isi, entre enero de 1979 y enero de 2013.

EPIDEMIOLOGÍA

El real impacto de la AIE no se conoce con exactitud y suele subestimarse. Diferentes estudios han reportado una incidencia que varía de 8 a 50 enfermos por cada

1. Docencia, Universidad de los Andes.

2. Sección de Infectología, Hospital base de Puerto Montt.

3. Unidad de Inmunología, VIH y Alergias del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Correspondencia: María Antonieta Guzmán. Santos Dumont 999, Independencia, Santiago, Chile | Tel: 56-22-9788567 | Fax: 56-22-7375916 | m.antonietaguzman@gmail.com

100 000 personas-año, con una prevalencia de entre 0,05 a 2,0%, que corresponden a un 5 a 15% del total de casos de anafilaxia.^{5,6}

Por otro lado, la prevalencia de AIEA correspondería a alrededor de un tercio a la mitad de todos los pacientes con AIE. En un estudio realizado en una población de más de 76.000 estudiantes japoneses de educación secundaria, se reportaron 13 casos de AIEA (0,017%) y 24 casos de AIE (0,031%).⁷

La distribución por sexo varía según el grupo etario. Sin embargo, la prevalencia global, considerando a niños y adultos, pareciera ser mayor en mujeres. En dos estudios que incluyeron 199 y 279 pacientes con AIE, respectivamente, la proporción de mujeres a hombres fue de 2:1.^{8,9}

ETIOPATOGENIA

La anafilaxia por ejercicio se debe principalmente a la acción de mediadores vasoactivos liberados por mastocitos y basófilos.

Se ha visto que los pacientes con AIE presentan niveles séricos más altos de histamina y triptasa tras realizar ejercicio, en comparación con un grupo control sano. Además, los mastocitos cutáneos de estos pacientes presentan cambios morfológicos similares a los observados en pacientes atópicos tras la estimulación con un alérgeno.^{10,11}

No se conoce con exactitud el mecanismo involucrado en la degranulación mastocitaria. Se ha postulado que podría estar mediada por IgE; sin embargo, los niveles de esta inmunoglobulina suelen estar normales en pacientes con AIE no atópicos. Por otra parte, en los pacientes que presentan AIEA, el consumo de alimentos involucrados en ausencia de ejercicio no les provoca reacciones de hipersensibilidad, incluso si presentan *prick test* positivos o presencia de IgE específica para ese alimento.¹²

A partir de esto, se han desarrollado nuevas teorías que detallaremos a continuación:

- **Aumento de la permeabilidad gastrointestinal.** El ejercicio aumenta la permeabilidad gastrointestinal, y con ello el contacto de los alérgenos con el sistema inmune. Yano et al. observaron que, durante el ejercicio agudo, se incrementa la absorción de lisozima presente en el huevo de ave, en ratones previamente sensibilizados, aumentando su concentración a nivel de la circulación sistémica. En la circulación portal, esto provocaría una activación de las células de Küpffer, macrófagos hepáticos que inducen la liberación de serotonina, mediador implicado en anafilaxia.¹³
- **Redistribución del flujo sanguíneo.** Por otra parte, algunos autores postulan que si el alérgeno alimentario permanece en la circulación portal, no se producirían síntomas de anafilaxia. Sin embargo, durante el

ejercicio se produce una redistribución del flujo sanguíneo principalmente hacia la piel y los músculos. Los mastocitos presentes en estos tejidos son fenotípicamente distintos de los mastocitos presentes en intestino ya que son capaces de desarrollar una reacción de hipersensibilidad más severa, por su diferente contenido de mediadores. Se opone a esta teoría el hecho de que los pacientes responden al uso de cromoglicato de sodio, fármaco empleado para el manejo sintomático de la AIE, con acción sobre los mastocitos intestinales y no sobre los mastocitos cutáneos.¹⁴

- **Ingestión de antiinflamatorios no esteroides (AINE).** El consumo de ácido acetil salicílico induce o agrava los síntomas de AIEA, incluso con pequeñas dosis de 100 mg. En su etiopatogenia se han propuesto dos mecanismos: 1) inducción de la degranulación de mastocitos y basófilos y 2) aumento de la absorción de antígenos a nivel del epitelio intestinal. Al parecer, este último mecanismo estaría más fuertemente involucrado con los AINE, ya que un estudio realizado recientemente reportó que no existían diferencias significativas tanto en los *prick test* como en los *tests* de histamina liberación en pacientes con AIEA, antes y después del consumo de ácido acetil salicílico.^{15,16}
- **Aumento de la actividad de enzimas tisulares.** La transglutaminasa tisular (tTG) jugaría un rol importante en la etiopatogenia de la AIE asociada a la ingesta de trigo. Durante la actividad física, el músculo produce IL-6, citoquina que sería responsable de activar a la tTG. Al activarse, ésta se fusionaría con la ω -5 gliadina, principal alérgeno del trigo. Como consecuencia, se producirían complejos de alto peso molecular que se unen fuertemente a los anticuerpos IgE, provocando una reacción anafiláctica.¹⁷
- Se requieren estudios *in vivo* para demostrar que el ejercicio provoca la activación de la tTG y para determinar la presencia de complejos de gliadina-tTG en la circulación o en la mucosa intestinal de estos pacientes.
- **Aumento de la osmolaridad.** Durante el ejercicio aumenta la osmolaridad plasmática. Banks et al. demostraron que, en ambientes hiperosmolares, se incrementaría significativamente la acción de los basófilos en pacientes alérgicos en comparación con pacientes sanos.¹⁸
- Posteriormente Wolanczyk-Medrala et al. observaron que en medios isoosmolares (280 mOsm/l), la activación de basófilos no difiere entre el grupo con AIEA y el grupo control. Sin embargo, con cambios leves de osmolaridad (340 mOsm/l o más), la activación de basófilos tiende a ser tres veces mayor en los pacientes con AIEA.¹⁹
- **Disminución del pH.** Después de realizar ejercicio, disminuye el pH tanto a nivel sanguíneo como a nivel muscular. El descenso del pH se ha asociado a ma-

por desgranulación mastocitaria y al inicio de reacciones anafilácticas. Es por esto que se ha empleado el bicarbonato de sodio para prevenir la aparición de anafilaxia al realizar ejercicio.^{20,21}

- **Aumento de las endorfinas endógenas.** Se ha visto que las endorfinas endógenas como los opioides inducen la desgranulación de mastocitos. Sin embargo, sólo con ejercicio prolongado e intenso se desarrollaría AIE.²² Existen ciertos factores precipitantes que contribuyen al desarrollo de AIE, como lo son los ambientes cálidos, los ambientes húmedos y los ambientes fríos. Se ha informado que el calor, la humedad y el frío se asocian con la aparición de AIE en el 64%, 32%, y 23% de los pacientes, respectivamente.^{8,23-25}

Aunque cualquier ejercicio podría provocar una AIE, ésta suele presentarse al realizar ejercicios aeróbicos de moderada intensidad. Las actividades más frecuentemente involucradas son trotar, caminar, jugar tenis, bailar, andar en bicicleta y esquiar. También puede desarrollarse en individuos que realizan esfuerzo físico leve, como trabajar en el jardín. Los episodios de AIE no son totalmente predecibles. En algunos pacientes, el ejercicio de la misma intensidad se manifiesta clínicamente sólo en algunas ocasiones.²⁶ En el caso de la AIEA, para que se produzca la anafilaxia se requiere la concurrencia de dos factores: la ingesta de alimentos y la realización de ejercicio. En general, no trascurren más de dos horas entre ambas actividades y la mayoría de las veces la alimentación antecede a la actividad física.² Cabe destacar que, en la AIEA, cualquier alérgeno alimentario puede estar involucrado. En términos generales, los alimentos más frecuentes son los cereales (principalmente el trigo), los frutos secos y los mariscos. Otros alimentos causales descritos incluyen semillas, leche de vaca, algunas frutas y verduras como durazno, frutilla, naranja, manzana, uva, apio, lechuga, cebollas, ajo y tomate; y los alimentos contaminados con aeroalérgenos como los ácaros del polvo y el hongo *Penicillium*, carnes y alcohol.⁵

La prevalencia de éstos varía según la población estudiada. Los alimentos más frecuentemente involucrados en los casos de AIEA en los países europeos son: los tomates, los cereales y el maní, mientras que en la población japonesa corresponde al trigo, siendo la proteína ω -5 gliadina el alérgeno más comúnmente implicado en esta patología.^{27,28} En este último caso, la reacción puede desarrollarse tanto por el consumo de trigo como por el uso tópico de jabones y cosméticos a base de este cereal.^{29,30}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la AIE no difieren significativamente de otras anafilaxias. Suele presentarse inicialmente con síntomas cutáneos como prurito y urticaria

Tabla 1. Frecuencia de síntomas de anafilaxia inducida por el ejercicio.

Síntomas	Wade et al. n (%)	Shadick et al. n (%)
Prurito	183 (92)	257 (92)
Urticaria	166 (83)	241 (86)
Angioedema	157 (78)	201 (72)
Rubor	150 (75)	194 (70)
Disnea	117 (59)	141 (51)
Disfagia	-	94 (34)
Pérdida de conciencia	64 (32)	90 (32)
Diaforesis	86 (43)	90 (32)
Cefalea	59 (30)	78 (28)
Náusea/diarrea/cólicos	59 (30)	77 (28)
Asfixia/ espasmo laríngeo/estridor	-	71 (25)

Extraído de *Curr Allergy Asthma Res* 2011;11:45-51.

ria generalizada. A estos síntomas se les suman sensación de aumento de temperatura corporal, sudoración profusa y angioedema. Posteriormente aparecen los síntomas gastrointestinales tales como dolor abdominal tipo cólico, disfagia, náuseas y diarrea. En fases más tardías se han descrito síntomas de obstrucción de la vía aérea superior como disnea, estridor y sensación de asfixia secundarios a edema laríngeo, y síntomas de obstrucción de vía aérea inferior como sibilancias, opresión torácica y disnea; los pacientes también pueden presentar episodios de síncope y *shock*. La AIE, como toda anafilaxia, puede llegar a ser potencialmente mortal. Tras la recuperación del paciente se han reportado episodios de cefalea frontal de larga duración. Los síntomas más frecuentes se enumeran en la **Tabla 1**.^{14,31,32}

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de AIE es de suma importancia realizar una exhaustiva anamnesis orientada a buscar factores predisponentes, como la exposición a ambientes fríos, consumo de medicamentos como AINE (principalmente si se administraron 4 a 6 horas previo al ejercicio) y exposición a alérgenos sensibilizantes de contacto. Además se debe llevar un registro de todos los alimentos consumidos en las horas previas y posteriores a la actividad física. Si los síntomas no son evidentes, se deben considerar otros diagnósticos diferenciales.

A todos los pacientes se les debe realizar *prick test* o IgE específica de alérgenos comunes y posibles alimentos involucrados. Si un *prick test* de alimentos resulta positivo, debe confirmarse la causalidad de este alimento en una prueba de provocación oral. Si un paciente tiene el antecedente de haber sufrido una anafilaxia severa y presenta un *prick test* negativo, se sugiere de todas maneras realizar pruebas IgE específicas *in vitro*.³¹

En todo caso, en pacientes que hayan presentado anafilaxia severa con un determinado alimento, es preferible efectuar primero IgE específicas *in vitro* y, si estas resultan negativas, proceder con *prick test*.

Las pruebas de provocación son actualmente el *gold standard* para la evaluación diagnóstica, y deben efectuarse sólo en medio hospitalario y con personal entrenado. Pese a no estar estandarizadas, deben incluir todos los posibles factores que se rescaten de la historia clínica: ingesta de un alimento, consumo de AINE, etc. Una prueba positiva permite confirmar el diagnóstico. Por otro lado, si una prueba de provocación resulta negativa, se deben considerar otros factores predisponentes antes de descartar el diagnóstico. Deben efectuarse pruebas de provocación con ejercicios y alimentos en forma separadas y, si ambas resultan negativas, efectuar una prueba de provocación con ingesta de alimentos seguida por ejercicio a los 60 a 90 minutos posteriores a la ingesta. Estas pruebas son realizadas sobre una bicicleta estática o una cinta ergométrica a ritmo continuo durante 15-30 minutos, monitorizando los signos vitales del paciente. Con respecto a los alérgenos alimentarios con los que se obtiene un resultado positivo en las pruebas de sensibilización inmediata, algunos autores no recomiendan la prueba de esfuerzo tras su ingestión; sin embargo, creemos que es esencial para el diagnóstico la realización de esta prueba, ya que existen sensibilizaciones asintomáticas.^{2,33}

TRATAMIENTO

La base del tratamiento de la AIE es la prevención; es decir, evitar los factores desencadenantes. Es necesario advertirles a los pacientes que no deben realizar ejercicio al aire libre en días muy calurosos, húmedos, fríos o en temporadas de alto nivel de aeroalérgenos. Esto permitiría reducir la gravedad y la frecuencia de las crisis en un tercio de los sujetos. Como norma general, se recomienda no realizar ejercicio antes de 4 a 6 horas luego de ingerir alimentos con los cuales se hayan presentado episodios posprandiales.³⁴

Podría ser útil la modificación del programa de ejercicios, tanto en intensidad como en frecuencia y duración. Además, el paciente debería realizar ejercicio acompañado por una persona capacitada para asistirlo en caso de presentar síntomas de anafilaxia. Por último, el médico debe advertirle acerca de la posibilidad de presentar episodios incluso durante una actividad física leve como subir escaleras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kobayashi RH, Mellion MB. Exercise-induced asthma, anaphylaxis and urticaria. *Prim Care* 1991;18:809-831.
2. Pérez AJ, Fernández B, Santaolalla M, De Paz S, Domínguez AR. Síndrome de anafilaxia inducida por ejercicio. *An Med Interna* 2001;18:269-273.
3. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63:433-434.
4. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-397.
5. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2007 Aug;18:455-463.

Como en toda anafilaxia o edema glótico, se debe educar al paciente acerca la portación y uso de adrenalina autoinyectable, en caso necesario.

Se han reportado casos aislados en que se han obtenido resultados favorables con el uso profiláctico de ciertos medicamentos, tales como antihistamínicos, cromoglicato sódico, antileucotrienos, corticoides, bicarbonato sódico y, en los últimos años, omalizumab. Sin embargo, no existe suficiente evidencia para recomendar su uso en forma rutinaria.^{20,35-37}

El manejo agudo no difiere al del resto de las anafilaxias. El paciente debe ser trasladado al centro más cercano en posición supina, idealmente con las piernas elevadas a 90°, si no hay dificultad respiratoria que lo impida. Una vez que se encuentra en el Servicio de Emergencias se le deben realizar, o continuar, las medidas de reanimación básicas. Dentro de los fármacos empleados se encuentra la adrenalina, los corticoides y los antihistamínicos.³⁸

En los casos refractarios al tratamiento, se debe restringir la actividad física al paciente.

Cabe destacar que el manejo de los deportistas de alto rendimiento deberá efectuarse idealmente con los fármacos permitidos por las respectivas federaciones y en estrecha comunicación con los profesionales especialistas en medicina deportiva.

PRONÓSTICO

La AIE es una condición crónica, episódica, en la que la frecuencia de ataques en la mayoría de los individuos tiende a estabilizarse o disminuir en el tiempo. En un estudio realizado por Schadick et al. en que se encuestó a 671 pacientes con AIE, el 47% de los participantes refirió que la frecuencia de crisis fue en descenso, el 46% la mantuvo y solo el 7% refirió un aumento. En promedio, los pacientes presentaron 8,3 ataques en el año en que se les realizó la encuesta; sin embargo, el 41% de los encuestados declaró no haber presentado ninguna reacción durante en el último año.^{26,39}

Con el fin de prevenir futuras reacciones es importante que el médico y el paciente reconozcan los factores precipitantes y así puedan desarrollar conjuntamente estrategias de manejo.⁴⁰

6. Tang ML, Osborne N, Allen K. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:351-356.
7. Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, et al. Frequency of food-dependent, exercise induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1035-1039.
8. Wade JP, Liang MH, Sheffer AL. Exercise-induced anaphylaxis: epidemiologic observations. *Prog Clin Biol Res* 1989; 297:175-182.
9. 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.
10. Sheffer AL, Tong AK, 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.
11. Schwartz HJ. Elevated serum tryptase in exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:917-919.
12. Povesi Dascola C, Caffarelli C. Exercise-induced anaphylaxis: A clinical view. *Ital J Pediatr* 2012;38:43.
13. Yano H, Kato Y, Matsuda T. Acute exercise induces gastrointestinal leakage of allergen in lysozyme-sensitized mice. *Eur J Appl Physiol* 2002 Aug;87:358-364.
14. Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011 Feb;11:45-51.
15. Fujii H, Kambe N, Fujisawa A, Kohno K, Morita E, Miyachi Y. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis induced by low dose aspirin therapy. *Allergol Int* 2008 Mar;57:97-98.
16. Fukunaga A, Shimizu H, Tanaka M, et al. Limited influence of aspirin intake on mast cell activation in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis: comparison using skin prick and histamine release tests. *Acta Derm Venereol* 2012;92:480-483.
17. Palosuo K, Varjonen E, Nurkkala J, et al. Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic fraction of omega-5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Allergy Clin Immunol* 2003 Jun;111:1386-1392.
18. Banks JR, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Eggleston PA. Spontaneous histamine release after exposure to hyperosmolar solutions. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:51-55.
19. Wolanczyk-Medrala A, Barg W, Gogolewski G, et al. Influence of hyperosmotic conditions on basophil CD203c up-regulation in patients with food dependent exercise-induced anaphylaxis. *Ann Agric Environ Med* 2009;16:301-304.
20. Banks JR, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Eggleston PA. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: inhibition by sodium bicarbonate. *J Allergy Clin Immunol* 1986 Jul;78:51-57.
21. Azofra García J, Sastre Domínguez J, Olaguibel Rivera JM, Hernández de Rojas D, Estupiñán Saltos M, Sastre Castillo A. Spontaneous histamine release after exposure to hyperosmolar solutions. *Allergy* 1986 Aug;41:471.
22. Casale TB, Bowman S, Kaliner M. Induction of human cutaneous mast cell degranulation by opiates and endogenous opioid peptides: evidence for opiate and nonopiate receptor participation. *J Allergy Clin Immunol* 1984 Jun;73:775-781.
23. Ii M, Sayama K, Tohyama M, Hashimoto K. A case of cold-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2002 Aug;147:368-370.
24. Shimizu T, Furumoto H, Kinoshita E, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis occurring only in winter. *Dermatology* 2000;200:279.
25. Jo EJ, Yang MS, Kim YJ, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis occurred only in a warm but not in a cold environment. *Asia Pac Allergy* 2012;2:161-164.
26. 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 Jul;104:123-127.
27. 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;125:264-272.
28. Morita E, Kunie K, Matsuo H. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci* 2007;47:109-117.
29. Ishii K, Hiragun M, Matsuo H, Hiragun T, Hide M. Remission of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis after the cessation of hydrolyzed wheat-containing soap usage. *Acta Derm Venereol* 2012;92:490-491.
30. Chinuki Y, Sakieda K, Kaneko S, et al. Three cases of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis possibly sensitized by hydrolyzed wheat proteins in soap. *Jpn J Dermatol* 2010;120: 2421-2425.
31. Castells MC, Horan RF, Sheffer AL. Exercise-induced anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003 Jan;3:15-21.
32. Noma T, Yoshizawa I, Ogawa N, et al. Fatal buckwheat dependent exercised-induced anaphylaxis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2001;19:283-286.
33. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, et al. Diagnostic work-up for food dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 1995;50:817-824.
34. Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:106-111.
35. Sugimura T, Tananari Y, Ozaki Y, et al. Effect of oral sodium cromoglycate in 2 children with food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA). *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48:945-950.
36. Peroni DG, Piacentini GL, Piazza M, Cametti E, Boner AL. Combined cetirizine-montelukast preventive treatment for food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010 Mar;104:272-273.
37. Bray SM, Fajt ML, Petrov AA. Successful treatment of exercise-induced anaphylaxis with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012 Oct;109:281-282.
38. Lieberman P, Decker W, Camargo CA Jr, et al. SAFE: a multidisciplinary approach to anaphylaxis education in the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:519-523.
39. Sheffer AL, Soter NA, McFadden ER Jr, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis: a distinct form of physical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:311-316.
40. Senna G, Mezzelani P, Pacor M. Anaphylaxis induced by exertion. *Recenti Prog Med* 1993;84:203-209.