



Rasitusanafylaksia

Lääkäripäivät 8.1.2007

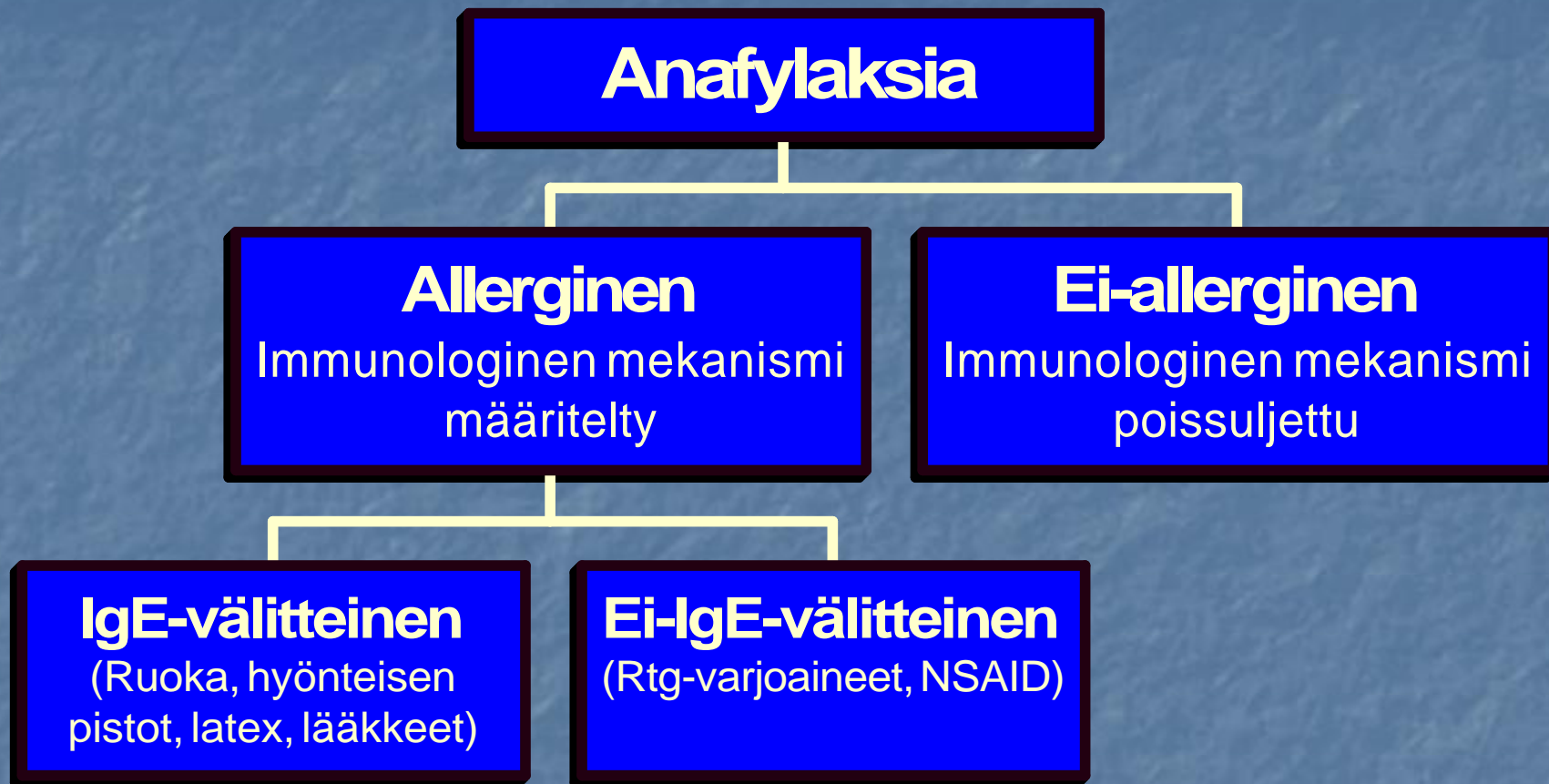
LT Kati Palosuo

HYKS



Rasitusanafylaksian jaottelu

- Klassinen rasitusanafylaksia (exercise-induced anaphylaxis = EIA)
- Ruoka-aineeseen liittyvä rasitusanafylaksia (food-dependent, exercise-induced anaphylaxis = FDEIA)
 - Spesifinen tiettyyn ruoka-aineeseen liittyvä (specific FDEIA)
 - Epäspesifinen ruokailuun liittyvä (nonspecific FDEIA)



Johansson et al. 2001.

A revised nomenclature for allergy. An EAACI Position Statement

Rasitusanafylaksia (EIA)

- Fyysinen rasitus laukaisee anafylaktisen reaktion ilman allergeenialtistusta (Sheffer & Austen 1980)
- Kliiniset oireet samat kuin IgE-välitteisessä anafylaksiassa
- Eroaa kolinergisestä urtikariasta
 - kehon lämmön nousu
 - urtikarian morfologia
 - systeemioireet harvinaisia
- Eroaa rasitusastmasta
 - bronkspasmi pääoire
 - yleensä ei iho-oireita tai kollapsia

Rasitusanafylaksia (EIA)

- Mekanismi ?
 - Ihobiopsioilla osoitettu syöttösolujen degranulaatio (Sheffer et al. 1985)
 - Kohonneet plasman histamiini, tryptaasi ja leukotrieeni pitoisuudet (Schwartz 1995, Denzlinger et al. 1995)
 - Ei tiedetä, mikä laukaisee syöttösolun degranulaation

Rasitusanafylaksian luonnollinen kulku

Shadick et al. JACI 1999

- 10 v. seurantatutkimus: 279 potilasta
- Kyselykaavake
- Ikä 13-77v. (37.5v)
- Naisia 71%, miehiä 29%
- Oireiden alkamisikä 3-66 v. (26v)
- Oireiden kesto 10.6 v.
- 37%:lla spesifinen FDEIA

Oireet (n=279)

- 92% kutina
- 86% urtikaria
- 72% angioödeema
- 51% hengenhädistys
- 32% tajunnan menetys
- 28% päänsärky
- 28% pahoinvointi / ripuli / vatsakipu

Rasitus (n=279)

- 78% lenkkeily
- 42% reipas kävely
- 28% tennis, mailapelit
- 26% tanssi
- 24% pyöräily
- 18% laskettelu
- 6% pihatyöt

Kliininen kulku

- Reaktioita keskimäärin 8 edeltävän vuoden aikana
 - 41%:lla ei lainkaan reaktioita
- 47%:lla reaktiot vähentyneet
 - rasituksen välttäminen kuumalla, kylmällä tai kostealla säällä sekä allergiakautena
 - tietyn ruuan välttäminen ennen räsitusta (37%)
- 46%:lla ei muutosta
- 7%:lla reaktiot lisääntyneet
- Hoito: antihistamiinit 56%, adrenaliini 31%
 - 28%:lla ei lääkitystä

Rasitusanafylaksian diagnostiikka

- Anamneesi
- Spesifisen ruoka-allergian poissulku
- Valvottu rasitustesti ?
 - ensiapuvalmiudessa
 - negatiivinen tulos ei poissulje allergiaa

Rasitusanafylaksian hoito

- Ei liikuntaa yksin
- Altistavien tekijöiden välttäminen
- Varalääkitys: adrenaliinikynä (Epi-Pen), antihistamiini, kortisonitabletit

Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis (FDEIA)

- Tietyn ruoka-aineen syöminen ennen fyysistä rasitusta laukaisee anafylaktisen reaktion
- Potilailla on **IgE-luokan** vasta-aineita ruoka-allergeenia kohtaan, mutta pelkkä ruoan syöminen tai pelkkä rasitus ei aiheuta oireita
- Reaktiot huonosti toistettavissa: rasituksen aste ja syödyn ruuan määrä vaihtelee

Rasitusanafylaksiaa aiheuttavia ruoka-aineita

- Ensimmäinen tapaus (katkarapu) v. 1979
- **Vehnä** yleisin aiheuttaja (Suomi, Japani)
- Äyriäiset: katkarapu, simpukat, ravut
- Pähkinät: hasselpähkinä, maapähkinä, manteli
- Tomaatti (14 tapausta, Italia Romano et al.2001)
- Selleri, banaani, persikka, omena, päärynä, maissi, soija, riisi, punaviini, herne, papu, jne...

Vehnä-rasitusanafylaksia

(WDEIA = wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis)

- Ensimmäiset 5 tapausta Turusta (Varjonen 1997)
 - IgE:n sitoutuminen gliadiini-ryhmän proteiineihin
- HYKS:n alueella diagnosoitu n. 40 potilasta v. 1997-2003
- Ei aiempaa ruoka-allergia anamneesia
- Valtaosa ei-atoopikkoja
- Stressi pahentava tekijä
- Ei näyttöä allergian väistymisestä



Kliinisiä löydöksiä 32 WDEIA-potilaalla

- 13 naista, 19 miestä
- Oireiden alkaessa keski-ikä 34 v. (18 – 66)
- Dg-hetkellä keski-ikä 40 v. (24 - 77)
- Kaikilla positiivinen vehnä ja gliadiini prick
- Rasitukseen ja vehnän syöntiin liittyviä allergisia reaktioita vuosittain 1-10

Oireet vakavimman reaktion yhteydessä (n=32)

- 100% yleistynyt urtikaria
- 78% kollapsi
- 66% verenpaineen lasku
- 66% angioödeema
- 28% pyöritys
- 22% hengenhdistus



Laukaisevat tekijät

- Ruoka: leipä, pizza, pasta, hampurilainen, leivonnaiset, mysli, lakritsi
 - Aika vehnän syönnistä rasituksen alkuun 10 min - 4 h
- Rasitus: kävely, hölkkä, juoksu, pyöräily, salibandy, sulkapallo, squash, hiihto, jääkiekko, golf, kotityöt
 - Rasituksen kesto 10 min - 1h

Diagnostiikka

- Anamneesi
 - yleistynyt urtikaria / anafylaksia rasituksessa vehnän syönnin jälkeen
 - alkuun reaktiot lievempiä urtikarioita, ajan myötä voimistuvat
 - joskus reaktiot liittyvät stressiin ilman selvää fyysistä rasitusta
 - gluteenittomalla ruokavaliolla oireet häviävät
 - usein vahinkoaltistus aiheuttaa reaktion

Diagnostiikka

- IgE testaus
 - vehnä ja gliadiini-prick (joskus gliadiini "kääntyy" myöhemmin positiiviseksi)
 - gluteeni-RAST
 - ω -5 gliadiini –prick tai IgE ELISA (vain tutkimuskäytössä)
- Vehnäaltistus + rasitustesti ?
 - potentiaalisesti vaarallinen
 - ensiapuvalmius
 - negatiivinen tulos ei poissulje allergiaa

Hoito

- Gluteeniton dieetti
- Kaura sopii, osalle käy myös ruis ja ohra
 - rukiissa ja ohrassa ristiinreagoivia allergeeneja
- Varalääkitys: adrenaliinikynä (Epi-Pen), antihistamiini, kortisonitabletit
- Liikuntaa ei tarvitse rajoittaa

Allergeenit WDEIA:ssa

- Pääallergeeni : **ω -5 gliadiini** (Palosuo 1999, 2003, Morita 2003, Matsuo 2004)
 - IgE ELISA ja/tai ihopistokokeet positiivisia kaikilla 32 suomalaisella WDEIA-potilaalla
- Ristireaktioita muiden gliadiiniryhmän proteiinien kanssa (alfa, gamma, omega-1,2, -gliadiinit) (Morita 2003)
- HMW-gluteniini pääallergeeni 20%:lla, ω -5 gliadiini 80%:lla (Matsuo 2005)

-5-gliadiinin IgE-epitoppien identifiointi Matsuo et al. J Biol Chem. 2004

- Valmistettiin 66 synteettistä peptidiä käyttäen -5-gliadiinin oletettua aminohapposekvenssiä
- Tunnistettiin 7 lineaarista epitoppia, joista 4 dominanttia:
 - QQIPQQQ, QQFPQQQ, QQLPQQQ,
QQSPEQQ

-5-gliadiinin IgE epitoopit WDEIA:n diagnostiikassa

Matsuo et al. J Immunol. 2005

- 30 WDEIA potilaan seerumit
 - IgE:n sitoutuminen CAP-FEIA menetelmällä
- Peptidi A (-5-gliadiinin IgE epitoopit)
 - 80% IgE positiivisia
- Peptidi B (HMW-gluteniinin IgE epitoopit)
 - 20% IgE positiivisia
- 29 (97%) WDEIA –potilaan IgE sitoutui näihin peptideihin

-5-gliadiinin kloonaus ja rekombinanttiproteiinin tuotto

Matsuo et al. FEBS J. 2005

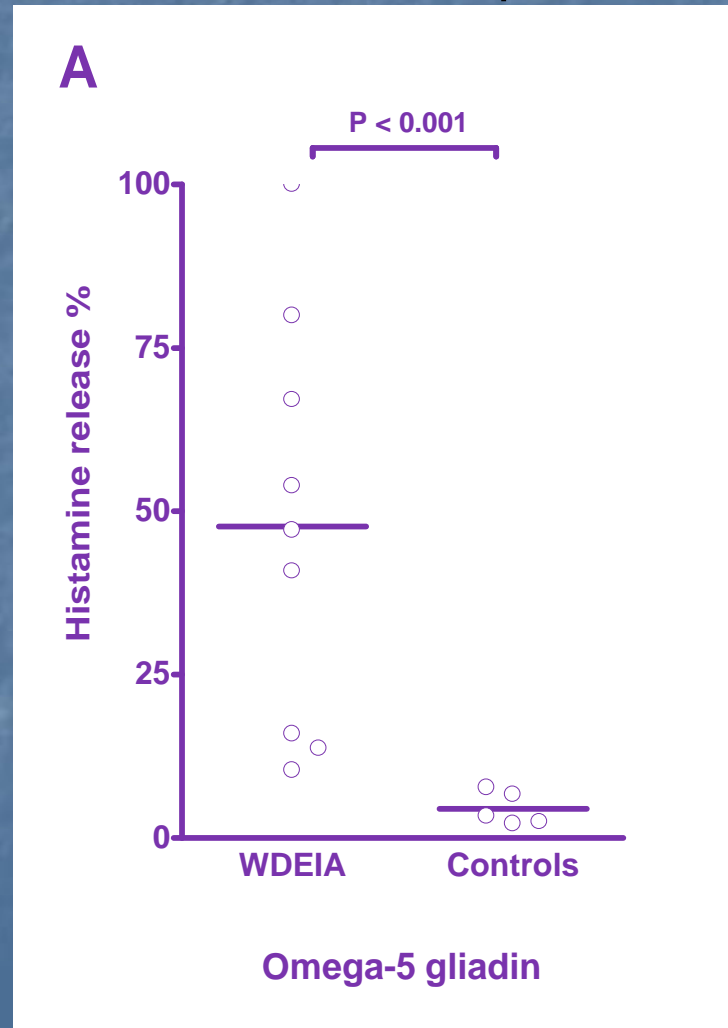
- -5-gliadiinin geenin kloonaus
- Ekspressio *E. coli*ssa
- Rekombinantti omega-5 gliadiinin (C-terminaalinen pää, 178 aa) puhdistus ja immunologinen karakterisointi
 - sisälsi kaikki 11 IgE:tä sitovaa epitooppia
 - käyttökelpoisuus WDEIA:n diagnostiikassa ?

WDEIA:n mekanismi ?

- IgE-välitteinen syöttösolujen degranulaatio
- Rasituksen osuus epäselvä
 - allergeenien imeytyminen
 - suolen limakalvoentsyymien aktiivisuus
 - syöttösolun degranulaatiokynnyksen aleneminen
 - autonomisen hermoston poikkeava toiminta

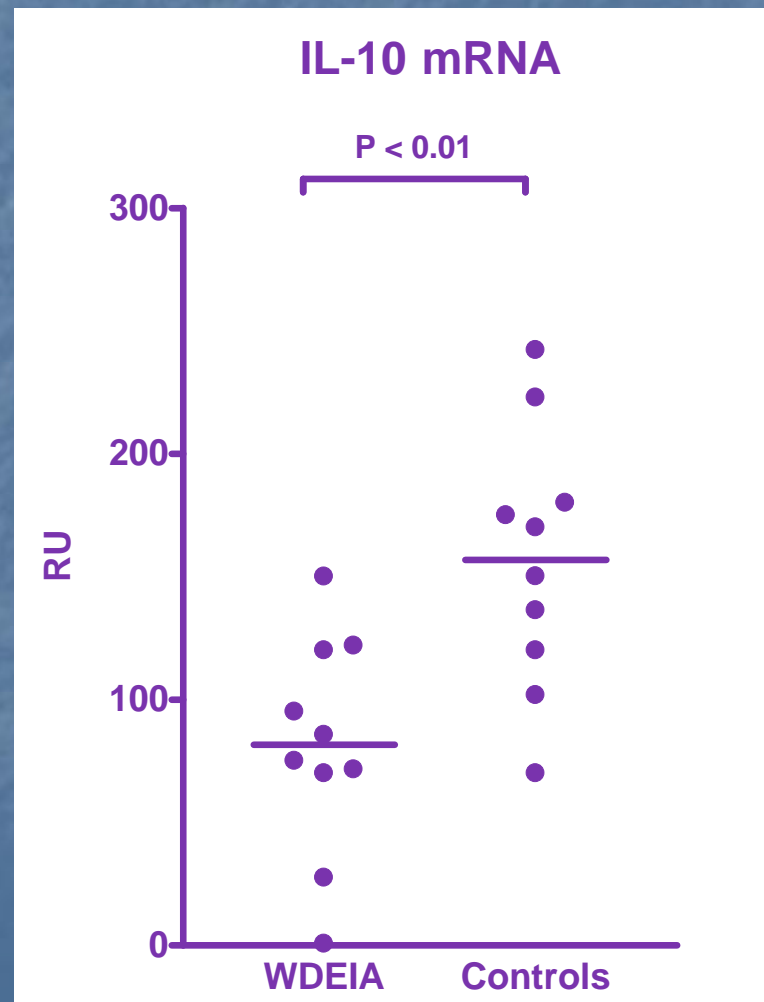
-5-gliadiini vapauttaa veren basofiileista histamiinia

Lehto et al. Clin Exp All 2003



WDEIA-potilailla on alentunut allergeeni-spesifinen IL-10 tuotanto

Lehto et al. Clin Exp All 2003



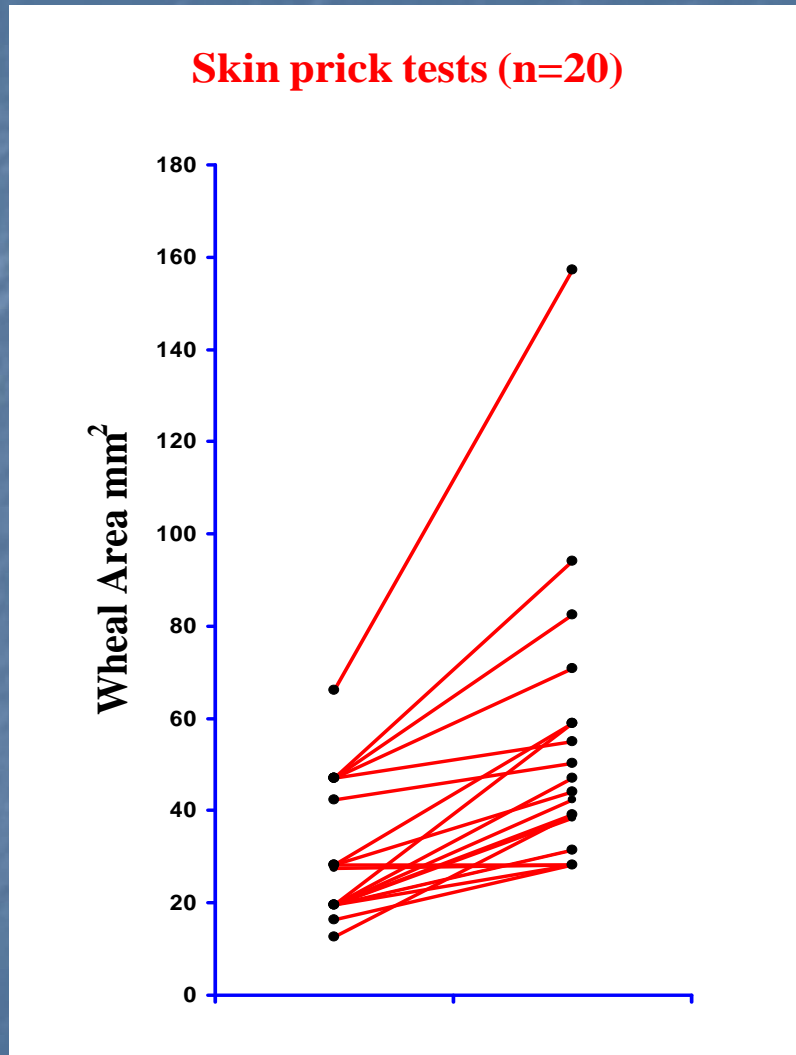
WDEIA:n mekanismit (2)

Palosuo et al. JACI 2003

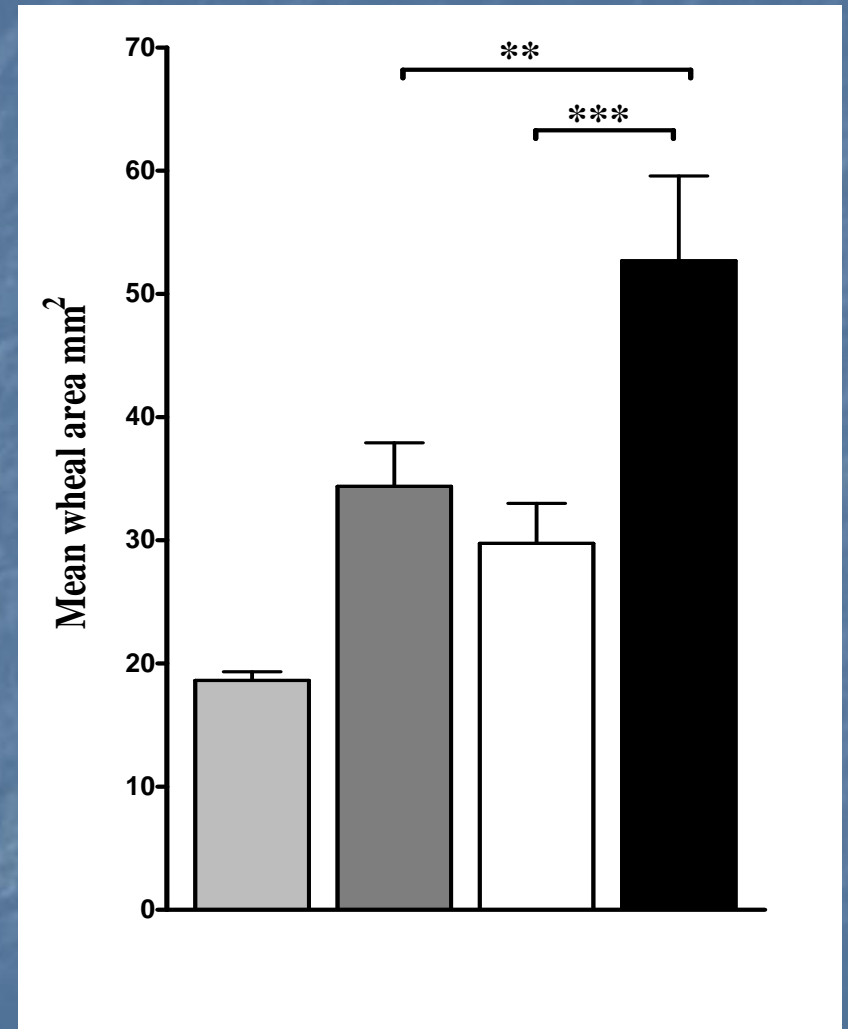
Hypoteesi:

- Transglutaminaasi –entsyymi (tTG) aktivoituu rasituksen aikana suolen limakalvolla ja muodostaa ristsidoksia suolistosta imeytyneiden ω -5 gliadiini-peptidien ja itsensä välille
- Syntyy allergeenikomplekseja, jotka sisältävät lukuisia IgE-epitoppeja
- Nämä gliadiini-transglutaminaasi kompleksit aiheuttavat anafylaksian oireet

Skin prick tests (n=20)



Peptic fraction Peptic fraction
+ tTG



Histamine -5 gliadin Peptic fraction Peptic fraction
+ tTG

Mitä suolessa tapahtuu rasituksen aikana?

- Suoliston verenkierto vähenee jopa 50%
- Suolen läpäisevyys kasvaa
 - allergeenien imeytyminen lisääntyy
- Pitkittynyt tai rasittava urheilu voi aiheuttaa suolen iskemiaa ja soluvaurioita

- Fyysinen rasitus aiheuttaa subkliinisen tulehdusreaktion ja sitä on käytetty stressireaktion mallina
 - Rasituksen aikana verenkierron IL-6 pitoisuus kasvaa dramaattisesti
 - Rasitus lisää myös TNF- α :n, stressihormonien ja vapaiden happiradikaalien määrää
- Soluvauriot ja stressi aktivoivat tTG:n
 - IL-6, TNF- α , stressihormonit ja oksidatiivinen stressi pystyvät aktivoimaan entsyymin

WDEIA:n mekanismit (3)

Matsuo et al. Clin Exp All 2005

- Vehnän syönte + rasitus (tai ASA) lisäsi seerumin gliadiinipitoisuuksia WDEIA – potilailla ja kontroleilla
- Gliadiinipitoisuuden nousu korreloi oireisiin
 - Rasitus (tai ASA) lisää allergeenien imeytymistä suolesta

WDEIA:n kokeellinen malli

Konzai et al. Immunol Lett. 2006

- Hiiriä herkistettiin gliadiinilla, gluteniinilla ja vehnän vesiliukoisilla proteiineilla
 - Gliadiini-herkistetyillä hiirillä korkeimmat spesifiset IgE pitoisuudet
 - Voimakkaan rasituksen sieto alentunut
 - Suolieroosioita eniten
 - Gliadiinin ja gluteniinin lisääntynyt läpäisevyys suolesta verenkiertton ja maksaan rasituksen jälkeen

Lopuksi

- Rasitusanafylaksia harvinainen, mutta viime vuosina yleistynyt allergia
- Tavallisimmin liittyy vehnän syöntiin
 - gliadiini -prick käyttökelpoinen diagnostiikassa
 - -5-gliadiini keskeinen allergeeni -kaupallista testiä ei toistaiseksi ole
- Anamneesi tärkeää!!
- Mekanismit vasta selviämässä