

Inspanningsafhankelijke anafylaxie

R. GERTH VAN WIJK, M. H. W. M. ROOVERS EN P. H. DIEGES

Anafylaxie – de term is een verzamelnaam voor anafylactische en anafylactoïde reacties¹⁻⁴ – is een levensbedreigend, snel verlopend ziektebeeld. Sinds een jaar of tien wordt inspanning herkend als een van de oorzaken van anafylaxie. Aan de hand van vijf ziektegeschiedenissen bespreken wij de verschillende vormen van inspanningsafhankelijke anafylaxie (tabel).

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 16-jarige mannelijke scholier, kreeg 's avonds ongeveer een kwartier na een anderhalf uur durende conditietraining klachten van opgezwollen gelaat, globusgevoel in de keel en van dyspnoe. Deze klachten gingen gepaard met gegeneraliseerde urticaria. De klachten verdwenen in de loop van de nacht zonder medicatie. Bij een volgende conditietraining kreeg hij geen problemen. Patiënt was op onze polikliniek bekend wegens een door IgE bepaalde allergie voor graspollen, waarvan hij op dat moment weinig hinder ondervond.

Bij patiënt werd een standaard voedselanamnese afgenomen. Zes uur voor de reactie had hij borrelnootjes gegeten. Twee uur voor de reactie had hij tomatensoep, kip, rijst, perziken, ijs en cola genuttigd. Deze voedingsmiddelen had hij voor de volgende training niet genuttigd. Bij andere gelegenheden bleek hij geen klachten te ondervinden van de genoemde voedingsmiddelen.

Bij allergologisch onderzoek werden duidelijke directe huidreacties gezien voor extracten van gras- en berkepollen. Een huidtest met extracten van diverse voedingsmiddelen leverde duidelijke reacties op voor pinda en hazelnoot, en een lichte huidreactie voor perzik. In het serum werd een verhoogd totaal-IgE-gehalte van 575 IE/ml gevonden (normaal < 100 IE/ml). Specifieke IgE-antistoffen waren aantoonbaar voor graspollen (RAST-klasse 4, volgens de Phadebas-RAST-classificatie; de uitslagen van de RAST worden daarin semikwantitatief weergegeven met een score van 0-4), berkepollen (klasse 3), pinda (klasse 2) en hazelnoot (klasse 2).

Patiënt B, een 22-jarige vrouw, werd op de afdeling Spoedeisende Hulp gezien vanwege acuut ontstane rinitis en conjunctivitis, angio-oedeem van het gelaat, gegeneraliseerde urticaria en palpaties. De klachten ontstonden tijdens lichamelijke inspanning (joggen). Een uur tevoren had patiënte een appel genuttigd. De klachten konden worden gecoupeerd met adrenaline (0,3 mg s.c.), clemastine (2 mg/2 ml i.v.) en corticosteroiden (dexamethason 8 mg i.v.). Een paar weken nadien werd patiënte gezien op de polikliniek Allergologie.

Patiënte had reeds eerder dergelijke reacties gehad na inspanning. Sinds 1985 merkte zij dat het eten van noten, pinda's en steen- en pitvruchten zoals appels en perziken, leidde

SAMENVATTING

Aan de hand van de ziektegeschiedenis van 5 patiënten met urticaria wordt het beeld van inspanningsafhankelijke anafylaxie beschreven. Door allergologisch onderzoek, eventueel aangevuld met inspanningstests, werd de oorzaak van de klachten nagegaan.

Met behulp van een nauwkeurige anamnese, huidtests, serologisch onderzoek en inspanningstests werden 3 ziektebeelden beschreven: inspanningsafhankelijke anafylaxie op basis van een door IgE bepaalde allergie voor voedingsmiddelen, inspanningsafhankelijke anafylaxie zonder voedselallergie en inspanningsafhankelijke cholinerge urticaria.

tot klachten van jeuk in de mond-keelholte zonder andere verschijnselen. De anamnese vermeldde verder geringe rinitis-klachten zonder duidelijke provocatie of seizoensgebondenheid.

Bij allergologisch onderzoek werden geen huidreacties gezien op inhalatieallergenen, met name geen reacties op gras- en berkepollen. Priktests met extract van perzik (als representant van de steenvruchten), pinda en hazelnoot waren sterk positief. In het serum was bij een totaal-IgE-gehalte van 75 IE/ml alleen specifiek IgE aantoonbaar voor pinda. Geen specifiek IgE werd gevonden voor gras- of berkepollen, hazelnoot of perzik.

Patiënt C, een 25-jarige studente, werd verwezen vanwege verschijnselen van anafylaxie (angio-oedeem, glottisoedeem, gegeneraliseerde urticaria, mogelijk astma, zonder collaps), ontstaan tijdens een sporttraining (lange-afstandlopen). Tijdens de training had zij door een nieuw slecht ventilerend trainingspak overmatig last van de warmte. Een half uur vóór de inspanning had zij een maaltijd genuttigd, bestaande uit rijst, prei, knoflook, wortelen en bamikruiden. De anamnese vermeldde verder dat zij regelmatig last had van urticaria na warme douches en baden. Verder was zij bekend wegens waterige rinitis en conjunctivitis gedurende het gehele jaar, met een piek van de klachten in augustus.

Allergologisch onderzoek leverde duidelijke huidreacties op voor huisstofmijten en graspollen, geringe huidreacties voor

Vormen en differentiaaldiagnose van inspanningsafhankelijke anafylaxie

vormen

tevens van voedsel afhankelijke inspanningsafhankelijke anafylaxie – op basis van door IgE bepaalde allergie voor bepaalde voedingsmiddelen – onafhankelijk van de aard van de voedingsmiddelen inspanningsafhankelijke anafylaxie zonder voedselafhankelijkheid

differentiaaldiagnose

cholinerge warmte-urticaria met anafylactische verschijnselen
cholinerge warmte-urticaria zonder andere verschijnselen
inspanningsafhankelijk astma (bronchiale hyperreactiviteit)

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Allergologie, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.

Dr. R. Gerth van Wijk, dr. P. H. Dieges en M. H. W. M. Roovers, allergologen.

Correspondentie-adres: dr. R. Gerth van Wijk.

katteallergenen, maar geen reactie voor een grote reeks voedingsmiddelen, inclusief de bestanddelen van de maaltijd genuttigd vóór de training. Specifiek IgE was alleen aantoonbaar voor graspollen bij een totaal-IgE-gehalte van 265 IE/ml.

Aangezien patiënte geselecteerd was voor een nationaal sportteam, trainde zij nadien nog diverse malen, nu echter zonder problemen. Haar training was minder intensief. Tevens vermeed zij sterke warmteontwikkeling tijdens inspanning door gebruik van andere kleding.

Patiënt D, een 39-jarige man, werd door de huisarts verwezen omdat hij tweemaal gecollabeerd was tijdens inspanning. Tijdens een training voor de marathon voelde hij zich na 20 min beroerd worden. Hij kreeg gegeneraliseerde huiduitslag en collabeerde, waarop hij naar het ziekenhuis werd vervoerd. Een maand later ondernam hij wederom een poging te trainen voor de marathon. Ditmaal was een arts aanwezig, die meetrainde. Na 1,5 km hardlopen ontstond opnieuw urticaria en collabeerde hij wederom.

Uit de anamnese bleek dat hij vanaf zijn 16e jaar episoden doormaakte van klein- tot grootvlekkige urticaria na inspanning. Het tijdsinterval tussen de inspanning en het ontstaan van urticaria bedroeg 40 min. Naderhand kreeg hij ook urticaria tijdens de inspanning. Op 16-jarige leeftijd had hij een inspanningstest ondergaan, waarmee urticaria kon worden opgewekt. Ten slotte merkte hij dat deze klachten ook optraden in een warm bad. Naar zijn zeggen bestond er geen relatie met het nuttigen van bepaalde voedingsmiddelen.

De patiënt onderging intracutane huidtests met inhalatieallergenen en priktests met voedselallergenen. Alleen een lichte huidreactie voor berkepollen werd waargenomen. Extracten van andere pollen, dieren, schimmels en een grote reeks voedingsmiddelen veroorzaakten geen huidreactie. Bij een totaal-IgE-gehalte van 75 IE/ml werd geen specifiek IgE voor inhalatie- of voedingsallergenen gevonden.

Patiënt E, een 27-jarige vrouw geboren in Guyana, bezocht een allergoloog in een ziekenhuis elders vanwege sinds 1,5 jaar bestaande klachten van kleinvlekkige vluchtige urticaria. Deze urticaria trad reeds na geringe inspanning op. Allerlei activiteiten en omstandigheden zoals sporten, vrijen, warme douches, temperatuurovergangen van koude naar warmte, en zelfs het snel drinken van warme drank zouden leiden tot deze klachten. Hoewel alle vormen van warmteontwikkeling klachten induceerden, leverde continue blootstelling aan warmte (vakantie in de Antillen) geen problemen op. Patiënte had nooit een relatie gezien met het nuttigen van voedingsmiddelen. Klachten traden ook op wanneer zij voordien niet had gegeten. Bij allergologisch onderzoek elders (intracutane huidtests, serologisch onderzoek) waren aanwijzingen voor een voedselallergie gevonden, echter diverse diëten, oraal cromoglycaat en diverse antihistaminica waren niet in staat geweest de klachten te couperen.

Patiënte had geen verschijnselen van rinitis, conjunctivitis of astma. Zij hield gedurende 14 dagen een dagboek bij, waarin klachten en gebruikte voedingsmiddelen nauwkeurig werden bijgehouden. Nadere voedselanamnese leverde geen aanknopingspunten op voor de aanwezigheid van een voedselallergie. Aangezien zij elders allergologisch was onderzocht, werden op onze polikliniek alleen huidtests met voedingsmiddelen alsmede serologisch onderzoek verricht. Lichte huidreacties werden gezien voor hazelnoot, perzik en pinda. Specifiek IgE was aantoonbaar voor graspollen (RAST-klasse 1), katte-epitheel (klasse 3), honde-epitheel (klasse 2), pinda, soja, erwten, hazelnoot en amandel (alle klasse 1) bij een totaal-IgE-gehalte van 430 IE/ml.

Ten slotte onderging patiënte een inspanningstest. Voor de test at zij gedurende een uur of vijf niets. Een tien min durende

maximale inspanning op een loopband leidde tot kleine puntvormige urticae over de beide armen. Tevens trad 'flushing' van het gelaat en de armen op. Patiënte toonde geen verschijnselen van angio-oedeem of astma. De tensie bleef stabiel.

BESCHOUWING

Inspanningsafhankelijke anafylaxie zou berusten op een degranulatie van mestcellen tijdens inspanning.⁵ De aandoening kan familiair vóórkomen.^{6,7} De frequentste symptomen zijn pruritus (92%), urticaria (83%), angio-oedeem (78%), respiratoire klachten (59%) en collaps (32%).⁷ Een opvallend kenmerk van inspanningsafhankelijke anafylaxie is het variabele beloop na inspanning; ze treedt namelijk niet obligaats op na elke inspanning.

Anafylaxie kan een uitingsvorm zijn van voedselallergie. De combinatie van het nuttigen van specifieke voedingsmiddelen en inspanning veroorzaakt dan anafylaxie, terwijl inspanning alleen of het eten zonder inspanning geen problemen oplevert.^{8,9} Bij dergelijke patiënten kan een IgE-respons voor voedingsmiddelen worden vastgesteld via huidtests en serologisch onderzoek.⁹ Patiënten A en B vallen onder deze categorie. Bij patiënt A was de cluster van boompollenallergie en een daarmee samenhangende voedselallergie voor steen-pitvruchten en noten aantoonbaar. Patiënte B bleek voor dezelfde voedingsmiddelen gesensibiliseerd te zijn, maar was niet allergisch voor boompollen.

Bij patiënte C kon geen specifieke allergie voor voedsel worden aangetoond, hoewel zij toen zij de klachten kreeg een half uur voor het hardlopen had gegeten. Van voedsel en tevens van inspanning afhankelijke anafylaxie houdt niet noodzakelijkerwijs verband met voedselallergie. In een aantal gevallen kan eten in combinatie met daaropvolgende inspanning leiden tot anafylaxie.¹⁰ Aangezien patiënt C later nog diverse malen trainde kort na de maaltijd zonder symptomen te krijgen, was bij haar geen sprake van een voedselafhankelijke anafylaxie.

Inspanningsafhankelijke anafylaxie is een aandoening die onderscheiden kan worden van de klassieke inspannings- en warmteafhankelijke cholinerge urticaria.¹¹ De klassieke inspanningsafhankelijke anafylaxie is onafhankelijk van passieve warmteontwikkeling zoals bij warme douches en baden. Daarin onderscheidt dit ziektebeeld zich van cholinerge urticaria, de puntvormige urticae die bij allerlei vormen van warmteontwikkeling ontstaan. De aandoening gaat zelden gepaard met algemene verschijnselen. Anafylaxie kan echter een uiting van cholinerge urticaria zijn.¹² Het onderscheid tussen inspanningsafhankelijke anafylaxie en cholinerge urticaria met algemene verschijnselen kan in dat geval moeilijk zijn, aangezien de kleine urticae kunnen confluëren. Patiënten C en D met klachten onder invloed van zowel inspanning als warme baden zijn voorbeelden van patiënten bij wie het anamnestic niet goed valt uit te maken om welk type reactie het gaat. Daarentegen zijn de anamnese en de bevindingen bij de inspanningsproef van patiënt E typisch voor cholinerge warmte-urticaria. De geringe sensibilisatie voor diverse voedingsmiddelen blijkt bij deze patiënt niet van klinisch belang te zijn.

De diagnose 'inspanningsafhankelijke anafylaxie'

wordt gesteld op basis van een nauwkeurige anamnese en een zo goed mogelijke documentatie van de klachten en de omstandigheden waaronder deze zijn ontstaan. Allergologisch onderzoek naar voedselallergie is nodig bij vermoeden van een tevens van voedsel afhankelijke inspanningsafhankelijke anafylaxie. Een inspanningstest met eventueel voorafgaande voedselprovocatie zou de diagnostiek kunnen completeren. Wanneer een patiënt zich aandient met het beeld van anafylaxie, dan moet in onze visie de provocatietest zo mogelijk juist vermeden worden. Bij de eerste 4 van onze 5 patiënten was een ernstig tot levensbedreigend ziektebeeld beschreven. Een provocatie stuit dan op ethische en praktische bezwaren, zeker wanneer anamnese, huidtests en serologisch onderzoek de conclusies reeds onderbouwen. Een inspanningstest kan echter een onderdeel zijn van de diagnostiek om inspanningsafhankelijke anafylaxie te onderscheiden van cholinerge warmte-urticaria. Om deze reden werd de laatste patiënt wel met provocatie getest. Ook is het mogelijk de diagnose 'warmte-urticaria' te onderbouwen door het opwekken van symptomen tijdens onderdompelen van een of meer ledematen in water van 40°C.¹³ Een complicatie bij de diagnostiek is dat de anafylaxie niet altijd valt op te wekken met een dergelijke test.

Differentiaaldiagnostisch is het onderscheid tussen inspanningsafhankelijke anafylaxie en cholinerge urticaria lastig (zie tabel). Inspanningsafhankelijke anafylaxie moet ook niet verward worden met inspanningsafhankelijk astma, dat een teken is van bronchiale hyperreactiviteit.

De behandeling van inspanningsafhankelijke anafylaxie verschilt niet van de therapie van andere vormen van anafylaxie. Adrenaline s.c. of i.m. als middel van eerste keus met een aanvullend antihistaminicum zoals clemastine i.v. alsmede corticosteroiden i.v. vormen de basisbehandeling van anafylaxie. Eventueel kan de patiënt een adrenaline bevattende auto-injector worden voorgeschreven om zichzelf het middel toe te kunnen dienen. De mogelijkheid van preventieve maatregelen is beperkt. Zware inspanning zal vermeden moeten worden. Inspanning dient onmiddellijk gestaakt te worden bij het optreden van de eerste verschijnselen (meestal pruritus). Eventueel kan een oraal antihistaminicum 1-2 h tevoren worden toegediend, maar preventieve therapie is niet altijd effectief. In het geval van een tevens van voedsel afhankelijke inspanningsafhankelijke anafylaxie wordt geadviseerd voedsel tot 6 h voor inspanning te vermijden.¹⁴ Een eliminatiedieet kan overwogen worden.

In geval van cholinerge urticaria kan gebruik worden gemaakt van de observatie dat warmte of inspanning een refractaire periode waarin geen klachten optreden, indu-

ceert. Met behulp van een schema van regelmatige inspanning of hete baden is het dan mogelijk de patiënt langere tijd vrij van klachten te houden.^{12, 15} Ook hier geldt echter dat bij ernstige reacties de provocerende omstandigheden zoveel mogelijk vermeden dienen te worden. Behandeling van cholinerge urticaria gepaard gaande met algemene verschijnselen verschilt niet van de therapie van inspanningsafhankelijke anafylaxie.

ABSTRACT

Exercise-induced anaphylaxis. – The clinical features of exercise-induced anaphylaxis in 5 patients are described, with an accurate history, skin tests, IgE determinations and exercise tests.

In these 5 patients we were able to distinguish three different forms of exercise-induced disease: exercise-induced anaphylaxis based upon an IgE-mediated allergy to foods, exercise-induced anaphylaxis without food allergy and cholinergic urticaria.

LITERATUUR

- 1 Dieges PH. Allergie of niet? Definities van verschillende soorten overgevoeligheid. Pharm Weekbl 1988; 123: 245-8.
- 2 Middleton E, Reed CE, Elliot FE, Adkinson NF, Yunginger JW, eds. Allergy, principles and practice. St Louis: Mosby, 1988.
- 3 Samter M, ed. Immunological diseases. Boston: Little, Brown, 1988.
- 4 Bochner BS, Lichtenstein LM. Current concepts: anaphylaxis. N Engl J Med 1991; 324: 1785-91.
- 5 Sheffer AL, Tong AKF, Murphy GF, Lewis RA, McFadden ER, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis: a serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation. J Allergy Clin Immunol 1985; 75: 479-84.
- 6 Longley S, Panush RS. Familial exercise-induced anaphylaxis. Ann Allergy 1987; 58: 257-9.
- 7 Wade JP, Liang MH, Sheffer AL. Exercise-induced anaphylaxis: epidemiological observations. Prog Clin Biol Res 1989; 297: 175-82.
- 8 Kidd JM, Cohen SH, Sosman A, Fink JN. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1983; 71: 407-11.
- 9 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.
- 10 Novey HS, Fairshter RD, Salness K, Simon RA, Curd JG. Postprandial exercise-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1983; 71: 498-504.
- 11 Sheffer AL, Soter NA, McFadden ER, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis: a distinct form of physical allergy. J Allergy Clin Immunol 1983; 71: 311-6.
- 12 Kaplan AP, Natbony SF, Tawil AP, Fruchter L, Foster M. Exercise-induced anaphylaxis as a manifestation of cholinergic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1981; 68: 319-24.
- 13 Casale TB, Keahey TM, Kaliner M. Exercise-induced anaphylactic syndromes. Insights into diagnostic and pathophysiologic features. JAMA 1986; 255: 2049-53.
- 14 Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1984; 73: 699-702.
- 15 Czarnetzki BM. Urticaria. Berlin: Springer, 1986: 144-6.

Aanvaard op 5 juli 1991