

# Forsinket anafylaktisk reaksjon på matvarer

## SAMMENDRAG

Manifestasjonene av IgE-mediert matallergi varierer fra mild til potensielt livstruende anafylaksi i løpet av få minutter til en time etter eksponering. For å forebygge nye episoder med anafylaksi er det kritisk at matvaren som forårsaker reaksjonen, identifiseres og unngås, eller at forholdsregler tas hvis matvaren inntas. Imidlertid er årsakssammenhengen til et måltid ikke alltid innlysende når manifestasjonene er inkonsekvente angående forekomst, timing og alvorlighetsgrad, oppstår i forbindelse med fysisk aktivitet eller flere timer etter et måltid, og/eller begynner i voksen alder og i fravær av tidligere matoverfølsomhet.

I artikkelen gis først en kort gjennomgang av diagnostiske kriterier for anafylaksi og manifestasjonene av IgE-mediert matallergi. Deretter omtales kliniske manifestasjoner, patofysiologi, diagnostikk og håndtering av matavhengig anstrengelses-utløst anafylaksi (food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA), alpha-gal-allergi og nattoallergi. I FDEIA er hvete den hyppigste rapporterte matvaren (WDEIA), mens alpha-gal-allergi mot pattedyrkjøtt og slakteavfallsprodukter utvikles etter flåttbitt. Nattoallergi er en fremvoksende matallergi i Japan. Ved mistanke om WDEIA bør innholdsfortegnelsen for industrielt produsert og bearbeidet mat og kosmetikk som såpe, sjampo eller balsam, kontrolleres for hveteproteinisolater og hydrolysert hveteprotein. Disse allergiske lidelsene forekommer med forsinkete anafylaktiske reaksjoner og bør alltid overveies når årsaken til anafylaksi ikke er innlysende.

MALCOLM SUE-CHU<sup>1</sup>

## Anafylaksi

Anafylaksi defineres som en alvorlig, livstruende generalisert eller systemisk overfølsomhetsreaksjon (1). De vanligste triggerne er matvarer, medikamenter, insektstikk og lateks, med matvarer og medikamenter som den hyppigste årsaken hos henholdsvis barn og voksne. Fysisk anstrengelse, alkohol og medikamenter som NSAIDs, ACE-hemmere,  $\beta$ -blokkere, samt infeksjon, astma og mastocytose er kjente risiko- og kofaktorer. Når triggeren ikke kan identifiseres, er anafylaksi rubrisert som idiopatisk.

Hos sensibiliserte individer aktiveres mastceller og basofile granulocytter av en IgE-mediert immunologisk reaksjon ved eksponering for en trigger, med rask frisetting av preformerte mediatorsubstanser som histamin og tryptase, og nydannelse av andre mediatorsubstanser som leukotriener, plateaktiveringsfaktor (PAF) og prostaglandiner. Hos ikke-sensibiliserte individer aktiveres disse cellene av andre mekanismer som ikke-IgE-medierte immunologiske reaksjoner og en direkte, ikke-immunologisk mediert reaksjon (2).

Sykdomsbildet kan være svært dramatisk. Innen få minutter til timer etter eksponering utvikles manifesta-

sjoner fra flere organsystemer som hud, luftveier, sirkulasjon og gastrointestinaltraktus (GIT). De vanlige manifestasjoner er urticaria og generalisert kløe, spesielt i hodebunn, håndflater og fotsåler, samt erytem og angioødem i hud, nese-tetthet, stridor, dyspné og piping fra luftveiene, samt redusert blodtrykk/hypotensjon, hypotoni, synkope i sirkulasjon, magesmerter/krampe, oppkast og avføringstrang /- avgang i GIT. Manifestasjoner forekommer oftere i hud (89%) og luftveier (87%) enn i sirkulasjon (47%) og GIT (43%) (3) og kan raskt progrediere til død. I en studie av anafylaksi med fatal utgang var mediantiden  $\leq 30$  minutter for progresjon fra en normal helsetilstand til puste- eller hjertestans (4). Videre kan reaksjonen være bifasisk, med et residivanfall hos 10–20% av tilfellene og innen en mediantid på 3,5–15,5 timer etter behandling av det første anfall (5).

Diagnosen stilles klinisk ved anvendelse av ensartete kriterier fra 2006 (6). Anafylaksi anses som svært sannsynlig ved a) en akutt debut av de ovennevnte manifestasjonene i hud og enten i luftveier eller i sirkulasjon hos en pasient uten kjent allergi; b) tilstedeværelse av minst to av følgende: manifestasjoner i hud,

<sup>1</sup> Professor emeritus i lungemedisin, NTNU, spesialist i anestesioologi, indremedisin og lungemedisin, godkjent kompetanseområde i allergologi.

### KONTAKTADRESSE:

Malcolm Sue-Chu  
Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk  
Fakultet for medisin og helsevitenskap, NTNU  
NO-7491 Trondheim  
malcolm.sue-chu@ntnu.no



Hvete er den hyppigst rapporterte årsaken til matavhengig anstrengelsesutløst anafylaksi (FDEIA), men også andre matvarer er kjent å kunne utløse alvorlige reaksjoner som kan oppstå flere timer etter matinntak. Pasienter med FDEIA har ikke allergiske manifestasjoner ved eksponering for matvaren uten anstrengelse eller anstrengelse uten eksponering for matvaren. FOTO: COLOURBOX

luftveier, sirkulasjon, eller GIT hos en pasient som eksponeres for et sannsynlig allergen; c) redusert blodtrykk (BT), definert som  $> 30\%$  fall i systolisk BT eller et systolisk BT  $< 100$  mmHg hos voksne,  $< 70$  mmHg hos barn fra 1 md.–1 år,  $< 70$  mmHg + (2 x alder) fra 1–10 år og  $< 90$  mmHg fra 11–17 år ved eksponering for et kjent allergen.

Differensialdiagnostiske overveielser bør inkludere vanlige diagnoser som astma, panikkanfall, hyperventilasjon, hjerteinfarkt, lungeemboli, epilepsi, cerebrovaskulære hendelser, oralt allergisyndrom og matforgiftning, samt sjeldne diagnoser som mastocytose, arvelig og ervervet angioødem og flushing-syndromer som f.eks. karsinoidsyndrom og feokromocytom.

### Matavhengig IgE-mediert allergi og anafylaksi

Matalergi er overfølsomhet for matvarer utløst av en IgE- eller/og ikke-IgE-mediert mekanisme.

Hos sensibiliserte individer kan en IgE-mediert allergisk reaksjon trigges av mer enn 120 matvarer, hvorav de mest vanlige er melk, egg, hvete, fisk, peanøtter, skalldyr og soya.

Globalt anslås at 4 % av barn lider av matalergi, mens prevalensen av matalergi diagnostisert ved matprovokasjonstesting er hhv. 3–8 % og 1–3 % hos barn og voksne i utviklede land (7). Forekomsten er vanligere hos barn enn hos voksne. Matalergi er en del av «den allergiske marsjen» som begynner i barndommen. Videre utvikles etter hvert toleranse mot matallegener i løpet av barndommen og tenåringsalderen, spesielt for allergener i egg, melk og hvete enn for allergener i peanøtter og skalldyr. Omvendt kan matalergi, spesielt mot skalldyr, nøtter, fisk, soya og peanøtter, debutere etter 18 års alder (8).

Manifestasjoner er vanligvis milde reaksjoner lokalisert til et organ, f.eks. hud med urtikaria, angioødem eller atopisk dermatitt, luftveier med rhinitt, astma eller konjunktivitt eller GIT med oralt allergisyndrom,

oppkast, diaré, magesmerter og oppblåsthet. Anafylaksi forekommer sjelden, men matvarer var årsaken hos 58 % av barn og tenåringer med anafylaksi (2). Både milde og alvorlige reaksjoner inntreffer stort sett hver gang den mistenkte matvaren spises og vanligvis innen få minutter til 30 minutter, noe som forenkler den diagnostiske prosessen.

Forsinkete anafylaktiske reaksjoner forekommer. Reaksjonen kan oppstå så tidlig som to timer til langt mer enn to timer etter matinntak. Dessuten kan det være slik at den ikke utløses hver gang etter eksponering for matvaren med mindre en/ flere kofaktor(er) er til stede. Dette medfører at forbindelsen til matinntak ikke er helt innlysende, med fare for feil diagnosesetting og dermed feilaktig eller inadekvat håndtering, spesielt m.t.p. forebygging av fremtidig anafylaksi som en mulig konsekvens. I denne artikkelen omtales kliniske manifestasjoner, patofysiologi, diagnostikk og håndtering av matavhengig anstrengelsesutløst

anafylaksi (food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA), alpha-gal-allergi mot kjøtt fra pattedyr og nattoallergi som presenteres med forsinkete anafylaktiske reaksjoner.

### Matavhengig anstrengelses- utløst anafylaksi (FDEIA)

Anafylaksi utløst av anstrengelse (Exercise-induced anaphylaxis (EIA)) ble først beskrevet i 1980 av Sheffer et al. (9) og anses som sjelden da den utgjør 5–15 % av anafylaksitilfeller (10). Forholdet mellom EIA og matvarer ble i 1979 først omtalt i en kasuistikk hvor anafylaksi ble utløst av anstrengelse fem og 24 timer etter et skaldyrsmåltid (11). Begrepet «Food-dependent exercise-induced anaphylaxis» (FDEIA) ble i 1983 introdusert for å beskrive anstrengelsesutløst anafylaksi hos fire pasienter som var klart relatert til uspesifikke og spesifikke matvarer inntatt to timer i forkant av eller umiddelbart etter anstrengelse (12). EIA klassifiseres som matavhengig EIA (FDEIA) eller ikke-matavhengig EIA.

FDEIA er en svært sjelden lidelse. En prevalens på 0,017 % ble påvist i en spørreskjemaundersøkelse blant 76 229 ungdomsskoleelever (13). Individuer i alle aldersgrupper, spesielt tenåringer og unge voksne, og med alle kondisjonsnivå affiseres. Den utløses vanligvis av en spesifisert matvare. De første matvarene som ble identifisert, var skaldyr og selleri. Siden har hvete, rug, bokhvete, bygg, havre, ris, sennep, sesamfrø, hvitløk, peanøtter, trenøtter, kastanje, pinjekjerner, hønseegg, kumelk, appelsin, fersken, eple, druer, løk, tomat, erter, bønner, fennikel, salat, potet, vin, snegler, sopp, reker, østers og blekksprut, samt kjøtt fra gris, villsvin, okse, kylling og kalkun blitt assosiert med FDEIA (10). Det er sjelden at FDEIA er relatert til en uspesifisert matvare.

Kofaktorer, som acetylsalisylsyre (ASA) og andre NSAIDs, stress, menstruasjon og infeksjoner, samt kald og varm temperatur, er også kjent for å ha en rolle ved FDEIA.

Hvete er den hyppigst rapporterte og mest studerte matvaren. Den er også en av de hyppigste matvarene som forårsaker IgE- og ikke-IgE-

medierte allergiske reaksjoner, spesielt hos barn, men også i mindre grad hos voksne. Proteinene i hvete-mel består av vannløselige (20 %) albuminer, globuliner og andre proteiner og ikke-vannløselig (80 %) gluten. Sistnevnte inndeles videre i gliadiner ( $\omega$ 1,2-,  $\omega$ 5-,  $\alpha$ / $\beta$ - og  $\gamma$ -gliadiner) og gluteniner (lav- og høy-molekylærvekt glutenin). I tillegg produseres hvete-deriverte proteiner som deaminert gluten og hveteprotein-isolater fra gluten og hydrolysert hveteprotein fra gliadiner. Hveteproteinisolater brukes av matindustrien som emulgatorer og stabiliseringsmidler og finnes i industrielt produsert og bearbeidet mat som supper, bakervarer og kjøttbaserte produkter. Hydrolysert hveteprotein finnes i matvarer som leverpostei og skinke, samt i kosmetikk som såpe, sjampo og balsam (14). FDEIA induert av hvete omtales som «Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA)» i litteraturen, er sjeldent forekommende og ses stort sett hos voksne. Imidlertid er WDEIA også rapportert hos barn og tenåringer (10, 15).

### Kliniske manifestasjoner av FDEIA

Symptomer inntreffer innen 30 minutter etter start av fysisk anstrengelse i ca. 90 % av tilfellene. Imidlertid kan symptomer inntreffe på et mye senere tidspunkt, og av og til etter endt anstrengelse. De første manifestasjonene er vanligvis lokalisert i hud, med kløe, erytem og flushing som varselsymptomer. Ved fortsettelse av anstrengelse kan varselsymptomene forbli de eneste manifestasjonene hos noen, men kan hos andre progrediere til utbredt urtikaria og angioødem, med eller uten andre manifestasjoner av anafylaksi i luftveier, sirkulasjon og GIT. Det er ukjent om bifasiske reaksjoner forekommer (16).

Det er dog viktig å understreke at disse manifestasjonene forekommer kun når fysisk anstrengelse utføres etter inntak av matvaren. De uteblir kun ved eksponering for matvaren eller kun ved anstrengelse. Dessuten er det intra- og inter-individuell variabilitet i mengden allergen, tidsintervall mellom matinntak og

anstrengelse og intensiteten av anstrengelse for å utløse en reaksjon, og i alvorlighetsgraden av manifestasjoner. Tidsintervallet mellom eksponering for hvete og anstrengelse er stort sett fra 1–4 timer, men et intervall på 10–24 timer er rapportert (17). Anstrengelsesintensiteten kan variere, alt fra meget lett, f.eks. gange eller hagearbeid, til submaksimal intensitet. Kondisjonsnivå synes ikke å ha noe innvirkning på reaksjonsmønsteret, mens alvorlighetsgraden kan variere fra asymptomatisk til livstruende.

Med unntak av en anamnese i relasjon til matinntak ved FDEIA er de kliniske manifestasjonene av FDEIA og EIA like.

### Patofysiologi av FDEIA

Patofysiologien av FDEIA er uavklart. Pasienter med FDEIA har ikke-allergiske manifestasjoner ved eksponering for matvaren uten anstrengelse, eller anstrengelse uten eksponering for matvaren. Sensibilisering for matvaren kan dog påvises ved prikktest eller serologisk testing av spesifikt IgE (S-IgE) og anses å skje i GIT. Den er ikke begrenset til GIT og kan skje gjennom neselimhinnen og konjunktivene som ved hydrolysert hveteprotein. Tilsetning av Glupearl 19S, et spesifikt hydrolysert hveteprotein, i en konsentrasjon på 0,3 % til en ansiktssåpe i Japan førte til utvikling av WDEIA etter flere måneders bruk av såpen (18). Sensibilisering til hydrolysert hveteprotein i kosmetikk er også rapportert i Europa, med utløsning av anafylaksi og WDEIA etter inntak av matvarer som inneholder hydrolysert hveteprotein (19). På bakgrunn av studier utført på WDEIA anses en IgE-mediert reaksjon med mediatorfrisetting fra mastcelleaktivering som den sannsynlige mekanismen ved FDEIA.

Det finnes fem teorier om patomekanismen. Fysisk anstrengelse foreslås å 1) øke permeabiliteten i GIT med påfølgende økt absorpsjon og større tilgang av større allergeniske peptider til immunapparatet i tarmen; 2) øke aktiviteten av vevstransglutaminase i tarmslimhinnen med påfølgende dannelse av komplekser med høy molekulærvekt som fasilitere



rer kryssbinding av IgE; 3) omfordele blod bort fra tarmen med påfølgende eksponering for matallergener til mastceller i andre områder som ikke har utviklet toleranse til disse allergenene; 4) øke plasma osmolalitet som da induserer histaminfrigjøring fra basofiler; 5) senke pH i skjelettmuskulatur, noe som kan føre til mastcelledegranulering. Det henvises til et EAACI position paper hvor bevis for og imot hver teori diskuteres (20).

### Alpha-gal-indusert anafylaksi ved inntak av kjøtt fra pattedyr

Denne allergiske tilstanden har en interessant historie. Den ble først identifisert i 1989 i delstaten Georgia i USA av Sandra Latimer. Hun var ikke helsepersonell, men hadde observert at 10 av hennes venner som hadde vært utsatt for flåttbitt uker eller måneder i forveien, fikk en allergisk reaksjon tre eller flere timer etter inntak av pattedyrkjøtt. Sammen med sin allergolog ble disse observasjonene innrapportert til Allergiforeningen i Georgia og US Centers for Disease Control and Prevention i 1991, uten videre oppfølging fra noen av disse organisasjonene (21). Forsinket anafylaksi ved inntak av pattedyrkjøtt ble i 2009 rapportert i Sydney, Australia av van Nunen et al. (22) og i Virginia, USA av Commins et al. (23). Førstnevnte rapporterte en assosiasjon til flåttbitt og sistnevnte identifiserte galaktose- $\alpha$ -1,3-galactose (alpha-gal) som allergenet, med dannelse av IgE-antistoffer spesifikk for dette allergenet. Dessuten hadde de identifisert S-IgE til alpha-gal som årsaken til akutte anafylaktiske reaksjoner ved førstegangs intravenøs administrasjon av cetuximab, og sett en korrelasjon mellom forekomsten av cetuximab-reaksjoner og allergi mot rødt kjøtt med utbredelsen av hjortebestanden og flått i USA. En forbindelse til flåttbitt ble enda mer innlysende etter at tre medlemmer av gruppen utviklet rødt kjøtt-allergi og en 3–4 ganger stigning i titer av IgE for alpha-gal etter flåttbitt (21). I tillegg til Australia og USA er alpha-gal-allergi mot pattedyrkjøtt rapportert i Europa, Mellom-Amerika, Japan, Sør-Korea, Sverige



FOTO: COLOURBOX

Forholdet mellom anstrengelsesutløst anafylaksi og matvarer ble i 1979 først omtalt i en kasuistikk hvor anafylaksi ble utløst av anstrengelse fem og 24 timer etter et skalldyrsmåltid.

og diagnostisert hos pasienter ved de regionale allergisentrene i Trondheim, Bergen og Oslo. Det bemerkes at utbredelsesområdet for flåttarten Ixodes ricinus og hjort økes i nordlig retning i Sverige og Norge, noe som kan øke sannsynligheten for alpha-gal-allergi i de nordlige områdene i begge land.

### Kliniske manifestasjoner av alpha-gal-allergi

Pasienter med alpha-gal-allergi har tidligere tolerert pattedyrkjøtt. De fleste har en anamnese med flåttbitt med langvarig kløe uker eller måneder i forveien. Den allergiske reaksjonen mot pattedyrkjøtt er vanligvis forsinket. Manifestasjoner oppstår stort sett fra 3–6 timer etter et kjøttmåltid, med urtikaria og intens kløe som fremtredende symptomer ofte ledsaget av hypotensjon og eventuelt gastrointestinale manifestasjoner. Intervallet mellom måltidet og reaksjonen kan forkortes hvis slakteavfall, spesielt svinenyre, spises, grunnet en høyere allergenkonsentrasjon og hvis kofaktorer som NSAIDs, alkohol eller anstrengelse er tilstede. Dessuten vil eksponering for pattedyrkjøtt ikke alltid føre til anafylaksi, muligens på grunn av en lavere allergendose eller andre ukjente modifierende faktorer. Alpha-gal-allergi er nylig rapportert også hos barn (24). Meieriprodukter synes dog å tolereres, men varsomhet

bør utvises for produkter som utvinnes fra pattedyr, f.eks. gelatin i konfekt (25), is, dessert, plasmaekspandere (26), magnesiumstearat som hjelpestoff i tabletter, pølseskinn fra gris i pølser laget av fjærkre-kjøtt, samt bruk av fett fra pattedyr i frityrsteking av andre matvarer som fisk og potet.

### Patofysiologi av alpha-gal-allergi

Alpha-gal-allergi er en IgE-mediert reaksjon mot matvarer fra en ikke-primat pattedyrskilde. Alpha-gal er et oligosakkarid som finnes i store mengder på glykoproteiner og glykolipider i vev fra ikke-primat pattedyr, men ikke i vev fra primat pattedyr. Det finnes i alle produkter fra ikke-primat pattedyr og er termostabil. Hos mennesker finnes det høye titer av IgG-antistoffer mot dette antigenet, grunnet slimhinneeksponering i GIT for matvarer fra ikke-primat pattedyrskilder.

Alpha-gal-epitopen ble påvist i GIT og i spytt fra flått (27, 28), og overføres sannsynligvis ved flåttbitt, med påfølgende dannelse av S-IgE mot alpha-gal, sensibilisering og anafylaksi ved inntak av pattedyrkjøtt. Mekanismene for et skifte i antistoffproduksjon fra IgG- til IgE-klasse er ikke avklart. Det antydes dog at alpha-gal og tilleggsfaktorer i flåttspytt, som prostaglandin E2, fosfolipase A2 og adenosin, sammen med



Økning i utbredelsesområdet for skogsflått og hjort nordover i Sverige og Norge kan øke sannsynligheten for alpha-gal-allergi i begge land. Alpha-gal finnes hos alle pattedyr utenom mennesket og andre primater pattedyr og er påvist i mage-tarmkanalen hos flått. Dersom kroppen først har utviklet IgE-antistoffer mot alpha-gal, kan dette gi alvorlige allergiske reaksjoner ved senere inntak av rødt kjøtt. Som regel kommer den allergiske reaksjonen flere timer etterpå. FOTO: COLOURBOX

epitelskade fra flåttbitt, initierer et komplisert samspill mellom det medfødte- og det ervervete immunsystemet (29). IgG-antistoffer mot alpha-gal produseres fortsatt, og tilhører IgG<sub>1</sub>- og ikke-IgG<sub>4</sub>-subgruppe. Som kjent har IgG<sub>4</sub>-antistoffer en blokkerende effekt på IgE-medierte reaksjoner.

Hos et sensibilisert individ skyldes forsinkelsen i den anafylaktiske reaksjonen tiden det tar for alpha-gal å komme inn i blodbanen. Først må alpha-gal-holdig mat fordøyes. Deretter absorberes alpha-gal på chylomikroner som bearbeides til LDL (low density lipoprotein) og VLDL (very low density lipoprotein), før transport via ductus thoracicus til blodbanen. Til slutt aktiveres mastcellene når alpha-gal-allergen kryssbinder med S-IgE mot alpha-gal på mastcelleoverflaten, med frisetting av histamin, tryptase og andre mediatorer (21). Denne hypotesen understøttes av studier på *in vivo* basofil aktivering utført ved matprovokasjon hos affiserte individer (30).

Flere faktorer har innvirkning på forsinkelsestiden og sannsynligheten for samt alvorlighetsgraden av

reaksjonen. Tilstedeværelsen av kofaktorer som alkohol, NSAIDs eller fysisk anstrengelse, forkorter forsinkelsestiden og øker sannsynligheten for og alvorlighetsgraden av en reaksjon. Jo høyere serum IgE-nivå av alpha-gal, jo høyere sannsynlighet for en reaksjon. Imidlertid synes terskelnivået for å utløse anafylaksi å variere både mellom og innen individer. Selv om den ikke inhiberer sensibilisering til alpha-gal, er blodgruppe B tilsynelatende beskyttende mot en reaksjon. Dosen av alpha-gal-allergen som inntas, og nivå av IgE-antistoff til alpha-gal påvirker alvorlighetsgraden av reaksjonen. Generelt må > 100 g pattedyrkjøtt spises før reaksjonen utløses. Imidlertid er alpha-gal-konsentrasjon større i slakteavfall enn i rent kjøtt. Mengden av allergen som kan spises uten en klinisk reaksjon, synes å være omvendt relatert til nivå av IgE-antistoff til alpha-gal. Det sistnevnte påvirkes av flere faktorer som antall flåttbitt i løpet av det siste året og tiden siden siste flåttbitt. Serum IgE-nivå for alpha-gal synes å vise en fallende tendens etter hvert som tiden etter flåttbitt øker.

### Nattoallergi

Natto er et tradisjonelt japansk matvareprodukt fremstilt av soyabønner som fermenteres med *Bacillus subtilis* med utvikling av et slimaktig tekstur. Natto er rikt på vitamin K2, selges i helsekostbutikker og japanske matbutikker i Norge og serveres på japanske restauranter i utlandet.

Anafylaktisk reaksjon på natto er rapportert hos japanske barn og voksne. Den er vanligvis sterkt forsinket og oppstår vanligvis fra 5–13 timer etter matinntak (31). Imidlertid foreligger det en rapport av anafylaksi så tidlig som 30 minutter etter inntak (32).

Poly  $\gamma$ -glutamsyre (PGA), en polymer av glutamsyre, er identifisert som allergenet ved nattoallergi. Den har en molekylærvækt mellom 100–>1000 kDa, er vannløselig og biologisk nedbrytbart. PGA forekommer i naturen i giften fra maneter og er hovedkomponenten i slimet som dannes under fermentering av soyabønner. Ettersom en overhyppig-

het av allergi mot natto ses hos brettssurfere og dykkere, spekuleres det om gjentatte manetstikk fører til kutan sensibilisering mot PGA. Omvendt er det rapportert en kryssreaksjon ved inntak av maneter hos et individ med nattoallergi (33).

Selv om antall tilfeller av rapportert nattoallergi er få og begrenset til Japan, bør man være oppmerksom på dette når årsaken til anafylaksi ikke kan identifiseres. Natto produkter kan fås kjøpt i Norge, og det er økende bruk av PGA som tilsetningsstoff i brød, kaker, supper og sportsdrikker, samt hudpleieprodukter som såpe og fuktighetskremer.

### Diagnostikk av forsinket anafylaktisk reaksjon ved inntak av matvarer

Anamnesen er hjørnesteinen i den diagnostiske tilnærming i allergologi. Pasienten oppfordres og gis rikelig tid til en grundig og detaljert redegjørelse for hendelsen(e). Er manifestasjoner forenelig med anafylaksi i henhold til de kriteriene som er omtalt tidligere? For å avklare dette kan det være nødvendig med tilleggs-spørsmål og eventuell innhenting og gjennomgang av tidligere journalopplysninger. Derne er det viktig å avklare om anafylaksi er assosiert med mat. Har pasienten noen mistanker om dette, og i så fall hvilken

Natto er et tradisjonelt japansk matvareprodukt fremstilt av fermenterte soyabønner. Forsinket anafylaktisk reaksjon på natto er rapportert hos japanske barn og voksne. Produktet selges også i helsekostbutikker i kapselform og i japanske matbutikker i Norge.

FOTO: WIKIMEDIA COMMONS



matvare? Pasienten bes om å gi en full redegjørelse for matvarer og drikke som ble inntatt. Hva var intervallet mellom måltidet og hendelsen? Er det mulig å fremskaffe en liste over ingredienser i maten som ble spist? Har man nylig vært utsatt for flåttbitt med voldsom kløe? Har matvaren vært tolerert tidligere? Ved forsinket anafylaksi etter matinntak er det høyst uvanlig at pasienten har reagert tidligere med allergiske manifestasjoner på den mistenkte matvaren. Til slutt må det avklares om det var kofaktorer til stede. En fullstendig medisinliste med fast- og behovsmedisin, inklusiv helsekostprodukter, etterlyses.

Når det gjelder WDEIA, er det lett å overse diagnosen, og i en studie var median (range) tid fra symptomdebut til diagnose 2,6 (0,5–14) år [34]. Sammenhengen mellom anafylaksi ved anstrengelse og inntak av hveteholdig mat er ikke alltid innlysende, grunnet forsinkelsen mellom matinntak og anstrengelse. Dette forsterkes av at matvaren tolereres i fravær av fysisk anstrengelse. Videre kan de kliniske manifestasjonene ved anstrengelse variere, f.eks. begrenses til hud, samt at anafylaksi kan utløses i fravær av anstrengelse dersom andre kofaktorer som alkohol eller ASA er tilstede. Dessuten er det rapportert tilfeller av anafylaksi som utløses kun hvis det spises hvete og en annen matvare før anstrengelse, eller hvis en annen kofaktor i tillegg til anstrengelse er til stede.

En klinisk undersøkelse av organ-systemer utføres, med spesiell vekt på undersøkelse av lunger og hud for å avdekke astma og/eller annen systemisk tilstand. Det bør ses etter hudmanifestasjoner av mastocytose, f.eks. urticaria pigmentosa. En konsensusrapport om kutane manifestasjoner av mastocytose er nylig publisert [35].

Lidelser med manifestasjoner som er assosiert med anstrengelse og kan ligne på anafylaksi, som anstrengelsesindusert astma, anstrengelsesindusert anafylaksi, kolinerge urtikaria, kuldeurtikaria og ufarlig flushing, bør overveies. Ved manifestasjoner som oppstår uten anstrengelse, bør IgE-mediert matallergi, angstanfall, vasovagal synkope, arytmier

ødem, kronisk urtikaria og arytmier som Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrom, utelukkes.

Videre utredning ved mistanke om en forsinket anafylaktisk reaksjon på matvarer inkluderer serologiske undersøkelser, prikktest/prikk-i-prikk-test og provokasjonstest med den mistenkte matvaren. Serumtryptase tas alltid og en vedvarende forhøyet titer tyder på mastocytose.

Ved mistanke om FDEIA tas spesifikt IgE for allergenkomponent av den mistenkte matvaren hvis den er kommersielt tilgjengelig. Allergenkomponentdiagnostikk har en høyere sensitivitet og spesifisitet enn spesifikt IgE for matvaren. Prikktest med ekstraktet fra den mistenkte matvaren utføres, og ved negativ utfall gjøres prikk-i-prikk-test med den ferske matvaren. Ved mistanke om WDEIA som ved anstrengelsesutløst urtikaria/anafylaksi og residiverende akutt urtikaria, tas S-IgE for  $\omega$ -5-gliadin. Dette er hovedallergenet i WDEIA, med en sensitivitet på 78 % og en spesifisitet på 96 % ved en S-IgE titer av  $\geq 0,89$  kUA/L [36]. Ved en negativ test bør S-IgE for gliadin (innhold av  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  og  $\omega$  gliadiner) overveies, spesielt hvis hydrolysert hveteprotein er mistenkt som årsaken. S-IgE for hvete har lavere sensitivitet og spesifisitet og kan være negativ hos inntil 50 % av pasienter med WDEIA.

Kriteriene for en FDEIA-diagnose er manifestasjoner som er forenelig med anafylaksi som oppstår under anstrengelse eller innen en time etter og en anamnese av matinntak inntil fire timer før anstrengelse, samt ingen annen diagnose som kan forklare de kliniske manifestasjonene. Dersom en bestemt matvare mistenkes, bør det dessuten være utfall på serologisk undersøkelse eller prikktest med matvaren, samt fravær av manifestasjoner ved inntak av matvaren uten anstrengelse og ved anstrengelse uten inntak av matvaren [16].

Ved mistanke om alpha-gal-allergi bestilles spesifikt IgE mot alpha-gal. En titer av  $\geq 0,1$  kUA/L anses som et positivt resultat.

Mistanke om nattoallergi bekreftes ved en positiv prikk-i-prikk-test med natto.

Hvis man fortsatt ikke har kommet i mål, kan matvareprovokasjon være indisert uten eller eventuelt med en kofaktor til stede. Imidlertid bør man være klar over at reaksjonen er forsinket og kan være alvorlig ved en positiv test, mens en negativ test kan være falsk negativ. Når det gjelder WDEIA, økes sensitiviteten ved å tilsette gliadinmel til brød. Hvis dette videre kombineres med inntak av ASA eller alkohol, kan reaksjonen provoseres i fravær av anstrengelse [37]. Protokoller for provokasjonstester med hvete og andre matvarer i FDEIA [38], kjøtt fra pattedyr og gelatin i alpha-gal-allergi [30, 26] og natto [39] er publisert.

### Håndtering av forsinket anafylaktisk reaksjon på matvarer

Den akutte hendelsen behandles i henhold til retningslinjer for anafylaksi-behandling. Serumtryptase bør tas innen tre timer fra debut av manifestasjoner og gjentas etter 12–24 timer. Pasienten utstyres med to adrenalin-autoinjektorpenner og opplæres i når og hvordan adrenalin skal brukes, samt at det sendes en henvisning til en allergologisk utredning.

Etter diagnosen er stilt og den impliserte matvaren er identifisert, er det essensielt med repetert pasientopplæring for å forhindre anafylaksi-episoder. Pasienten utstyres med en handlingsplan for erkjennelse og behandling av anafylaksi og informeres om risiko forbundet ved bruk av medikamenter, som f.eks.  $\beta$ -blokkere, ACE-hemmere, ASA, NSAIDs og andre kofaktorer som alkohol, anstrengelse, stress og infeksjon.

Den impliserte matvaren skal unngås. Ved FDEIA kan det imidlertid gis råd om at den impliserte matvaren kan spises dersom treningen initialt utsettes til minimum seks timer etter matinntak og foregår under visse forholdsregler. Både kjente og mulige kofaktorer og utendørstrening uten følgesvenn skal unngås. Adrenalin skal alltid bæres på ved utendørstrening eller være i umiddelbar nærhet under innendørstrening. Treningen skal avbrytes umiddelbart ved antydning til symptomer. Følgesvenner, skole og trenere skal informeres



om symptomene og akuttbehandling av lidelsen. Senere kan «karantenetiden» mellom spising og trening eventuelt reduseres hvis prøve- og feilemetoden viser at dette er mulig.

Det finnes ingen randomiserte studier av farmakologisk profylakse ved forsinket anafylaktisk reaksjon på matvarer. Slike studier anses som unødvendig da lidelsen kan forebygges ved endringer i adferd og unngåelse av de impliserte matvarene og kofaktorene. Imidlertid er ikke dette alltid mulig, og det finnes kasuistikker hvor premedisinering med ketotifen, et 1.-generasjons antihistamin, og omalizumab har en forebyggende effekt i FDEIA. Det bemerkes dog at ketotifen i peroral formulering ikke er registrert i Norge eller Sverige, mens forsinket anafylaksi forekommer også etter omalizumab bruk ved andre indikasjoner.

FDEIA og allergi mot alpha-gal og natto er persisterende lidelser. De synes imidlertid å ha en god prognose, så lenge pasienten i sitt daglige liv viser hensyn til de patofysiologiske faktorene som er involvert i lidelsen.

De fleste pasienter rapporterer mindre anfall, mens WDEIA induisert av såpe inneholdende hydrolysert hveteprotein, ser ut til å gå i remisjon ved avslutning av eksponering for den aktuelle såpen (40). Det er ikke avklart om alpha-gal-allergi går i remisjon ved fravær av flåttbitt og fallende titer av S-IgE for alpha-gal. Vellykket desensibilisering er imidlertid beskrevet hos to pasienter med forsinkete anafylaksi ved inntak av oksekjøtt og positivt utfall for S-IgE mot alpha-gal. (41)

### Oppsummering

Anafylaktiske reaksjoner på matvarer inntreffer stort sett innen 60 minutter etter matinntak. Når reaksjonen inntreffer flere timer etter matinntak, med eller uten anstrengelse, er årsakssammenhengen til maten ikke helt innlysende. FDEIA, WDEIA, og alpha-gal-allergi bør overveies før det konkluderes at årsaken til anafylaksi er ukjent eller at diagnosen er anstrengelsesutløst anafylaksi.

### REFERANSER

1. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013; 68: 1353–61.
2. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 321–33.
3. Hompes S, Kohli A, Nemat K, Scherer K, et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents – data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 568–74.
4. Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1144–50.
5. Ellis AK. Biphasic anaphylaxis: A review of the incidence, characteristics and predictors. *The Open Allergy Journal*, 2010; 3: 24–8.
6. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, 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: 391–7.
7. Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, et al. IgE-mediated food allergy in children. *Lancet* 2013; 382: 1656–64.
8. Kamdar TA, Peterson S, Lau CH, Saltoun CA, et al. Prevalence and characteristics of adult-onset food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 114–5.
9. Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 106–11.
10. Toit GD. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 455–63.

En polymer av glutamsyre (PGA) er identifisert som allergenet ved nattoallergi og er hovedkomponenten i slimet som dannes under fermentering av soyabønner. Allergenet forekommer også i giften fra maneter. Ettersom det er observert en overhyppighet av allergi mot natto hos brettssurfere og dykkere, spekuleres det om gjentatte manetstikk kan føre til kutan sensibilisering mot PGA. FOTO: COLOURBOX



11. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 433–4.
12. Kidd JM, Cohen SH, Sosman AJ, Fink JN. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 407–11.
13. Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, Mitsuda T, et al. Frequency of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1035–9.
14. Tripathi A, Commins SP, Heymann PW, Platts-Mills TAE. Diagnostic and experimental food challenges in patients with nonimmediate reactions to food. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 985–7.
15. Nakagawa T, Sakai K, Hayashi N, Sato A, et al. [Six cases of wheat -dependent exercise-induced anaphylaxis in children]. *Arerugi* 2015; 64: 1169–73.
16. Feldweg AM. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: Diagnosis and management in the outpatient setting. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 283–8.
17. Rongfei Z, Wenjing L, Nan H, Guanghui L. Wheat - dependent exercise-induced anaphylaxis occurred with a delayed onset of 10 to 24 hours after wheat ingestion: A case report. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6(4): 370–2.
18. Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M, Saito A, et al. Rhinocconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 531–3.
19. Laurière M, Pecquet C, Bouchez-Mahiout I, Snégaroff J, et al. Hydrolysed wheat proteins present in cosmetics can induce immediate hypersensitivities. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 283–9.
20. Ansley L, Bonini M, Delgado L, Del Giacco S, et al. Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement. *Allergy* 2015; 70: 1212–21.
21. Steinke JW, Platts-Mills TAE, Commins SP. The alpha-gal story: Lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 589–96.
22. Van Nunen SA, O'Connor KS, Clarke LR, Boyle RX et al. An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. *MJA* 2009; 190: 510–11.
23. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-a-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 426–33.
24. Kennedy JL, Stallings AP, Platts-Mills TAE, Oliveira WM et al. Galactose-a-1,3-galactose and Delayed Anaphylaxis, Angioedema, and Urticaria in Children. *Pediatrics* 2013; 131: 1545–52. doi: 10.1542/peds.2012-2585.
25. Caponetto P, Fischer J, Biedermann T. Gelatin-containing sweets can elicit anaphylaxis in a patient with sensitization to galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 302–3.
26. Mullins RJ, James H, Platts-Mills TA, Commins S. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose-a-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1334–42.
27. Hamsten C, Starkhammar M, Tran TAT, Johansson M, et al. Identification of galactose-a-1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy* 2013; 68: 549–52.
28. Araujo RN, Franco PF, Rodrigues H, Santos LC, et al. *Amblyomma sculptum* tick saliva: alpha-Gal identification, antibody response and possible association with red meat allergy in Brazil. *Int J Parasitol* 2016; 46(3): 213–20.
29. Wilson JM, Schuyler AJ, Schroeder N, Platts-Mills TA. Galactose- $\alpha$ -1,3-Galactose: Atypical Food Allergen or Model IgE Hypersensitivity? *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 8.
30. Commins SP, James HR, Stevens W, Pochan SW, et al. Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 108–15.
31. Inomata N, Osuna H, Ikezawa Z. Late-onset anaphylaxis to *Bacillus natto*-fermented soybeans (natto). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 998–1000.
32. Ikemoto C, Tamagawa-Mineoka R, Masuda K, Iida S, et al. Immediate-onset anaphylaxis of *Bacillus subtilis*-fermented soybeans (natto). *J Dermatol* 2014; 41(9): 857–8.
33. Inomata N, Miyakawa M, Aihara M. Surfing as a risk factor for sensitization to poly (g-glutamic acid) in fermented soybeans, natto, allergy. *Allergol Int* 2017; pii: S1323-8930(17) 30162-4.
34. Le TA, Al Kindi M, Tan JA, Smith A. The clinical spectrum of omega-5-gliadin allergy. *Intern Med J* 2016; 46: 710–6.
35. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 35–45.
36. Matsuo H, Dahlström J, Tanaka A, Kohno K et al. Sensitivity and specificity of recombinant  $\omega$ -5 gliadin-specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2008; 63: 233–6.
37. Brockow K, Kneissl D, Valentini L, Zelger O, et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 977–84.
38. Asaumi T, Yanagida N, Sato S, Shukuya A, et al. Provocation tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 44–49.
39. Inomata N, Osuna H, Kawano K, Yamaguchi J, et al. Late-onset Anaphylaxis after Ingestion of *Bacillus Subtilis*-fermented Soybeans (Natto): Clinical Review of 7 Patients. *Allergology International*. 2007; 56: 257–61.
40. Yagami A, Aihara M, Ikezawa Z, Hide M, et al. Outbreak of immediate-type hydrolyzed wheat protein allergy due to a facial soap in Japan. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(3): 879–81.
41. Unal D, Coskun R, Demir S, Gelincik A., et al. Successful beef desensitization in 2 adult patients with a delayed-type reaction to red meat. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 502–3.