

KOFAKTOROK SZEREPE

az ételallergiák és az étel indukálta anaphylaxiák létrejöttében

DR. RÓNAI ZOLTÁN

MYCLINIC MAGÁNKLINIKA, PÉCS

Az ételallergiák és az étel indukálta anaphylaxiák sokak számára jelentenek problémát. Számos olyan tényezőt azonosítottak, ami befolyásolja, hogy az adott helyzetben fellép-e anaphylaxiás állapotromlás. Ezek a kofaktorok jelenlétében az allergiás reakció már az allergén kisebb dózisa mellett is beindul vagy súlyosabbá válik. A testmozgás vagy az egyidőben zajló akut fertőzések a gyermekkori anaphylaxiás rohamok jól ismert kofaktorai. Más tényezők, mint például a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer bevétele, az alkoholfogyasztás vagy a stressz szerepéről ugyancsak beszámoltak. Szakirodalmi adatok szerint a felnőttkori anaphylaxiák 30%-ánál, a gyermekkori anaphylaxiák 14–18,3%-ánál van szerepük kofaktoroknak. Az ételtől függő, terhelés indukálta anaphylaxia (food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA) a legtöbbet tanulmányozott ilyen kórkép. Ennek is a búzától függő altípusa (wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis, WDEIA) az, amiről a legtöbb közlemény szól. A kofaktorok mindegyikének pontos hatásmechanizmusa még nem ismert. Ennek a közleménynek a célja a kofaktorok szerepe kapcsán a legújabb ismeretek bemutatása és annak hangsúlyozása, mennyire fontos a kofaktorok azonosítása az ételallergiás betegek kivizsgálása során.

BEVEZETÉS

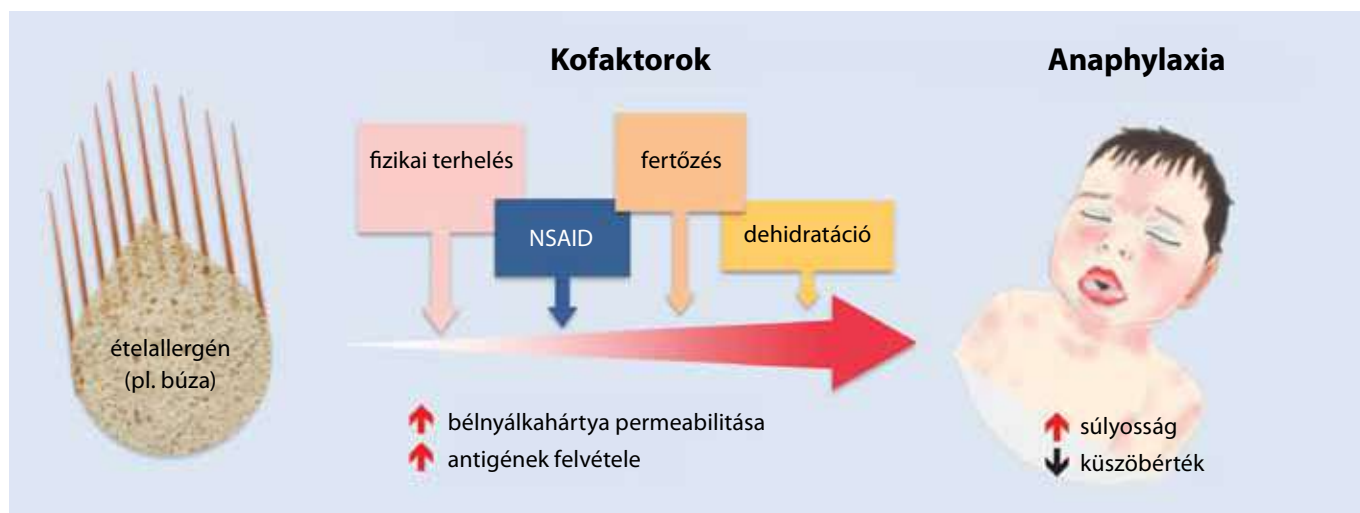
Az ételallergiák komoly egészségügyi problémát jelentenek. A gyermekkori anaphylaxiás állapotromlások leg többjét valamilyen táplálékallergén váltja ki^{1,2}. Magyarországon a gyermekkori ételallergia prevalenciája a legfrissebb felmérés szerint 2,5%³. A klinikai gyakorlatban az orvosok csak különleges esetekben találkoznak tünetes ételallergiás betegekkel. Kofaktorok magyarázhatják, miért jelentkezik anaphylaxia olyan étel elfogyasztásakor, amit a beteg máskor jól tolerál, vagy ami máskor csak enyhe reakciót vált ki. Mindazonáltal még számos bizonyíték hiányzik a kofaktorok igazi szerepére vonatkozóan. Ételallergiák esetén a tünetek kialakulását a mindennapi élet több szokásos eleme (pl. testmozgás, alváshiány, kisebb fertőzések) is befolyásolja. A tünetek kiváltásához szükséges étel mennyisége is betegről betegre változik, különösen akkor, ha társbetegségek is fennállnak.

A LÉNYEG, HÁROM BEKEZDÉS BEN

Kérdés: Milyen szerepük van a kofaktoroknak az ételallergiák és az étel indukálta anaphylaxiák létrejöttében?

Válasz: A kofaktorok az anaphylaxiás reakciók 14–30%-ában fontos szereppel bírnak. A testmozgás, a fertőzések, a nem szteroid gyulladásgátlók, a dehidratáció és az alkoholfogyasztás növelheti a bélnyálkahártya permeabilitását, fokozva ezzel az allergén felvételét és gyorsítva az allergiás reakciók kialakulását.

Következtetés: Az étel indukálta anaphylaxiás betegek kivizsgálása során a lehetséges kofaktorok feltárása alapvető fontosságú.



1. ábra: Grafikus összefoglaló – kofaktorok szerepe az ételallergiák és étel indukálta anaphylaxiák létrejöttében

Az ételallergiák és az anaphylaxia kezeléséhez fontos ismerni a beteg tüneteit befolyásoló kofaktorokat és a tüneteket kiváltó élelmiszerek küszöbdózisát. Egyértelmű anamnézis, de negatív táplálék provokációs teszt esetén is mérlegelni kell a kofaktorok lehetséges szerepét. Ilyen esetben a kofaktorokkal kombinált orális táplálék provokációs teszt eredményes lehet.

A kofaktorok a súlyosabb allergiás reakciókhoz kapcsolódó, beteggel összefüggő vagy külső körülmények^{4,5} (1. ábra). A gyermekek és a serdülők fő kofaktora eltérnek a felnőttekétől⁶. Felnőtteknél a gyógyszer és az alkohol a leggyakoribb kofaktor, ezt követi a testmozgás. Ezzel szemben a testmozgás és az egyidejű fertőzések voltak a gyermekek és a serdülők anaphylaxiájának leggyakoribb kofaktora. Más tényezőkről is beszámoltak, mint például a stressz, a menstruáció és a kedve-

1. táblázat: Az étel indukálta anaphylaxiák ismert kofaktora gyakorisági sorrendben

Gyermekek / serdülők

1. testmozgás
2. fertőzés
3. gyógyszerek
4. stressz
5. egyebek (alváshiány, dehidratáció, menstruáció)

Felnőttek

1. gyógyszerek
2. alkohol
3. testmozgás
4. stressz
5. fertőzés
6. egyebek (alváshiány, dehidratáció, menstruáció)

zötlen éghajlati viszonyok^{7,8}. A táplálék által kiváltott anaphylaxiák leggyakoribb kofaktorait az 1. táblázat mutatja.

A szakirodalmi adatok szerint a kofaktorok felnőtteknél az anaphylaxiás reakciók körülbelül 30%-ában játszanak szerepet^{8,9}, míg a gyermekeknél ez az arány 14–18,3%^{6,9,10}. Egy vizsgálatban az anaphylaxiás állapotromlást elszenvedő gyermekek 40%-ánál legalább egy kofattorról számoltak be¹¹. A kofaktorokra vonatkozó legtöbb adat felnőtt betegeknél végzett vizsgálatokból származik, gyermekeknél még nem vizsgálták kellő mélységben a kofaktorok szerepét.

Csak korlátozott bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan is, hogy a kofaktorok milyen gyakran játszanak szerepet az ételallergiás reakciókban. A kofattorral összefüggő anaphylaxia gyakorisága és az egyes kofaktorok szerepe gyermekeknél és serdülőknél a vizsgálatokban eltérő, és az egyes kofaktorok gyakoriságának széles tartományát jelentették ételallergiás reakciókban (2. táblázat).

Ha a fáradtságot és a stresszt is beleszámítjuk, akkor a reakciók 74%-ában legalább egy lehetséges kofaktor volt jelen, beleértve a fáradtságot (38%), az alkoholfogyasztást (16%), a stresszt (14%), a betegséget/influenzát (3%), a testmozgást (3%) és fájdalomcsillapítók használatát (2%) is¹².

Egy ételallergiában szenvedő, 16 évesnél idősebb betegeken végzett vizsgálatban a résztvevők 13%-a számolt be súlyosabb tünetekről az étellel kapcsolatban, miután a következő tényezők közül egy vagy több

2. táblázat: A kofaktor által érintett anaphylaxiák gyakorisága gyermekkorban és felnőttkorban

Változó	Vizsgálat			
	Uguz et al. ⁹	Hompes et al. ¹⁰	Worm et al. ⁶	Oropeza et al. ¹¹
Év	2000–2001	2005–2008	2005–2009	2013–2014
Vizsgált betegcsoport	anaphylaxia (kiváltó ok 89%-ban étel)	anaphylaxia (kiváltó ok 58%-ban étel)	étel indukálta anaphylaxia	anaphylaxia (kiváltó ok 65%-ban étel)
Betegszám	75	197	115	20
Résztevő országok	Egyesült Királyság	Németország, Ausztria, Svájc	Németország, Ausztria, Svájc	Dánia
Férfiak aránya	56%	68%	–	65%
Társuló allergiás kórképek	85%	–	78%	65%
Összes kofaktor	15,3%	18,3%	14%	40%
testmozgás	2,5%	10%	8,7%	15%
fertőzés	2,5%	3%	2,6%	15%
NSAID és más gyógyszer	–	6%	2,6%	10%
stressz, menstruáció és egyéb	10,3%	12% (menstruáció a nők 10%-ánál, pszichés stressz 2%)	–	–
alkohol	–	0%	–	0%

jelen volt: testmozgás (10%), alkoholfogyasztás (5%) és fájdalomcsillapítók használata (0,6%)¹³.

Az ételtől függő, edzés által kiváltott anaphylaxia (FDEIA) a kofaktorok által kiváltott anaphylaxia legtöbbit tanulmányozott modellje. Egy 74 kofaktor-potenciózott felnőttkori ételallergiára gyanús kóresetet feloldozó vizsgálatban az anaphylaxia a reakciók 85,1%-át tette ki⁷. A búzától függő, testmozgás okozta anaphylaxiát (WDEIA), az FDEIA leggyakoribb változatát vizsgálták a legtöbben.

Eddig egyetlen prospektív tanulmány sem vizsgálta a kofaktorok ételallergiára gyakorolt hatását. Egy 2019-ben végzett tanulmány prospektíven vizsgálta a kofaktorok hatásait, és kimutatta, hogy a testmozgás és az alvásmegvonás jelentősen csökkentette a reaktivitás küszöbét földimogyoró-allergiában szenvedő betegeknél, növelve ezzel a súlyos reakciók kockázatát¹⁴.

A kofaktoroknak feltételezhetően két fő hatásuk van az ételallergiás reakciókra: (1) csökkentik a reakció beindításához szükséges allergén mennyiségét; és (2) növelik a reakció intenzitását⁵. Az allergiás reakciókban szerepet játszó kofaktorok hatásmechanizmusai összetettek és sokrétűek (3. táblázat). A kofaktorok hatásmechanizmusát még nem sikerült teljesen feltárni, még a WDEIA-ban sem. A kofaktor-indukált moduláció két fő mechanizmusát mutatták ki, amelyek anaphylaxiát okoznak: az allergén megnövekedett biohasznosulását (a fokozott intestinalis permeabilitás miatt) és a sejt-

szinten lecsökkent aktivációs küszöböt^{8,15}. Egyes betegeknél egynél több kofaktorra lehet szükség az anaphylaxiás sokk indukálásához, mint például a testmozgás és a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID) egyidejű használata vagy a testmozgás és az alkoholfogyasztás^{16,17}.

Ennek az áttekintésnek az a célja, hogy bemutassa a kofaktorok szerepével kapcsolatos új adatokat, és rávilágítson a kofaktorok fontosságára az ételallergiában és az étel indukálta anaphylaxiában.

TESTMOZGÁS

A testmozgás a leggyakoribb kofaktor gyermekeknél és felnőtteknél^{10,13}, az anaphylaxiás reakciók körülbelül 3–10%-ában van szerepe. Egy nemrégiben készült tanulmány azt vizsgálta, hogy a kofaktorok milyen gyak-

3. táblázat: A kofaktorok lehetséges hatásmechanizmusai

- 1. Az allergén fokozott biológiai hozzáférhetősége**
 - fokozott bélfal permeabilitás és nagyobb allergén felszívódás
 - a vérkeringés fokozása és nagyobb allergén beáramlás
- 2. Csökkent aktiválási küszöb sejtszinten**
 - közvetlen hatás a hízósejtek és a basophil sejtek aktivációjára
- 3. Átmeneti plazma hiperozmolaritás**
- 4. Egyéb okok**
 - a szérum IgE koncentráció növelése

ran játszanak szerepet a 16 év feletti betegek ételallergiáiban. A 496 ételallergiás beteg 10%-a számolt be kofaktorként testmozgásról a kiváltó okként feltételezett étel elfogyasztása utáni 2 órán belül¹³. Az enyhe vagy közepesen súlyos ételallergiában szenvedő betegek lényegesen ritkábban számoltak be a kofaktorokról, mint a súlyos ételallergiás betegek (10% vs. 16%, $P=0,037$). Ebben a vizsgálatban a betegek kétharmada nem tudta, hogy befolyásolta-e kofaktor az allergiás reakciót. A táplálék okozta anaphylaxiában szenvedő betegek retrospektív elemzése azt mutatta, hogy kofaktorok az esetek 21%-ában fordultak elő; közülük a testmozgás volt a leggyakoribb, ezt követte az alkohol¹⁶.

A testmozgás által kiváltott anaphylaxiák közül az FDEIA a kofaktor által kiváltott anaphylaxia legjobban tanulmányozott modellje. Az edzés előtt 4 órával és az utána legfeljebb 1 órával elfogyasztott táplálék összefügg az FDEIA kialakulásával. Az FDEIA leggyakrabban kocogás után lépett fel, és a tünetek kiváltásához már a közepes intenzitású mozgás is elegendő volt¹⁸. A testmozgás más kofaktorok, például az NSAID-használat és a fertőzés együtthatásának kockázatát is növelik^{19,20}.

A 71 WDEIA-ban szenvedő betegnél végzett orális provokáció során nyugalomban a betegek 37%-ánál lépett fel reakció, a futópados terhelés pedig jelentősen növelte a tünetek súlyosságát és csökkentette a dózisküszöböt (a nyugalmi glutén medián dózisa: 48 g; a medián dózis edzéssel kombinálva: 24 g)²¹.

A közelmúltban megjelent új adatok ellenére az FDEIA kórtani háttere nem teljesen ismert. A következőkben néhány feltételezett kórmechanizmust ismeretünk.

Fokozott allergén felszívódás a bélből

Számos állatkísérletben kimutatták, hogy a testmozgás növeli a bélfal permeabilitását, fokozza az allergének felszívódását és lehetséges kórmechanizmusokat is leírtak^{22,23}. Az intenzív edzés növeli a maghőmérsékletet, ami átmeneti bélhámkárosodáshoz vezethet. Ezen túlmenően a véráramlás átirányítódása a splanchnikus artériákból a munkát végző izomzat felé a bélfal perfúziójának csökkenését és ischaemiát okoz, ami szintén hámkárosodáshoz vezethet²⁴. Összefoglalva, a megnövekedett maghőmérséklet okozta bélhámkárosodás, valamint a bél ischaemia károsítja a hámsejtek közötti „tight junction” összeköttetéseket, növeli a nyálkahár-

tya permeabilitását, ily módon megkönnyíti az ételallergének bejutását. Az akut testmozgás felgyorsította a lizozim gyomor-bélrendszeri szivárgását a lizozim-szenitizált egerekben, a nem szenitizált egerekben viszont nem²³.

A szérum gliadin monitorozása hasznos volt a hamis negatív eredményeket adó betegek azonosítására a WDEIA-provokációs tesztek során²⁵. Egy közelmúltbeli tanulmány²⁶ szerint azonban a testmozgás alapvetően nem emeli meg a szérum gliadin csúcshatárértékét egészséges önkéntesekben. A székletben a zonulin (az a fehérje, amely növeli a bélfal hámsejtjei közötti „tight junction” kapcsolatok átteresztőképességét) szintje nem volt összefüggésben az edzéssel vagy a gliadin csúskoncentrációjával. Ez arra utal, hogy a testmozgás önmagában nem feltétlenül elegendő a bélpermeabilitás növeléséhez és anaphylaxiás sokk kialakulásához; inkább más kombinált tényezőkre lehet szükség, mint például a testmozgás által kiváltott fokozott bélnyálkahártya-károsodásra való hajlam.

A bél mikrobióta fontos eleme a hám barrier működésének^{27,28}; ezért a testmozgás közben fellépő permeabilitás növekedés egyik tényezője lehet. A butirát – egy rövid szénláncú zsírsav, ami az emésztetlen szénhidrátok bélben történő bakteriális fermentációja során keletkezik – javítja a hám barrier működését azáltal, hogy elősegíti a károsodott „tight junction” kapcsolatok újraépülését²⁹. A bél mikrobióta összetételének változásai lehetővé tehetik, hogy a kofaktorok, például a testmozgás, tovább fokozzák a bélből való felszívódást²⁶. A WDEIA-ban szenvedő betegek bélmikrobióm összetétele különbözött az egészséges kontrollokétól³⁰.

Csökkent hízósejt és basophil aktivációs küszöb

A másik hipotézis szerint a testmozgás közvetlenül befolyásolja a hízósejteket és a basophil sejteket, és módosítja az allergén küszöbdózisát³¹. A testmozgás növelheti a plazma ozmolaritását, ami a hízósejtek és a basophilek aktiválásához vezet. Azonban csak a megerőltető testmozgás növeli a plazma ozmolaritást, és a WDEIA-betegek edzésének intenzitása általában nem nagy.

A szöveti transzglutamináz aktiválása

WDEIA-ban azt feltételezték, hogy a szöveti transzglutamináz (tTG) aktiválása testmozgás közben nagy

ω-5 gliadin/tTG komplexeket hoz létre, amelyek anaphylaxiás reakciót válthatnak ki.

AKUT FERTŐZÉSEK

Epidemiológiai vizsgálatok szerint az akut fertőzések az anaphylaxiás reakciók 2,5–3%-ával járnak együtt gyermekeknél^{6,9,10}. Klinikai környezetben a fertőzés sok esetben növelheti az anaphylaxiás sok kockázatát. Gyakran beszámoltak az allergén immunterápiát követő fertőzés és az anaphylaxiás reakciók közötti lehetséges összefüggésről. Az ételallergiás betegek orális tolerancia indukciója során váratlan tünetek léphetnek fel egy társuló fertőzés során³². Ezért fontos, hogy orális immunterápia alatt kialakuló fertőzés esetén a betegek csökkentsék az elfogyasztott fehérje adagját.

A hatás elsősorban a láz, az emiatt fokozódó vérkeringés és az allergének fokozott beáramlása útján jön létre. Gyomor-bélrendszeri fertőzések esetén nagyobb allergén fehérjék is át tudnak jutni a gyulladt nyálkahártyán. Más kofaktorokkal ellentétben ezt provokációs tesztekkel nem lehet megerősíteni, ezért még az sem világos, hogy hogyan hatnak kofaktorként a vírusos vagy a bakteriális fertőzések.

A fertőzések sokkal gyakoribbak gyermekeknél, ezért ételallergiás gyermekek esetén a fertőzést az anaphylaxia fontos kofaktoraként kell figyelembe venni.

GYÓGYSZEREK

Nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek

Nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer (NSAID) egyidejű használata az anaphylaxia leggyakoribb kofaktora ételallergiás felnőtteknél. Az NSAID-használat az étel indukálta anaphylaxiás esetek akár 25%-ában is szerepet játszhat, és több mint 11-szeresére növeli a kockázatot¹⁹. Hasonlóan a testmozgáshoz, két körmechanizmust feltételeznek: az NSAID-használat fokozza az antigének bélből történő felszívódását, illetve közvetlen hatást fejt ki a hízósejtek és a basophilek aktivációjára^{15,33}. A prosztaglandinok fontos szerepet játszanak a gasztrointesztinális nyálkahártya védelmében, és a gyomor-bélrendszeri permeabilitás növekedése a direkt ciklooxygenáz (COX) útnak köszönhető. Az NSAID-ek basophil aktiváló hatása étel indukálta allergiás reakciókban összefüggésbe hozható a COX útvonallal³³.

Ezzel szemben az aszpirin csak akkor fokozta a hisztamin felszabadulását a basophilekből, ha az immunglobulin E (IgE) receptor jelátviteli útvonal már aktiválódott, ami azt jelzi, hogy itt nem COX gátlásról van szó³⁴.

1995–2008 között eset-kontroll vizsgálatot végeztek felnőtteknél, hogy meghatározzák a gyógyszerek szerepét a súlyos ételallergiák kockázati tényezőiként¹⁹. Ebben a vizsgálatban az aszpirin, az NSAID, a béta-blokkolók és az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók alkalmazását az IgE-függő ételallergiák jelentős kockázati tényezőjének találták. Az aszpirin és az NSAID használata az étel okozta súlyos anaphylaxiás esetek 15,8%-ával, illetve 6,6%-ával, az enyhe vagy közepesen súlyos ételallergiás esetek 1,7%-ával, illetve 0,9%-ával volt összefüggésbe hozható. Ebből a tanulmányból az is kiderült, hogy a testmozgás és az alkoholfogyasztás drasztikusan megnöveli a gyógyszerhasználat kockázatát a súlyos ételallergiában szenvedő felnőtteknél.

Az NSAID-ek használata FDEIA esetén is súlyosbítja az ételallergiát³⁵. A WDEIA-ban szenvedő betegeknek végzett vizsgálat kimutatta, hogy a szérum gliadin szintje 30 perccel a búza–aszpirin keverékkel végzett provokáció után 5x nagyobb, mint a csak aszpirinnel végzett provokáció után¹⁵. Az NSAID-használat és az ételallergia szinergikus hatása jól ismert. A lipidtranszfer fehérjékkel összefüggő növényi ételallergiában szenvedő betegek körülbelül egyharmada kofaktorfüggő volt (főleg az NSAID-használattal kapcsolatban)³⁶. Az ételtől függő, NSAID-indukált anaphylaxia (FDNIA) az anaphylaxia egyik fenotípusa, amelyben az NSAID-használat az egyetlen kofaktor³⁷. FDNIA esetén az allergiát kiváltó gyógyszerrel végzett provokációs teszt negatív lenne, ha az ételallergén nincs jelen²⁰.

Az atopia az NSAID-használat mellett fellépő túlérzékenységi reakciók kockázati tényezője. Atopiás serdülőknél az izolált periorbitális angioödéma az NSAID-intolerancia leggyakoribb megnyilvánulása³⁸. Az aszpirin és az NSAID-használat kofaktorként betöltött szerepét gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták teljes mértékben. Az NSAID-ek használatát azonban kofaktornak kell tekinteni, különösen súlyos ételallergiában szenvedő serdülőknél. A testmozgás mellett az NSAID-ek alkalmazása szinergikusan növeli a bélhám barrier permeabilitását. A súlyos ételallergiában szenvedő betegeknek kerülniük kell az aszpirint és az NSAID-eket a testmozgás előtt 24–48 órával.

H₂-receptor antagonisták, protonpumpa gátlók és béta-blokkolók

A gyomorsav az emésztés során módosítja vagy inaktíválja a fehérje allergéneket. Ezt a folyamatot zavarják meg a H₂-receptor antagonisták és a protonpumpa-gátlók (PPI) a gyomor pH-jának növelésével, aminek következtében az ételallergének kevésbé inaktíválódnak, ami allergiás reakciókhoz vezethet. Egérvizsgálatokban kimutatták, hogy a PPI-használat növeli az ételszenzibilizáció és az anaphylaxia kockázatát³⁹. Különösen az orális allergia szindrómában szenvedő betegeket kell tájékoztatni a PPI-knek az anaphylaxia kofaktoraként betöltött lehetséges szerepéről.

A béta-blokkolók alkalmazása a béta-adrenerg jelek gátlásához vezet a hízósejteken és a basophileken, aminek következtében ezek a sejtek – az anaphylaxiás reakció effektor sejtjei – destabilizálódnak. Ezenkívül a béta-blokkolók gátolják a vérnyomást szabályozó mechanizmusokat, elősegítik az anaphylaxia kialakulását és növelik a súlyosságát⁴⁰.

ALKOHOL

Az alkohol a betegek 1,0–15,2%-ánál kofaktora az anaphylaxiás sokknak⁸. Egy kérdőíves vizsgálat kimutatta, hogy az alkohol a második legfontosabb kofaktor az étellel összefüggő allergiás reakciókban a 16 évesnél idősebb ételallergiás betegeknél¹³. Bár a jelenség kórmechanizmusát még nem tárták fel, úgy tűnik, hogy a fokozott bélrendszeri felszívódás itt is szerepet játszik. *Christensen és munkatársai*¹⁷ 25 WDEIA-ban szenvedő felnőtt betegnél végeztek orális provokációt gluténnel nyugalmi állapotban, majd kombinálták ezt futószalagos gyakorlattal, aszpirinnel, alkohollal vagy kombinált gyakorlatokkal és aszpirinnel. Ez a vizsgálat kimutatta, hogy a testmozgás és az aszpirin fokozza a WDEIA klinikai tüneteit azáltal, hogy csökkenti a dózisküszöböt és növeli az allergiás reakció súlyosságát, míg az alkohol csak a betegek kisebb hányadánál működött kofaktorként, ami arra utal, hogy ez gyenge kofaktor.

STRESSZ ÉS ALVÁSHIÁNY

Az allergiás betegségek, mint például az asztma és az atopiás dermatitis súlyosbodhatnak a központi idegrendszerben akut stressz miatt felszabaduló neuro-

peptidek és neurotranszmitterek hatására, amelyek aktiválják az allergiás gyulladáshoz vezető választ⁴¹. Az ételallergia kimenetelét a pszichoszociális stressz is befolyásolhatja⁴². A pszichoszociális stressznek a táplálékkal összefüggő allergiás reakciókban betöltött szerepét azonban egészen a közelmúltig figyelmen kívül hagyták.

Állatkísérletekben az akut pszichés stressz hatására nő a bélpermeabilitás, fokozódik az antigénpenetráció és felerősödik a nyálkahártya immunválasza^{43,44}. Néhány humán vizsgálatban is kimutatták, hogy az akut stressz növeli a vékonybél permeabilitását^{45,46}. A krónikus stressz hatása a bélpermeabilitásra azonban továbbra sem tisztázott. Az akut érzelmi stressz az anaphylaxia kockázati tényezője az allergén immunterápiában részesülő betegeknél⁴⁷. Függetlenül attól, hogy az akut stressz fizikai vagy pszichológiai jellegű, hasonló reakciók lépnek fel az emberi szervezetben⁴⁶.

Egy keresztezett vizsgálatban¹⁴ földimogyoró-allergiás betegeknél három nyílt földimogyoró-provokáció történt véletlenszerű sorrendben: minden adag után testmozgással, a provokációt megelőző alvásmegvonással, illetve beavatkozás nélkül. Ez a tanulmány elsőként mutatta ki, hogy a testmozgással együtt az alvásmegvonás is jelentősen csökkentette a küszöbdózist, már 45%-kal kiváltva a tüneteket. A mai napig egyetlen tanulmány sem vizsgálta az alvásmegvonás szerepét az ételallergiás reakciókban. Bár a mechanizmus nem ismert, az alvásmegvonás megterhelheti a gyomor-bélrendszert, és ezáltal fokozza a bél permeabilitását.

DEHIDRATÁCIÓ

A dehidratáció csökkenti a szív lökettérfogatát, a perc-térfogatot és a bőr véráramlását, ami a maghőmérséklet és a szívfrekvencia növekedéséhez vezet⁴⁸. A légúti nyálkahártya akut kiszáradása jól ismert a bronchoconstrictio egyik triggere terhelés által kiváltott asztmában⁴⁹. A nem megfelelő folyadékbevitel testmozgás előtt és/vagy testmozgás közben fokozhatja a testmozgás által kiváltott légúti kiszáradást. A dehidratáció fontos tényező lehet az allergiás reakciókban.

Csak kevés tanulmány elemezte a dehidratáció ételallergiára és anaphylaxiára gyakorolt hatását. Patkányokban a 10 napos vízmegvonás okozta stressz hatására csökkent a bélhámokban található „tight junction” proteinek, az occludin és a claudin mennyisége⁵⁰. Ez a

dehidratáció által kiváltott bélkárosodás egy lehetséges kórmechanizmusa⁵¹.

Ezzel szemben *van Nieuwenhoven és munkatársai*⁵² egy kerékpáros testmozgás kísérletet végeztek dehidratált és megfelelően hidratált betegeknél, és kimutatták, hogy a kiszáradás nem vezetett különbségekhez a bélpermeabilitásban egészséges férfiaknál. Bár a dehidratáció ételallergiás reakciókban betöltött szerepe további elemzést igényel, annyi kijelenthető, hogy az elégtelen folyadékbevitel fokozhatja a testmozgás hatását FDEIA-ban szenvedő betegeknél.

KÖVETKEZTETÉSEK

A kofaktorok hatásai jól ismertek, de csak ritkán veszik figyelembe ezeket. Az olyan kofaktorok, mint a testmozgás, a fertőzések, az NSAID-használat, a dehidratáció és az alkoholfogyasztás növelhetik a bél permeabilitását, fokozott antigénfelvétellel járhatnak, ezáltal allergiás tüneteket okozhatnak.

A kiváltó allergén azonosítása mellett a kofaktorok lehetséges szerepének rutinszerű felmérése is elengedhetetlen az étel indukálta anaphylaxiában szenvedő betegek kezeléséhez, különösen az életveszélyes anaphylaxiás epizódok elkerülése érdekében.

Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézise egyértelműen ételallergiára utal, de negatív a provokációs tesztjük, mérlegelni kell a kofaktorok szerepét. Ha lehetséges, akkor az orális táplálékprovokációt a feltételezett kofaktoral kombinálva kell elvégezni. ■

IRODALOM

- Lee SY, Ahn K, Kim J, et al. A multicenter retrospective case study of anaphylaxis triggers by age in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8: 535-40.
- Huang F, Chawla K, Jarvinen KM, et al. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 162-8.e1-3.
- Papp G. Az ételallergia gyakoriságának felmérése a 3-18 éves óvodai/iskolai korosztály körében hazánkban. Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Tüdőgyógyász Társaság Gyermektüdőgyógyász Szekciójának 57. Kongresszusa. 2022. október 20-22. B3/6
- Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026-45.
- Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy* 2014; 69: 1582-7.
- Worm M, Scherer K, Kohli-Wiesner A, et al. Food-induced anaphylaxis and cofactors - data from the anaphylaxis registry. *Allergo Select* 2017; 1: 21-7.
- Cardona V, Luengo O, Garriga T, et al. Cofactor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012; 67: 1316-8.
- Wolbing F, Fischer J, Koberle M, et al. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013; 68: 1085-92.
- Uguz A, Lack G, Pumphrey R, et al. Allergic reactions in the community: a questionnaire survey of members of the anaphylaxis campaign. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 746-50.
- Hompes S, Kohli A, Nemat 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.
- Oropeza AR, Bindslev-Jensen C, Broesby-Olsen S, et al. Patterns of anaphylaxis after diagnostic workup: A follow-up study of 226 patients with suspected anaphylaxis. *Allergy* 2017; 72: 1944-52.
- Versluis A, van Os-Medendorp H, Blom WM, et al. Potential cofactors in accidental food allergic reactions are frequently present but may not influence severity and occurrence. *Clin Exp Allergy* 2019; 49: 207-15.
- Versluis A, van Os-Medendorp H, Kruijzinga AG, et al. Cofactors in allergic reactions to food: physical exercise and alcohol are the most important. *Immun Inflamm Dis* 2016; 4: 392-400.
- Dua S, Ruiz-Garcia M, Bond S, et al. Effect of sleep deprivation and exercise on reaction threshold in adults with peanut allergy: a randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 1584-94.e2.
- Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 461-6.
- Fernandes RA, Regateiro F, Pereira C, et al. Anaphylaxis in a food allergy outpatient department: one-year review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018; 50: 81-8.
- Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, et al. A multicenter retrospective case study of anaphylaxis triggers by age in Korean children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 114-21.
- Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 45-51.
- Moneret-Vautrin DA, Latache C. Drugs as risk factors of food anaphylaxis in adults: a case-control study. *Bull Acad Natl Med* 2009; 193: 351-62; discussion 62-3.
- Bartra J, Araujo G, Munoz-Cano R. Interaction between foods and non-steroidal anti-inflammatory drugs and exercise in the induction of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18: 310-6.
- Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, et al. Exercise lowers threshold and increases severity, but wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis can be elicited at rest. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 514-20.
- Karhu E, Forsgard RA, Alanko L, et al. Exercise and gastrointestinal symptoms: running-induced changes in intestinal permeability and markers of gastrointestinal function in asymptomatic and symptomatic runners. *Eur J Appl Physiol* 2017; 117: 2519-26.
- Yano H, Kato Y, Matsuda T. Acute exercise induces gastrointestinal leakage of allergen in lysozyme-sensitized mice. *Eur J Appl Physiol* 2002; 87: 358-64.

24. Zuhl M, Schneider S, Lanphere K, et al. Exercise regulation of intestinal tight junction proteins. *Br J Sports Med* 2014; 48: 980-6.
25. Kohno K, Matsuo H, Takahashi H, et al. Serum gliadin monitoring extracts patients with false negative results in challenge tests for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int* 2013; 62: 229-38.
26. Scherf KA, Lindenau AC, Valentini L, et al. Cofactors of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis do not increase highly individual gliadin absorption in healthy volunteers. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 19.
27. Alam A, Neish A. Role of gut microbiota in intestinal wound healing and barrier function. *Tissue Barriers* 2018; 6: 1539595.
28. Takiishi T, Fenero CIM, Camara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers* 2017; 5: e1373208.
29. Peng L, Li ZR, Green RS, et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr* 2009; 139: 1619-25.
30. Du Z, Gao X, Yin J. Gut microbiome alterations in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Int Immunopharmacol* 2020; 84: 106557.
31. Barg W, Wolanczyk-Medrała A, Obojski A, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: possible impact of increased basophil histamine releasability in hyperosmolar conditions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 312-5.
32. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007; 62: 1261-9.
33. Pascal M, Munoz-Cano R, Mila J, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs enhance IgE-mediated activation of human basophils in patients with food anaphylaxis dependent on and independent of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2016; 46: 1111-9.
34. Matsuo H, Yokooji T, Morita H, et al. Aspirin augments IgE-mediated histamine release from human peripheral basophils via Syk kinase activation. *Allergol Int* 2013; 62: 503-11.
35. Harada S, Horikawa T, Ashida M, et al. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2001; 145: 336-9.
36. Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1529-39.
37. Dona I, Perez-Sanchez N, Eguiluz-Gracia I, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2020; 75: 561-75.
38. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, et al. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of controlled drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 678-85.
39. Diesner SC, Knittelfelder R, Krishnamurthy D, et al. Dose-dependent food allergy induction against ovalbumin under acid-suppression: a murine food allergy model. *Immunol Lett* 2008; 121: 45-51.
40. Lee S, Hess EP, Nestler DM, et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1103-8.
41. Dave ND, Xiang L, Rehm KE, et al. Stress and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011; 31: 55-68.
42. Schreier HM, Wright RJ. Stress and food allergy: mechanistic considerations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 296-301.
43. Agostini S, Gubern M, Tondereau V, et al. A marketed fermented dairy product containing Bifido bacterium lactis CNCM I-2494 suppresses gut hypersensitivity and colonic barrier disruption induced by acute stress in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 376-e172.
44. Saunders PR, Kosecka U, McKay DM, et al. Acute stressors stimulate ion secretion and increase epithelial permeability in rat intestine. *Am J Physiol* 1994; 267: G794-9.
45. Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 2014; 63: 1293-9.
46. Alonso C, Guilarte M, Vicario M, et al. Acute experimental stress evokes a differential gender-determined increase in human intestinal macromolecular permeability. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 740-6, e348-9.
47. Larenas-Linnemann DE, Costa-Dominguez MDC, Creticos PS. Acute emotional stress proposed as a risk factor for anaphylaxis in patients receiving allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 314-7.
48. Coyle EF, Montain SJ. Benefits of fluid replacement with carbohydrate during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24: S324-30.
49. Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 225-35; quiz 36-7.
50. Zong Y, Zhu S, Zhang S, et al. Chronic stress and intestinal permeability: Lubiprostone regulates glucocorticoid receptor mediated changes in colon epithelial tight junction proteins, barrier function, and visceral pain in the rodent and human. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31: e13477.
51. Kim KB, Kwak YS. Dehydration affects exercise-induced asthma and anaphylaxis. *J Exerc Rehabil* 2019; 15: 647-50.
52. van Nieuwenhoven MA, Vriens BE, Brummer RJ, et al. Effect of dehydration on gastrointestinal function at rest and during exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 2000; 83: 578-84.

A referátum az alábbi közlemény – Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) alapján készült – rövidített és átdolgozott változata:

Shin M. Food allergies and food-induced anaphylaxis: role of cofactors. *Clin Exp Pediatr* 2021; 64:393-9.

<https://doi.org/10.3345/cep.2020.01088>