



Patomechanizm alergii indukowanej przez kofaktory – co wiemy obecnie

Pathomechanism of allergy induced by cofactors - what do we know now

SUMMARY

The course of an allergic reaction depends on many factors, including the time of exposure to a given allergen, allergen dose and its type. Currently, more and more attention is paid to additional factors that enhance the course of allergic reactions, which are referred to as cofactors.

Cofactors can be divided into modifiable, related to the external environment and endogenous, resulting directly from the specific state of the patient. Most common cofactors of allergic reactions include physical exercise, alcohol, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Furthermore the role of many other drugs that can indirectly promote the severe course of allergic reactions. Sex hormones may influence the course of hypersensitivity reactions. The course of the reaction may also be enhanced by infection and simultaneous exposure to many allergens.

The article presents the current knowledge about the impact of cofactors on the course of anaphylactic reactions, with particular emphasis on pathomechanisms of their action.

.....

Przebieg reakcji alergicznej zależy od wielu czynników, między innymi od czasu ekspozycji na dany alergen, dawki alergenu i jego rodzaju. Obecnie coraz więcej uwagi poświęca się dodatkowym czynnikom wzmacniającym przebieg reakcji alergicznych, które określa się mianem kofaktorów. Kofaktory możemy podzielić na modyfikowalne, związane ze środowiskiem zewnętrznym i endogenne, wynikające bezpośrednio z określonego stanu w jakim znajduje się organizm. Do najbardziej znanych kofaktorów reakcji alergicznych należy wysiłek fizyczny, alkohol, niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Istotną wydaje się także rola wielu innych leków, które mogą pośrednio promować ciężki przebieg reakcji alergicznych. Mówi się także o wpływie hormonów płciowych na przebieg reakcji nadwrażliwości. Nasilić przebieg reakcji mogą także infekcja i jednoczesna ekspozycja na wiele alergenów. W pracy przedstawiono obecną wiedzę na temat wpływu kofaktorów na przebieg reakcji anafilaktycznych, ze szczególnym uwzględnieniem patomechanizmów ich działania.

Ukleja-Sokołowska N: Patomechanizm alergii indukowanej przez kofaktory – co wiemy obecnie. *Alergia*, 2019, 2; 37-40

Objawy alergiczne u chorych mogą mieć różny przebieg, od reakcji łagodnych, o miejscowym zasięgu, do reakcji o znacznym nasileniu, obejmujących wiele narządów i układów, prowadzących do zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych. Przebieg reakcji alergicznej zależy od wielu czynników, między innymi od czasu ekspozycji na dany alergen, dawki alergenu i jego rodzaju. Obecnie coraz więcej uwagi poświęca się dodatkowym czynnikom wzmacniającym przebieg reakcji alergicznych, które określa się mianem kofaktorów.

Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej (ang. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) definiuje kofaktory jako zewnętrzne lub związane bezpośrednio z pacjentem czynniki, powodujące wzmocnienie reakcji alergicznej [1].

Kofaktory reakcji alergicznych

Wiedza dotycząca kofaktorów reakcji alergicznych nie jest pełna. Brakuje dużych badań dotyczących reakcji indukowanych przez kofaktory, a dostępne dane oparte są

na niewielkich badaniach, opisach przypadków, ewentualnie seriach przypadków, a także badaniach opartych o modele gryzoni [2,3].

Kofaktory możemy podzielić na modyfikowalne, związane ze środowiskiem zewnętrznym i endogenne, wynikające bezpośrednio z określonego stanu w jakim znajduje się organizm.

Do najbardziej znanych kofaktorów reakcji alergicznych należy wysiłek fizyczny, alkohol, niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Istotną wydaje się także rola wielu innych leków, które mogą pośrednio promować ciężki przebieg reakcji alergicznych. Mówi się także o wpływie hormonów płciowych na przebieg reakcji nadwrażliwości. Nasilić przebieg reakcji mogą także infekcja i jednoczesna ekspozycja na wiele alergenów [4, 5].

Wysiłek fizyczny jako kofaktor

Istnieją specyficzne rodzaje alergii, w których udział kofaktorów jest szczególnie istotny. Należy do nich anafilaksja zależna od pokarmu indukowana wysiłkiem (ang.



Dr n. med.
Natalia
Ukleja-Sokołowska

Prof. dr hab. n. med.
Zbigniew Bartuzi

Katedra i Klinika Alergologii,
Immunologii Klinicznej
i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum
im. L. Rydygiera
Bydgoszcz

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med.
Zbigniew Bartuzi

Słowa kluczowe:
Anafilaksja, aspiryna,
ω-5-gliadyna, alergia
pokarmowa, NLPZ,
wysiłek fizyczny

Key words:
Anaphylaxis, aspirin,
ω-5-gliadin, food allergy,
NSAIDs, exercise

food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA). Jest to jedna z najgroźniejszych postaci alergii pokarmowej [6]. Ogólnie anafilaksja powysiłkowa (ang. exercise-induced anaphylaxis, EIA) stanowi 5-15% wszystkich epizodów anafilaksji [7]. W przypadku FDEIA objawy anafilaksji są indukowane wysiłkiem fizycznym po uprzednim spożyciu alergenu pokarmowego, choć opisywano także anafilaksję, która wystąpiła gdy to spożycie pokarmu poprzedzone było wysiłkiem. Należy podkreślić, że pacjenci chorujący na FDEIA dobrze tolerują wysiłek fizyczny bez spożycia pokarmu, a także tolerują pokarmy bez towarzyszącego wysiłku fizycznego [6].

W Japonii w 2012 roku przeprowadzono ankietę wśród pielęgniarek szkół średnich, w której uwzględniono dane chorobowe 76,534 uczniów. Częstość FDEIA została oceniona w badaniu na 0,018% populacji ogólnej. Główną przyczyną FDEIA była pszenica i skorupiaki [8].

W związku z tym, że FDEIA często jest związane z uczuleniem na ω -5-gliadynę zaproponowano inną nazwę dla tego zespołu: anafilaksja zależna od pszenicy indukowana wysiłkiem (ang. wheat dependent exercise-induced anaphylaxis, WDEIA) [9].

Le i wsp. stwierdzili, że choć WDEIA jest najczęstszą manifestacją kliniczną uczulenia na ω -5-gliadynę, to alergja może także manifestować się ostrą pokrzywką lub anafilaksją niezwiązaną z wysiłkiem fizycznym [10].

Kofaktory są szczególnie istotne w kontekście rozwoju anafilaksji w przypadku alergii na białka transportujące lipidy (ang. lipid transfer protein, LTP). Białka te są panalergenami roślinnymi, klinicznie istotnymi głównie jako alergeny pokarmowe. Alergia na LTP jest szczególnie istotnym problemem w basenie Morza Śródziemnego, a najczęściej pierwotnie uczula brzośkwini. Obecność IgE swoistego dla LTP brzośkwini, Pru p 3, jest uznawane za immunologiczny marker zespołu LTP [11]. Objawy mogą mieć różne nasilenie, a przebieg odpowiedzi alergicznej jest zmienny, od łagodnego zespołu alergii jamy ustnej do wstrząsu anafilaktycznego włącznie [12].

Niektórzy pacjenci toleruje owoce i warzywa po obraniu, ze względu na wysokie stężenie LTP pod skórą, jednak reakcje alergiczne u tych chorych mogą nadal wystąpić, w szczególności w obecności kofaktora reakcji alergicznej – wysiłek fizyczny, menstruacja, spożycie alkoholu, przyjmowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych, infekcja [13, 14].

Współczesne badania dowodzą, że rola kofaktorów w przypadku ciężkich reakcji anafilaktycznych jest bardzo istotna. W badaniach Oropez i wsp., przeanalizowano 226 pacjentów z podejrzeniem anafilaksji. Okazało się, że kryteria anafilaksji spełniało 124 pacjentów.

Najczęściej anafilaksja występowała:

- po lekach u 41,1% pacjentów,
- po jadach owadów błonkoskrzydłych 27,4%
- po pokarmach 20,6%.
- nie udało się ustalić przyczyny reakcji anafilaktycznej (anafilaksja idiopatyczna) u 10,5% badanej populacji
- kofaktory były niezbędne do wywołania reakcji u 58,1% osób. Co więcej reakcje anafilaktyczne powiązane z kofaktorami miały cięższy przebieg [15].

Pascal i wsp. w 2012 roku opublikowali wyniki badań, w których stwierdzili brak korelacji pomiędzy stężeniem IgE swoistego dla LTP a nasileniem objawów. Głównie uczuła LTP brzośkwini, sałaty, orzechów włoskich, laskowych i orzeszków ziemnych. W 40% przypadków objawy występowały tylko przy współwystępowaniu kofaktorów [11].

Hipotezy dotyczący patomechanizmów działania kofaktorów

Istnieje kilka hipotez, które wyjaśniają przyczyny nasilenia reakcji alergicznych przez kofaktory. W ogromnej większości są to koncepcje poparte pośrednimi dowodami naukowymi. Zależnie od rodzaju kofaktora mechanizm może być inny.

Wielu autorów postuluje, że między innymi u podłoża działania leży wtórny do działania kofaktorów, takich jak wysiłek fizyczny, NLPZ, alkohol, wzrost przepuszczalności błony śluzowej przewodu pokarmowego, co w efekcie powoduje zwiększoną absorpcję alergenów. Powoduje to relatywnie zwiększoną ekspozycję organizmu na poszczególne epitopy [16].

Reakcja przewodu pokarmowego na wysiłek fizyczny

Rola wysiłku fizycznego w rozwoju anafilaksji najlepiej przebadana jest w przypadku WDEIA. Warto zwrócić uwagę, że sam w sobie wysiłek fizyczny nie pozostaje obojętny dla przewodu pokarmowego. Opisywano powysiłkowe objawy ze strony przewodu pokarmowego pod postacią np. skurczu, biegunki, bólu brzucha, wymiotów. Podczas wysiłku dochodzi do wzrostu temperatury przewodu pokarmowego, a także stresu oksydacyjnego, co powoduje przerwanie połączeń białkowych w nabłonku jelit (ang. epithelial tight junction). Co więcej długotrwały wysiłek o dużej intensywności może powodować wzrost aktywności enzymów odpowiedzialnych za fosforylację, co w efekcie powoduje dysfunkcję i rozluźnienie połączeń międzykomórkowych [17].

Inne teorie obejmują wpływ powysiłkowej kwasicy na degranulację komórki tucznej i wtórny do wysiłku wzrost osmolarności osocza, który indukuje uwolnienie histaminy z bazoofilów [18].

Co więcej, w badaniach in vitro wykazano, że podwyższona osmolarność osocza i aktywacja IgE swoistego przez antygen mają efekt synergistyczny na uwolnienie mediatorów z komórki tucznej. Ograniczeniem hipotezy jest fakt, że do zmiany osmolarności osocza dochodzi tylko w przypadku wysiłku o bardzo dużej intensywności, a WDEIA może pojawić się także w przypadku wysiłku umiarkowanego [19, 20, 21].

Rola NLPZ jako kofaktora

Niesterydowe leki przeciwzapalne mogą być kofaktorem w 22% - 58% przypadków anafilaksji związanej z pokarmem [11, 22, 23].

Podobnie jak w przypadku wysiłku fizycznego postuluje się rolę prostaglandyn we wzroście przepuszczalności przewodu pokarmowego i wtórnego zwiększenia absorpcji alergenu.

Ze względu na znaczną częstość objawów po pokarmach związanych ze stosowaniem NLPZ niektórzy autorzy stosują pojęcie anafilaksji zależnej od pokar-



mu, indukowanej NLPZ (ang. Food-dependent NSAID-induced anaphylaxis, FDNIA).

W mechanizmie działania NLPZ istotną rolę odgrywają postaglandyny, które wpływają na ochronę i odbudowę błony śluzowej jelit. NLPZ, powodując inhibicję prostaglandyn, zwiększają wrażliwość śluzówki na kwas żołądkowy i żółć. Ponadto NLPZ działają lokalnie uszkadzająco na mitochondria, co powoduje dalszą dysfunkcję nabłonka jelit [24, 25].

Istnieje także hipoteza, że w niejasnym mechanizmie, NLPZ mają bezpośredni wpływ na aktywację mastocytów i bazoofilów, powodując wzmocnienie reakcji IgE zależnych [26, 27].

W 2016 roku Pascal i wsp. opublikowali bardzo ciekawe badanie w którym porównywali wpływ nie selektywnych inhibitorów COX (rozpuszczalna sól aspiryny – ang. lysine acetylsalicylate) i selektywnych inhibitorów COX-2 (waldekoksyb) u chorych z FDNIA Pru p 3 w stosunku do pacjentów uczulonych na Pru p 3, bez związku z NLPZ. Odpowiedź organizmu na Pru p 3 oceniano w testach BAT. Okazało się, że w przypadku pacjentów, u których kofaktor pod postacią NLPZ nie jest niezbędny do wywołania objawów, bazofile były bardziej wrażliwe na stymulację Pru p 3 niż grupa, w której kofaktor jest niezbędny. Zastosowanie aspiryny i Pru p 3 powodowało nasilenie odpowiedzi w teście BAT, jednak, co szczególnie istotne, selektywny inhibitor COX-2 częściowo hamował aktywację bazofilek przez Pru p 3.

Te wyniki sugerują, że inhibitory COX 2 mogą być bezpieczną alternatywą dla pacjentów u których NLPZ są kofaktorem [28].

Udział kofaktorów w reakcjach alergicznych może być istotny w kontekście doboru bezpiecznej farmakoterapii u pacjentów. Fujii i wsp. opisali przypadek 63-letniego mężczyzny, który z powodu choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego miał włączoną profilaktyczną dawkę aspiryny we wrześniu 2005 roku. Od stycznia 2006 roku u chorego wystąpiły kilkakrotnie objawy anafilaksji po spożyciu produktów pszennych i towarzyszącym wysiłku fizycznym. W badaniach immunologicznych u pacjenta stwierdzono podwyższone stężenie IgE Tr1 a 19 (ω-5-gliadyna).

Autorzy wysunęli wniosek, że ryzyko WDEIA musi być także brane pod uwagę przy stosowaniu aspiryny w dawce profilaktycznej, gdyż stanowi dodatkowy czynnik, który w połączeniu z wysiłkiem powoduje nasilenie reakcji anafilaktycznej [2].

Alkohol jako kofaktor

Innym istotnym kofaktorem reakcji alergicznych jest alkohol, który może mieć związek nawet z 15 % anafilaksji. Powoduje on zwiększoną przepuszczalność przewodu pokarmowego, m. in. z powodu wpływu na wiązania międzykomórkowe poprzez działanie na białka ZO-1 i claudine-1 (ang. tight junction-associated). Co więcej alkohol powoduje zmniejszenie transportu adenozyliny do przestrzeni wewnątrzkomórkowej, powodując zwiększone stężenie adenozyliny w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, która zwiększa odpowiedź zależną od receptora FcεRI na komórkach tucznych i bazoofilach [29, 30, 31].

W 2012 roku Alonso i wsp. badali wpływ przewlekłego stosowania alkoholu na poszczególne klasy immunoglobulin.

Gryzoniom podawano alkohol etylowy, codziennie przez 4 tygodnie.

Okazało się, że przewlekłe stosowanie alkoholu spowodowało spadek stężenia IgG, wzrost stężenia IgE, natomiast nie miało wpływu na stężenie IgM i IgA [32].

Wśród leków, które mogą promować ciężki przebieg reakcji anafilaktycznych wymienia się także statyny. Wg niektórych badaczy niski poziom LDL sprzyja ciężkiemu przebiegowi reakcji anafilaktycznych. Ponadto leki te zwiększają osoczowe stężenie PAF (Platelet-activating factor), obniżając aktywność PAF-AH (PAF acetylhydrolase). Perelman i wsp. na podstawie analizy 63 przypadków chorych uczulonych na orzeszki ziemne stwierdzili, że istnieje korelacja pomiędzy osoczym stężeniem PAF a nasileniem anafilaksji, a jednocześnie pomiędzy aktywnością PAF-AH a stężeniem LDL [33, 34, 35].

Inne leki, które mogą mieć wpływ na przebieg reakcji anafilaktycznych to B-blokery, ACE-inhibitory, a także inhibitory pompy protonowej.

Inhibitory pompy protonowej zmniejszają kwaśność treści żołądkowej. Niektóre alergeny są wrażliwe na działanie kwasu, wobec czego stosowanie IPP spowalnia rozkład potencjalnych epitopów i wtórnie może zwiększyć ekspozycję na alergeny. Przykładowo jednoczesny wpływ kwaśnego środowiska i wysokiej temperatury powoduje nieodwracalną denaturację alergenu kiwi Act d 1, co może mieć znaczenie dla pacjentów wybiórczo uczulonych na to białko [36, 37].

B-blokery i ACE-inhibitory wg wielu autorów mają znaczenie jako czynniki pogarszające przebieg reakcji alergicznych. Istnieją badania, które wskazują, że szczególnie niekorzystne jest stosowanie ich jednocześnie [38]. Powszechnie uznaje się, że przyjmowanie B-blokerów pogarsza odpowiedź na adrenalinę we wstrząsie anafilaktycznym, choć nowe badania z 2018 roku wskazują, że u chorych przyjmujących B-blokery, a którzy byli leczeni z powodu anafilaksji nie było konieczności stosowania wyższych dawek adrenaliny [39].

Hormony płciowe jako kofaktory

Szereg badań klinicznych wskazuje na różnice w częstotliwości występowania anafilaksji układowej w zależności od płci, pokazując, że dorosłe kobiety częściej cierpią z powodu anafilaksji w porównaniu do mężczyzn. Fakt, że ta różnica jest obserwowana szczególnie w okresie reprodukcyjnym, a nie przed okresem dojrzewania sugeruje, że hormony płciowe mogą być zaangażowane w ten dymorfizm płciowy [40].

Hox i wsp. wywoływali u myszy reakcje anafilaktyczne za pomocą histaminy lub antygeny u myszy uprzednio uczulonych. Myszy płci żeńskiej reagowały silniej niż płci męskiej. Różnicę niwelowało uprzednie podanie samicom antagonisty receptora estrogenowego, a także ovariectomia, jednak suplementacja estradiolu ponownie zwiększała nasilenie anafilaksji. W cytowanym badaniu okazało się, że estrogeny nie wpływają na aktywność komórek tucznych, jednak zwiększają tkankową ekspresję śród błonkowej syntetazy

tlenku azotu (ang. endothelial nitric oxide synthase (eNOS)). Blokada eNOS (genetyczna lub farmakologiczna) niwelowała różnice w odpowiedzi anafilaktycznej [41]. Opisywano także przypadki reakcji anafilaktycznych związanych z autoimmunologiczną reakcją na progesteron w okresie około menstruacyjnym [42, 43]. Co więcej, funkcjonuje także pojęcie astmy okołomiesiączkowej (ang. perimenstrual asthma (PMA)), związane z cykliczną utratą kontroli astmy w ciągu pierwszych dni menstruacji [44].

Który kofaktor działa najsilniej

Kofaktory różnią się patomechanizmem działania. Jednak interesująca wydaje się odpowiedź na pytanie czy jedne kofaktory działają silniej niż inne, a także czy szczególnie wrażliwość na określony kofaktor zależy od indywidualnych predyspozycji pacjenta.

Gaillard i wsp. zwrócili uwagę, że u chorych uczulonych na ω-5-gliadynę prowokacja z zastosowaniem glutenu, niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i alkoholu etylowego może wywołać objawy anafilaksji skuteczniej niż prowokacja glutenem i wysiłkiem fizycznym [45].

Brockow i wsp. wykonywali próby prowokacyjne u 34 pacjentów, u których występowała w przeszłości anafilaksja związana z uczuleniem na ω-5-gliadynę indukowaną wysiłkiem fizycznym i u których występowało podwyższone stężenie IgE swoistego dla ω-5-gliadyny. Aby wywołać objawy stosowali prowokację samym alergenem lub z towarzyszącym wysiłkiem fizycznym, NLPZ lub alkoholem etylowym. Wykazali, że wysiłek fizyczny nie jest niezbędny do wywołania reakcji, a NLPZ lub alkohol mogą być bardzo skuteczne w roli kofaktora reakcji alergicznej [46].

W 2019 roku Christansen i wsp. przebadali 25 pacjentów uczulonych na ω-5-gliadynę. U wszystkich pacjentów prowadzono prowokacje doustne prowadzono w spoczynku, z wysiłkiem fizycznym, aspiryną, alkoholem i kombinacją aspiryny i wysiłku, wg następującego protokołu: pieczone bułki glutenowe podawano w narastających dawkach co 60 minut (8, 16, 24, 32 g) w spoczynku. Następnego dnia stosowano prowokację pokarmem i 30 minut później kofaktorem, którym była aspiryna 1000 mg lub alkohol do stężenia alkoholu 0,5 promila w surowicy lub 15 minut ćwiczeń aerobowych na rowerze stacjonarnym. Dodatni wynik próby prowokacji w spoczynku otrzymano u 48% pacjentów, w połączeniu z wysiłkiem u 92%, z aspiryną u 84%, z alkoholem u 56%, a z kombinacją wysiłku i aspiryny u 82%. W porównaniu do spoczynku ilość alergenu niezbędna do wywołania reakcji zmniejszyła się o 63% w przypadku wysiłku, 83% w przypadku aspiryny, 36% w przypadku alkoholu, 87% w przypadku kombinacji wysiłku i alkoholu. Zaobserwowano także nasilenie objawów klinicznych pod wpływem kofaktorów [47].

Podsumowanie

Czynniki wzmacniające przebieg reakcji alergicznych mają istotne znaczenie kliniczne. Wiedza o patomechanizmach ich działania jest niepełna, jednak istnieje wiele dowodów na to, że takie czynniki jak wysiłek fizyczny, NLPZ czy alkohol powodują wzrost przepuszczalności przewodu pokarmowego, co zwiększa ekspozycję chorego na alergeny.

Konieczne są dalsze badania nad rolą kofaktorów w reakcjach alergicznych. Niezbędna jest także edukacja pracowników służby zdrowia, a także pacjentów narażonych na ciężki przebieg reakcji alergicznych.

Adres do korespondencji:
Natalia Ukleja-Sokolowska
Katedra i Klinika
Alergologii, Immunologii
Klinicznej i Chorób
Wewnętrznych
Collegium Medicum
im. L. Rydygiera w
Bydgoszczy,
ul. Ujejskiego 75
85-168 Bydgoszcz
ukleja@10g.pl

Prace nadesłano
12.04.2019
Zaakceptowano do druku
15.04.2019

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednolicenymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Muraro, A., G. Roberts, M. Worm, M. B. Biló, K. Brockow, M. Fernandez Rivas, A. F. Santos, Z. Q. Zolkpili, A. Bellou, K. Beyer, et al. 2014. Anaphylaxis: guidelines from the european academy of allergy and clinical immunology. *Allergy* 69(8):1026-1045. 2. Fujii H, Kambe N, Fujisawa A, Kohno K, Morita E, Miyachi Y. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis induced by low dose aspirin therapy. *Allergol Int* 2008;57:97-8. 3. Nakamura K, Inomata N, Ikezawa Z. Dramatic augmentation of wheat allergy by aspirin in a dose-dependent manner. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97: 712-3. 4. Garcia-Selles FJ, Diaz-Perales A, Sanchez-Monge R, et al. (2002) Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and Artemisia pollen: an in vivo study. *International Archives of Allergy and Immunology* 128: 115-122. 5. Fernández-Rivas M, Benito C, González-Mancebo E, et al. (2008) Allergies to fruits and vegetables. *Pediatric Allergy and Immunology* 19: 675-681. 6. Gawrońska-Ukleja E, Michalska A, Ukleja-Sokolowska N, Zbiłkowska-Gotz M, Lis K, Zaczewski R, Siergiejko G, Bartuzi Z. Anafilaksja zależna od pszenicy indukowana wysiłkiem (WDEIA) – opis przypadku. *Alergia Astma Immunologia* 2016, 21 (3): 169-173. 7. Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatric Allergy Immunol* 2007; 18: 455-6. 8. Manabe T, Oku N, Aihara Y. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis among junior high school students: a 14-year epidemiological comparison. *Allergol Int*. 2015 Jul;64(3):285-6. doi: 10.1016/j.allit.2015.01.007. Epub 2015 Mar 4. 9. Wolarczyk-Mędrala A, Barg W, Nittner-Marszalska M i wsp. Obraz kliniczny anafilaksji zależnej od pożywienia indukowanej wysiłkiem. *Allergoprofil* 2013; 9: 12-15. 10. Le TA, Al Kindi M, Tan JA i wsp. The clinical spectrum of omega-5 gliadin allergy. *Intern Med J* 2016; 46: 710-6. 11. Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, et al. Lipid transfer protein syn-drome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1529-39. 12. Ukleja-Sokolowska N, Zaczewski R, Gocki J, Zbiłkowska-Gotz M, Lis K, Sokolowska L, Bartuzi Z. Uczulenie na LTP czy anafilaksja zależna od pożywienia indukowana wysiłkiem fizycznym? *Alergia Astma Immunologia* 2017, 22 (4): 87-92. 13. Lambert GP, Boylan M, Laventure JP, et al. Effect of aspirin and ibuprofen on GI permeability during exercise. *Int J Sports Med* 2007; 28: 722-6. 19. 14. Babu BN, Venkatesh YP. Clinico-Immunological Analysis of Eggplant (Solanum melongena) Allergy Indicates Preponderance of Allergens in the Peel. *World Allergy Organ J* 2009; 2: 192-20. 15. Orzepa AR, Bindselev-Jensen C, Broesby-Olsen S, Kristensen T, Moller MB, Vestergaard H, et al. Patterns of anaphylaxis after diagnostic workup: a follow-up study of 226 patients with suspected anaphylaxis. *Allergy* 2017;72:1944-52. 16. Lambert GP, Boylan M, Laventure JP, Bull A, Lanspa S. Effect of aspirin and ibuprofen on GI permeability during exercise. *Int J Sports Med*. 2007;28:722-6. 17. Exercise regulation of intestinal tight junction proteins. *Zuhl M, Schneider S, Lanphere K, Conn C, Dokladny K, Moseley P, Br J Sports Med*. 2014 Jun; 48(12):980-6. 18. Anstey L, Bonini M, Delgado L, et al. Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement. *Allergy* 2015; 70: 1212-21. 19. KhKhamei S, Ailpou MR, Ahmadia I. The combined effects of exercise and post dehydration water drinking on plasma arginine vasopressin, plasma osmolality and body temperature in healthy males. *Int J Endocrinol Metab* 2005; 2:80-6. 20. Torres-Atencio I, Ainsua-Enrich E, de Mora F, Picado C, Martín M. Prostaglandin E2 prevents hyperosmolar-induced human mast cell activation through prostanoid receptors EP2 and EP4. *PLoS One*. 2014; 9(10):e110870. 21. Eggleston PA, Kagey-Sobolka A, Schleimer RP, Lichtenstein LM. Interaction between hyperosmolar and IgE-mediated histamine release from basophils and mast cells. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Jul; 130(1):86-91. 22. Moneret-Vautrin D-A, Latafche C. Drugs as risk factors of food anaphylaxis in adults: a case-control study. *Bull Acad Natl Med* (2009) 193(2):351-62; discussion 362-3. 23. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* (2012) 67:1316-8. 10.1111/j.1398-9995.2012.02877.x. 24. Wallace JL, de Nucci G, Suliaeva O, Toward More GI-Friendly Anti-Inflammatory Medications, *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015 Dec; 13(4):377-85. 25. Bjarnason I, Takeuchi K, Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol*. 2009; 44 Suppl 19:23-9. 26. Matsukura S, Aihara M, Sugawara M, Kunimi Y, Matsuki M, Inoue Y, Kambara T, Ikezawa Z. Two cases of wheat-dependent anaphylaxis induced by aspirin administration but not by exercise. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Apr; 35(3):233-7. 27. Aihara M, Miyazawa M, Osuna H, Tsubaki K, Ikebe T, Aihara Y, Ikezawa Z. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. *Br J Dermatol*. 2002 Mar; 146(3):466-72. 28. Pascal M, Muñoz-Cano R, Milà J, Sanz ML, Diaz-Perales A, Sánchez-López J, García-Moral A, Juan M, Valero A, Yagüe J, Picado C, Bartra J. 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 Aug; 46(8):1111-9. 29. Nagy LE, Diamond I, Casso DJ, Franklin C, Gordon AS. Ethanol increases extracellular adenosine by inhibiting adenosine uptake via the nucleoside transporter. *J Biol Chem*. 1990 Feb 5; 265(4):1946-51. 30. Wang Y, Tong J, Chang B, Wang B, Zhang D, Wang B. Effects of alcohol on intestinal epithelial barrier permeability and expression of tight junction-associated proteins. *Mol Med Rep*. 2014 Jun; 9(6):2352-6. 31. Verslius A, van Os-Medendorp H, Kruizinga AG, Blom WM, Houben GF, Knulst AC. Cofactors in allergic reactions to food: physical exercise and alcohol are the most important. *Immun Inflamm Dis*. 2016 Dec; 4(4):392-400. 32. Alonso M, Gomez-Rial J, Gude F, Vidal C, Gonzalez-Quintela A. Influence of experimental alcohol administration on serum immunoglobulin levels: contrasting effects on IgE and other immunoglobulin classes. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012 Jul-Sep; 25(3):645-55. 33. Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, Holmes SD, Chamberlain P, Macphree CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylcholinesterase: a potential new risk factor for coronary artery disease, Atherosclerosis. 2000 Jun; 150(2):413-9. 34. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, Simons FE, Simons KJ, Cass D, Yeung J. Platelet-activating factor, PAF acetylcholinesterase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med*. 2008 Jan 3; 358(1):28-35. 35. Perelman B, Adil A, Vadas P. Relationship between platelet activating factor acetylcholinesterase activity and apolipoprotein B levels in patients with peanut allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014; 10(1):20. 36. Bublin M, Radauer C, Knulst A, Wagner S, Scheiner O, Mackie AR, Mills EN, Breiteneder H. Effects of gastrointestinal digestion and heating on the allergenicity of the kiwi allergens Act d 1, actinidin, and Act d 2, a thaumatin-like protein. *Mol Nutr Food Res*. 2008 Oct;52(10):1130-9. 37. Ukleja-Sokolowska N, Bartuzi Z. Przetwarzanie żywności a alergologia pokarmowa, *Alergia*, 2017, 1; 23-2. 38. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea M, J., Valero A, L., Picado C., & Bartra, J. (2017). Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Frontiers in Immunology*, 8, 1193. doi:10.3389/fimmu.2017.01193. 39. White J, Greger K, Lee S, Kahoud RJ, Li JT, Lohse CM, Campbell RL. Patients Taking β-Blockers Do Not Require Increased Doses of Epinephrine for Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep - Oct;6(5):1553-1558.e1. 40. Jensen-Jarolim E, Untersmayr E., Gender-mechanisms aspects in allergology. *Allergy*. 2008 May;63(5):610-5. 41. Hox V, Desai A, Bandara G i wsp. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced eNOS expression and NO production. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(3): 729-36. 42. Berman MH, Gharaogzlu M, Farashahi MH i wsp. Autoimmune progesterone anaphylaxis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2007; 6(2) 97-9. 43. Lin K, Rasheed A, Lin S i wsp. Catamenial anaphylaxis: a woman under monthly progesterone course. *BMJ Case Rep*. 2018 Jan 4;2018. pii: bor-2017-222047. doi: 10.1136/bcr-2017-222047. 44. Rao C, Moore C, Blecker E, Busse WW, Calhoun W, Castro M, et al. Characteristics of Perimenstrual Asthma and its Relation to Asthma Severity and Control. *Chest*. 2013;143:984-92. 45. Gaillard J, Borgeat-Kaerer A, Buss G, Spertini F. [Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a stepwise diagnosis]. *Rev Med Suisse* 2017; 13: 734-8. 46. Brockow K, Kneissl D, Valentini L, 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. 47. Christensen MJ, Eller E, Moritz CG, Brockow K, Bindselev-Jensen C., Wheat-Dependent Cofactor-Augmented Anaphylaxis: A Prospective Study of Exercise, Aspirin, and Alcohol Efficacy as Cofactors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Jan;7(1):114-121