

# Kanelbullar utlöste anafylaktisk reaktion

## GENESEN KAN VARA VETE- BEROENDE ANSTRÄNGNINGS- UTLÖST ANAFYLAXI

**Anafylaxi är en svår**, snabbt insättande systemisk och potentiellt livshotande överkänslighetsreaktion från flera organsystem [1]. Reaktionen inkluderar alltid respiratorisk och/eller kardiovaskulär påverkan [1]. Tidigare studier har visat att födoämnen är den vanligaste orsaken till anafylaxi hos barn. Immunglobulin E (IgE)-förmedlad födoämnesallergi kan hos individer med förekomst av IgE-antikroppar mot ett allergen ibland, dock inte nödvändigtvis, i kombination med en samverkande faktor leda till anafylaxi [1].

Vete (*Triticum aestivum*) är ett baslivsmedel. Visa individer har en IgE-förmedlad allergi mot vete på grund av förekomst av specifika IgE-antikroppar mot veteproteiner [2]. Trots att vete har beskrivits som utlösande faktor för IgE-förmedlade födoämnesallergier förefaller det fortfarande mindre känt att vete också kan inducera en ansträngningsutlöst anafylaxi hos vetesensibiliserade individer.

### Ett relativt sällsynt tillstånd

Epidemiologiska data avseende veteberoende ansträngningsutlöst anafylaxi saknas och prevalensen är okänd, men vuxna drabbas oftare än barn [2, 3]. Fall

**Adriana-Maria Hiller**, ST-läkare inom lungsjukdomar  
● [Adriana-Maria.Hiller@skane.se](mailto:Adriana-Maria.Hiller@skane.se)

**Stefan Willers**, överläkare, docent; båda lung- och allergikliniken, Skånes universitetssjukhus

har beskrivits i Japan, Finland, Frankrike, Italien och Spanien [4]. Enligt en rapport är prevalensen av sensibilisering mot vete bland vuxna i Europa 0,1-0,3 procent vid utredning med oral provokation och 1,5-3,6 procent vid undersökning med frågeformulär [5]. Prevalensen av veteberoende ansträngningsutlöst anafylaxi är okänd i Sverige.

Vi belyser detta tillstånd med två patientfall från vår allergimottagning där symtomen i båda fallen debuterade i övre medelåldern.

**Fall 1.** En frisk 63-årig man, som arbetade på en hästgård, remitterades för allergiutredning då han i december 2011 vid tre olika tillfällen efter intag av saffran- och kanelgiffar, frallor och vetebullar hade fått urtikaria och klåda över hela kroppen samt vid ett tillfälle även känsla av tjockhet i halsen. Besvären uppstod direkt efter födointag och försvann spontant efter en timme. Han hade inga kända allergier. I anamnesen framkom enbart stress, inget ansträngningsrelaterat. Vid pricktest (med standardpanel mot råka, torsk, äggvita, kyckling, jordnöt, rågmjöl, sojaböna, vete, rå komjölk, mandel, hasselnöt, tomat, björk, timotej, gräbo, häst, hund, katt, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Dermatophagoides pteronyssinus* och *Dermatophagoides farinae*) bildades en kvaddel < 3 mm på sojaböna. Inga blodprov togs. Man bedömde att urtikarian var av oklar genes och handläggningen av patienten avslutades på allergimottagningen. En dag i januari 2015 åt mannen i snabb följd minst fyra kanelbullar, varefter han arbetade intensivt i stallet. Han märkte kort därefter urtikaria över hela kroppen och kände sig svullen om läpparna och ansiktet. Han satt kvar i ladan utan möjlighet att ta mediciner och hittades senare av en bekant. Ambulans tillkallades och enligt ambulanspersonalen var han rödflammig i ansiktet, hypoterm och svullen runt ögonen. Han behandlades på plats med vätska, kortison och även adrenalin på grund av lågt blodtryck (inte dokumenterat i ambulansjournalen). Hans allmäntillstånd förbättrades inom kort och vid ankomsten till akuten var han i gott skick, perifert kompenserad, orienterad och blodtrycket var 120/40 mm Hg. Hans serumtryptashalt kontrollerades inte. Han observerades på akuten och återgick hem med en ny remiss för allergiutredning. Förnyad utredning visade positivt pricktest ( $\geq 3$  mm) för veteextrakt. Specifika IgE-antikroppar mot vete, analyserade med ImmunoCAP, visade 10,1 kE/l (referensvärde < 0,1 kE/l) mot vete, 0,42 kE/l (referensvärde < 0,1 kE/l) mot omega-5-gliadin samt < 0,1 kE/l för sojaböna, kardemumma, saffran, kanel och selleri. Patienten bedömdes ha utvecklat en anafylaxi med urtikaria efter veteintag och ansträngning. Han försågs med adrenalinpenna och räddes att inte äta stora mängder vetebullar vid ett och samma tillfälle, speciellt inte i anslutning till kraftig ansträngning. Han är därefter besvärsfri.

**Fall 2.** En 59-årig kvinna med hypertoni och gastrit, som arbetade som frisör, hade nyligen inlett en omeprazolkur. Hon hade aldrig genomgått någon allergiutredning, men hade uppgett för läkaren på akuten att hon var allergisk mot fisksoppa och musslor, men inte mot gräspollen. En dag i mars 2016 under en rask promenad fick hon kliande urtikaria och utslag över

### HUVUDBUDSKAP

- Veteberoende ansträngningsutlöst anafylaxi är en potentiellt livshotande födoämnesallergi.
- Omega-5-gliadin är huvudallergen bakom sensibilisering mot vete.
- IgE-sensibilisering mot vete i kombination med den samverkande faktorn fysisk ansträngning kan orsaka anafylaxi.
- Veteberoende ansträngningsutlöst anafylaxi är ett viktigt tillstånd att känna till.
- Det är viktigt att uppta noggrann anamnes på alla som uppsöker akutvård för någon anafylaxi, och de bör remitteras till en allergimottagning för utredning.
- Utökad forskning inom området bör eftersträvas för att öka medvetandet bland vårdpersonal om allergiformen och få till stånd snabbare diagnostisering av tillståndet.



**Vete (*Triticum aestivum*).** Veteproteinerna indelas i vattenlösliga albuminer, saltlösliga globuliner, etanolösliga gliadiner och icke-etanolösliga gluteniner. Bland gliadiner har omega-5-gliadin identifierats som huvudallergen hos patienter med veteinducerad ansträngningsutlöst anafylaxi, då fler IgE-epitoper (sekvenser på antigener som antikroppar binder till) har identifierats på omega-5-gliadin än på andra gliadiner.

Foto: Colourbox

hela kroppen, vilket hon enligt journalanteckningar också tidigare hade fått vid ansträngning. Hon tog sig hem och det anges i akutjournalen att hon där började känna sig svimfärdig. Enligt journalen hade hon inga andningsbesvär men hon ska ha svimmat hemma två gånger under loppet av fem till tio minuter. Enligt maken var hon okontaktbar i 15 sekunder vid första medvetandeförlusten och vid den andra i 30-40 sekunder. I hemmet hade hon känt sig frusen, haft frosskakningar och känt sig svullen om läpparna och i ansiktet. Det är oklart hur hon tog sig till sjukhuset och det finns ingen ambulansnotering med dokumenterat blodtryck vid händelsen. På akuten anges hon ha varit stabil med blodtryck 176/102 mm Hg och puls 72 slag/min, dock dokumenterades en kraftig svullnad kring öronen och i ansiktet samt rodnad över hela kroppen. Hon behandlades med kortison och antihistaminer, men inget adrenalin, och var välmående efter någon timmes observation. Hon återgick hem och remitterades för allergiutredning på grund av misstanke om allergi mot omeprazol. Vid besöket på allergimottagningen framkom att hon hade ätit vetebullar på morgonen tätt inpå promenaden. Urtikaria debuterade kort efter påbörjad gång. Hon angav även att hon brukade få stickningar i händerna när hon kom i kontakt med vetemjöl. Pricktest (med standardpanel) var positivt för vete (> 3 mm) och specifika IgE-antikroppar mot vete var 0,25 kE/l och mot omega-5-gliadin 3,7 kE/l. Även i detta fall bedömdes patienten ha utvecklat en anafylaxi med urtikaria efter veteintag och ansträngning. Adrenalinpenna ordinerades och hon råd-

### »Anafylaxin utvecklas genom kombinationen av veteintag och tätt efterföljande fysisk ansträngning ... men även mediciner som ASA och NSAID, alkohol och stress kan vara utlösande faktorer«

des till minskat veteintag före ansträngning. Remiss skickades till dietist för kostråd och hon är nu välmående.

#### Omega-5-gliadin

I dessa två fall drabbades patienterna sannolikt av en IgE-förmedlad allergisk reaktion mot proteinkomponenten i vete. Proteinhalten i vete utgör 10-15 procent av vetekornets torrsvikt. Veteproteinerna indelas avhängigt av lösligheten i vattenlösliga albuminer, saltlösliga globuliner, etanolösliga gliadiner och icke-etanolösliga gluteniner [2, 6]. Albuminerna och globulinerna utgör tillsammans 15-20 procent av proteinhalten. Resterande proteinhalt utgörs av gliadinerna och gluteninerna, som tillsammans bildar glutenandelen av proteinfraktionen i vete [3]. Bland gliadiner har omega-5-gliadin identifierats som huvudallergen hos patienter med veteinducerad ansträngningsutlöst anafylaxi, då fler IgE-epitoper (sekvenser på antigener som antikroppar binder till) har identifierats på omega-5-gliadin än på andra gliadiner [3, 4]. Prevalensen av omega-5-gliadinsensibilisering i befolkningen är inte känd.

#### IgE-förmedlad reaktion

Veteberoende ansträngningsutlöst anafylaxi är en IgE-förmedlad reaktion där specifika IgE-antikroppar binder till olika komponenter av glutenandelen i vete och utlöser en inflammatorisk kaskadreaktion [2, 3]. Mekanismerna bakom sensibiliseringen är inte helt fastlagda. Man anser att sensibilisering mot veteallergenet främst sker i mag-tarmkanalen. När veteallergenet passerar mukosan (innersta lagret i mag-tarmkanalen som kommer i direkt kontakt med födan) börjar det cirkulera med blodet. Veteallergenet korslänkar sedan med allergenspecifika IgE-antikroppar och ger aktivering av basofila granulocyter och mastceller som degranulerar. Därmed uppstår en inflammatorisk process [6, 7].

Anafylaxin utvecklas genom kombinationen av veteintag och tätt efterföljande fysisk ansträngning (den främsta samverkande faktorn), men även mediciner som ASA och NSAID, alkohol och stress kan vara utlösande faktorer [6]. Reaktionen uppstår vanligen inom 30 minuter till två timmar efter förtäring av vetehaltig mat [2]. Involverade ansträngningsformer är jogging, racketsporter och även lågintensiv träning [2]. Träningen anses dels öka allergenabsorbansen via mag-tarmkanalen, medförande ökade födoämnesallergenhalter i blodet, dels sänka tröskeln för frisättning av proinflammatoriska mediatorer från immu-

försvarets celler [3,6]. Mekanismerna är dock inte helt klarlagda.

Närvaro av specifikt IgE mot vete tyder på att individen är sensibiliserad mot vete, men denne behöver inte alltid uppvisa symtom. Detta gäller särskilt dem som är sensibiliserade mot gräspollen, där även pricktest och specifikt IgE mot vete kan utfalla positivt. I en studie uppvisade 65 procent av patienterna som var gräspollenssensibiliserade falskt positiva IgE-antikroppar mot vete, utan allergiska symtom för vete [8]. Huvudanledningen till detta är korsreaktivitet mellan vete och gräspollen (som hör till samma växtfamilj), då det finns homologa IgE-epitoper i vete och gräspollen [2,9].

## Klinisk presentation

Brist på kunskap om veteberoende ansträngningsutlöst anafylaxi kan medföra en diagnostisk fördröjning om reaktionen förväxlas med akut astmaanfall, främmande kroppsaspiration, akut myokardinfarkt, gastroesofageal reflux eller panikångestattack. Det finns inga unika fynd för diagnosen, men symtomen som anges är typiska för anafylaxi och varierar från urtikaria/angioödem, larynxödem, pruritus, rodnad, andnöd, tryck över bröstet, takykardi (eller bradykardi), hypotension, dysfagi, synkope, svettningar, huvudvärk och illamående till diarré, buksmärta och kräkningar [2,6].

## Diagnostik

Hörnstenen är noggrann anamnes med fokus på symptomdebut och relation till intagen mat.

In vivo-utredning sker med pricktest (som påvisar den allergiska reaktionen i huden), där en kvaddel uppkommer då mastceller med antikroppar på ytan reagerar mot allergenet och frisätter histamin. Resultatet anses vara positivt om diametern på kvaddeln är  $\geq 3$  mm.

In vitro-utredning sker med blodprov (ImmunoCAP) [10], där allergenspecifika IgE-antikroppar mot vete och omega-5-gliadin i serum mäts. Värden  $\geq 0,1$  kE/l är positiva. IgE-antikroppar mot omega-5-gliadin har god sensitivitet (78-82 procent) och specificitet (100 procent) hos individer med veteberoende ansträngningsutlöst anafylaxi [11]. I blodet är histamin- och tryptashalten också stegrad och tyder på mastcellsdegranulering [6].

Etablerad standardmetod för att bekräfta eller av-

färda den kliniska relevansen av funnen sensibilitet mot vete är dock peroral provokation [11]. Det har beskrivits att provokation genom veteintag efterföljt av ansträngning inte alltid utlöser anafylaxi och att provokationstestet bekräftar diagnosen hos 70 procent av patienterna [6]. Det kan bero på mängden förtärt vete eller övrigt medicinintag.

## Behandling

Akut behandling utgörs i första hand av generell anafylaxibehandling [1, 12]. Efter en veteberoende ansträngningsutlöst anafylaxi ska patienten

- få kostråd, eventuellt remitteras till dietist
- undvika ansträngning direkt efter intag av vete
- ordineras antihistaminer, steroider och adrenalinpenna
- instrueras i hur adrenalin administreras med penna
- instrueras att omedelbart uppsöka vård vid nya reaktioner, även vid förbättring efter självadministrerat adrenalin.

## DISKUSSION

Det kan vara utmanande att påvisa veteberoende ansträngningsutlöst anafylaxi. I dessa två patientfall ställdes diagnosen genom att specifika IgE-antikroppar mot omega-5-gliadin och vete påvisades. Cirka 30-50 procent av patienterna med veteberoende ansträngningsutlöst anafylaxi har dock normala testresultat baserade på veteextrakt [10]. Dessa patienter har inga symtom vid veteintag utan ansträngning.

Veteberoende ansträngningsutlöst anafylaxi är en differentialdiagnos, och det finns inget underlag som bekräftar eller avfärdar den. Därför bör perorala provokationer genomföras hos patienter när diagnosen misstänks. Ett provokationstest är tids- och resurskrävande och innebär risk för anafylaxi. Därför rekommenderas att provokationerna utförs på en specialismottagning med vana att hantera anafylaxi [11]. Diagnosen kan medföra åtgärder som innebär stora förändringar i individens livsföring. Därför är provokationstestet etablerad standard. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2017;114:EM6D*

## REFERENSER

1. Anafylaxi. Rekommendationer för omhändertagande och behandling. Stockholm: Svenska föreningen för allergologi (SFFA); 2015. [http://www.sffa.nu/wp-content/uploads/2015/12/Anafylaxi\\_sept\\_2015.pdf](http://www.sffa.nu/wp-content/uploads/2015/12/Anafylaxi_sept_2015.pdf)
2. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy*. 2016;9:13-25.
3. Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis - importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int*. 2009;58(4):493-8.
4. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, et al. A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt 1):912-7.
5. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007.
6. Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(1):10-20.
7. Morita E, Kunie K, Matsuo H. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci*. 2007;47(2):109-17.
8. Constantin C, Quirce S, Poorafshar M, et al. Micro-arrayed wheat seed and grass pollen allergens for component-resolved diagnosis. *Allergy*. 2009;64(7):1030-7.
9. Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, et al. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(3):493-500.
10. Thermo Scientific. Use components to improve the diagnosis of IgE mediated wheat food allergy. 2014. <http://www.phadia.com/Global/A%20Document%20Library/Allergy/Promotion%20Material/Molecular%20Allergology/Wheat-detailer.pdf>
11. 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(4):977-84.
12. Gülen T, Wickman M. Anafylaxi kan vara livshotande, behandling måste sättas in snabbt. Adrenalin är förstahandsmedlet - men först ska diagnostiska kriterier vara uppfyllda. *Läkartidningen*. 2016;113:DTED.

## SUMMARY

**Cinnamon rolls triggered anaphylactic reaction. The genesis could be wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis**

Two case reports from our Department of Allergology illustrate the wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA), which is a relatively rare, yet potentially fatal form of food allergy. Wheat (*Triticum aestivum*) is the most commonly grown crop worldwide, and some individuals cannot tolerate it due to wheat hypersensitivity. The most dangerous reaction is the anaphylaxis due to harmful immune responses to various parts of the wheat proteins.  $\omega$ -5-gliadin is the major causative allergen in wheat hypersensitivity. WDEIA is a poorly recognized disorder. Therefore, any patient presenting anaphylactic reaction at the emergency department, typically after ingestion of wheat products followed by physical exercise within one to four hours, should be referred to an allergy clinic for the allergological evaluation. Further research should be carried out to better understand the mechanisms behind, and to increase the awareness on WDEIA.