



# As múltiplas faces da anafilaxia: anafilaxia induzida por exercício e anafilaxia idiopática

*The multiple faces of anaphylaxis: exercise-induced anaphylaxis and idiopathic anaphylaxis*

Mario Geller, MD<sup>1</sup>

## RESUMO

A anafilaxia é uma reação grave que pode ter fatores desencadeantes diversos. É frequentemente associada a mecanismos alérgicos e/ou imunológicos, e requer pronto tratamento, pois em geral é de instalação rápida, progressiva, sendo potencialmente fatal. Anafilaxia induzida por exercício e anafilaxia induzida por exercício dependente de alimento são condições raras, mas potencialmente ameaçadoras à vida, nas quais a associação com o exercício é essencial. Atividades desencadeantes podem ser atividades físicas leves, bem como exercícios vigorosos. Na anafilaxia induzida por exercício dependente de alimento, a combinação de ingestão do alimento sensibilizante e o exercício é necessária para induzir os sintomas. Alimentos sensibilizantes comuns são: trigo, frutos do mar (particularmente camarão), amendoim, leite de vaca, soja, e farinhas contaminadas com ácaros. Anafilaxia induzida por exercício dependente de medicamentos pode também ocorrer; anti-inflamatórios não-esteroidais e antibióticos são desencadeantes frequentes desta condição. Aspectos clínicos e manejo do episódio agudo de anafilaxia induzida por exercício não diferem de forma significativa de outros tipos de anafilaxia. Anafilaxia idiopática é diagnosticada por exclusão de outros tipos de anafilaxia de etiologia conhecida. Na anafilaxia idiopática, degranulação de mastócitos foi documentada, com liberação de histamina e triptase. Este artigo de revisão descreve os aspectos clínicos, diagnóstico e manejo da anafilaxia induzida por exercício, anafilaxia induzida por exercício dependente de alimento, anafilaxia induzida por exercício dependente de medicamento, e anafilaxia idiopática.

**Descritores:** Anafilaxia, anafilaxia induzida por exercício, anafilaxia induzida por exercício dependente de alimento, anafilaxia induzida por exercício dependente de medicamento, epinefrina autoinjatora.

## ABSTRACT

Anaphylaxis is a severe reaction with a number of potential triggering factors. It is often associated with allergic and/or immunological mechanisms and requires prompt treatment due to its rapid onset and progression and because of its potentially fatal nature. Exercise-induced anaphylaxis and food-dependent exercise-induced anaphylaxis are rare but potentially life-threatening conditions in which association with exercise is essential. Triggering activities could be mild physical activities as well as vigorous exercise. In food-dependent exercise-induced anaphylaxis, a combination of intake of sensitizing food plus exercise is necessary to induce symptoms. Common sensitizing foods include wheat, shellfish (shrimp in particular), peanut, cow's milk, soy, and mite-contaminated flour. Drug-dependent exercise-induced anaphylaxis may also occur; non-steroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics are frequent triggers of this condition. Clinical features and management of acute episodes of exercise-induced anaphylaxis do not differ significantly from other types of anaphylaxis. Idiopathic anaphylaxis is diagnosed by exclusion of other types of anaphylaxis with known etiology. Mast cell degranulation has been documented in idiopathic anaphylaxis, with histamine and tryptase release. This review describes the clinical aspects, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis, food-dependent and drug-dependent exercise-induced anaphylaxis, and idiopathic anaphylaxis.

**Keywords:** Anaphylaxis, exercise-induced anaphylaxis, food-dependent exercise-induced anaphylaxis, medication-dependent exercise-induced anaphylaxis, epinephrine autoinjector.

<sup>1</sup> Divisão de Alergia e Imunologia da Universidade Northwestern, Chicago, EUA (Professor Visitante); Clínica Mario Geller.

**Correspondência para:**  
Mario Geller  
E-mail: gellerm@attglobal.net

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em 11.02.2013,  
aceito em 21.03.2013.

## INTRODUÇÃO

A anafilaxia é uma condição aguda, rápida, progressiva, geralmente apresentando etiologia alérgico-imunológica, e potencialmente fatal. Acomete qualquer faixa etária. Requer pronta atenção e terapia agressiva visando o imediato retorno à normalidade. As causas podem ou não ser estabelecidas. Quando o fator precipitante é desconhecido é denominada de idiopática. Nesta revisão focamos duas condições anafiláticas pouco diagnosticadas e que apresentam peculiaridades específicas: anafilaxia por exercícios, com e sem dependência alimentar, e anafilaxia idiopática.

## ANAFILAXIA ASSOCIADA AO EXERCÍCIO

As manifestações clínicas da anafilaxia induzida por exercícios, uma das modalidades das urticárias/alergias físicas, incluem: astenia, ruborização, sensação de queimadura corporal, prurido difuso, urticária, angioedema, broncoespasmo, hipotensão arterial, síncope, náuseas, vômitos, cólicas abdominais, diarreia e edema de glote. Ela é potencialmente fatal, principalmente em atletas jovens de ambos os sexos. Não há predisposição genética, embora os pacientes geralmente são atópicos e têm história familiar positiva para a atopia. O principal diagnóstico diferencial é com a urticária colinérgica (urticária generalizada pelo calor). Na urticária colinérgica as lesões urticadas são puntiformes (1-3 mm de diâmetro), enquanto que na anafilaxia induzida por exercícios elas são grandes (diâmetros entre 10-15 mm) e podem coalescer. Ambas as urticárias físicas podem ser provocadas ativamente por exercícios, porém somente a urticária colinérgica está associada à elevação passiva da temperatura corporal, geralmente até 1°C. O diagnóstico diferencial da anafilaxia induzida por exercícios inclui também: a asma induzida por exercício e o refluxo gastro-esofágico associado a exercícios (ambos sem manifestações dermatológicas, presentes em cerca de 90% dos pacientes com anafilaxia por exercícios), mastocitose sistêmica indolente/urticária pigmentosa, síndrome da ativação mastocitária monoclonal, e doenças cardíacas (cardiomiopatia hipertrófica e taquiarritmias associadas ao intervalo PR curto no eletrocardiograma de repouso). O angioedema hereditário com diminuição ou ausência de C4 sérico também deverá ser afastado em qualquer episódio anafilático atípico<sup>1</sup>. Quadros anafiláticos episódicos e esporádicos podem ocorrer, mesmo em indivíduos que se exercitam regularmente<sup>2-3</sup>.

A anafilaxia induzida por exercícios pode ser precipitada em indivíduos susceptíveis por quaisquer atividades aeróbicas (a maioria dos esportes, corridas, o andar veloz, o andar de bicicleta, danças com grande energia, e até mesmo a jardinagem ativa)<sup>4</sup>. Ocorre então a desgranulação citoplasmática maciça nos mastócitos, com consequente liberação das substâncias vasoativas

da anafilaxia, principalmente a histamina e os derivados lipídicos (leucotrienos e prostaglandinas/PGD<sub>2</sub>), mas também de citocinas/TNF- $\alpha$ , quimiocinas, proteases (triptase, quimase e carboxipeptidase), e o fator de ativação plaquetária (PAF), este associado a quadros graves de anafilaxia. Após a ocorrência destes episódios anafiláticos associados aos exercícios demonstrou-se a desgranulação dos mastócitos presentes no derma, bem documentada através de biópsias cutâneas. A ativação mastocitária com a presença de hiper-responsividade desgranulatória pode estar presente em qualquer episódio anafilático de qualquer etiologia.

A anafilaxia induzida por exercício pode ou não ter dependência alimentar, e esta com ou sem participação da IgE específica (sensibilização atópica). Pode haver também dependência medicamentosa<sup>5</sup> (Figura 1).

- Idiopática/primária (sem dependência alimentar)
- Com dependência alimentar mediada por IgE
- Com dependência alimentar não-mediada por IgE
- Com dependência medicamentosa

Figura 1 - Anafilaxia induzida por exercício

Na anafilaxia induzida por exercícios sem dependência alimentar basta o exercício aeróbico para precipitá-la (cerca de metade dos casos). Na anafilaxia com dependência alimentar não-mediada por IgE é necessária a associação entre o exercício e a alimentação sólida, sem que exista uma sensibilização atópica alimentar (é simplesmente pós-prandial). Na anafilaxia induzida por exercícios com dependência alimentar IgE-mediada é necessária a associação conjunta do exercício com a ingestão do alimento para o qual existe prévia sensibilização atópica mediada por IgE específica (documentada *in vivo* e/ou *in vitro*). Muitas vezes o paciente desconhecia possuir esta alergia alimentar, porque sem os exercícios era capaz de tolerá-la sem apresentar quaisquer sintomas. O mesmo é verdadeiro para a prática de exercícios independente desta ingestão alimentar específica. Observa-se, portanto, nestes casos a necessidade da presença simultânea e sinérgica de ambas as condições: ingestão do alimento para o qual existe IgE específica e a prática de exercícios aeróbicos. Isoladamente não há dificuldades. Os principais alimentos envolvidos na anafilaxia induzida por exercícios com dependência alimentar IgE-mediada são: trigo (o principal alérgeno/epitopo é a 5- $\omega$ -gliadina), crustáceos e o camarão em especial, amendoim, milho, aipo, leite de vaca, pêssego, soja, e farinhas contaminadas com ácaros

(anafilaxia oral acarina / anafilaxia por panquecas), entre vários outros<sup>6-7</sup>. Finalmente, existe a anafilaxia induzida por exercícios com dependência medicamentosa: aspirina/anti-inflamatórios não-esteroidais (inibidores da ciclooxigenase), antibióticos (cefalosporinas), e até mesmo com os “energizantes anticatabólicos” (beta-hidroxi-metil-butilato oral). Aqui também é necessária a concomitância da ingesta medicamentosa com os exercícios. Ocasionalmente na anafilaxia induzida por exercícios ocorre apenas angioedema, principalmente facial, sem qualquer outra sintomatologia. Quadros frustrados e incompletos também existem, tornando assim mais difícil a elaboração diagnóstica conclusiva em certas ocasiões.

Na anafilaxia induzida por exercícios a síncope é observada em um terço e o edema de glote em dois terços dos casos. Ela é pós-prandial não-específica em 54% e com dependência medicamentosa em 13% dos casos. A história natural da anafilaxia induzida por exercícios mostra melhora ou inatividade clínica em cerca da metade dos casos, dentro de um período de observação de dez anos<sup>4</sup>. Esta melhora pode também dever-se às mudanças de hábitos: não se alimentar 4-6 horas antes (principalmente) e após os exercícios, não ingerir os alimentos para os quais existe sensibilização atópica mediada por IgE ou relação com a precipitação da anafilaxia pós-prandial, não exercitar-se quando a temperatura ambiente estiver muito fria, muito quente, muito úmida, e também quando a atmosfera apresentar muitos aeroalérgenos (pólenes) e/ou poluentes (exercícios então sempre *indoors*). Não se sabe ainda se é seguro exercitar-se logo após a imunoterapia alérgeno-específica, e também se há riscos em exercitar-se após a ingestão de aspirina/anti-inflamatórios não-esteroidais. O omalizumabe (anti-IgE) tem um potencial efeito estabilizador dos mastócitos através da menor expressão dos receptores de alta afinidade da IgE (FcεRI). Isto é válido para qualquer quadro de anafilaxia. Documentou-se o benefício da anti-IgE na anafilaxia associada ao exercício<sup>8</sup>. A desgranulação mastocitária na anafilaxia associada ao exercício foi bem documentada<sup>9</sup>.

Os testes diagnósticos incluem as corridas programadas ou, mais comumente, os testes provocativos padronizados em esteiras por meia hora, além da dosagem da triptase sérica tanto basal quanto pós-eventos anafiláticos<sup>9-11</sup>. Os testes positivos confirmam o diagnóstico da anafilaxia induzida por exercícios, porém os testes negativos não a excluem. Somente o resultado positivo é confirmatório. Há implicações médico-legais óbvias nas provocações com esteiras ou corridas, e é sempre necessária a obtenção de consentimento informado assinado pelos pacientes e pelos responsáveis em caso de menores de idade. Pacientes com mastocitose sistêmica (triptase sérica acima de 20 ng/mL) têm um risco maior de anafilaxia por exercícios.

As medidas terapêuticas além das preventivas, já anteriormente mencionadas, incluem: a disponibilidade de epinefrina autoinjetera, a realização dos exercícios sempre acompanhados por indivíduos que também saibam reconhecer a anafilaxia e dominem a técnica do emprego intramuscular na face ântero-lateral da coxa da epinefrina autoinjetera, ter sempre um celular disponível, estar próximo a centros de tratamento médico emergencial, não praticar exercícios em trilhas afastadas, usar um alerta médico do tipo bracelete ou cordão, identificando o problema, e os telefones para contato imediato de urgência. É fundamental a interrupção dos exercícios imediatamente após o surgimento dos primeiros sinais e sintomas prodômicos (dermatológicos), impedindo assim a progressão para a anafilaxia plena e perigosa. Os anti-H1 geralmente não costumam prevenir a anafilaxia induzida por exercícios, com o agravante de mascarar os sinais dermatológicos iniciais (prurido, *flushing*, urticária e angioedema), permitindo assim a continuidade perigosa dos exercícios, o que pode levar à morte por asfixia (edema de glote) ou por colapso cardiocirculatório (hipotensão arterial grave). Há, no entanto, alguns pacientes que relatam benefício preventivo e terapêutico com os anti-H1. Os anti-H2 interferem com a digestão dos alimentos e podem facilitar a absorção de alérgenos alimentares, e conseqüentemente deverão ser sempre evitados<sup>12-13</sup>. A dessensibilização física com exercícios programados, escalonados e progressivos (maior duração e intensidade destes exercícios, sempre sob supervisão médica atenta) pode ser empregada, e assim atenuar ou mesmo abolir as crises de anafilaxia destes pacientes. Pode ter um efeito benéfico transitório. Há apenas um relato de caso de benefício terapêutico com a associação da cetirizina com o montelucaste. A prevalência da anafilaxia induzida por exercícios é de 2,36-5% em todos os casos de anafilaxia. O primeiro caso brasileiro só foi relatado em 1993<sup>14</sup>. Com a educação ao paciente, objetiva e clara, sobre esta sua condição anafilática, a volta à prática rotineira de exercícios, com boa segurança, é frequentemente obtida. Um plano de ação emergencial deverá ser programado com antecedência. Publicação recente corrobora estas recomendações<sup>15</sup>.

## ANAFILAXIA IDIOPÁTICA

Não é conhecida a patogênese da anafilaxia idiopática (IA), sendo portanto diagnosticada por exclusão daquelas que têm etiologia estabelecida. Ocorre ativação mastocitária com desgranulação citoplasmática, incluindo assim a liberação documentada de histamina e triptase (total e beta/matura)<sup>16-21</sup>. A mortalidade é rara na anafilaxia idiopática.

A sintomatologia clínica da anafilaxia idiopática é semelhante à de qualquer anafilaxia. Os pacientes com

esta condição devem ser submetidos a uma avaliação alérgico-imunológica detalhada para afastar as causas conhecidas de anafilaxia. Nas biópsias cutâneas na anafilaxia idiopática pode haver um aumento no número de mastócitos, no entanto inferior ao da mastocitose sistêmica<sup>22</sup>. Após um episódio anafilático foi detectado nesta condição o aumento de células T CD3+HLA DR+<sup>23</sup>.

A anafilaxia idiopática é a única anafilaxia que responde à corticoterapia prolongada (prednisona oral)<sup>24</sup>. O tratamento empírico na anafilaxia idiopática com corticoide e anti-H1 reduz a frequência e a severidade dos seus episódios. Suspeita-se de anafilaxia idiopática quando os alérgenos alimentares e de medicamentos, venenos de insetos da classe Himenoptera, agentes físicos, e doenças imunológicas, não participam de sua etiopatogenia. A mastocitose sistêmica indolente (triptase sérica basal superior a 20 ng/mL e a razão triptase beta-matura/triptase total superior a 20 na crise aguda) deverá ser sempre afastada. Na anafilaxia idiopática a triptase sérica basal é normal (menor que 13,4 ng/mL) e a razão triptase beta-matura/triptase total é inferior a 10 no episódio agudo. Para excluir o angioedema hereditário (deficiência genética ou adquirida do inibidor de C1 esterase) deve-se dosar o C4 sérico, ausente ou reduzido nesta condição. Testes para detecção de alergia alimentar (*in vivo* e/ou *in vitro*) deverão ser individualizados. Durante o episódio anafilático destes pacientes a triptase sérica eleva-se.

Epinefrina autoinjatora deverá ser sempre prescrita e administrada por via intramuscular na região ântero-lateral da coxa nos eventos anafiláticos destes pacientes. Não há predisposição genética documentada na anafilaxia idiopática. Metade dos pacientes são atópicos e ela é infrequente na infância.

O primeiro caso brasileiro de anafilaxia idiopática relatado em adulto foi em 2002<sup>25</sup> e em criança em 2004<sup>26</sup>. Os quadros clínicos de anafilaxia idiopática estão listados nas Tabelas 1, 2 e 3. É considerada frequente quando ocorrem mais de 6 episódios anafiláticos por ano ou

mais de 2 episódios agudos em 2 meses, e infrequente caso contrário. Pode existir apenas um único episódio. É considerada cortico-dependente quando requer para o seu controle até 20 mg de prednisona oral por dia ou até 40 mg em dias alternados. Passa a ser denominada de maligna quando requer doses de prednisona acima destes valores para o seu total controle.

O diagnóstico diferencial da anafilaxia idiopática inclui: anafilaxia por alimentos, venenos de insetos e medicações (IgE-mediadas), anafilaxia induzida por estímulos físicos externos, anafilaxia induzida por exercícios com e sem dependência alimentar, mediada ou não por IgE, e por medicamentos, anafilaxia não-mediada por IgE induzida por medicações (aspirina, anti-inflamatórios não-esteroides, contrastes radiológicos iodados, inibidores da ECA, polimixina B, opiáceos, curares/relaxantes neuromusculares), angioedema hereditário, angioedema adquirido, mastocitose sistêmica indolente/urticária pigmentosa, síndrome de ativação mastocitária monoclonal, síndrome carcinoide, feocromocitoma, anafilaxia factícia de Münchausen, síndrome do pânico, somatizações, refluxo laringo-faríngeo, e a anafilaxia tardia mediada por IgE anti-alfa-Gal (galactose-alfa-1,3-galactose) associada à ingestão de carne vermelha (vaca, porco e carneiro).

O tratamento da crise aguda da anafilaxia idiopática é o usual (epinefrina IM, anti-H1, anti-H2 e corticoide parenterais, além do suporte cárdio-respiratório). O tratamento preventivo na anafilaxia idiopática inclui a administração diária de 60 mg de prednisona oral por algumas semanas, com redução progressiva para dias alternados até a sua suspensão completa dentro de 3 meses, associada ao anti-H1 também oral. Pode ser necessária a introdução oral dos seguintes fármacos com potencial efeito poupador de corticoide: anti-H2, cetotifeno, beta-2-agonistas, antileucotrienos, e omalizumabe<sup>27</sup>. Recente publicação registra a ocorrência de anafilaxia em crianças e adolescentes na América Latina<sup>28</sup>.

**Tabela 1 -** Classificação da anafilaxia idiopática (I)

Abreviação internacional	Doença	Descrição	Frequência: episódios/ano
IA-G-I	Anafilaxia idiopática-generalizada-infrequente	Urticária e/ou angioedema com broncoespasmo, hipotensão, síncope, ou sintomas gastrointestinais com ou sem comprometimento das vias aéreas superiores, e com episódios infrequentes	< 6
IA-G-F	Anafilaxia idiopática-generalizada-frequente	Semelhante à acima, porém frequente	> 6

**Tabela 2 -** Classificação da anafilaxia idiopática (II)

Abreviação internacional	Doença	Descrição	Frequência: episódios/ano
IA-A-I	Anafilaxia-idiopática-angioedema- infrequente	Urticária e/ ou angioedema com comprometimento das vias aéreas superiores (edema de glote), edema faríngeo grave, ou edema de língua proeminente, sem as outras manifestações sistêmicas, e com episódios infrequentes	< 6
IA-A-F	Anafilaxia idiopática-angioedema-frequente	Semelhante à acima, porém frequente	> 6

**Tabela 3 -** Classificação da anafilaxia idiopática (III)

Abreviação internacional	Doença	Descrição
IA-Q	Anafilaxia idiopática-questionável	Diagnóstico presuntivo, porém sem documentação objetiva e sem resposta terapêutica a doses adequadas de prednisona, tornando, portanto, incerto este diagnóstico
IA-V	Anafilaxia idiopática-variante	Os sintomas e os achados clínicos são variantes dos encontrados nas modalidades clássicas
USIA	Somatização Indiferenciada	Os sintomas mimetizam a anafilaxia idiopática, porém sem documentação objetiva e sem resposta à corticoterapia

## REFERÊNCIAS

- Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:477-80.
- Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol.* 1979;63:433-4.
- Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1980;66:106-11.
- Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:123-7.
- 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.
- Dohi M, Suko M, Sugiyama H, et al. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a study on 11 Japanese cases. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87:34-40.
- Kidd JM, Cohen SH, Sosman AJ, Fink JN. Food-dependent exercised-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;71:407-11.
- Bray SM, Fajt ML, Petrov AA. Successful treatment of exercise-induced anaphylaxis with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(4):281-2.
- Sheffer AL, Tong AK, Murphy GF, et al. Exercise-induced anaphylaxis a serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75:479-84.
- Schwartz HJ. Elevated serum tryptase in exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95:917-9.
- Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, et al. Food-dependent-exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;125:264-72.
- Untersmayr E, Scholl I, Swoboda I, et al. Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: a fish allergy model in BALB/c mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:616-23.
- Scholl I, Untersmayr E, Bakos N, et al. Antiulcer drugs promote oral sensitization and hypersensitivity to hazelnut allergens in BALB/c mice and humans. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:154-60.
- Geller M. Anafilaxia induzida por exercício com dependência alimentar. *JBM.* 1993;64:83-4.
- Bernd LAG, Sá AB, Watanabe AS, Castro APM, Solé D, Castro FM, Geller M, Campos RA. Guia prático para o manejo da anafilaxia - 2012. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2012;35(2):53-70.
- Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:477-80.
- Juji F, Suko M. Effectiveness of disodium cromoglycate in food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a case report. *Ann Allergy.* 1994;72:452-4.
- Greenberger P, Miller M. Urinary histamine during episodes of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93:302.
- Myers G, Donlon M, Kaliner M. Measurement of urinary histamine: development of methodology and normal values. *J Allergy Clin Immunol.* 1981;67:305-11.

20. Shanmugam G, Schwartz LB, Khan DA. Prolonged elevation of serum tryptase in idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:950-1.
21. Tanus T, Mines D, Atkins PC, Levinson AI. Serum tryptase in idiopathic anaphylaxis: a case report and review of the literature. *Ann Emerg Med.* 1994;24:104-7.
22. Garriga MM, Friedman MM, Metcalfe DD. A survey of the number and distribution of mast cells in the skin of patients with mast cell disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82:425-32.
23. Grammer LC, Shaughnessy MA, Harris KE, Goolsby CL. Lymphocyte subsets and activation markers in patients with acute episodes of idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85:368-7
24. Wong S, Yarnold PR, Yango C, et al. Outcome of prophylactic therapy for idiopathic anaphylaxis. *Ann Intern Med.* 1991;114:133-6.
25. Geller M, Geller P. Malignant idiopathic anaphylaxis does exist in Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88:645.
26. Geller M. Anafilaxia idiopática em criança. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2004;27:76-9.
27. Greenberger PA. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27:273-93.
28. Solé D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosário NA, Arduoso L, Bernd LAG. Anaphylaxis in Latin American children and adolescents: the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Allergol Immunopathol.* 2012;40(6):331-5.