

Znaczenie mastocytozy w reakcjach anafilaktycznych

The role of mastocytosis in anaphylaxis

Joanna Marciniak, Marek Jutel

Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Kliniki: dr hab. med. Bernard Panaszek

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 1: 17–20

Streszczenie

Podwyższony poziom tryptazy w surowicy krwi oraz wiążąca się z nim w 7–8% przypadków mastocytoza są istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju reakcji anafilaktycznej u pacjentów uczulonych na jady owadów z rodziny błonkoskrzydłych. Mastocytoza jest chorobą przebiegającą ze zwiększoną liczbą komórek tucznych w tkankach. Gromadzą się one najczęściej w skórze, szpiku kostnym, śledzionie i wątrobie. Obraz kliniczny choroby zależy od efektów działania mediatorów (głównie histaminy i tryptazy) uwalnianych podczas degranulacji mastocytów. Rozpoznanie mastocytozy opiera się m.in. na badaniu mikroskopowym bioptatu zmian skórnych, szpiku kostnego oraz ocenie poziomu mediatorów degranulacji (histaminy i jej metabolitów, prostaglandyny D₂, hepariny, tryptazy) w surowicy krwi. Leczenie pacjentów z mastocytozą polega na blokowaniu degranulacji mastocytów oraz efektów działania mediatorów na narządy docelowe. Chorzy powinni unikać ekspozycji na czynniki prowokujące.

Swoista immunoterapia alergenowa jest dobrze tolerowana i skuteczna u pacjentów z mastocytozą uczulonych na jady owadów. Należy w tych przypadkach zwiększyć dawkę szczepionki. Obecnie uważa się, że swoista immunoterapia powinna być prowadzona przez całe życie, ponieważ jej przerwanie grozi wystąpieniem niebezpiecznych reakcji anafilaktycznych.

Słowa kluczowe: mastocytoza, reakcja anafilaktyczna, tryptaza, alergia na jad owadów, swoista immunoterapia.

Abstract

The elevated basal serum tryptase, which is accompanied in 7-8% of cases of mastocytosis has been shown the important risk factor of anaphylactic reactions in patients with hymenoptera venom hypersensitivity.

Mastocytosis is the haematological disorder of mast cell proliferation in tissues. They accumulate usually in the skin, bone marrow, spleen and liver. The clinical manifestation of the disease results from the actions of mediators i.e. histamine and tryptase released during mast cell degranulation. Diagnosis of mastocytosis is based on the typical biopsy pictures of the skin, bone marrow as well as measurements of the levels of degranulation products (histamine, prostaglandin D₂, heparin, tryptase).

The treatment of mastocytosis is aimed at the blocking of either the mast cell degranulation or the effects of mast cell mediators in tissues. The avoidance of triggering factors is also important.

Insect venom specific immunotherapy (SIT) has been shown to be well tolerated and effective in patients with both mastocytosis and hymenoptera venom allergy. However, in such patients the concentration of allergen, which is injected during the vaccine shots should be increased. Currently, it is indicated to continue SIT lifelong. Case reports show that fatalities due to insect stings, which were well-tolerated during SIT appear after its discontinuation.

Key words: mastocytosis, anaphylaxis, tryptase, insect venom hypersensitivity, specific immunotherapy.

Wstęp

Mastocytoza to choroba charakteryzująca się nadmiernym gromadzeniem oraz proliferacją komórek tucznych w tkankach [1]. Obraz kliniczny zależy od miejscowej akumulacji mastocytów w różnych organach oraz

efektów działania mediatorów przez nie uwalnianych. Najczęściej jest spotykane zajęcie skóry, rzadziej szpiku kostnego, śledziony, wątroby, węzłów chłonnych oraz przewodu pokarmowego.

Mastocytoza jest schorzeniem, u podstaw którego leży defekt genetyczny. Jest to mutacja c-kit, genu kodują-

Adres do korespondencji: prof. AM dr hab. med. Marek Jutel, Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Akademia Medyczna, ul. Trauguttta 57, 50-417 Wrocław, tel./faks +48 71 370 01 29, e mail: mjutel@ak.am.wroc.pl

cego czynnik komórek pnia. Czynnik ten odgrywa rolę w procesie różnicowania się mastocytów [2].

Komórki tuczne gromadzą się w wielu tkankach, najczęściej umiejscawiają się wokół naczyń krwionośnych lub limfatycznych, w pobliżu nerwów oraz w przydatkach skóry. Mastocyty powstają w szpiku kostnym jako multipotencjalne, CD34-dodatnie komórki prekursorowe. Kolejne etapy ich różnicowania odbywają się zarówno w szpiku kostnym, jak i na obwodzie, np. w skórze pod wpływem działania czynników wzrostu, szczególnie tzw. czynnika komórek pnia (SCT), c-kit ligandu lub czynnika wzrostu komórek tucznych (MCGF) [3].

Tab. 1. Klasyfikacja mastocytozy

mastocytoza skórna
bezobjawowa mastocytoza układowa (bez ostrych objawów hematologicznych – AHD) <ul style="list-style-type: none"> – tłąca się mastocytoza układowa – izolowana mastocytoza szpiku kostnego
mastocytoza układowa (związana z klonalną hematologiczną chorobą rozrostową linii komórek niemastocytarnych – AHNMD): <ul style="list-style-type: none"> – MDS, MPD, AML, NHL
agresywna mastocytoza układowa
białaczka komórek tucznych
mięsak komórek tucznych
mastocytoza pozaskórna

Tab. 2. Objawy mastocytozy

skóra	rumień twarzy grudkowo-plamkowe przebarwienia
układ sercowo-naczyniowy	tachykardia niedociśnienie zawroty głowy
układ pokarmowy	kolkowe bóle brzucha biegunka nudności wymioty wrzód trawienny powiększenie wątroby wodobrzusze
układ kostno-mięśniowy	osteoporoza osteoskleroza bóle mięśniowe
zmiany hematologiczne	splenomegalia uogólnione powiększenie węzłów chłonnych ew. objawy towarzyszących zaburzeń hematologicznych
zmiany ogólnoustrojowe	zmęczenie bóle głowy

Aktywacja mastocytów może zachodzić na różnych drogach. Na powierzchni dojrzałych już komórek tucznych znajduje się receptor wykazujący wysokie powinowactwo w stosunku do IgE. Po połączeniu przeciwciała z alergenem na powierzchni mastocytów dochodzi do ich degranulacji i wydzielania mediatorów. Najważniejsze z nich to: aminy biogenne (głównie histamina), proteazy, proteoglikany, prostaglandyna D₂, cytokiny (TNF-alfa, interleukiny 4, 5, 6 i 8). Poza aktywacją komórek tucznych indukowaną na drodze IgE-zależnej, istnieje wiele bodźców, które aktywują mastocyty na drodze nieswoistej. Do tej grupy zalicza się: czynniki fizyczne (gorąco, zimno, ciśnienie, wibracje, światło, wodę), leki, znieczulenie ogólne, substancje biologiczne (jady węży, pszczoł i os) [4].

Opisany patomechanizm odgrywa znaczącą rolę również w innych jednostkach chorobowych. Leży on u podstaw reakcji anafilaktycznej.

Anafilaksja jest lokalną i/lub ogólnoustrojową reakcją zagrażającą życiu. Obejmuje zespół objawów klinicznych, które rozwijają się po zadziałaniu różnych czynników patogenetycznych [5].

Mastocytoza – obraz kliniczny, diagnostyka

Obraz kliniczny mastocytozy

Mastocytoza jako choroba komórek tucznych przebiega pod wieloma postaciami (tab. 1), ze względu na różnorodne rozmieszczenie tych komórek w organizmie. Pierwszą i najczęściej występującą jest *mastocytoza skórna*. Zalicza się do niej: grudkowo-plamkowa mastocytoza skórna, postać tarczkowa, guzkowa mastocytoma (pojedyncza lub mnoga zmiana), postać rozlana, *teleangiectasia macularis eruptiva perstans*. Typ grudkowo-plamkowy dotyczy głównie dorosłych. Postać tarczkowa charakteryzuje się płaskimi, jednorodnymi, jasnobrązowymi przebarwieniami, o średnicy od jednego do kilku centymetrów. *Mastocytoma* występujące u dzieci pod postacią grudek, które najczęściej zanikają w okresie dojrzewania [6, 7]. Wyróżniamy również mastocytozy układowe, białaczkę komórek tucznych, mięsak komórek tucznych oraz mastocytozę pozaskórną [7].

Typowe objawy mastocytozy zostały przedstawione w tab. 2.

Diagnostyka mastocytozy

Diagnostyka mastocytozy wymaga uwzględnienia wielu aspektów choroby. Kryteria diagnostyczne wg WHO zostały przedstawione w tab. 3. Podstawową rolę odgrywa obraz kliniczny. Rozpoznanie charakterystycznych zmian skórnych powinno być potwierdzone dalszymi badaniami. Wykonuje się biopsję skórną w celu stwierdzenia w badaniu histologicznym zwiększonej ilości komórek tucznych. W niejasnych przypadkach biopsja powinna być wykonana kilkakrotnie, z różnych miejsc. Do rozpoznania mastocytozy układowej konieczne jest stwierdzenie zwiększonej liczy

by mastocytów w co najmniej jednej tkance innej niż skóra. W takich przypadkach wykonuje się biopsję szpiku. Należy wykonać kompleksowe badania krwi, uwzględniając morfologię z rozmazem, badania biochemiczne, oznaczenie enzymów wątrobowych oraz układu krzepnięcia. Pomocna jest cytometria przepływowa (ocena ekspresji CD2, CD25). Istotne znaczenie ma pomiar mediatorów uwalnianych z mastocytów podczas degranulacji. Mierzy się poziom histaminy i jej metabolitów, prostaglandyny D₂ oraz heparyny. Znaczenie ma podwyższony poziom tryptazy mastocytovej (>20–25 µg/l) (wg WHO, 2001). Tryptaza ma znacznie dłuższy okres półtrwania niż histamina i dlatego jest ważnym wskaźnikiem diagnostycznym. Jednak nie jest ona swoistym markerem dla mastocytozy czy też reakcji anafilaktycznej, ponieważ jej zwiększony poziom obserwuje się w procesach zapalnych i podczas gojenia się ran.

Jako dodatkowe badania diagnostyczne wykonuje się tomografię komputerową, badania radiologiczne, endoskopowe, encefalografię oraz badania neuropsychiatryczne [8, 9].

Reakcja anafilaktyczna u pacjentów z mastocytozą

Podwyższony poziom tryptazy w surowicy krwi oraz wiążąca się z nim w części przypadków mastocytoza stanowią czynniki ryzyka rozwoju reakcji anafilaktycznej wśród pacjentów uczulonych na jady owadów z rodziny błonkoskrzydłych [10].

Nie ma badań potwierdzających taką zależność wśród pacjentów z innymi rodzajami nadwrażliwości.

Tryptaza jest enzymem specyficznym dla komórek tucznych. Występuje ona pod trzema postaciami: α -tryptaza, pro- β -tryptaza oraz β -tryptaza. α -tryptaza jest stale uwalniana do krwi, a jej stężenie odzwierciedla ilość mastocytów w organizmie. Pro- β -tryptaza to nieaktywna forma β -tryptazy. Aktywna postać jest uwalniana w czasie degranulacji komórek tucznych, podczas ostrych reakcji alergicznych. Jej stężenie określa aktywację mastocytów.

Oznaczenie jej podstawowego stężenia jest pomocne w diagnostyce mastocytozy, jednak nie może zastąpić badania klinicznego i histopatologicznego [11].

Wśród pacjentów uczulonych na jad owadów przeprowadzano badania określające stężenie tryptazy w surowicy krwi. Wartości powyżej 13,5 µg/l uznawane były za podwyższone [11]. Zaobserwowano korelację pomiędzy stopniem ciężkości reakcji anafilaktycznej u pacjentów uczulonych na jad owadów z rodziny błonkoskrzydłych a stężeniem badanego enzymu. Wśród pacjentów z łagodnymi reakcjami poziomy tryptazy były prawidłowe. Natomiast u ok. 30% chorych z ciężkimi reakcjami uogólnionymi stężenie było podwyższone. Dalsze badania wykazały mastocytozę u ok. 7% uczulonych na jad owadów po reakcji anafilaktycznej [12].

Tab. 3. Kryteria diagnostyczne mastocytozy układowej (do rozpoznania wymagane jest 1 kryterium duże i 1 małe lub 3 małe)

duże kryterium	– typowe wielogniskowe nacieki z komórek tucznych widoczne w biopsji szpiku kostnego
małe kryterium	– obecność komórek tucznych o charakterystycznym wrzecionowatym kształcie – wykrycie mutacji kodonu 816 c-kit – ekspresja CD117, CD2, CD25 w populacji mastocytów szpiku kostnego – cytometria przepływowa – poziom α -tryptazy w surowicy krwi >20 µg/l

Postępowanie u pacjentów z mastocytozą i reakcjami anafilaktycznymi

Leczenie mastocytozy

Terapia stosowana u pacjentów z mastocytozą jest leczeniem objawowym skierowanym na blokowanie degranulacji mastocytów lub efektów działania mediatorów komórek tucznych na organy docelowe.

U chorych z mastocytozą istnieje duże ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Dlatego też pacjenci powinni przede wszystkim unikać ekspozycji na czynniki prowokujące uwalnianie mediatorów. Do czynników tych należy zaliczyć: wahania temperatur, wysiłek fizyczny, stres emocjonalny, znieczulenie ogólne, spożywanie alkoholu, zażywanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), narkotyków czy też niektórych leków (polimyksyna B, dekstran) oraz podawanie radiologicznych środków kontrastowych [13, 14].

Osoby z mastocytozą są szczególnie wrażliwe na jady owadów, zwłaszcza z rodziny błonkoskrzydłych.

Jak wspomniano powyżej, podstawą leczenia są leki przeciwhistaminowe i antagoniści receptorów H₁ i H₂ (np. hydroksyzyna, ketotifen, loratadyna). Należy jednak unikać leków przeciwhistaminowych, które interferują z HERG K+, gdyż powodują arytmie serca. Najczęściej stosowana kombinacja antagonistów receptorów histaminowych H₁ i H₂ nie zawsze jest skuteczna w ciężkich postaciach choroby [15]. W leczeniu wykorzystuje się również glikokortykosteroidy, cyklosporynę oraz fototerapię. Ostatnie badania wykazały dużą skuteczność interferonu α -2b [16]. W niektórych przypadkach stosuje się także leczenie hematologiczne lub transplantację szpiku, a w przypadku izolowanych zmian skórnych dopuszcza się ich chirurgiczne usunięcie [15].

Postępowanie u pacjentów z mastocytozą oraz anafilaksją

Immunoterapia jest dobrze tolerowana i skuteczna u chorych z mastocytozą, choć u niektórych konieczne jest zastosowanie zwiększonych dawek szczepionki [11].

Bezpośrednio po zaprzestaniu immunoterapii występuje dobra tolerancja użądleń [17]. Jednak nie jest wska-

zane zaprzestanie odczulania pacjentów z mastocytozą, gdyż odnotowano pojedyncze zgony pacjentów po jego przerwaniu [18, 19]. Dlatego też mastocytoza jest czynnikiem ryzyka reakcji anafilaktycznej po zaprzestaniu odczulania.

Podsumowanie

Badania z ostatnich lat wykazały, że u ok. 7–8% osób uczulonych na jady owadów współistnieje mastocytoza. Nie ma danych potwierdzających jej udział w patogenezie reakcji anafilaktycznych u pacjentów z innymi rodzajami uczuleń.

Chorzy ci wymagają zmiany taktyki leczenia. Należy zwiększyć dawkę szczepionki stosowanej podczas immunoterapii. Zasadniczym problemem jest czas prowadzenia odczulania. Sugeruje się kontynuowanie terapii przez całe życie.

Dlatego też bardzo istotne jest rozpoznanie mastocytozy u pacjentów z anafilaksją, którzy wymagają prowadzenia odmiennego postępowania.

Dużą wartość diagnostyczną ma oznaczenie poziomu α -tryptazy w surowicy krwi, który koreluje z liczbą komórek tucznych. Podwyższony poziom α -tryptazy (13,5 $\mu\text{g/l}$) nakazuje wykonanie dokładniejszych badań diagnostycznych.

Piśmiennictwo

1. Akin C, Metcalfe DD. Systemic mastocytosis. *Annu Rev Med* 2004; 55: 419-32.
2. Akin C, Metcalfe DD. The biology of Kit in disease and the application of pharmacogenetics. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 13-9.
3. Mastocytozy. W: Dermatologia. Braun-Falco O i wsp.; red. nauk. wyd. pol. Gliński W, Wolska H, Zaborowski P. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2002.
4. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Oude Elberink JN, et al. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *Neth J Med* 2005; 63: 244-9.
5. Małolepszy J, Jutel M. Anafilaksja. W: Immunologia kliniczna. Kowalski ML (red.). Mediton. Łódź 2000.
6. Hartmann K, Henz BM. Classification of cutaneous mastocytosis: a modified consensus proposal. *Leuk Res* 2002; 26: 483-4.
7. Valent P, Horny H, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25: 603-25.
8. Golkar L, Bernhard JD. Mastocytosis. *Lancet* 1997; 349: 1379-85.
9. Hartmann K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol* 2001; 144: 682-95.
10. Escribano L, Akin C, Castells M, et al. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 2002; 81: 677-90.
11. Haerberli G, Brönnimann M, Hunziker T, et al. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1216-20.
12. Ludolph-Hauser D, Rüeff F, Fries C, et al. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001; 357: 361-2.
13. Valent P, Akin C, Sperr W, et al. Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 35-48.
14. Williams A, Krishna T, Frew A. Systemic mastocytosis. *Lancet* 2002; 360: 1611.
15. Almahroos M, Kurban AK. Management of mastocytosis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 274-7.
16. Butterfield JH, Tefferi A, Kozuh GF. Successful treatment of systemic mastocytosis with high-dose interferon-alfa: long-term follow-up of a case. *Leuk Res* 2005; 29: 131-4.
17. Fricker M, Helbling A, Schwartz L, et al. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 11-5.
18. Oude Elberink JN, de Monchy JG, Kors JW, et al. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 153-4.
19. Krishna MT, Fearby S, Annala I, et al. Hymenoptera stings and serum tryptase. *Lancet* 2001; 357: 1527-8.