



Tryptáza jako klinický marker – pomůcka pro vysvětlení vzniku závažných reakcí

Alergie na hmyzí jed

Jedno bodnutí může úplně změnit život

Jedy hmyzu z řádu *blanokřídlých*, běžně tedy včel, vos, a některých mravenců, mohou vyvolávat závažné reakce a anafylaxi. Průměrná prevalence anafylaxe po hmyzím bodnutí se pohybuje okolo 3 %.¹ Kromě případů zasahujících běžnou populaci se vyskytuje též profesní anafylaxe způsobená bodnutími v takových populacích, jako jsou včelaři, zahradníci, farmáři, řidiči kamionů a zedníci.¹

Zvýšené riziko závažných reakcí na podkladě mastocytózy

Je běžné, že pacienti se závažnými reakcemi na jedy mají zvýšenou základní hladinu tryptázy. Význam identifikace těchto pacientů se zdůrazňuje, neboť u nich existuje predispozice ke vzniku závažných anafylaktických reakcí. Zvýšené hladiny mohou – ale nemusí – vznikat na podklade mastocytózy.^{1,2}

Jak může pomoci tryptázový test?

Příklad: Pacient, u něhož se rozvinula závažná reakce po bodnutí hmyzem a který byl odvezen na pohotovost

Jakým přínosem může být měření hladin tryptázy pro pacienty se suspektní reakcí na bodnutí hmyzem? Společně s klinickými nálezy mohou výsledky tryptázového testu ImmunoCAP™ významně pomoci:^{3,4,5-8}

- podpořit klinické zhodnocení potřeby terapie,
- sloužit jako vodítko pro léčbu jedovou imunoterapií (VIT),
- při rozhodování o celoživotní léčbě.

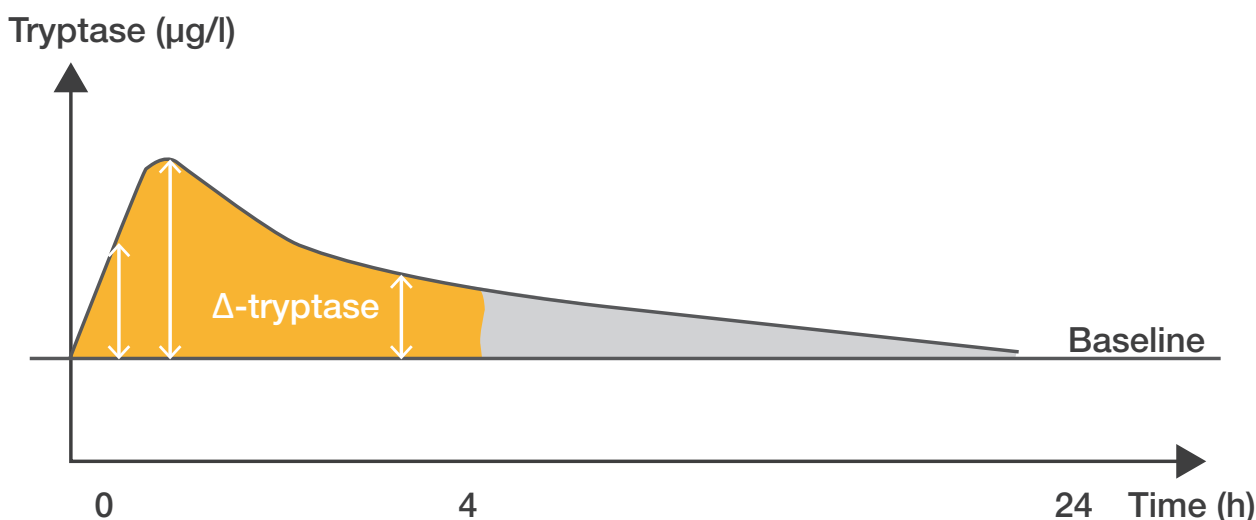
Zvýšená hladina tryptázy pomáhá potvrdit aktivaci žírných buněk

Měření přechodně zvýšených hladin tryptázy přímo po reakci může pomoci stanovit, zda k reakci došlo vlivem aktivace žírných buněk. Je-li výsledek pozitivní, je třeba uskutečnit další alergologická vyšetření, např. testy na specifické IgE, aby se zjistil pravděpodobný spouštěč reakce.^{3,4}

- Přechodné zvýšení koncentrace tryptázy krátce po závažné reakci (v době od 15 minut do 3 hodin), např. po anafylaxi, je markerem aktivace žírných buněk.^{9,10,11}
- Hladina tryptázy se běžně vrací k výchozí hodnotě cca 24–48 hodin po úplném odeznění všech klinických příznaků.^{10,11}
- Výchozí hladina tryptázy je u jednotlivých lidí za normálních okolností v průběhu času velmi stabilní.^{12,13}

Rozdíl mezi nejvyšší a základní hladinou tryptázy je v tomto dokumentu označen jako delta-tryptáza (Δ -tryptáza).

Níže je uvedeno schématické zobrazení, jež v zásadě popisuje, k čemu dochází.



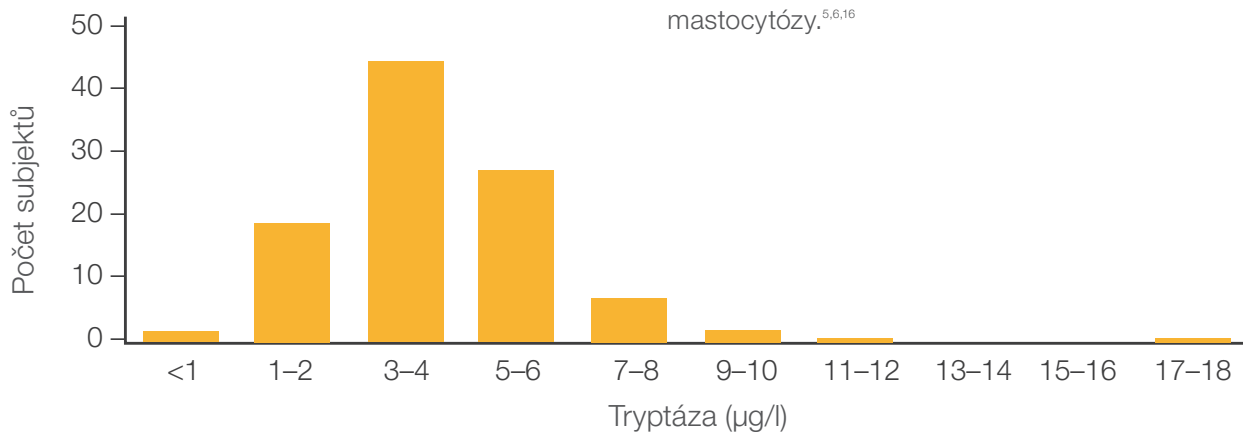
Potvrzení aktivace žírných buněk, pokud přechodné zvýšení koncentrace tryptázy (Δ -tryptáza) činí minimálně 20 % oproti výchozí koncentraci plus 2 $\mu\text{g/l}$.¹⁰

Potvrzená aktivace žírných buněk:¹⁰ Δ -tryptáza je \geq 20 % výchozí hladiny tryptázy daného jedince + 2 $\mu\text{g/l}$.

Tryptáza – marker rizika vzniku budoucích závažných reakcí

Zvýšená základní hladina tryptázy může poukazovat na zvýšené riziko vzniku anafylaktických reakcí. Pokud se zjistí, že výchozí hladina tryptázy daného pacienta je vysoká, může u něj existovat predispozice ke vzniku závažných anafylaktických reakcí a je třeba zvážit použití bezpečnostních opatření, např. autoinjektor epinefrinu a specifická imunoterapie.^{3,4,14}

Výchozí hladina tryptázy se u různých zdravých jedinců liší, nicméně u každého je za normálních okolností v průběhu času stabilní.^{12,13}



Distribuce koncentrací tryptázy v populaci 124 zdravých jedinců měřená tryptázovým testem ImmunoCAP:¹⁵

- Geometrický průměr: 3,4 µg/l
- 95. horní percentil: 11,0 µg/l

Průvodce dalším vyhodnocením mastocytózy

Základní hladina tryptázy je odrazem počtu žírných buněk a její hodnota se může zvyšovat na podkladě mastocytózy.^{9,10,16} Mastocytóza je charakterizována zvýšenými počty žírných buněk v různých orgánech, jež mohou být náchylnější ke granulaci a tedy i uvolňování tryptázy. Klasifikace mastocytózy zahrnuje různé formy, např. systémovou mastocytózu a kožní mastocytózu, které se projevují mnoha různými symptomy, např. hematologickými příznaky a osteoporózou.¹⁶ Výchozí hladiny tryptázy vyšší než 20 µg/l společně s relevantní anamnézou by měly vést k dalším vyšetřením možné mastocytózy.^{5,6,16}



Jak může pomoci tryptázový test?

Příklad: U pacienta se zvažuje specifická jedová imunoterapie po předchozích reakcích na včelí a/nebo vosí bodnutí

Tryptáza pomáhá:

Podpořit klinické zhodnocení potřeby terapie

Tryptáza může pomoci potvrdit potenciální mastocytózu u pacientů s alergií na jedy. Primární mastocytóza může představovat významný rizikový faktor opakovaných závažných reakcí na jed z hmyzího bodnutí, přičemž zvýšená hladina výchozí hladiny tryptázy společně s dalšími klinickými nálezy může indikovat potřebu léčby VIT.^{3-8,17,18}

Jako vodítko při léčbě VIT

Pokud se zjistí, že pacient má vysokou výchozí hladinu tryptázy, je třeba dbát zvýšené pozornosti při každém léčebném zákroku, neboť u něj může existovat predispozice ke vzniku závažných reakcí.¹⁹ Dojde-li k závažné reakci po podání VIT, lze změřit hladinu tryptázy, aby se potvrdila aktivace žírných buněk.^{3,4,10}

Při rozhodování o celoživotní léčbě

U pacientů s alergií na jedy na podkladě mastocytózy je třeba zvážit celoživotní imunoterapii, neboť je u nich zvýšené riziko relapsu, pokud dojde k vysazení VIT.^{3,4}

Interpretace zavedených pokynů

Tryptázu je třeba analyzovat u pacientů se závažnou reakcí na bodnutí hmyzem v anamnéze. Tryptázu je třeba měřit u pacientů před zahájením VIT.

- EAACI, AAAAI, WAO, ICON^{3-6,8}
- EAACI, AAAAI, WAO, ICON^{3-6,8}



Navržený testovací algoritmus – jako vodítko pro vyhodnocení hladin tryptázy

Kdo

- Pacienti, kteří se dostaví k lékaři se závažnou reakcí, např. anafylaxí, po bodnutí hmyzem.
- Pacienti, u nichž se zvažuje specifická jedová imunoterapie po předchozích reakcích na včelí a/nebo vosí bodnutí.

Proč

- Vyšetření delta-tryptázy slouží jako pomůcka pro potvrzení aktivace žírných buněk jakožto příčiny závažné reakce.
- Zjištění základní hladiny tryptázy slouží jako pomůcka pro potvrzení toho, zda existuje riziko opakovaných závažných reakcí na včelí a vosí bodnutí.
- Měření hladin tryptázy je třeba posuzovat společně s podrobnou anamnézou a s relevantními testy na specifické IgE protilátky – to vše pomůže stanovit primární příčinu reakce. Důležité je, že toto měření může pomoci zabránit potenciálně život ohrožující expozici látce, jež reakci vyvolává.
- Zjištění základní hladiny tryptázy slouží jako pomůcka při rozhodování o léčbě, jako je VIT, a při zhodnocení bezpečnosti a účinnosti VIT. U pacientů s alergií na jedy a s anamnézou závažných reakcí (zvláště těch, kteří mají primární mastocytózu) lze zvažovat celoživotní léčbu VIT.

Jak

- Vzorek 1 (nejvyšší hladina): co nejdříve po vzniku reakce (15 minut až 3 hodiny).
- Vzorek 2 (výchozí hladina): po kompletním odeznění všech klinických příznaků (cca 24 až 48 hodin nebo později).
- Aktivace žírných buněk je potvrzena, jestliže: Δ -tryptáza (nejvyšší – výchozí) je ≥ 20 % výchozí hladiny tryptázy daného jedince + 2 $\mu\text{g/l}$.

Co je to tryptáza?

Tryptáza je enzym a jedná se o nejhojněji zastoupený granulární protein v žírných buňkách. V žírných buňkách je zralá tryptáza uložena v granulích jako heparinem stabilizovaný aktivní tetramer.^{20,21}

Proformy α -tryptázy a β -tryptázy se nepřetržitě vylučují do oběhu a tvoří základní hladinu tryptázy daného jedince v séru nebo plazmě. Každý jedinec vykazuje svou vlastní jedinečnou výchozí hladinu celkové tryptázy, která je obvykle v průběhu času stabilní.^{12,13}

Tryptáza jako diagnostické kritérium systémové mastocytózy

Výchozí hladina tryptázy v oběhu je odrazem počtu žírných buněk. Trvalé zvýšení základní hladiny tryptázy nad 20 $\mu\text{g/l}$ je indikací možné poruchy žírných buněk a WHO ji považuje za jedno z dílčích diagnostických kritérií systémové mastocytózy.¹⁶

Tryptáza jako marker aktivace žírných buněk

Lidské žírné buňky hrají ústřední roli v zánětlivých procesech a v závažných reakcích, jako je anafylaxe. Když dojde k aktivaci žírných buněk, např. během alergických reakcí zprostředkovaných IgE, žírné buňky uvolňují látky, jako je histamin a tryptáza, do okolních tkání a do krve. Histamin je dobře známý mediátor vyvolávající alergické symptomy.⁹

Zatímco histamin nelze vzhledem k jeho rychlé degradaci prakticky použít jako marker aktivace žírných buněk, tryptáza zůstává stabilní a funkční po dobu několika hodin. Díky této stabilitě tryptáza představuje užitečný nástroj pro potvrzení účasti žírných buněk v závažných reakcích, jako je anafylaxe. Vzhledem k tomu, že výchozí hladina tryptázy v séru je v čase stabilní, lze snadno srovnávat nejvyšší hladinu tryptázy s hladinou výchozí.^{9,10}

Pitva

Zvýšená hladina tryptázy byla popsána u pacientů, u nichž se mělo za to, že zemřeli v důsledku anafylaxe. Aby bylo možno stanovit, zda se skutečně jedná o tento případ, je třeba změřit hladinu tryptázy co nejdříve po smrti a případně v určitých intervalech poté.²²

Tryptázový test ImmunoCAP

Tryptátový test ImmunoCAP měří celkovou hladinu tryptázy uvolňované žírnými buňkami do oběhu. To umožní měřit přechodná zvýšení hladin tryptázy po anafylaktické reakci i stanovení výchozí hladiny tryptázy daného jedince. Tryptázový test ImmunoCAP měří všechny formy tryptázy.

Odběr vzorku

Rozmezí měření je 1–200 µg/l a potřebné množství séra nebo plazmy na jeden test činí 40 µl. Použit lze vzorky plazmy i séra z žilní krve. Odběr krve ani příprava vzorků nevyžaduje žádné zvláštní postupy.

Načasování

Pro potvrzení aktivace žírných buněk:

Vzorky krve je třeba odebrat co nejdříve po vzniku reakce, a to v době od 15 minut do 3 hodin od nástupu příznaků anafylaxe. Zvýšené hladiny tryptázy lze zpravidla detekovat do 6 hodin od anafylaktické reakce; k návratu k výchozí hladině pak dochází cca 24–48 hodin po kompletním odeznění všech klinických příznaků.^{11,9}

Pro měření výchozí hladiny tryptázy:

Vzorky krve lze odebrat kdykoliv mimo dobu trvání akutní reakce (před nebo po ní), jak je popsáno výše.¹⁰

Limitations of procedure – please refer to limitations contained in Directions for Use.



Použitá literatura:

1. Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy*. 2009 Oct;39(10):1467–76.
2. Fellinger C, Hemmer W, Wöhrl S, Seszak-Greinecker G, Jarisch R, Wantke F. Clinical characteristics and risk profile of patients with elevated baseline serum tryptase. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Nov-Dec;42(6):544–52.
3. Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014 May;30(7(1)):9.
4. Simons et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015 Oct 28;8(1):32.
5. Bonifazi F. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 2005 Dec;60(12):1459–70.
6. Bilò BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG & the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity: Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005 Nov;60(11):1339–49.
7. Ruëff F et al. Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European academy of allergology and clinical immunology interest group on insect venom hypersensitivity. *PLoS One*. 2013 May 20;8(5):e63233.
8. Cox L, Nelson H, Lockey R Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan;127(1 Suppl):S1–55.
9. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006 Aug;26(3):451–63.
10. Valent et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(3):215–25.
11. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller JS et al. The time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest*. 1989 May;83(5):1551–5.
12. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Irani AM, Rasp G, Van der Zwan JK, et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol*. 1994 May;14(3):190–204.
13. Jones I, Peterson CGB: Normal day to day variations of tryptase in serum (abstr). *Allergy*. 2000;55(suppl 63):214–215.
14. Ruëff F et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Nov;124(5):1047–54.
15. Study performed at Phadia AB, Uppsala, Sweden. *ImmunoCAP Tryptase Directions for Use*.
16. Horny H.-P. et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition)*. IARC: Lyon, 2017.
17. Blum S et al. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy*. 2011 Feb;66(2):222–8.
18. Ruëff F et al. Predictors of clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):736–46.
19. Bonadonna P et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Mar;123(3):680–6.
20. Schwartz LB et al. Tryptase from human pulmonary mast cells. Purification and characterization. *J Biol Chem*. 1981 Nov 25;256(22):11939–43.
21. Pereira PJ et al. Human beta-tryptase is a ring-like tetramer with active sites facing a central pore. *Nature*. 1998 Mar 19;392(6673):306–11.
22. McLean-Tooke A, Goulding M, Bundell C, White J, Hollingsworth P. Postmortem serum tryptase levels in anaphylactic and non-anaphylactic deaths. *J Clin Pathol*. 2014 Feb;67(2):134–8.

Head office Sweden +46 18 16 50 00
 Austria +43 1 270 20 20
 Belgium +32 2 749 55 15
 Brazil +55 0800 5515 355
 China +86 800 810 5118
 Czech Republic +420 220 518 743
 Denmark +45 70 23 33 06
 Finland +358 10 3292 110
 France +33 1 61 37 34 30

Germany +49 761 47 8050
 Hong Kong +852 3107 7600
 India +91-11-4937 5400
 Italy +39 039 8389.1
 Japan +81-3-6872 6200
 Korea +82-2-6196-5556-9
 Norway +47 21 67 32 80
 Portugal +351 21 423 5350
 South Africa +27 11 792 6790

Spain +34 935 765 800
 Sweden +46 18 16 60 60
 Switzerland +41 43 343 40 50
 Taiwan +886 2 8751 6655
 The Netherlands +31 30 602 37 00
 United Kingdom/Ireland +44 1 908 769 110
 USA +1 800 346 4364
 Other countries +46 18 16 50 00

Další informace najdete na stránce:

thermoscientific.com/phadia

Thermo Fisher Scientific - Phadia, s.r.o.,

Freyova 82/27, 190 00 Praha 9, Česká republika, Tel.: +420 739 348 583

© 2020 Thermo Fisher Scientific Inc. Všechna práva vyhrazena. Není-li uvedeno jinak, všechny ochranné známky jsou vlastnictvím společností Thermo Fisher Scientific a jejích dceřiných společností.

104917.AL.EU22.CZ.v1.20