

Tryptáza jako diagnostický marker suspektní mastocytózy

Mastocytóza

Mastocytóza

– nemoc mnoha tváří

Mastocytosis Mastocytóza je vzácné onemocnění. Často však vzniká podezření na vznik tohoto onemocnění a potřeba vyšetření na možnou mastocytózu. Mastocytóza se vyskytuje v různých formách, jako je systémová mastocytóza (SM) a kožní mastocytóza (CM).¹⁻⁹

Jakým přínosem může být měření hladin tryptázy pro pacienty se suspektní mastocytózou?

Výchozí hladiny tryptázy jsou odrazem zátěže organismu žírnými buňkami. Společně s klinickými nálezy mohou výsledky tryptázového testu ImmunoCAP™ pomoci:

- připustit možnost SM,
- vyloučit možnost SM.

Jak se mastocytóza diagnostikuje?

Mastocytóza je charakterizována zvýšenými počty žírných buněk v různých orgánech. Výchozí hladina tryptázy v oběhu je odrazem počtu žírných buněk. Existují různé formy mastocytózy.

Systémová mastocytóza

Systémová mastocytóza postihující více orgánů je závažnější a častější u dospělých než u dětí. Může se objevit řada různých symptomů, jež mohou často zahrnovat kožní léze. Vyskytují se rovněž mnohé difúzní symptomy, jako je bolest vnitřních orgánů, bolesti kostí, průjem a zvracení, úbytek hmotnosti a kardiovaskulární příznaky. U většiny různých druhů SM jsou hladiny tryptázy zvýšené.¹⁻⁵

Kožní mastocytóza

Kožní mastocytóza, která zahrnuje pouze kožní symptomy, je častější u dětí než u dospělých, často je benigní, s růstem obvykle odezní a hladiny tryptázy bývají v normálním rozmezí.¹⁻⁵ V případech CM bývají hladiny tryptázy normální až mírně zvýšené.¹

Definice mastocytózy a diagnostická kritéria

Světová zdravotnická organizace (WHO) se shoduje na definicích různých forem mastocytózy a jejich diagnostických kritériích.¹ Klasifikace zahrnuje hlavní a dílčí diagnostická kritéria SM. Výchozí hladiny tryptázy v séru trvale zvýšené nad 20 µg/l (1 µg/l = 1 ng/ml) představují jedno dílčí kritérium.¹

Jako první vyšetření se obvykle používá tryptázový test.

Diagnostická kritéria WHO pro systémovou mastocytózu^{1,5}

Diagnóza SM

Hlavní kritérium + minimálně 1 dílčí kritérium, nebo minimálně 3 dílčí kritéria.

• Hlavní kritérium

- Multifokální denzní infiltráty žírných buněk (≥ 15 žírných buněk v agregátech) detekovatelné v řezech
- kostní dřeni a/nebo jiného extrakutánního orgánu.

• Dílčí kritéria

- V bioptických řezech kostní dřeni nebo jiných extrakutánních orgánů je $> 25\%$ žírných buněk vřetenovitých či jiné atypické morfologie nebo $> 25\%$ všech žírných buněk zastižených ve stěru z aspirátu kostní dřeni je nezralých či jinak atypických.
- Průkaz KIT mutace v kodonu 816 v kostní dřeni, krvi nebo jiných extrakutánních orgánech.
- Žírné buňky v kostní dřeni, krvi nebo jiných extrakutánních orgánech koexprimují CD25 s nebo bez CD2 spolu s dalšími markery normálních žírných buněk.
- Hladina celkové tryptázy v séru je trvale > 20 ng/l (tento parametr není validní v případě asociované myeloidní neoplazie).

Jak se mastocytóza diagnostikuje?

Příklad: Pacient má v anamnéze opakované anafylaxe po bodnutí hmyzem a zvažuje se u něj jedová imunoterapie (VIT)

Přechodná zvýšení hladin tryptázy během závažných reakcí pomáhají potvrdit aktivaci žírných buněk jakožto příčinu anafylaxe

U tohoto pacienta se opakovaně vyskytla potvrzená anafylaxe na podkladě aktivace žírných buněk, potvrzená IgE zprostředkovaná alergie na vosí a včelí jedy a pacient byl navržen k VIT. Výchozí hladina tryptázy byla trvale na hladině 40 µg/l (tj. > 20 µg/l) a možná SM byla vyhodnocena odborným lékařem před zahájením VIT.

Tryptáza pomáhá připustit možnost systémové mastocytózy a slouží jako vodítko pro léčbu VIT

V případě tohoto pacienta bylo splněno jedno hlavní kritérium a jedno dílčí kritérium, a tyto odpovídaly klinickému nálezu. Odborný lékař stanovil diagnózu SM.

Výchozí hladina tryptázy v séru trvale zvýšená nad 20 µg/l je jedním z dílčích diagnostických kritérií SM stanovených WHO.¹ Hlavní diagnostické kritérium vychází z biopsie kostní dřeně.

Přední alergologické společnosti se shodují na tom, že SM je rizikovým faktorem vzniku anafylaxe^{5,10-12} a že pacienti se SM, kteří rovněž trpí alergií na jedy, je třeba celoživotně léčit pomocí VIT.

V případě SM bývají hladiny tryptázy nejčastěji zvýšené, mohou však být i v normálu. V případě CM nejsou splněna diagnostická kritéria SM, může se však vyskytovat jedno či dvě dílčí kritéria SM, jako je např. zvýšená hladina tryptázy.¹



Jak může pomoci tryptázový test?

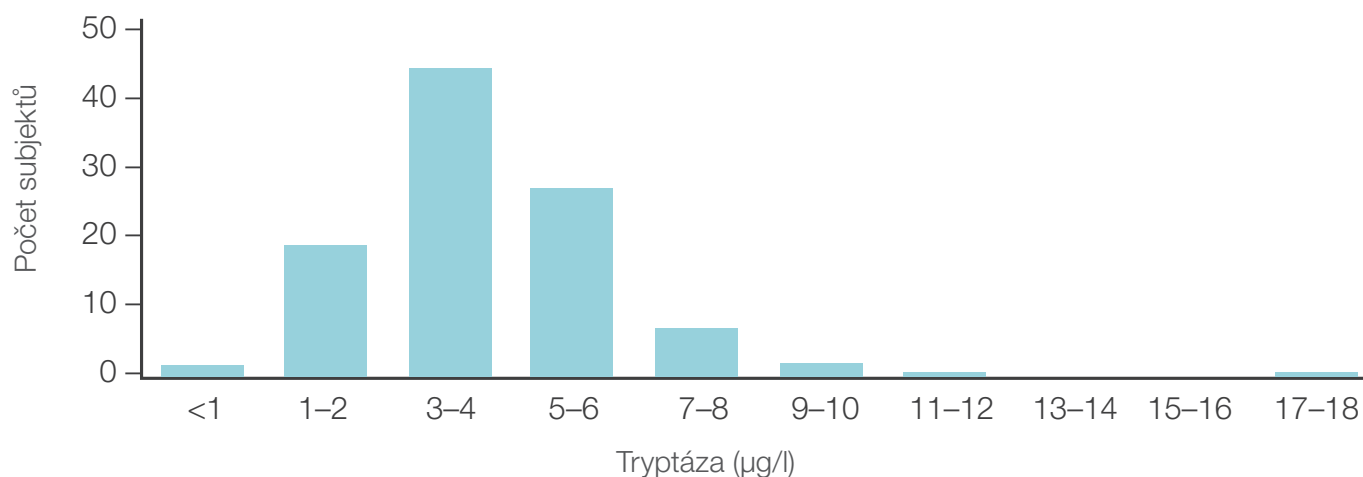
Příklad: Vylekaný pacient vyhledá pomoc na dermatologické klinice z důvodu kožních a gastrointestinálních potíží

Normální hladina tryptázy pomůže vyloučit systémovou mastocytózu

Jestliže klinická anamnéza ani vyšetření odborným lékařem – dermatologem neodpovídají mastocytóze, ale jednoznačně poukazují na jinou diagnózu, může

tryptázový test s výsledkem v rozmezí normálních hodnot podpořit negativní diagnózu mastocytózy.¹ Objektivní výsledek testu může také pomoci uklidnit pacienta.

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



Distribution Distribuce koncentrací tryptázy v populaci 124 zdravých jedinců měřená tryptázovým testem ImmunoCAP:¹⁴

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

Navržený testovací algoritmus – jako vodítko pro vyhodnocení hladin tryptázy

Kdo

- Pacienti s podezřením na mastocytózu.
- Pacienti, u nichž došlo k anafylaxi.
- Pacienti, u nichž se zvažuje specifická jedová imunoterapie po předchozích reakcích na včelí a/nebo vosí bodnutí.

Proč

- Tryptáza je jedním z dílčích diagnostických kritérií SM.¹
- Vyšetření hladiny tryptázy slouží jako pomůcka pro potvrzení aktivace žírných buněk při anafylaxi.
- 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.

Jak

- Výchozí hladina tryptázy v oběhu je odrazem počtu žírných buněk. Trvalé zvýšení výchozí hladiny tryptázy nad 20 µg/l je indikací možné poruchy žírných buněk a WHO ji považuje za jedno z dílčích diagnostických kritérií SM.

Co je to tryptáza?

Tryptáza je enzym a jedná se o nejhojněji zastoupený granulární protein v žírných buňkách. V žírných buňkách se zralá tryptáza uchovává v granulích jako heparinem stabilizovaný aktivní tetramer.^{15,16}

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 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.²

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 základní hladina tryptázy v séru je v čase stabilní, lze snadno srovnávat nejvyšší hladinu tryptázy s hladinou základní.^{2,3}

Pitva

AnZvýšená 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.¹⁷

Tryptázový test ImmunoCAP

Tryptázový 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.^{2,18}

Pro měření výchozí hladiny tryptázy:

Vzorky krve lze odebrat kdykoliv mimo dobu trvání akutní reakce (před nebo po ní), jak je popsáno výše.³

Omezení výkonu – viz omezení uvedená v návodu k použití.



Použitá literatura:

1. 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.
2. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006 Aug;26(3):451–63.
3. Valent P 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.
4. Akin C et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 May;34(2):207–18.
5. Valent P et al. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017 Mar 16;129(11):1420–27.
6. Frieri M et al. Pediatric Mastocytosis: A review of the Literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2013 Dec 1;26(4):175–180.
7. Carter MC et al. Pediatric mastocytosis. *Arch Dis Child*. 2002 May;86(5):315–9.
8. Metcalfe DD. Regulation of normal and neoplastic human mast cell development in mastocytosis. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2005;116:185–203.
9. Sperr WR et al. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002 Jun;128(2):136–41.
10. Simons FE et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014 May 30;7(1):9.
11. Simons et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015 Oct 28;8(1):32.
12. Schwartz LB 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 et al. Normal day to day variations of tryptase in serum (abstr). *Allergy*. 2000;55(suppl 63):214–5.
14. Study performed at Phadia AB, Uppsala, Sweden. ImmunoCAP Tryptase Directions for Use.
15. Schwartz LB et al. Tryptase from human pulmonary mast cells. Purification and characterization. *J Biol Chem*. 1981 Nov 25;256(22):11939–43.
16. 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.
17. McLean-Tookey A et al. Postmortem serum tryptase levels in anaphylactic and non-anaphylactic deaths. *J Clin Pathol*. 2014 Feb;67(2):134–8.
18. Schwartz LB 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.

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 +39 039 838 91
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 společnosti Thermo Fisher Scientific a jejích dceřiných společností. **104913.AI.EU22.CZ.v1.20**