

Czy stężenie tryptazy w surowicy krwi jest czynnikiem ryzyka rozwoju ciężkiej reakcji anafilaktycznej po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe?

Is elevated basal serum tryptase level a risk factor for Hymenoptera post sting severe anaphylactic reaction?

BARTOSZ OLĘDZKI¹, ZIEMOWIT ZIĘTKOWSKI¹, JACEK JAMIOŁKOWSKI², ANDRZEJ SZPAK², ANNA BODZENTA-ŁUKASZYK¹

¹ Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

² Zakład Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Wstęp. U osób uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych stopień ciężkości poużądleniowej reakcji anafilaktycznej może zależeć od występowania licznych czynników ryzyka. Zależność pomiędzy podstawowym stężeniem tryptazy a wystąpieniem reakcji anafilaktycznej została ostatnio wykazana wśród osób uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych.

Cel pracy. Celem pracy była próba odpowiedzi na pytanie czy stężenie tryptazy w surowicy krwi jest czynnikiem predykcyjnym rozwoju ciężkiej reakcji anafilaktycznej po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe?

Materiał i metody. Badaniem objęto dokumentację medyczną pacjentów po przebytej ciężkiej reakcji systemowej (IV stopień wg Muellera) i porównano z grupą chorych, którzy przeżyli łagodną reakcję poużądleniową (II stopień wg Muellera) (pacjenci byli hospitalizowani w celu przeprowadzenia diagnostyki i ewentualnej kwalifikacji do immunoterapii). Analizie poddano podstawowe stężenia tryptazy w surowicy krwi oceniane po upływie 8-18 tygodni od ostatniego żądlenia.

Wyniki. W grupie chorych, którzy przeżyli ciężką reakcję systemową, podstawowe średnie stężenia tryptazy były istotnie wyższe w porównaniu z chorymi, u których obserwowano łagodną reakcję poużądleniową (11,274 ng/ml vs. 3,569 ng/ml; $p < 0,05$).

Wniosek. Podwyższone stężenie tryptazy w surowicy krwi jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju ciężkiej reakcji anafilaktycznej po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe.

Słowa kluczowe: *alergia na jad owadów błonkoskrzydłych, tryptaza, anafilaksja*

Summary

Introduction. Among individuals allergic to Hymenoptera venom, the severity of post sting anaphylactic response may be associated with a number of risk factors. A relationship between serum basal tryptase level and anaphylactic reaction was shown recently in adults with venom allergy.

Aim. The aim of this study was to answer the question whether elevated serum tryptase concentration is the risk factor of severe post sting anaphylactic reaction.

Materials and methods. The study involved the medical records of patients with a history of severe post sting systemic reaction (IV degree of H.L. Mueller scale), which were compared with the records for a group of individuals with mild post sting reaction (II degree of H.L. Mueller scale). The basal serum tryptase levels were determined and compared. All laboratory testing was carried out at least 8-18 weeks since the last stinging.

Results. Elevated level of basal serum tryptase was observed among patients who suffered severe systemic reactions of IV degree (according to H.L. Mueller scale) in comparison to those recorded in the group of patients with mild (II degree) systemic reaction (11.274 ng/ml vs. 3.569 ng/ml, $p < 0.05$).

Conclusion. Elevated level of basal serum tryptase is a significant risk factor for the development of severe post sting reaction.

Keywords: *Hymenoptera venom allergy, tryptase, anaphylaxis*

© Alergia Astma Immunologia 2014, 19 (3): 170-173

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 23.06.2014

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. n. med. Ziemowit Ziętkowski

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

ul. Skłodowskiej 24A, 15-276 Białystok

tel. +48 85 7468373

e-mail: z.zietkowski@wp.pl

WSTĘP

Tryptaza należy do grupy obojętnych proteaz serynowych. Dzięki swoim właściwościom proteolitycznym tryptaza inaktywuje fibrynogen, zapobiegając zjawiskom krzepnięcia. Zwiększa również podatność mięśniówki gładkiej na działanie histaminy oraz powoduje degradację VIP (wazoaktywnego peptydu jelitowego), uniemożliwiając jego

działanie bronchodilatacyjne. Powoduje również degradację wysokocząsteczkowego i niskocząsteczkowego kininogenu, prowadząc do powstawania kinin [1].

Ciężki przebieg ogólnoustrojowej reakcji alergicznej (SAR) u osób starszych ma często związek z chorobami układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, a także stosowanymi lekami [2-4]. Badania dotyczące osób, które zmarły

na skutek użądlenia przez owady błonkoskrzydłe wskazują, że większość spośród tych chorych była w wieku między 50 i 70 rokiem życia, a na podstawie wyników autopsji ponad 90% z nich cierpiało na chorobę niedokrwinną serca lub przewlekłą obturacyjną chorobę płuc [5]. Leki stosowane w leczeniu chorób układu krążenia, zwłaszcza beta-blokery i inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), mogą prowadzić do nasilonych SAR [2,3].

Ogólnoustrojowe reakcje o ciężkim przebiegu mogą być związane z podwyższonym wyjściowym stężeniem tryptazy (BT) [6,7]. W mastocytozie układowej reakcje poużądleniowe mają najczęściej bardzo ciężki przebieg.

U pacjentów nadwrażliwych na jad owadów błonkoskrzydłych pojedyncze użądlenie jest równoznaczne z ekspozycją na alergen wprowadzony podskórnym. Alergeny jadu łączą się ze swoistymi przeciwciałami klasy IgE znajdującymi się na powierzchni komórek tucznych skóry. Rozpoczyna to kaskadę zdarzeń komórkowych prowadzących do degranulacji komórek tucznych, uwolnienia mediatorów zgromadzonych w ziarnistościach mastocytów, syntezy nowych mediatorów pochodzących z fosfolipidów błon komórkowych oraz indukuje ekspresję genów dla cytokin. Ziarnistości komórki tucznej zawierają szereg biologicznie aktywnych mediatorów między innymi tryptazę [6,7].

Tryptaza jest oporna na działanie klasycznych inhibitorów proteaz serynowych i wyróżnia się największą aktywnością enzymatyczną w pH 6. Właściwości te wskazują na istnienie ścisłej lokalnej regulacji aktywności tryptazy ograniczonej do tkanek niedotlenionych lub z lokalnymi zaburzeniami ukrwienia. Pomiar stężenia osoczowego tryptazy znalazł zastosowanie w diagnostyce ex post anafilaksji oraz mastocytozy [1]. Liczne czynniki ryzyka mogą zwiększać niebezpieczeństwo ogólnoustrojowych reakcji alergicznych (SARS) po użądleniu [8,9].

Celem pracy była próba odpowiedzi na pytanie czy podwyższone stężenie tryptazy jest czynnikiem ryzyka ciężkiej reakcji anafilaktycznej po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe?

MATERIAŁY I METODY

Badaniem objęto dokumentację medyczną 99 pacjentów, którzy przebyli systemową reakcję po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe: 64 chorych reakcją II stopnia wg Muellera z łagodnymi objawami po użądleniu (uogólnione zmiany skórne z obrzękiem naczyń ruchowym włącznie) oraz 35 chorych, którzy zareagowali dwoma z wymienionych objawów: hipotonia (wstrząs), zasłabnięcie, utrata przytomności, mimowolne oddanie moczu/stolca, sinica, zatrzymanie krążenia - IV stopień wg Muellera.

Analizie poddano stężenia tryptazy w surowicy krwi oznaczone po upływie 8-18 tygodni od ostatniego żądlenia.

Tryptazę oceniano przy pomocy ImmunoCAP Tryptase Fluoroenzymeimmunoassay (Phadia, Uppsala, Sweden).

Na przeprowadzenie badań uzyskano pozwolenie Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (R-I-002/300/2013).

Analiza statystyczna

Rozkład wartości parametrów ilościowych w poszczególnych podgrupach opisywano przy użyciu średniej, odchylenia standardowego i mediany. Do porównania zmiennych ilościowych pomiędzy dwoma podgrupami wyznaczonymi przez typ reakcji alergicznej zastosowano nieparametryczny test Manna-Whitneya. Hipotezy statystyczne weryfikowano na poziomie istotności 0,05.

Tabela I. Charakterystyka badanej grupy pacjentów.

Analizowane parametry	I° wg Muellera	IV° wg Muellera
Liczba pacjentów	64	35
Wiek (lata)	44,6 +/- 13,6	41,4 +/- 15,6
Kobiety	31 (48,4%)	16 (45,7%)
Mężczyźni	33 (51,6%)	19 (54,3%)
Tryptaza (ng/ml)	3,569 +/- 2,26	11,274 +/- 14,61*
Leki		
Beta-blokery	11 (17,1%)	8 (22,9%)
ACE-inhibitory	12 (18,7%)	9 (25,7%)
Choroby		
Nadciśnienie tętnicze	17 (26,5%)	11 (31,4%)
Choroba niedokrwienności serca	5 (7,8%)	3 (8,6%)

*p<0,05

Wyniki przedstawiono jako: liczbę chorych (procentowy udział w badanej grupie)

WYNIKI

Badaniem objęto grupę 99 chorych w wieku od 19 do 71 roku życia (39 osób użądlnionych przez pszczołę, 53 przez osę i 7 użądlnionych przez szerszenia). W badanej grupie chorych było 47 kobiet i 52 mężczyzn. W grupie chorych, którzy przebyli ciężką reakcją anafilaktyczną, średnie, podstawowe stężenia tryptazy były znamienne wyższe (11,274 ng/ml) w porównaniu z grupą osób z łagodną reakcją poużądlneniową w wywiadzie (3,569 ng/ml) ($p < 0,05$).

Analiza pozostałych, ocenianych w badaniu parametrów (wiek, płeć, choroby współistniejące, stosowane leki), przedstawionych w tabeli I, nie wykazała istotnych statystycznie różnic.

DYSKUSJA

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że podwyższone podstawowe stężenia tryptazy w surowicy krwi mogą mieć istotny wpływ na stopień nasilenia reakcji anafilaktycznej po użądlnieniu przez owady błonkoskrzydłe.

Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych stanowi istotny problem w praktyce alergologicznej. Reakcje alergiczne mogą wystąpić w każdym wieku. W świetle aktualnego piśmiennictwa reakcje systemowe występują u 0,3-7,5% populacji [2, 10-12].

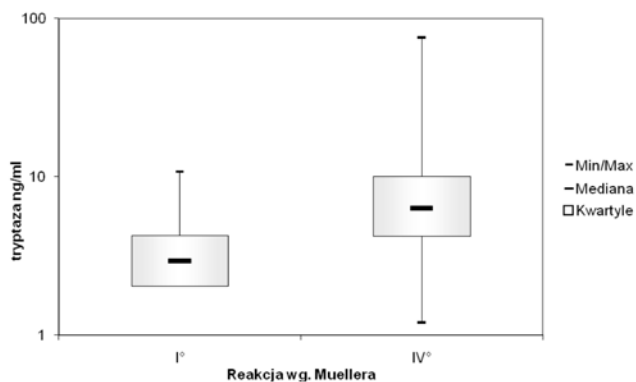
Badania Blum i wsp. wskazują, że 94,2% pacjentów, u których występowały systemowe reakcje po użądlnieniach przez owady błonkoskrzydłe miało podstawowe stężenia tryptazy w surowicy krwi w granicach normy. Autorzy potwierdzili jednak korelację pomiędzy podstawowym stężeniem tryptazy, a ciężkością reakcji poużądlneniowej [13]. Dane uzyskane w dostępnym piśmiennictwie wskazują, że stężenia tryptazy powyżej 4,25 ng/ml wiążą się z istotnym ryzykiem reakcji systemowej po użądlnieniu [14]. W niektórych doniesieniach potwierdzono korelację tych parametrów, zwłaszcza u chorych, u których występowały objawy najcięższych reakcji systemowych [13-15]. Wśród dzieci, ze stwierdzoną alergią na jad pszczoły, z podwyższonym stężeniem tryptazy powyżej 7,75 ug/L, w fazie wstępnej immunoterapii stwierdzono zwiększone ryzyko anafilaksji [16].

Piśmiennictwo

- Bicdemiann T, Rueff F, Sander CA, Przybilla B. Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels. *Br J Dermatol* 1999; 141: 1110-12.
- Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R i wsp. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 834-8.
- Grigoreas C, Galatas ID, Kiamouris C, Papaioannou D. Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy* 1997; 52: 51-7.
- Fernandez J, Blanca M, Soriano V i wsp. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1069-74.
- Incorvaia C, Mauro M, Pastorello EA. Hymenoptera stings in conscripts. *Allergy* 1997; 52: 680-1.
- Ludolph-Hauser D, Rueff F, Fries C i wsp. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001; 357: 361-2.
- Huber P, Hoigne R, Schmid P i wsp. Atopy and generalized allergic reactions to Hymenoptera stings. *Monogr Allergy* 1983; 18: 147-9.
- Müller UR. *Insect sting allergy* Stuttgart. New York: Gustav Fischer, Verlag 1990.
- Biló BM, Rueff F, Mosbech H i wsp. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005; 60: 1339-49.
- Charpin D, Birnbaum J, Lanteaume A, Vervloet D. Prevalence of allergy to hymenoptera stings in different samples of the general population. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 331-4.
- Schafer T, Przybilla B. IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy* 1996; 51: 372-7.
- Golden DB. Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 261-72.
- Blum S, Gunzinger A, Müller UR, Helbling A. Influence of Total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy* 2011; 66: 222-8.

W badanej populacji chorych nie wykazano zależności pomiędzy płcią, wiekiem, przyjmowanymi lekami a nasileniem reakcji poużądlneniowej. W badaniach opublikowanych przez Stoevesandt i wsp. nie potwierdzono wpływu przyjmowania beta-blokerów oraz inhibitorów enzymu konwertującego na stopień ciężkości poużądlneniowej reakcji anafilaktycznej. Autorzy wykazali, że do czynników ciężkiej anafilaksji należą: podwyższone podstawowe stężenie tryptazy, brak pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego w czasie anafilaksji, krótki (poniżej 5 minut) czas pomiędzy użądlnieniem a początkiem objawów oraz podeszły wiek pacjenta [17]. Rueff i wsp. przeprowadzili wielośrodkowe badania obejmujące dużą grupę 962 pacjentów, w których oceniano czynniki ryzyka ciężkich reakcji anafilaktycznych po użądlnieniach przez owady błonkoskrzydłe. Autorzy wskazują na związek cięższego przebiegu reakcji anafilaktycznych ze starszym wiekiem, płcią męską, wcześniejszym użądlnieniem pacjenta oraz przyjmowaniem leków z grupy ACE-inhibitorów. Autorzy sugerują wykorzystanie u tych pacjentów w leczeniu nadciśnienia innych niż ACE-inhibitory grup leków [14].

Ocena podstawowego stężenia tryptazy w surowicy krwi wydaje się wysoce przydatna w identyfikacji chorych szczególnie narażonych na wystąpienie ciężkiej reakcji anafilaktycznej po użądlnieniach przez owady błonkoskrzydłe.



Ryc. 1. Średnie stężenie tryptazy w zależności od stopnia nasilenia reakcji systemowej wg H.L. Muellera

14. Rueff F, Przybilla B, Biló MB i wsp. 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; 124: 1047-54.
15. Haeberli, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. 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.
16. Cichočka-Jarosz E, Sanak M, Szczeklik A i wsp. Serum tryptase level is a better predictor of systemic side effects than prostaglandin D2 metabolites during venom immunotherapy in children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 260-9.
17. Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: Cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 698-705.