

Markery alergii w chorobach układu krwiotwórczego

Markers of allergy in hematological disorders

EWELINA ŁUKASZYK¹, MATEUSZ ŁUKASZYK¹, ZIEMOWIT ZIĘTKOWSKI², ANNA BODZENTA-ŁUKASZYK²

¹ Studium Doktoranckie Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

² Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Niektóre choroby układu krwiotwórczego objawiają się pierwotnie swoistymi odczynami alergicznymi. W pracy omówiono hipereozynofilię, podwyższone stężenie IgE oraz podwyższony poziom tryptazy jako markery alergii obserwowane w chorobach hematologicznych.

Słowa kluczowe: *alergia, hipereozynofilia, zespół hipereozynofilowy, hiper-IgE, tryptaza*

Summary

Some hematological disorders are initially manifested by specific allergic reactions. The following review presents the hypereosinophilic conditions, elevated levels of IgE and increased levels of tryptase as markers of allergy observed in hematological diseases.

Keywords: *allergy, hypereosinophilia, hypereosinophilic syndrome, hyper-IgE, tryptase*

© *Alergia Astma Immunologia* 2013, 18 (4): 199-202

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 08.11.2013

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. n. med. Anna Bodzenta-Łukaszyk

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok

e-mail: abodzentalukaszyk@gmail.com

Rozwój nowoczesnych technik diagnostycznych spowodował, iż alergolodzy dysponują obecnie coraz liczniejszą grupą markerów biochemicznych ułatwiających diagnozowanie chorób alergicznych. Nie są to jednak wskaźniki na tyle swoiste, aby w przypadku nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych nie brać pod uwagę schorzeń z innych układów. Należy pamiętać o możliwości rozpoznania niektórych chorób układu krwiotwórczego pierwotnie traktowanych jako odczyny alergiczne.

W praktyce klinicznej najczęściej ocenianymi przez alergologów wskaźnikami są eozynofilia, stężenia IgE i tryptazy. Powyższe markery oprócz typowo alergiczno – zapalnej roli mogą być charakterystyczne również dla chorób układu krwiotwórczego.

Eozynofile (granulocyty kwasochłonne) należą do krwinek białych wytwarzanych w szpiku kostnym z wielopotencjalnej komórki pnia CD34+. Dojrzewają przez 5 dni pod wpływem cytokin (głównie IL-5, IL-3 i GM-CSF). Prawidłowa ilość eozynofili w krwi obwodowej wynosi $<500/\mu\text{l}$ – około 5% wszystkich leukocytów. Jednakże nie zawsze odzwierciedla to układową ilość eozynofili, które w głównej mierze gromadzą się w tkankach, gdzie po aktywacji uwalniają aktywne mediatory, takie jak cytokiny prozapalne, metabolity kwasu arachidonowego, a także substancje działające toksycznie (m.in. główne białko zasadowe, eozynofilowe białko kationowe, peroksydaza eozynofilowa) [1,2].

Hipereozynofilia jest częstym objawem i występuje w wielu stanach klinicznych. Może być łagodna ($600-$

$1500/\mu\text{l}$), umiarkowana ($1500-5000/\mu\text{l}$) i ciężka ($>5000/\mu\text{l}$). Wyróżnić można 2 podstawowe grupy chorób przebiegających z eozynofilią: eozynofilie wtórne (reaktywne) lub związane z zewnątrzpochodną eozynofilią (*extrinsic production of eosinopoietic factors*) występujące głównie w przebiegu chorób alergicznych, infekcji i chorób przewodu pokarmowego oraz choroby związane z wewnątrzpochodną eozynofilią (*intrinsic production of eosinopoietic factors*): przewlekła białaczka eozynofilową, przewlekła białaczka szpikowa z eozynofilią, zespół mielodysplastyczny oraz idiopatyczny zespół hipereozynofilowy [1].

Eozynofilie wtórne są najczęstszą przyczyną podwyższonej liczby komórek kwasochłonnych we krwi obwodowej, jednak nie przekraczającej zwykle $1500/\mu\text{l}$ [3]. Eozynofilie w przebiegu odczynów alergicznych oraz zakażeń pasożytniczych stanowią 92% przyczyn hipereozynofilii [3] wynikają przede wszystkim z nadmiaru cytokin IL-5, IL-3 i GM-CSF przy prawidłowych liniach komórek szpiku [4]. Eozynofilie reaktywne mogą też towarzyszyć innym stanom chorobowym m.in. chłoniakom z komórek T, ziarnicy złośliwej, ostrej białaczce limfoblastycznej, chorobom zapalnym układu pokarmowego, tkanki łącznej, nowotworom, sarkoidozie, histiocytozie, ziarniniakowatości Wegenera [3].

Termin zespół hipereozynofilowy (*hypereosinophilic syndrome*, HES) został wprowadzony przez Hardy'ego i Andersona w 1968 r. [5]. Kryteria HES w 1975 r. ustalił Chusid [6]. Do kryteriów HES zaliczane są eozynofilia $>1500/\mu\text{l}$ trwająca 6 mies. lub dłużej, brak ewidentnej innej przyczyny eozynofilii oraz obecność uszkodzenia narządów,

związana z hipereozynofilią. Te same kryteria dotyczą przewlekłej białaczki eozynofilowej (*chronic eosinophilic leukemia*, CEL), którą wyodrębnia się z HES, gdy wykryje się zaburzenia cytogenetyczne lub molekularne (klonalność rozrostu eozynofilów) [1].

Objawy zespołu hipereozynofilowego oraz przewlekłej białaczki eozynofilowej dotyczą najczęściej układu krążenia – 60% (martwica i włóknienie mięśnia sercowego i wsierdza, powstawanie skrzeplin przyściennych w jamach sercach), oddechowego (50%) oraz skóry (55%). Nacieki eozynofilowe w płucach mogą powodować przewlekły suchy kaszel oraz duszność. Zmiany skórne występują głównie pod postacią obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki, zaczerwienienia oraz świądu skóry. Rzadziej może on się objawiać dolegliwościami ze strony układu pokarmowego (biegunka, ból brzucha), nerwowego (zaburzenia pamięci, ataksja, polineuropatia obwodowa), zaburzeniami widzenia, bólem mięśni i stawów [1,8,9].

W badaniach laboratoryjnych oprócz eozynofilii może pojawić się niedokrwistość, małopłytkowość, monocytopenia, umiarkowana leukocytoza, podwyższone stężenie IgE (głównie w HES) [1].

Przebieg choroby jest przewlekły, początkowo łagodny, jednak najczęściej ulega progresji i może w krótkim czasie doprowadzić do zgonu wskutek zmian narządowych (zwykle niewydolności serca) lub w wyniku transformacji w ostrą białaczkę [1,9].

Chorzy, u których liczba eozynofilów nie przekracza 5000/ μ l i nie wykazują objawów narządowych nie wymagają szybkiej cytoredukcji. Natomiast eozynofilia powyżej 5000 w cm^3 , niezależnie od etiologii stanowi duże zagrożenie nieodwracalnego uszkodzenia narządów i wymaga szybkiego wdrożenia leczenia [3]. Stosuje się glukokortykosteroidy, a w przypadkach opornych cytostatyki (hydroksymocznik, winkrystyna, etopozyd, chlorambucil), INF- α [1,7]. Pacjenci z CEL mający gen *FIP1L1/PDGFR* bardzo dobrze odpowiadają na leczenie imatinibem [7]. W razie braku skuteczności leczenia oraz u chorych bez genu *FIP1L1/PDGFR* prowadzone jest leczenie eksperymentalne mepolizumabem (przeciwciało monoklonalne anty-IL-5) i alemtuzumabem (przeciwciało monoklonalne anty-CD52). Z powodzeniem stosuje się również alogeniczną transplantację komórek hematopoetycznych [1].

Pacjent z podwyższoną liczbą eozynofilów wymaga dokładnej analizy z powodu wielu potencjalnych przyczyn tego objawu. Niezwykle istotny jest bardzo szczegółowo zebrany wywiad obejmujący przede wszystkim stosowane przez pacjenta leki, zmiany w leczeniu, gdyż eozynofilia związana z reakcją alergiczną może pojawić się nawet po kilku miesiącach od rozpoczęcia danej terapii. Warto również przeanalizować podróże pacjenta oraz kontakty ze zwierzętami mogące mieć związek z zakażeniami pasożytniczymi oraz przeprowadzić diagnostykę mikrobiologiczną w tym kierunku i w razie dodatniego wyniku zastosować odpowiednie leczenie. Po wykluczeniu powyższych przyczyn należy mieć na uwadze możliwość hipereozynofilii jako objawu zespołu paraneoplastycznego w przebiegu chorób nowotworowych [4].

Immunoglobulina klasy E (IgE) bierze udział w odpowiedzi immunologicznej ustroju na infestację pasożytniczą oraz ma znaczenie w reakcjach alergicznych. Wiąże się z receptorem dla IgE o wysokim powinowactwie ($\text{Fc}\epsilon\text{RI}$) na błonie komórkowej komórek tucznych i bazofilów [10]. Stężenie IgE jest niskie przy urodzeniu, następnie stopniowo wzrasta, osiągając szczyt około 10.-15. roku życia. U osób z predyspozycją do atopii zwykle wykazuje wcześniejszy wzrost. Stężenie krążącej IgE nie odzwierciedla jednak jej prawdziwej aktywności. Uważa się, że około 50% całej puli IgE znajduje się w przestrzeni pozanaczyniowej [2,11]. Norma całkowitego stężenia IgE w surowicy krwi u osób dorosłych wynosi $<100 \text{ jm./ml}$ [10].

Podwyższenie stężenia IgE w surowicy wiąże się zazwyczaj z obecnością chorób atopowych. Możliwe jest jednak podwyższenie stężenia IgE ($>500 \text{ jm./ml}$) bez jakichkolwiek objawów klinicznych [12], a także obecność alergii przy prawidłowym stężeniu całkowitego IgE. Dlatego też w praktyce alergologicznej większe znaczenie ma oznaczenie stężenia swoistych IgE, które lepiej korelują z wynikami testów skórnych [10].

Istnienie wielu chorób niealergicznych przebiegających z podwyższonym stężeniem IgE w surowicy sprawia, iż w przypadku utrzymujących się nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych bez towarzyszących objawów atopii należy brać pod uwagę inne jednostki chorobowe. Zalicza się tu przede wszystkim zakażenia pasożytnicze (np. glistnica, owsica, lamblioza, toksokaroza), bakteryjne (*Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis*) i wirusowe (EBV), choroby skóry (m.in. łuszczyca, łysienie plackowate), choroby nowotworowe (chłoniak Hodgkina, szpiczak IgE, zespół Sezary'ego, rak płuca), choroby zapalne (choroba Kimury, *colitis ulcerosa*, młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów, zapalenia naczyń), a także mukowiscydozę, zespół nerczycowy, celiakię, małopłytkowość samoistną, alkoholową marskość wątroby [10,13]. Przy znacznie podwyższonym całkowitym stężeniu IgE powinniśmy brać pod uwagę pierwotne i wtórne zaburzenia odporności – zespół hiper-IgE, zespół Wiskott-Aldricha, zespół Omenna i zespół Comel-Nethertona zaliczane do chorób z kręgu zaburzeń hematologicznych [14].

Zespół hiper-IgE (zespół Hioba, hipergammaglobulinemia E, [*hyperimmunoglobulin E syndrome*, HIES]) jest rzadką chorobą należąca do grupy pierwotnych niedoborów odporności, manifestującą się nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych (najczęściej przewlekłymi zapaleniami zatok oraz zapaleniami płuc powikłanymi wytworzeniem pneumatoceli, rozstrzeniami oskrzeli lub odmą opłucnową), zimnymi ropniami skóry i znacznie podwyższonym stężeniem IgE w surowicy ($>2000 \text{ jm./ml}$) [13,15,16]. Zakażenia układu oddechowego wywołane są najczęściej przez gronkowca złocistego, a także *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus fumigatus*, rzadziej przez *Pneumocystis jirovecii* czy *Mycobacterium intracellulare* [13-15]. Charakter zaburzeń immunologicznych zespołu hiper-IgE nie został dotychczas dobrze poznany. Najczęściej stwierdzaną nieprawidłowością jest defekt chemotaksji neutrofilów [13,14].

Choroba może być dziedziczona w sposób autosomalny dominujący (związany z mutacją genu kodującego białko STAT3), recesywny oraz występować sporadycznie [13,15-17]. Pacjenci z zespołem hiper-IgE mają charakterystyczny wygląd – grube rysy twarzy zaznaczone coraz wyraźniej z wiekiem pacjenta, szeroki nos (zwiększona odległość między skrzydełkami nosa), gotyckie podniebienie [18]. Leczenie zespołu jest przede wszystkim skierowane na zapobieganie zakażeniom oraz leczenie powikłań infekcyjnych [16].

Tryptaza jest enzymem specyficznym dla ziarnistości komórek tucznych. W organizmie ludzkim występuje w formie: α -tryptaza, β -tryptaza, γ -tryptaza oraz δ -tryptaza, a każda z nich posiada podtypy. Oznaczanie stężenia tryptazy wykorzystywane jest jako wskaźnik aktywacji komórki tucznej w chorobach zapalnych [19]. Wartości prawidłowe w surowicy wynoszą $<10\text{ng/ml}$ [20]. Wzrost stężenia tryptazy w surowicy obserwuje się pomiędzy 3-6 godzin od początku reakcji anafilaktycznej, natomiast powrót do wartości prawidłowych następuje w czasie 12-14 godzin po uwolnieniu [21]. Zwiększone stężenie tryptazy wykazano też w płynie uzyskanym z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego u pacjentów chorych na astmę atopową i alergiczny nieżyt nosa [21]. Nie wykazano przydatności klinicznej pomiarów tryptazy w diagnostyce alergii pokarmowych [22]. Oznaczanie stężenia tryptazy jest przydatne również w określaniu grup ryzyka wśród pacjentów odczulanych na jad owadów błonkoskrzydłych [19]. Należy jednak pamiętać, że wyższy poziom tryptazy może być obserwowany w innych chorobach i stanach takich jak gojenie ran i tworzenie blizn w których udział bierze komórka tuczna [19]. Stężenie tryptazy w surowicy $>20\text{ ng/ml}$ stanowi jedno z kryteriów diagnostycznych mastocytozy układowej wg WHO. W różnicowaniu między mastocytozą a reakcją anafilaktyczną przydatne jest oznaczanie izoenzymów tryptazy α i β bowiem chorzy na mastocytozę mają wyjściowo duże stężenie obu izoenzymów, a chorzy u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna mają wyjściowo prawidłowe stężenie α -tryptazy [23]. W przypadku nawracających ciężkich reakcji anafilaktycznych należy mieć na uwadze mastocytozę jako potencjalną przyczynę silnych reakcji alergicznych.

Mastocytoza jest grupą chorób charakteryzujących się nadmierną proliferacją i nagromadzeniem mastocytów w jednym lub wielu narządach [24]. Wyróżniamy siedem postaci mastocytozy wg WHO: skórą, łagodną mastocytozę układową, mastocytozę układową z klonalnym wzrostem linii komórkowych niemastocytowych, agresywną mastocytozę układową z eozynofilią, białaczkę mastocytową, mięsaka mastocytowego oraz guz mastocytowy pozaskórny [25,27].

Mediatory uwalniane przez komórki tuczne (histamina, prostaglandyna D2, tryptaza, leukotrieny, IL-6, TGF- β , heparyna, chymaza) mogą powodować objawy takie jak

obniżenie ciśnienia tętniczego, odruchową tachykardię, omdlenia, wstrząs, duszność, świąd skóry, gorączkę, ból kostny, osteoporozę, zmęczenie, utratę masy ciała, kacheksję, dyspepsję, biegunki [24,26,28]. Czynniki wywołujące degranulację to m.in. leki, czynniki fizyczne, chemiczne, stres [24,28]. U większości chorych występują objawy skórne w postaci pokrzywki barwnikowej oraz charakterystyczny jest objaw Dariera – natychmiastowe pojawienie się pokrzywki po podrażnieniu skóry ze zmianami chorobowymi. Z kolei naciekanie narządów przez komórki tuczne może objawiać się m.in. powiększeniem śledziony i wątroby z cechami uszkodzenia i niewydolności, cytopenią jedno- lub wieloukładową, nieswoistymi zmianami w sercu, płucach, układzie moczowym, złamaniami patologicznymi oraz zaburzeniami wchłaniania [24,26,27]. Do kryteriów diagnostycznych wg WHO oprócz wspomnianego podwyższonego stężenia tryptazy należą również wielogniskowe nacieki mastocytów (>15) w szpiku kostnym lub innych narządach poza skórą, obecność mutacji D816V kodonu c-kit 816 w narządach poza skórą. Mastocyty w szpiku kostnym wykazujące ekspresję CD25 lub CD2 oraz stwierdza się obecność komórek tucznych (stanowiących $>25\%$ komórek szpiku) o nietypowym, wrzecionowatym kształcie lub w innych narządach poza skórą [27].

Leczenie obejmuje przede wszystkim edukację chorych oraz unikanie czynników wywołujących napady. Z powodu ryzyka wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego każdy pacjent powinien być zaopatrzony w ampułkostrzykawkę z adrenaliną. Poza tym stosuje się leczenie objawowe zmniejszające dolegliwości związane z działaniem uwalnianych mediatorów przez komórki tuczne (m.in. leki przeciwhistaminowe, przeciwleukotrienowe, inhibitory pompy protonowej, preparaty wapnia, witaminę D3) [24,26,27]. Immunoterapia swoista jest konieczna u chorych, u których rozpoznaje się alergię na jad owadów [25]. Leczenie cytoredukcyjne (IFN- α , imatinib, kładrybina) należy rozważyć w przypadku wystąpienia zmian narządowych.

Rzadkie występowanie opisanych chorób sprawia, iż często są one pomijane w rozpoznaniu różnicowym takich nieprawidłowości jak eozynofilia, podwyższone stężenie IgE i tryptazy. Jednakże po wykluczeniu najczęstszych alergicznych przyczyn wymienionych wyżej nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych powinno się również rozważyć możliwość wystąpienia chorób z kręgu zaburzeń w układzie krwiotwórczym. Należy również pamiętać, iż kojarzone najczęściej z atopią i alergią objawy przedmiotowe w postaci pokrzywki ze świądem mogą towarzyszyć wielu chorobom hematologicznym, m.in. czerwienicy prawdziwej, chłoniakom ziarnicznym i nieziarnicznym, białaczkom, szpiczakowi mnogiemu, zespołom mielodysplastycznym oraz omówionymi powyżej – mastocytozie i zespole hiper-eozynofilowym.

Piśmiennictwo

1. Celestin J, Frieri M. Eosinophilic disorders in various diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 18-24.
2. Stone KD, Prussin C, Metcalfe D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 73-80.
3. Wiatr E. Eozynofilia w zespołach płucnych i kardiologicznych. *Pol Merk Lek* 2008; 24(Supl. 2): 50-1.
4. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 39-44.
5. Grodzka D, Jeka S, Zalewska J. Trudności diagnostyczne w obrazie klinicznym białaczki eozynofilowej, zespołu hipereozynofilowego oraz zespołu Churga i Strauss. *Reumatologia* 2008; 46: 99-103.
6. Chusid MJ, Dale DC, West BC i wsp. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 1975; 54: 1-27.
7. Klion AD. Eosinophilic myeloproliferative disorders. *Hematology* 2011; 1: 257-263.
8. Khoury P, Zagallo P, Talar-Williams C i wsp. Serum biomarkers are similar in Churg-Strauss syndrome and hypereosinophilic syndrome. *Allergy* 2012; 67: 1149-1156.
9. Melo RCN, Liu L, Xenakis JJ i wsp. Eosinophil-derived cytokines in health and disease: unraveling novel mechanisms of selective secretion. *Allergy* 2013; 68: 274-84.
10. Kruszewski J. Badania diagnostyczne. (w) *Choroby wewnętrzne*. Szczeklik A (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2006: 1803-11.
11. Bodzenta-Łukaszyk A, Łukaszyk M. Immunoglobulina E. (w) *Alergologia*. Kompendium. Pawliczak R (red.). Termedia, Poznań 2013: 37-9.
12. Daniluk U, Kaczmarek M, Matuszewska E i wsp. Uwarunkowania przyczynowe i obraz kliniczny chorób z wysokim całkowitym stężeniem IgE. *Alergia Astma Immunologia* 2004; 9: 148-53.
13. Nowicka U. Choroby i stany przebiegające z podwyższonym stężeniem IgE. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2009; 77: 533-40.
14. Szczawińska-Popłonyk A. Zaburzenia wytwarzania immunoglobuliny E w pierwotnych zaburzeniach odporności. *Astma Alergia Immunologia* 2006; 11: 137-42.
15. Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations, etiology, and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr Res* 2009; 65: 32R-37R.
16. Szczawińska-Popłonyk A, Kycler Z, Pietrucha B i wsp. The hyperimmunoglobulin E syndrome – clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 76.
17. Freeman A, Holland SM. The hyper IgE syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28: 277-9.
18. Grimbacher B, Holland S.M, Gallin J i wsp. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections – an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999; 340: 692-702.
19. Stobiecki M, Dyga W. Tryptaza w diagnostyce chorób alergicznych. *Alergologia Immunologia* 2007; 4: 25-27.
20. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J i wsp. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989; 83: 1551-5.
21. Wenzel SE, Fowler AA, Schwartz LB. Activation of pulmonary mast cells by bronchoalveolar allergen challenge: in vivo release of histamine and tryptase in atopic subjects with and without asthma. *Am Rev Resp Dis* 1988; 137: 1002-8.
22. Bartuzi Z. Przydatność oznaczania tryptazy w surowicy krwi w ocenie testu prowokacji u pacjentów z alergią pokarmową. *Alergia Astma Immunologia* 2004; 9: 204-8.
23. Valent P, Sperr WR, Schwartz LB. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 3-11.
24. Dereń-Wagemann I, Kuliszkiwicz-Janus M, Kuliczowski K. Mastocytosis – rozpoznawanie i leczenie. *Postępy Hig Med Dośw* 2009; 63: 564-76.
25. Niedożytko M. Mastocytosis – rozrostowa choroba komórek tucznych związana z ryzykiem reakcji anafilaktycznej. *Pol Merk Lek* 2006; 21: 570-2.
26. Cardona V, Guilarte M, Luengo O i wsp. Allergic diseases in elderly. *Clinical and Translational Allergy* 2011; 1: 11.
27. Valent P, Akin C, Arock M i wsp. 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: 215-25.
28. Valent P, Horny HP, Triggiani M. i wsp. Clinical and laboratory parameters of mast cell activation as basis for the formulation of diagnostic criteria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156: 119-27.