

Zespół aktywacji mastocytów i monoklonalny zespół aktywacji mastocytów – znaczenie u chorych leczonych z powodu reakcji anafilaktycznej

Mast cell activation syndrome and monoclonal mast cell activation syndrome – the importance of the diagnosis among patients with anaphylaxis

MAREK NIEDOSZYTKO¹, MARTA GRUCHAŁA-NIEDOSZYTKO²

¹ Klinika Alergologii Katedry Pneumonologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Katedra Żywienia Klinicznego, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Badania epidemiologiczne wskazują na wzrost częstości występowania reakcji anafilaktycznych. U części chorych leczonych z powodu anafilaksji jest ona związana z obecnością puli monoklonalnych komórek tłuszcznych. W przypadku występowania objawów degranulacji mastocytów, odpowiedzi na leczenie lekami antyhistaminowymi, podwyższonego stężenia tryptazy w trakcie reakcji możemy mówić o zespole aktywacji mastocytów. Wyróżnia się trzy typy zespołu aktywacji mastocytów: 1. pierwotny 2. wtórny (spotykany w chorobach alergicznych); 3. idiopatyczny. U chorych w pierwszej grupie badanie histopatologiczne szpiku może wykazać kryteria rozpoznania mastocytozy, lub kiedy u chorego stwierdzone są dwa kryteria małe rozpoznania mastocytozy – monoklonalnego zespołu aktywacji komórek tłuszcznych. Leczenie chorych z monoklonalnym zespołem aktywacji komórek tłuszcznych jest podobne do chorych na mastocytozę o powolnym przebiegu.

Słowa kluczowe: mastocytoza, anafilaksja, mastocyty

Summary

The increased incidence of anaphylaxis is reported in the epidemiological data. In some patients the anaphylactic reaction is caused by the increased number of monoclonal mast cell. the mast cell activation syndrome can be diagnosed in subjects presenting symptoms of mast cell degranulation with subsequent response to antihistamine treatment and increased tryptase level during the reaction. The mast cell activation syndromes are classified into following three types 1. primary, 2. secondary (found i.e. In allergic diseases), 3. idiopathic. The pathological examination may reveal the diagnosis of mastocytosis or, when only 2 minor criteria are met - the monoclonal mast cell activation syndrome. The treatment of patients with monoclonal mast cell activation syndrome is similar to patients suffering from indolent systemic mastocytosis.

Keywords: mastocytosis, anaphylaxis, mast cells

© *Alergia Astma Immunologia* 2013, 18 (4): 209-212

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 19.11.2013

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr hab. med. Marek Niedoszytko

Klinika Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Ul. Dębinki 7, 80-210 Gdańsk

tel. 583492625, fax 583491626

e-mail: mnied@gumed.edu.pl

Zespół aktywacji mastocytów

Dane epidemiologiczne wskazują na wzrost liczby chorych, u których występują objawy reakcji anafilaktycznych w wielu krajach świata. Liczba hospitalizacji z powodu anafilaksji wzrosła w Australii z 4 do 10 na 100 000 mieszkańców w ciągu ostatnich 10 lat [1]. Jak dotychczas przyczyna tego zjawiska nie jest znana. Opisanie pierwszych przypadków ciężkich reakcji anafilaktycznych u chorych na mastocytozę zwróciły uwagę alergologów na chorobę, którą dotychczas zajmowali się głównie dermatolodzy i hematolodzy [2]. Wśród mediatorów mastocytów, które odpowiedzialne są za wystąpienie objawów degranulacji mastocytów wymienia się histaminę, PGD₂, PAF, cytokiny prozapalne, LTC₄ i LTD₄, hemokiny i tryptazę [3]. Wprowadzenie pod koniec XX wieku badań, które stanowią obecnie kryteria małe rozpoznania mastocytozy jak badanie tryptazy mastocytarnej, ekspresji CD2 i CD25 oraz mutacji

geny KIT poszerzyło grupę chorych u których rozpoznaje się mastocytozę układową o chorych z ujemnym wynikiem badania histopatologicznego szpiku [4]. Początkowo mastocytozę układową podejrzewano jedynie u chorych z objawami hematologicznymi wskazującymi na upośledzenie funkcji szpiku. Obecnie badanie wykonuje się u wszystkich osób dorosłych, chorych na pokrzywkę barwnikową, jako element diagnostyki ciężkich powtarzających się reakcji anafilaktycznych, u młodych osób z osteoporozą o nieznannej etiologii [5,6]. Niejako skutkiem ubocznym stosowania kryteriów małych do rozpoznania mastocytozy, jest pojawienie się grupy chorych leczonych z powodu reakcji anafilaktycznych, którzy spełniają 2 kryteria rozpoznania mastocytozy układowej [3,6]. Od kilku lat trwają dyskusje na temat nazwania takiego stanu jak i sposobu leczenia tych chorych. Proponowanych było kilka nazw i kryteriów rozpoznania. W 2012 roku opublikowany został konsensus grupy

ekspertów w którym podano ujednoczoną klasyfikację i kryteria rozpoznania tego zespołu [3]. Prawdopodobnie w 2015 roku, po wejściu w życie nowej klasyfikacji ICD11 ustalenia te staną się podstawą klasyfikacji tej choroby przez WHO.

Aktywacja mastocytów

Aktywacja mastocytów może zachodzić w różnych jednostkach chorobowych. Ustalono 3 kryteria pozwalające na rozpoznanie aktywacji mastocytów [3].

Pierwszym kryterium jest wystąpienie typowych objawów klinicznych do których zaliczane są napadowe zaczerwienienie, świąd skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, niedrożność i świąd nosa, świsty, świąd gardła, ból głowy, niedociśnienie i biegunka).

Drugim jest stwierdzenie istotnego podwyższenia stężenia mediatorów mastocytów, głównie tryptazy ale również histaminy i jej metabolitów, prostaglandyny D2 i jej metabolitów. Stężenie w trakcie reakcji wymaga porównania z stężeniem w okresie między objawowym. Dla tryptazy jako istotny uznaje się wzrost wartości o 20% w stosunku do wartości wyjściowej, powiększony o 2 ng/ml w trakcie i do 4 godzin od rozpoczęcia się objawów [3]. W praktyce klinicznej, w sytuacji gdzie do rozwoju reakcji dochodzi w domu chorego a wykonanie badania tryptazy nie jest dostępne cenna wydaje się możliwość oznaczenia metabolitów histaminy w moczu. Chory może łatwo oddać materiał do badania, a oznaczenie metabolitów histaminy jest dostępne w niektórych laboratoriach w Polsce.

Trzecim kryterium jest odpowiedź na leczenie lekami antyhistaminowymi działającymi zarówno na receptor H1 jak i H2. Odpowiedź na inne leki jak glikokortykoidy, kromony, leki antyleukotrienowe może być uznana jako pośredni dowód na aktywację mastocytów.

Zespół aktywacji mastocytów

Rozpoznanie aktywacji mastocytów jako patomechanizmu objawów występujących u chorego wymaga diagnostyki różnicowej zespołu aktywacji mastocytów. Wyróżnia

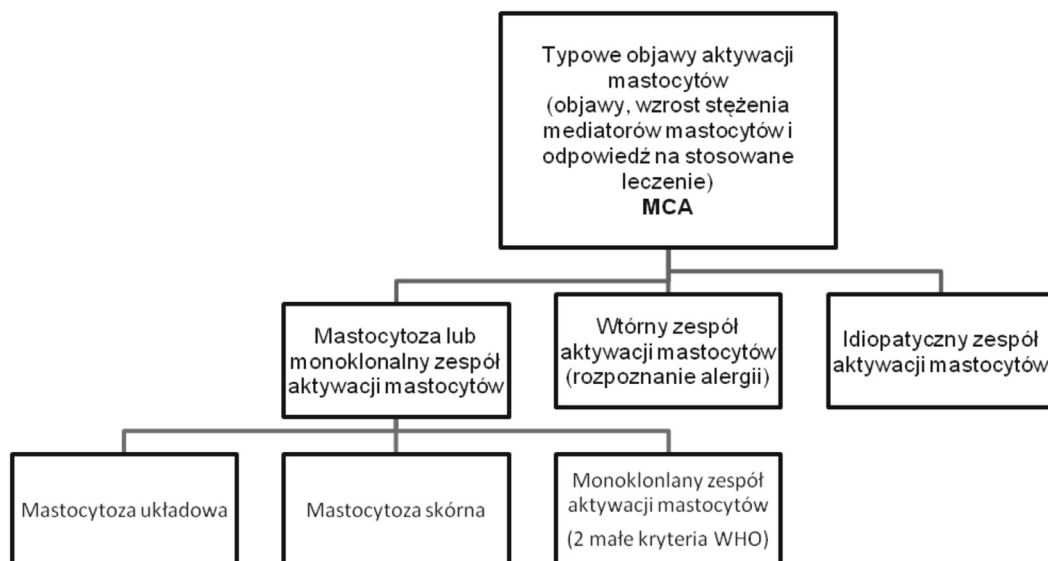
się 3 typy zespołu aktywacji mastocytów: 1. pierwotny (spotykany m.in. w mastocytozie oraz u chorych spełniających jedynie 2 małe kryteria rozpoznania mastocytozy, opisywany jako monoklonalny zespół aktywacji mastocytów); 2. wtórny (spotykany w chorobach alergicznych); 3. idiopatyczny. U części chorych można spotkać 2 typy zespołu aktywacji mastocytów (np. monoklonalny z współistnieniem alergii).

Algorytm rozpoznania zespołu aktywacji mastocytów przedstawia rycina 1.

Rozpoznanie idiopatycznego zespołu aktywacji mastocytów wymaga różnicowania z chorobami o podobnej symptomatologii jak hipotensja, choroby endokrynologiczne (jak rakowiak), gastroenterologiczne (jak nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego), schorzenia neurologiczne i psychiatryczne. W przypadku prawidłowych wartości tryptazy przy zmianach stwierdzanych jedynie w stężeniu metabolitów histaminy należy rozważyć rozpoznanie nowotworu wydzielającego histaminę jak rakowiak lub pokarmowych reakcji pseudoalergicznym wywołanych pokarmem zawierającym histaminę, bądź będącym histaminoliberatorem [3,7].

Dla alergologa najciekawszym jest rozpoznanie monoklonalnego zespołu aktywacji mastocytów. Badania zespołu REMA (Hiszpańskiej Sieci Mastocytozy) miały za zadanie określenie modelu predykcyjnego, który mógłby zostać użyty u chorego z wywiadem reakcji anafilaktycznej w celu określenia ryzyka występowania mastocytozy lub monoklonalnego zespołu aktywacji mastocytów [8,9]. Stwierdzono, że takie cechy jak płeć chorego, występowanie pokrzywki lub obrzęku naczynioruchowego, utrata przytomności oraz stężenie tryptazy mogą pozwolić na podział chorych na obarczonych wysokim i niskim ryzykiem wystąpienia monoklonalnej puli mastocytów (tab. I) [8,9].

Stwierdzenie 2 małych kryteriów rozpoznania świadczy o obecności populacji atypowych komórek tucznych [3,6]. Obecnie trwają dyskusje nad kwalifikacją chorych z anafilaksją do wykonania biopsji szpiku. Z całą pewnością należy wykonać badania szpiku u chorych ze stężeniem tryptazy



Ryc. 1. Algorytm rozpoznania zespołu aktywacji mastocytów [3]

Tabela 1. Model predykcyjny występowania mastocytozy i zespołu monoklonalnej aktywacji mastocytów w anafilaksji przy braku pokrzywki barwnikowej w wywiadzie. Liczba punktów poniżej 2 związana jest z niskim ryzykiem, natomiast równa i wyższa niż 2 z wysokim ryzykiem mastocytozy bądź monoklonalnego zespołu aktywacji mastocytów. Czułość modelu – 0,92, swoistość 0,81 [7,8].

	Zmienna	Liczba punktów
Płeć	Męska	+1
	Żeńska	-1
Objawy kliniczne	Brak pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego	+1
	Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy	-2
	Omdlenie lub stan przedomdleniowy	+3
Tryptaza	<15ng/mL	-1
	>25 ng/mL	+2

powyżej 20 ng/min, którzy z dużym prawdopodobieństwem chorują na mastocytozę [3]. W przypadku chorych z wartościami pomiędzy 11,4 a 20 ng/mL wydaje się, że pomocne w decyzji mogą być kryteria REMA. Badanie genetyczne powinno obejmować nie tylko badanie w kierunku typowej mutacji D816V ale również innych mutacji genu KIT [3].

Leczenie chorych z monoklonalnym zespołem aktywacji komórek tucznych

Z samej definicji objawy w opisywanej grupie chorych dobrze odpowiadają na leczenie lekami antyhistaminowymi, sterydami, lekami antylekotrienowymi, kromonami [3]. W badaniu Akinu u 33% stwierdzono całkowitą, u 33% istotną a u 33% częściową regresję objawów [4]. W przypadku chorych leczonych z powodu alergii swoistą na jady owadów proponowane jest prowadzenie immunoterapii u chorych z monoklonalnym zespołem aktywacji mastocytów tak jak chorych na mastocytozę [10-12]. W badaniach Bonadonny stwierdzono występowanie tego zespołu u 26,5% chorych odczulanych z powodu alergii na jady owadów z stężeniem tryptazy powyżej 11,4 ng/MI [10]. Obecnie trwają badania nad zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej i omalizumabu w leczeniu przypadków mastocytozy opornych na leczenie farmakologiczne. Omalizumab stosowany jest również u chorych z nawracającymi reakcjami anafilaktycznymi w trakcie odczulanie jadem

owadów [10]. W tym przypadku wydaje się, że najbardziej obiecującym jest schemat leczenia, w którym podczas leczenia omalizumabem osiągnięta jest dawka 200 µg jadu, co pozwala na przerwanie stosowania przeciwciała monoklonalnego [11,12]. W trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie stężenia tryptazy, jako że monoklonalny zespół aktywacji mastocytów może poprzedzać rozwój mastocytozy [3,6]. Z całą pewnością chorzy Ci powinni być zaopatrzeni w zestaw ratunkowy zawierający adrenalinę w ampułkostrzykawce oraz leki antyhistaminowe i glikokortykoidy p.o. podobnie jak chorzy na mastocytozę. Należy pamiętać, że ciężkie reakcje anafilaktyczne zwłaszcza po użądleniu przez owady występują u 30% chorych na mastocytozę, w tym u 50% chorych na mastocytozę układową [13]. Nie dysponujemy jak dotychczas podobnymi badaniami u chorych z monoklonalnym zespołem aktywacji komórek tucznych, jednak te wartości są prawdopodobnie porównywalne z chorymi na mastocytozę.

Podsumowanie

Rozpoznanie monoklonalnego zespołu aktywacji mastocytów ma duże znaczenie dla chorych leczonych z powodu nawracających reakcji anafilaktycznych. Postawienie takiego rozpoznania pozwala zastosować u nich podobny schemat leczenia jak u chorych na mastocytozę prowadzący do bezpieczniejszego i bardziej skutecznego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Chipps BE. Update in pediatric anaphylaxis: a systematic review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013; 52: 451-61.
2. Dodd NJ, Bond MG. Fatal anaphylaxis in systemic mastocytosis. *J Clin Pathol* 1979; 32: 31-4.
3. 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.
4. Valent P, Akin C, Escribano L i wsp. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 435-53.
5. van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JG i wsp. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2012; 67: 431-8.
6. Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: Proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1099-104.
7. Kaczmarek M., Kotokiewicz-Kaczmarek E. Pokarmowe reakcje pseudoalergiczne w Alergia i nietolerancja pokarmowa. Mleko i inne pokarmy. *Helpmed*, Kraków 2013: 153.
8. Alvarez-Twose I, González de Olano D, Sánchez-Muñoz L i wsp. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1269-78.
9. Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L i wsp. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157: 275-

10. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G i wsp. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 680-6.
11. Galera C, Soohun N, Zankar N i wsp. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 225-9.
12. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB i wsp. 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; 8: e63233.
13. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008; 63: 226-32.