

# GENETSKA OSNOVA ANAFILAKSIJE



Sestanek Alergološke sekcije SZD 11. Maja 2022 v hotelu Mons v Ljubljani so omogočili:

**Swixx Biopharma**

**Ewopharma**

**IRIS**

**Novartis**

# Genetska osnova anafilaksije

DATUM: 11. maj 2022

LOKACIJA: Kongresni center hotel Mons

ORGANIZACIJA: Alergološka in imunološka sekcija SZD

## PROGRAM

14:00	REGISTRACIJA	
	<i>Moderator</i>	<i>Korošec, Avčin</i>
15:00	<b>Imunoterapija - kaj nam je povedala REACT študija</b>	Mihaela Zidarn
15:20	<b>satelitski simpozij SWIXX. Klinične izkušnje pri zdravljenju s SLIT tableto</b>	Nadja Triller
15:30	<b>Genetski razlogi za anafilaksijo</b>	Mitja Košnik
15:45	<b>Nova paradigma anafilaksije</b>	Peter Korošec
16:15	<b>Izzivi ob anafilaksiji otrok in mladostnikov</b>	Tina Vesel Tajnšek
16:45	RAZPRAVA	
17:00		
17:10	ODMOR, kava	
	<i>Moderator</i>	<i>Ihan, Jeverica</i>
17:30	<b>cKIT pri urtikariji na hlad</b>	Mojca Bizjak
17:50	<b>Kožna mastocitoza</b>	Olga Točkova
18:10	<b>Anafilaksija pri otrocih v UKC Maribor</b>	Vojko Berce
18:30	RAZPRAVA	
	<i>Moderator</i>	<i>Berce, Kopač</i>
18:50	<b>KIT D816V in H-alfa-T pri anafilaksiji za zdravila</b>	Julij Šelb
19:10	<b>Korelacija med KIT D816V v krvi in spremembami na nivoju mastocitov v kostnem mozgu</b>	Matija Rijavec
19:30	<b>Klinično vodenje bolnikov z mastocitozo</b>	Matevž Škerget
19:50	RAZPRAVA	
20:30	Zaključek sestanka	

## IMUNOTERAPIJA – KAJ NAM JE PRINESLA ŠTUDIJA REACT

*Mihaela Zidarn, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Imunoterapija z inhalacijskimi alergeni (angl. Allergen immunotherapy – AIT) je priporočljiva za zdravljenje alergijskega rinitisa in astme. Čeprav se uporablja že več kot sto let, se je učinkovitost in varnost potrdila z dvojno slepimi raziskavami v zadnjih desetletjih. Raziskave v vsakodnevni klinični praksi so redke. V letu 2021 je bila objavljena raziskava REACT, ki je največja študija imunoterapije z alergeni v vsakodnevni klinični praksi do zdaj.

Retrospektivna, opazovalna raziskava je vključila podatke iz podatkovne baze Nemške zdravstvene zavarovalnice od leta 2007 do leta 2017. Pregledani so bili zahtevki za približno 5.9. milijonov zavarovanih oseb na leto, ki so vsebovali podatke o predpisih zdravil, potrjenih diagnozah, hospitalizacijah, obiskih pri specialistih in bolniških staležih. Vključene so bile osebe z alergijskim rinitisom (AR), z ali brez astme, ki so prejele predpis AIT med januarjem 2018 in decembrom 2016. Podatke so primerjali s kontrolno skupino oseb z AR, ki niso bile zdravljenje z AIT. Za oceno vpliva AIT na astmo so bile v glavni kohorti osebe razdeljene na skupini z in brez predhodne astme. Raziskovalci so ugotavljali predpise zdravil za AR in astmo (olajševalci in preprečevalna zdravila). V analizi bolnikov z astmo pa so analizirali tudi poslabšanja astme, spremembe v terapiji astme in novonastalo astmo. V AIT kohorto je bilo vključenih pribl. 46000 oseb, ki so jih primerjali z ujemajočo kohorto pribl. 92000 oseb. Večina oseb je prejela SCIT, vključeni so bili tudi bolniki s SLIT v obliki kapljic in tablet ne glede na proizvodnjo.

Ugotovljeno je bilo, da je kohorta oseb zdravljenih z AIT v naslednjih letih prejela manj predpisov zdravil za AR in astmo. Kljub zmanjšanju terapije za astmo so imeli bolniki v AIT kohorti manj poslabšanj astme. Manj je bilo tudi hospitalizacij in predpisov antibiotikov. Razlika se je v prvih petih letih postopoma povečevala in nato ostala stabilna do konca opazovanja. Obsežna in dobro zasnovana raziskava vsakdanje klinične prakse je potrdila dolgotrajno učinkovitost AIT pri bolnikih z alergijskim rinitisom in astmo.

### LITERATURA

1. Fritzsche B, Contoli M, Porsbjerg C, Buchs S, Larsen JR, Elliott L, Rodriguez MR, Freemantle N. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Nov 30;13:100275.

## GENETSKI RAZLOGI ANAFILAKSIJE

Mitja Košnik<sup>1,2</sup>, Matija Rijavec<sup>1,3</sup>, Julij Šelb<sup>1</sup>, Peter Korošec<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik; <sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; <sup>3</sup>Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani

Prispevek je bil objavljen v zborniku Tavčarjevi dnevi 2021

### OPREDELITEV ANAFILAKSIJE

Anafilaksija je resna, življenje ogrožajoča, generalizirana ali sistemska preobčutljivostna reakcija, ki se razvije v minutah in katere del so simptomi in znaki prizadetosti dihal (edem sluznice grla, bronhospazem) ter srčno-žilnega sistema (hipotenzija, sinkopa). Pri večini bolnikov so prisotne tudi spremembe na koži in sluznicah (srbež, urtikarija in angioedem) ter tahikardija (1). Najtežje oblike anafilaksije lahko potekajo brez kožne prizadetosti, bolnik pa ima lahko bradikardijo.

### KAJ VPLIVA NA RESNOST ANAFILAKSIJE

Anafilaksija poteka s hudo klinično sliko pri veliki izpostavljenosti alergenom ali če pride alergen neposredno v kri. Zanimivo je opažanje, da ima ob enakem stiku z alergenom veliko alergičnih oseb blago klinično sliko, na primer urtikarijo, nekateri zmerno klinično sliko in le manjši delež zelo hudo anafilaksijo. Zato domnevamo, da za anafilaksijo ni dovolj le prisotnost specifičnih protiteles IgE in izpostavljenost alergenom, ampak da na resnost klinične slike vplivajo tudi značilnosti efektorskih celic, predvsem mastocitov in bazofilcev.

Bolezni mastocitov, ki pripomorejo k težki klinični sliki anafilaksije, so mastocitoza (1), dedna  $\alpha$ -triptazemija (*angl.* Hereditary Alpha Trypsinemia, H $\alpha$ T) (2,3) in sindrom aktivacije mastocitov (*angl.* mast cell activation syndrome, MCAS) (4).

### MASTOCITOZA

Mastocitoza je klonalna, neoplastična proliferacija mastocitov (5). Zaradi mutacije gena *cKIT*, ki kodira receptor CD117, se mastociti hitreje razmnožujejo in se kopičijo v enem ali več organskih sistemih., ki Glede na klinično sliko, razporeditev sprememb in izvid histopatoloških preiskav razlikujemo več tipov mastocitoze (Tabela 1).

**Tabela 1.** Razvrstitev mastocitoz.

#### Kožna mastocitoza

- pigmentna urtikarija (*Urticaria pigmentosa*)/makulopapularna kožna mastocitoza
- difuzna kožna mastocitoza
- kožni mastocitom

#### Sistemska mastocitoza

- indoletna sistemska mastocitoza
- tleča sistemska mastocitoza
- sistemska mastocitoza, povezana z drugo hematološko neoplazmo
- agresivna sistemska mastocitoza
- mastocitna levkemija

#### Mastocitni sarkom

## KLINIČNA SLIKA INDOLENTNE MASTOCITOZE

### Anafilaksija

Najbolj očitna manifestacija je huda anafilaksija. Pri bolnikih z mastocitozo je anafilaksija skoraj stokrat bolj pogosta kot v splošni populaciji. Doživi jo do 50 % bolnikov z mastocitozo. Diagnozo mastocitozo navadno ugotovimo, ko bolnika diagnostično obravnavamo zaradi epizode anafilaksije.

Daleč najpogostejša je z IgE posredovana anafilaksija po piku kožekrilca. Značilno se anafilaksija začne nekaj sekund ali minut po piku, v klinični sliki pa je v ospredju kolaps oziroma znižanje krvnega tlaka, ne da bi bolnik pred tem občutil srbenje ali imel kožne izpuščaje. Do anafilaksije včasih pride tudi brez prisotnosti specifičnih protiteles IgE. Nekatere komponente strupa kožekrilcev, nekatera zdravila pa tudi citokini, neuropeptidi in drugi mediatorji lahko neposredno aktivirajo mastocite preko specifičnih receptorjev.

### Prizadetost kosti

Razširjenost osteoporoze pri SM se giblje med 10 % in 15 % pri bolnicah in med 30 % in 35 % pri bolnikih (6). Bolniki imajo lahko nejasno lokalizirane bolečine v kosteh in difuzno osteopenijo ali osteoporozo. Osteoporozna nastane zaradi lokalnega sproščanja mediatorjev iz mastocitov. Ključni mediator je histamin, ki neposredno spodbuja osteoklaste. Vpliva tudi na osteoblaste, da izločajo več RANKL (tj. ligand za receptor aktivator jedrnega faktorja  $\kappa$ -B). Iz mastocitov s sprošča tudi heparin.

Bolniku z novoodkrito SM izmerimo mineralno kostno gostoto na ledveni hrbtenici in kolku. Če ugotovimo osteoporozo, izključimo tudi morebitne sekundarne vzroke. Napravimo tudi izhodiščno rentgensko slikanje celotne hrbtenice, s katerim prikažemo klinično neme zlome vretenc, ki so pri bolnikih s SM bolj pogosti kot pri ostalih bolnikih z osteoporozo.

### Druge manifestacije

Klinično je večina bolnikov večino časa brez težav. Poleg tipičnih kožnih sprememb (pigmentna urtikarija) se mastocitoza lahko kaže s srbenjem, rdečico, slabostjo, bruhanjem, drisko, glavobolom in peptičnimi razjedami prebavil.

## DIAGNOSTICIRANJE

Po trenutnih priporočilih diagnoza temelji na biopsiji kostnega mozga. Postavitev diagnoze zahteva prisotnost enega glavnega merila in enega pomožnega merila ali vsaj treh pomožnih meril.

Glavno (major) merilo:

- večžariščni gosti infiltrati mastocitnih celic v kostnem mozgu in/ali drugih organih, razen kože.
- Pomožna (minor) merila:
  - > 25 % mastocitov v aspiratu kostnega mozga ali tkiva je nezrelih ali atipičnih;
  - mutacija *KIT* kodona 816 (*KIT* D816V) v kostnem mozgu, krvi ali drugem organu;
  - mastociti izražajo CD25 in/ali CD2;
  - serumska triptaza > 20 ng/ml.

Verjetno se bo pristop k opredeljevanju mastocitoze kmalu spremenil. Odkar so na voljo bolj natančne metode, ki omogočajo dovolj zanesljivo zaznavo mutacije *KIT* D816V v krvi, se je pokazalo, da med bolniki z anafilaksijo ta mutacija ni tako zelo redka in da ima večina bolnikov s prisotno mutacijo normalno bazalno koncentracijo triptaze (BT) (3). Med 374 bolniki z alergijo po piku kožekrilca je imelo normalno bazalno koncentracijo triptaze 351 bolnikov. Pri njih smo ugotovili mutacijo *KIT* D816V v 8 %, predvsem pri bolnikih z zelo težko klinično sliko (18,2 % bolnikov z anafilaktičnim šokom je imelo prisotno mutacijo *KIT* D816V). Med 23 bolniki s povišano bazalno koncentracijo triptaze je imelo to mutacijo 26,1 % bolnikov.

## ZDRAVLJENJE

Večina bolnikov ne potrebuje rednega zdravljenja. Bolniki, ki imajo histaminske simptome, naj prejemajo antihistaminike H1. Ulkusno bolezen zdravimo z antihistaminiki H2 ali zaviralci protonske črpalke. Vsi bolniki morajo biti opremljeni z dvema samoinjektorjema adrenalina. Za bolnike z anafilaksijo po pikih žuželk je indicirana trajna imunoterapija. Če imajo spontane anafilaksije, pride v poštev zdravljenje z omalizumabom.

Za preprečevanje in zdravljenje osteoporoz so pomembni nefarmakološki ukrepi, s kalcijem in beljakovinami bogata prehrana ter vitamin D. Ker je glavni mehanizem kostne prizadetosti pri SM prevlada kostne razgradnje, za zdravljenje v prvi vrsti uporabljamo zaviralce kostne razgradnje, predvsem bisfosfonate. Če bolniki s SM in osteoporozo še niso utrpeli zlomov, bisfosfonate odmerjamo enako kot pri pomenopavzni osteoporoz.

Zdravljenje agresivnih oblik mastocitoze sodi na področje hematologije.

## NAPOVED IZIDA BOLEZNI

Pri večini bolnikov je indolentna mastocitoza stabilna in ne napreduje v bolj napredovalo obliko. Večina bolnikov ima normalno pričakovano življenjsko dobo.

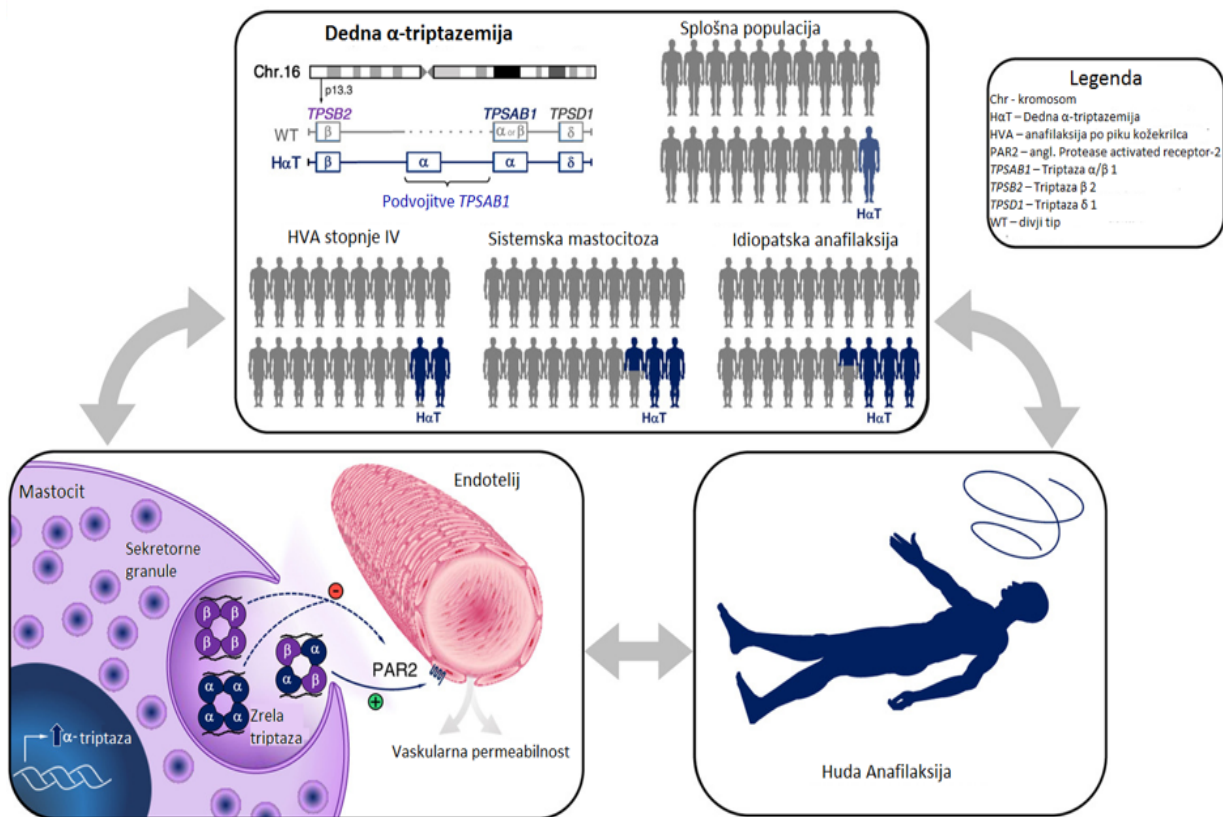
## DEDNA $\alpha$ -TRIPTAZEMIJA

Triptazo izločajo mastociti, ki so poleg bazofilcev ključne efektorske celice anafilaksije. Iz pro-triptaz preko zaporednih proteolitičnih cepitev nastane zreła tetramerna triptaza, ki je shranjena v granulah mastocitov. Pro-triptaze se lahko tudi konstitutivno izločajo v serum kot encimsko neaktivni pro-peptidi. Manj kot 1 % triptaze prispevajo bazofilci (8).

Poznamo tri topne oblike triptaz ( $\alpha$ ,  $\beta$  in  $\delta$ ) in eno triptazo ( $\gamma$ ), vezano na membrano. Laboratorijsko merimo skupno triptazo, ki je vsota zrele in pro-oblike  $\alpha$ -triptaz in  $\beta$ -triptaz. Na populacijski ravni se bazalna koncentracija triptaze v serumu razlikuje glede na starost in spol, ter se poveča zaradi debelosti in kajenja in zmanjša zaradi uživanja alkohola (8).

Zrele triptaze so tetramerne serinske proteaze, sestavljene iz  $\alpha$ - in/ali  $\beta$ -izooblik, shranjene v granulah mastocitov (8).

Mastociti bolnikov z dedno  $\alpha$ -triptazemijo ob degranulaciji izločajo večjo količino heterotetramerov  $\alpha/\beta$ -triptaz (Slika 1) (8). Heterotetrameri  $\alpha/\beta$ -triptaz (za razliko od homotetramerov  $\alpha$ -triptaz in  $\beta$ -triptaz) aktivirajo PAR2 (*angl.* Protease activated receptor-2), kar poveča prepustnost ožilja in poslabša hipotenzijo, zato je klinična slika anafilaksije težja (2). To je tudi prvi mehanicistični dokaz, zakaj in kako dedna  $\alpha$ -triptazemija vpliva na klinični potek anafilaksije (2). Heterotetrameri  $\alpha/\beta$ -triptaz inducirajo tudi nevrogeno vnetje (8). Posamezniki, pri katerih H $\alpha$ T ni prisoten, torej te specifične poti ne morejo aktivirati (tvorijo zgolj homotetramere) oziroma jo aktivirajo dosti manj izrazito (nižje koncentracije  $\alpha/\beta$ -heterotetramerov) kot posamezniki s H $\alpha$ T.



**Slika 1.** Značilnosti mastocitov pri bolnikih z dedno  $\alpha$ -triptazemijo, ki ob degranulaciji izločajo heterotetramere  $\alpha/\beta$ -triptaz. Heterotetrameri preko receptorja PAR2 akutno povečajo prepustnost ožilja in nagnjenost k hipotenziji ter so povezani s težjo klinično sliko anafilaksije (2).

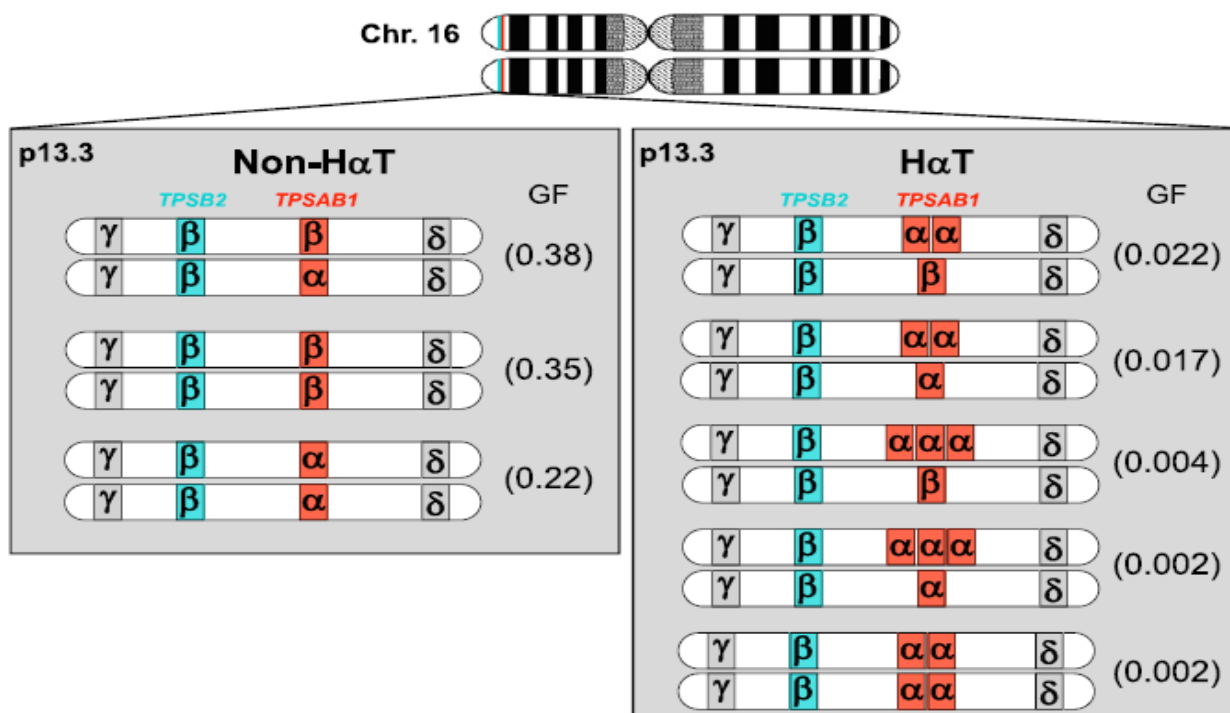
## GENETIKA ČLOVEŠKEGA TRIPTAZNEGA LOKUSA

Genetika človeškega triptaznega lokusa je kompleksna. Locus je sestavljen iz štirih paralognih genov (*TPSG1*: Triptaza- $\gamma$ , *TPSB2*: Triptaza- $\beta$ 1-3, *TPSAB1*: Triptaza- $\alpha/\beta$ 1-2 in *TPSD1*: Triptaza- $\delta$ ), ki se nahajajo v nestabilni subteločni regiji (p13.3) kromosoma 16 (Slika 1) (7,8). Ker je triptazni locus mesto pogoste genetske rekombinacije, so se številni triptazni geni najverjetneje razvili preko podvojitvev in obratov genov tega območja. Čeprav vsi ti geni kodirajo triptaze, samo gena *TPSB2* in *TPSAB1* kodirata štiri glavne izomerne oblike ( $\beta$ 1 ( $\beta$ ),  $\beta$ 2,  $\beta$ 3 in  $\alpha$ ), ki so glavna biološko pomembna triptaza in jo običajno merimo kot triptazo v serumu. Gen *TPSB2* kodira samo  $\beta$ -triptazo, medtem ko *TPSAB1* nosi zapis bodisi za izoobliko  $\alpha$  ali izoobliko  $\beta$  (Slika 2). Ker so posamezne izooblike podobne (več kot 97 %), je razlikovanje med različnimi izooblikami zahtevno (7,8).

Do nedavnega je veljalo, da imajo posamezniki po eno kopijo *TPSB2* in *TPSAB1*. Najpogostejši genotipi *TPSAB1* so  $\alpha/\alpha$ ,  $\alpha/\beta$  in  $\beta/\beta$ , medtem ko sta na *TPSB2* prisotni dve dodatni kopiji  $\beta$ -triptaze (7). Posamezniki z genotipom  $2\alpha:2\beta$  ( $\alpha,\beta/\alpha,\beta$ ) imajo dve kopiji  $\alpha$ -triptaze na nasprotnih alelih (po ena kopija podedovana od vsakega starša), kar ne predstavlja povečanega števila kopij *TPSAB1*. Približno 4–5 % populacije podeduje dodatne kopije zaporedij, ki kodirajo  $\alpha$ -triptazo (duplikacija ( $\alpha\alpha$ ), triplikacija ( $\alpha\alpha\alpha$ ), kar privede do povišane BT v serumu in H $\alpha$ T (7) (Slika 2). H $\alpha$ T je torej relativno pogost v splošni populaciji.



## Triptazni genotipi



**Slika 2.** Triptazni genotipi lokusa na kromosomu 16p13.3 in njihove frekvence (angl. genotype frequency, GF) pri zdravih osebah in pri osebah z dedno  $\alpha$ -triptazemijo (H $\alpha$ T) (8). H $\alpha$ T je rezultat duplikacij  $\alpha\alpha$  ali triplikacij  $\alpha\alpha\alpha$  na genu *TPSAB1* in se deduje na avtosomno dominanten mendelski način.

### Dedna $\alpha$ -triptazemija in anafilaksija

Pred kratkim smo v sodelovanju z Nacionalnim inštitutom za zdravje/Nacionalnim inštitutom za alergijske in infektivne bolezni ZDA (angl. National Institute of Health/National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH/NSAID) pokazali, da je dedna nagnjenost k težki klinični sliki anafilaksije posledica triptaznih podvojitvev gena *TPSAB1* (Slika 2) in se pojavlja v sklopu dedne  $\alpha$ -triptazemije (2,3). Vsi do sedaj opisani posamezniki s H $\alpha$ T imajo vrednosti BT > 6 ng/ml oziroma 8 ng/ml (2,3,7,8,9). Po drugi strani je H $\alpha$ T najpogostejši vzrok povišane vrednosti BT (> 11,4 ng/ml) v splošni populaciji, saj je H $\alpha$ T prisoten pri približno 90 % posameznikov iz splošne populacije s povišano BT. Te osebe so nagnjene k težjemu poteku anafilaksije po pikih kože, enako velja tudi v primeru idiopatske anafilaksije (8). H $\alpha$ T je pogost pri bolnikih z mastocitozo (17 %), pri katerih je prav tako povezan s težjim potekom anafilaksije (2,10).

### H $\alpha$ T in anafilaksija po pikih žuželk

Pri neselecioniranih posameznikih s H $\alpha$ T je anafilaksija po pikih žuželk 3- do 4-krat bolj pogosta (16 %) kot je razširjenost (prevalenca) v splošni populaciji (8). Vendar izsledki nedavnih raziskav kažejo, da je razširjenost (prevalenca) povečana (>10 %) za H $\alpha$ T samo pri bolnikih z najtežjo klinično sliko anafilaksije po piku kože (reakcija Mueller tip IV) (2,3). H $\alpha$ T torej ni povezan s senzibilizacijo IgE za strup kože, ampak s kliničnim potekom anafilaksije, zelo verjetno preko opisanega specifičnega mehanizma heterotetramerov  $\alpha/\beta$ -triptaz, ki vplivajo na akutno povečanje prepustnosti ožilja in hipotenzijo ter s tem na težji potek anafilaktične reakcije (Slika 2). Ker ima velika večina bolnikov z anafilaksijo po pikih žuželk in povišano BT brez mastocitoze H $\alpha$ T (81 in 82 %) (2,3) in ker so pred kratkim pokazali, da je poglavni vzrok povišane BT pri alergiji za strup kože H $\alpha$ T (65 %), bi bilo pri določenemu deležu bolnikov potrebno laboratorijsko diagnosticiranje dedne  $\alpha$ -triptazemije (genotipizacija triptaznega lokusa). Tako je Ameriški kolegij za alergologijo, astmo in imunologijo (angl. American College of Allergy, Asthma & Immunology, ACAAI) pred kratkim predlagal testiranje vseh bolnikov z anafilaksijo po piku žuželk in BT > 8 ng/ml, prav tako pa tudi bolnikov z zelo hudo anafilaksijo in BT 6–8 ng/ml (8). Ker gre za dedne spremembe, bomo verjetno v prihodnosti testirali tudi sorojence oziroma bližnje sorodnike. Pomembno je tudi razumevanje, da H $\alpha$ T in mastocitoza neodvisno vplivata na težji potek anafilaksije po piku kože, njun učinek pa je sinergističen (2,8). Postavlja se tudi vprašanje glede trajanja imunoterapije pri bolnikih s H $\alpha$ T, saj pri

bolniki z mastocitozo izvajamo imunoterapijo s strupi kožekrilcev doživljenjsko (1). Zato bodo potrebne nadaljnje raziskave, v katerih bodo preučili, ali H $\alpha$ T po zaključku imunoterapije poveča verjetnost relapsov.

### **H $\alpha$ T in idiopatska anafilaksija**

Pred kratkim smo pokazali, da ima 17 % bolnikov z idiopatsko anafilaksijo H $\alpha$ T; vsi ti bolniki so imeli zelo težek potek anafilaksij in BT > 11,4 ng/ml in niso imeli mastocitoze (2). V tej raziskavi so H $\alpha$ T identificirali pri vseh bolnikih z idiopatsko anafilaksijo in povišano bazalno triptazo (brez mastocitoze). Rezultati jasno kažejo, da je H $\alpha$ T povezan z idiopatsko anafilaksijo, in utemeljujejo potrebo po H $\alpha$ T-testiranju pri bolnikih z idiopatsko anafilaksijo in povišanimi vrednostimi bazalne triptaze (8).

### **H $\alpha$ T, anafilaksija in mastocitoza**

Pri posameznikih z mastocitozo je tveganje za anafilaksijo do 50 % (5). Pri posameznikih z anafilaksijo po piku kožekrilca ali idiopatsko anafilaksijo je verjetnost H $\alpha$ T nekajkrat večja (za 15–20 %) kot v splošni populaciji (8). Čeprav obe stanji neodvisno eno od drugega povečata tveganje za anafilaksijo (2,3,8), so pokazali, da se stanji pogosto pojavljata hkrati (2,3).

V nedavnih dveh večjih raziskavah so ugotovili, da je H $\alpha$ T prisoten pri 17 % posameznikov z mastocitozo in da imajo ti bolniki višje tveganje za anafilaksijo in težji potek anafilaksije kot posamezniki z mastocitozo brez H $\alpha$ T (2,10). Tudi pri posameznikih z mastocitozo in H $\alpha$ T je biološko ozadje povišanega tveganja za težjo reakcijo najverjetneje posledica heterotetramerov  $\alpha/\beta$ -triptaz, ki vplivajo na prepustnost žilja (8) (Slika 2).

Glede odnosa med mastocitozo in H $\alpha$ T moramo omeniti tudi morebitni vpliv H $\alpha$ T na diagnostična merila za mastocitozo (11). BT > 20 ng/ml na podlagi priporočil Svetovne zdravstvene organizacije (*angl.* World Health Organisation, WHO) je danes pomožno (minor) merilo za mastocitozo (11). Ta priporočila so izoblikovali na podlagi razporeditve BT v normalni populaciji. Odkar vemo, da je poglavitni razlog povečanega BT v splošni populaciji H $\alpha$ T, razmišljajo o modifikaciji tega merila. Predlagali so korekcijski faktor, pri katerem vrednost BT delimo s številom kopij  $\alpha$  gena *TPSAB1* (3), a bodo pri tem postopku potrebne pazljivost, nadaljnje raziskave in klinična validacija tega pristopa (3).

### **Laboratorijsko diagnosticiranje dedne $\alpha$ -triptazemije (genotipizacija triptaznega lokusa)**

Zaradi zapletene genetske strukture, prisotnosti zaporedij z visokim deležem GC in velike podobnosti med zaporedji, ki kodirajo izooblike  $\alpha$ -triptaze in  $\beta$ -triptaze, ter prisotnosti več paralogov na enem lokusu je natančna določitev števila kopij posamezne izooblike na triptaznem lokusu tehnično zahtevna (8). Zaradi te strukturne kompleksnosti in podobnosti zaporedij je sekvenciranje nove generacije (*angl.* next-generation sequencing, NGS) omenjenega lokusa težavno, podobno kot tudi razlikovanje med različnimi izooblikami triptaz na proteinski ravni. Lyons in sodelavci so leta 2016 razvili metodo, ki s pomočjo digitalnega kapljičnega PCR (*angl.* digital droplet PCR, ddPCR), omogoča natančno določitev števila kopij *TPSAB1* (7). Z ddPCR absolutno kvantifikacijo določene tarčne sekvence in digitalno analizo izvajamo vzporedno v 20000 enkapsuliranih kapljičnih kompartmentih. Pred kratkim smo metodologijo ddPCR uporabili pri diagnosticiranju dedne  $\alpha$ -triptazemije na večji kohorti ameriških, italijanskih in slovenskih bolnikov z anafilaksijo po piku kožekrilca z idiopatsko anafilaksijo ali mastocitozo (2). Metodologijo ddPCR za diagnosticiranje dedne  $\alpha$ -triptazemije smo nato validirali na dodatni prospektivni kohorti slovenskih bolnikov z anafilaksijo po piku kožekrilca (3). Laboratorijsko diagnosticiranje dedne  $\alpha$ -triptazemije tako rutinsko izvajamo tudi v Sloveniji.

### **SINDROM AKTIVACIJE MASTOCITOV**

Diagnozo postavimo, če bolnik hkrati izpolnjuje tri merila: ima značilne spontane simptome sistemske aktivacije mastocitov s prizadetostjo vsaj dveh organskih sistemov (anafilaksija, urtikarija, zardevanje, trebušni krči, driska, sinkope, tahikardija), laboratorijske kazalnike aktivacije mastocitov (povečanje koncentracije triptaze za 20 % plus 2 ng/ml) ter dober odziv na zdravljenje z antihistaminiki oziroma zdravili, ki delujejo na mastocite (12,13). Klinična manifestacija MCAS je tudi sindrom posturalne ortostatske tahikardije (*angl.* postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS), za katerega je značilen porast srčne frekvence za vsaj 30/minuto v 10 minutah v stoječem položaju. Pogosto bolnik občuti palpitacije,

vrtočlavo, dispnejo, glavobol in utrujenost. Med bolnike z MCAS uvrščamo tudi bolnike, pri katerih ugotovimo mutacijo *KIT* D816V, a ne izpolnjujejo diagnostičnih meril za mastocitozo. Ti bolniki so klasificirani kot primarni ali klonalni MCAS (12). Sekundarni MCAS so slabo opredeljena skupina bolnikov, pri katerih se patogeneza povezuje z (neznano) senzibilizacijo IgE ali drugim preobčutljivostnim in vnetnimi mehanizmi (12). Najslabše imunopatološko definirana je skupina bolnikov z idiopatskim MCAS, pri katerih je etiologija neznana (12).

## LITERATURA

1. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026–45.
2. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased  $\alpha$ -tryptase-encoding germline copy number at *TPSAB1*. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:622–32.
3. Šelb J, Rijavec M, Eržen R, Zidarn M, Kopač P, Škerget M, et al. Routine *KIT* p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:621–626.e7.
4. Gülen T, Akin C, Bonadonna P, Siebenhaar F, Broesby-Olsen S, Brockow K, et al. Selecting the Right Criteria and Proper Classification to Diagnose Mast Cell Activation Syndromes: A Critical Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;S2213-2198(21)00676–0.
5. Gangireddy M, Ciofoaia GA. Systemic Mastocytosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
6. Gehlen M, Schmidt N, Pfeifer M, Balasingam S, Schwarz-Eywill M, Maier A, et al. Osteoporosis Caused by Systemic Mastocytosis: Prevalence in a Cohort of 8392 Patients with Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2021 Jul 5. doi: 10.1007/s00223-021-00887-4.
7. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT, Jamil A, Bai Y, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased *TPSAB1* copy number. *Nat Genet* 2016;48:1564–9.
8. Glover SC, Carter MC, Korošec P, Bonadonna P, Schwartz LB, Milner JD, et al. Clinical relevance of inherited genetic differences in human tryptases: Hereditary alpha-tryptasemia and beyond. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;S1081-1206(21)00567–6.
9. Robey RC, Wilcock A, Bonin H, Beaman G, Myers B, Grattan C, et al. Hereditary Alpha-Tryptasemia: UK Prevalence and Variability in Disease Expression. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:3549–56.
10. Greiner G, Sprinzl B, Górska A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N, et al. Hereditary  $\alpha$  tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood* 2021;137:238–47.
11. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017;129:1420–7.
12. Valent P, Akin C, Nedoszytko B, Bonadonna P, Hartmann K, Nedoszytko M, et al. Diagnosis, Classification and Management of Mast Cell Activation Syndromes (MCAS) in the Era of Personalized Medicine. *Int J Mol Sci* 2020;21:9030.
13. Kacar M, Denman S, Savic S. Selective Response to Omalizumab in a Patient With Concomitant ncMCAS and POTS: What Does it Teach us About the Underlying Disease? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28:261–3.

## IZZIVI OB ANAFILAKSIJI OTROK IN MLADOSTNIKOV

*Tina Vesel Tajnšek, Klinični oddelek za otroško alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo (KOARKI), Univerzitetna pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center, Ljubljana.*

Pri otrocih in mladostnikih je najpogostejši vzrok anafilaksije alergija na hrano, sledijo ji piki kožekrilcev in nato zdravila. Aktualen je trend naraščanja hospitalizacij zaradi anafilaksij po hrani (1). Vsaj o eni anafilaksiji poroča 43 % otrok z alergijo na hrano (2). V prispevku opisujem še vedno aktualne izzive pri anafilaksiji otrok in mladostnikov, in sicer iz področij prepoznave anafilaksije, zdravljenja anafilaksije, opredeljevanja vzrokov anafilaksije, opredelitve resnosti anafilaksije, napovedi resnosti anafilaksije, izvajanju provokacijskih testov (PT), predpisu samoinjektorja adrenalina, psihološke in dietetične obravnave, varnosti v vrtcih in šolah, izpeljave specifične imunoterapije s strupi kožekrilcev (VIT), izpeljave diagnostike perioperativne anafilaksije ter anafilaksije pri cepljenju. Vsebine različnih izzivov se med seboj prepletajo.

Iz analize podatkov 36 otrok in mladostnikov v Sloveniji, zdravljenih zaradi anafilaksije po pikih žuželk med leti 2019 in 2021, je razvidno, da jih je bilo 52 % zdravljenih z adrenalinom (dva otroka sta ga prejela subkutano, ostali intramuskularno) (podatki KOARKI). Delež zdravljenih z adrenalinom intramuskularno ob anafilaksiji je sicer višji v primerjavi s prejšnjimi leti (v letih 2015 in 2016 je bilo 37 % otrok v Sloveniji ob anafilaksiji po piku zdravljenih z adrenalinom intramuskularno) (podatki KOARKI) in glede na podatke iz literature (ob 30 do 40 % anafilaksij je bil dan adrenalin, le v 15 do 35 % intramuskularno) (3). Pravočasno dan adrenalin intramuskularno v stegno ostaja prvo zdravilo anafilaksije (4). Adrenalin sicer ne obrne vseh patofizioloških mehanizmov anafilaksije, npr. ne dvigne srednjega arterijskega pritiska ali utripnega volumna, pomembno pa je zdravljenje tudi s fiziološko raztopino, ki dodatno pripomorejo k povišanju utripnega volumna (5). Razlogi ne prejetja adrenalina ob anafilaksiji so verjetno različni: morda ni dovolj jasna prepoznava anafilaksije po piku kožekrilca po sicer priporočenih kriterijih (6), morda se anafilaksija do prihoda reševalne službe že umirja brez dodanega adrenalina ali pa se ob anafilaksiji ocenjuje kot indikacija za prejetje adrenalina resnost anafilaksije, saj so ob hipotenziji in/ali znakih prizadetosti osrednjega živčevja otroci z anafilaksijo v Sloveniji bili zdravljeni z adrenalinom, ne pa vedno ob dihalnih stiskah (podatki KOARKI). Na voljo so različne delitve resnosti anafilaksije, vse na osnovi prizadetosti organskih sistemov in tudi vse opredelijo prizadetost srčno žilnega sistema in osrednjega živčevja kot elemente najtežje anafilaksije. V izdelavi je predlog opredelitve resne alergijske reakcije npr. na hrano, ki pa bi upošteval tudi druge dejavnike kot npr. količina alergena, ki sproži reakcijo, zdravljenje z adrenalinom, ocena kvalitete življenja, stroške, dieto (7).

Glede napovedi pojava (resnosti) anafilaksije je iz dosedanjih kliničnih izkušenj znano, da predhodna klinična zgodba ne napove bodoče resnosti (8) in da je večina težkih anafilaksij prvih (3). Dejavniki, ki vplivajo na potek resnosti anafilaksije so:

- Individualni, kot je npr. starost. Zazan je 200 % porast s hrano povezanih anafilaksij med starimi od 5 do 17 let. Otroci in mladostniki večkrat utegnejo ne imeti pri sebi samoinjektorja adrenalina, niso sposobni izvedbe preventivnih ukrepov oz tvegajo več (9, 10). Med individualne dejavnike bi lahko šteli tudi genetsko predispozicijo (npr. dedno  $\alpha$ -triptazemijo) (11).
- Vrsta alergena in biomarkerji: Med deležem smrtnih anafilaksij so arašidi in drevesni oreščki zavzemali 30 do 50 % delež, iz Velike Britanije pa poročajo o kravjem mleko kot glavnemu vzroku smrti med otroci zaradi anafilaksije, da je z anafilaksijo povezana trajna alergija na kravje mleko in netoleriranje termično obdelanega kravjega mleka (12). Tudi pri otrocih z alergijo na jajce velja, da se večkrat obravnavajo na urgenci tisti, ki ne tolerirajo termično obdelanega jajca (13). Predhodne raziskave so pokazale, da ni povezave med odmerkom arašidov, ki izzove reakcijo in resnostjo reakcije (14), novejša metanaliza opredeli, da pri alergiji na arašide 71 % alergičnih na arašide ob dveh provokacijah odreagira ob enakem odmerku (15). Višina specifičnih IgE protiteles (sIgE) za arašide in rekombinantne komponente Ara npr. Ara h 2, napove tudi resnost alergijske reakcije (16). Znano je sicer tudi pri alergiji na jajce in kravje mleko, da višina sIgE ne napove resnosti alergijske reakcije, le njeno verjetnost (17).

- Dodatne bolezni: astma je lahko povezana z resno anafilaksijo (3), kar pa se ni izkazalo pri angleških otrocih (18).
- Dodatni znani dejavniki anafilaksije so vadba, nesteroidni antirevmatiki in alkohol (19).
- Zdravljenje z adrenalinom: zamuda je povezana s smrtjo, vendar lahko smrt pri anafilaksiji nastopi kljub pravočasni aplikaciji adrenalina (20).

Pri izvedbi PT v s hrano ostajajo izzivi izbire kandidatov zanje, ki ga sicer predvsem pri alergiji na arašide in lešnike lajšajo izvidi slgE rekombinantne diagnostike (21, 22), izzivi režima izvedbe (alergijska reakcija nastopi kasneje po zaužitju nizkih odmerkov jajc kot kravjega mleka, kar lahko vodi v razmislek povečanja intervala med odmerki (23), anafilaksija lahko preseneti otroka doma kljub znanim podatkom, da le 8 % anafilaksij nastane po eni uri izpostave vzroku (3, 19), PT moramo nadaljevati kljub subjektivnim simptomom v ustih (24)). Epidemija Covid je doprinesla v Sloveniji k upadu izvedbe PT pri otrocih, k pomanjkanju tako v pediatrično alergologijo utečene zdravstvene nege kot zdravnikov, kar postavlja pod vprašanje varnosti izvedbe PT, kjer smo vajeni predvsem ob alergiji na hrano tudi anafilaksij.

Pri otrocih in mladostnikih v Sloveniji redko ostane vzrok anafilaksije neopredeljen (25), splača pa se v primeru nejasnega vzroka tudi iskati alergijo na rdeče meso oz alfa gal sindrom (26), sindrom palačinke (po zaužitju pršic) (27) in alergijo na grško seno (28).

Številni izzivi ostajajo tudi v Sloveniji aktualni glede samoinjektorjev adrenalina: otroci in mladostniki oz njihovi skrbniki ga ne nosijo ob otroku, ga ne uporabijo ob anafilaksiji, ga ne znajo uporabiti, niso dostopni širše (v vrtcih, šolah, na fakultetah,...), imajo kratek rob uporabe, pojavijo se izpadi dobave, starši marsikdaj ob postavitvi alergije pri otroku na hrano pokažejo potrebo po učinkovitem zdravlilu, ampak po smernicah ga predpisujemo po predhodni alergijski reakciji (4), opredeljuje se učinkovitost različnih samoinjektorjev adrenalina (29), razmišlja se, ali bi bilo optimalno imeti pri sebi en ali dva odmerka samoinjektorja adrenalina (30).

Pri izpeljavi specifične imunoterapije s strupi kožekrilcev (VIT) se poleg pravilne izbire kandidatov zanj srečujemo z zavračanjem pristanka staršev oz otrok k začetku VIT, prekinitve VIT zaradi karanten oz prebolevanja COVID in anafilalaksijam med uvajanjem VIT (v letih 2020-2021 pri sedmih otrocih po podatkih KOARKI) - slednje smo večinoma uspeli premostiti z upočasnitvijo protokola uvajanja ali menjavo preparata v depot preparat (31).

Tudi pri slovenskih otrocih in starših opažamo potrebo po obravnavi pri kliničnih psihologih, usmerjenih v problematiko alergologije, zaradi čustvenih ali socialnih težav (anksioznost, stres, motnje razpoloženja, prekomerna zaskrbljenost, osamljenost, socialna izolacija, nizko samospoštovanje), težav pri obvladovanju alergije na hrano (dieta ali zdravljenje), težav s hranjenjem (monotona ali prekomerna dieta, težave zauživanja nove hrane, strah pred hrano, odpor do hrane) in/ali vedenjskih težav, ob znižani kvaliteti življenja (32). Na KOARKI je že večletna podpora v alergologijo usmerjena kliničnega dietetika, žal pa ne stalno prisotnega s posluhom posebej za alergologijo kliničnega psihologa.

V šolah lahko nastopi do 20 % anafilaksij ob prej neznanu alergiji na hrano in 17 % smrtnih anafilaksij zaradi alergije na hrano (3, 18, 20). Priporoča se, o čemer osveščamo tudi v Sloveniji že leta, da imajo otroci v šolah oz vrtcih pisno zdravniško potrdilo o alergiji, pisni načrt za ukrepanje, set zdravil za samopomoč, jasno znano mesto nahajanja zdravil, da naštetu poznajo tudi zunanji sodelavci, da je spodbuda dajanja zdravil (izobraženim zaposlenim, starejšim otrokom), da so vsi zaposleni večši izvajanja preventivnih ukrepov in deležni letnega osveževanja znanj, da se opravi analiza morebitnih anafilaksij, štiti zaposlene, ki so pomagali ob anafilaksiji (4). Ob tem dodajam, da v Sloveniji ni zakonodaje s področja pomoči ob anafilaksiji in da izobraževanja o anafilaksiji niso ovrednotena.

Zaključujem prispevek še z omembama možne anafilaksije ob anesteziji ter ob cepljenju. Pri obravnavi otrok po perioperativni anesteziji nam še vedno primanjkujejo natančni podatki o vseh zdravilih in snoveh, ki jim je bil otrok izpostavljen v operacijski dvorani, težja je izvedba številnih potrebnih intradermalnih testov pri majhnih otrocih, lahko naletimo na preveč pozitivnih rezultatov ali ne uspemo opredeliti vzroka anafilaksije po vseh načrtovanih možnih

testiranjih. Ob predavanju navajam še možen primer anafilaksije otroka ob cepljenju, kar je sicer izjemno redek dogodek, na katerega pa moramo biti vsi, ki izvajamo cepljenje, vseeno nenehno pripravljeni.

## LITERATURA

1. Rudders SA, Arias SA, Camargo CA Jr. Trends in hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children, 2000-2009. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:960-2.
2. Fierstein JL, Brown D, Gupta R, et al. Understanding Food-Related Allergic Reactions Through a US National Patient Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9: 206-15.
3. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:1128-37.
4. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022; 77:357-77.
5. Dodd A, Hughes A, Sargant N, et al. Evidence update for the treatment of anaphylaxis. *Resuscitation* 2021; 163: 86-96.
6. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of and Infectious Disease/Food Allergy Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391-7.
7. Arasi S, Nurmatov U, Dunn-Galvin A, Daher S, et al. Consensus on DEfinition of Food Allergy SEverity (DEFASE) an integrated mixed methods systematic review. *World Allergy Organ J*. 2021 Mar 11;14(3):100503. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100503. eCollection 2021.
8. Hourihane JO, Grimshaw KE, Lewis SA, et al. Does severity of low-dose, double-blind, placebo-controlled food challenges reflect severity of allergic reactions to peanut in the community? *Clin Exp Allergy* 2005;35: 1227-33.
9. Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, et al. Increasing Emergency Department Visits for Anaphylaxis, 2005-2014. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 171-5.
10. Marrs T, Lack G. Why do few food-allergic adolescents treat anaphylaxis with adrenaline? Reviewing a pressing issue. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 222-9.
11. Glover SC, Carter MC, Korošec P, et al. Clinical relevance of inherited genetic differences in human tryptases. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2021; <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.08.009>.
12. Turner PJ. Persistent allergy to cow's milk: of greater a clinical concern than other food allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 624-6.
13. Samady W, Warren C, Wang J, et al. Egg Allergy in US Children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8:3066-73.e6.
14. Blumchen K, Beder A, Beschorner J, et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134: 390-8.
15. Patel N, Adelman CD, Anagnostou K et al. Using data from food challenges to inform management of consumers with food allergy: A systematic review with individual participant data meta-analysis *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 2249-62.
16. Mareen R Datema MR, Eller E, Zwinderman AH, et al. Ratios of specific IgG 4 over IgE antibodies do not improve prediction of peanut allergy nor of its severity compared to specific IgE alone. *Clin Exp Allergy* 2019; 49: 216-26.
17. Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B, Grabenhenrich L, et al. Outcome of oral food challenges in children in relation to symptom-eliciting allergen dose and allergen-specific IgE. *Allergy* 2012; 67: 951-7.
18. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018-9.
19. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. 2014 ;69: 1397-404.
20. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, et al. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1169-78.
21. Nilsson C, Berthold M, Mascialino B, et al. Allergen components in diagnosing childhood hazelnut allergy: Systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:186-96.
22. Nilsson C, Berthold M, Mascialino B, et al. Accuracy of component-resolved diagnostics in peanut allergy: Systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31(3): 303-14.
23. Yanagida N, Sato S, Takahashi K, et al. Timing of onset of allergic symptoms following low-dose milk and egg challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32: 612-5.
24. Nachshon L, Zipper O, Levy MB, et al. Subjective oral symptoms are insufficient predictors of a positive oral food challenge. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32: 342-8.
25. Vesel T, Delovna skupina pediatrov alergologov, Košnik M. Adrenalin v zdravljenju anafilaksije. Srečanje timov družinskih zdravnikov 2015. Zbornik.

26. Platts-Mills TAE, Li RC, Keshavarz B et al. Diagnosis and Management of Patients with the  $\alpha$ -Gal Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 15-23.
27. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Fernandez-Caldas E. Oral mite anaphylaxis: who, when, and how? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020; 20: 242-7.
28. Faeste CK, Namork E, Lindvik H. Allergenicity and antigenicity of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) proteins in foods. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 187-94.
29. Turner PJ, Muraro A, Roberts G. Pharmacokinetics of adrenaline autoinjectors. *Clin Exp Allergy* 2022;52: 18-28.
30. Patel N, Chong KW, Yip AYG, et al. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148: 1307-31.
31. Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy*; 55: 1005-10.
32. Polloni L, Muraro A. Anxiety and food allergy: A review of the last two decades. *Clin Exp Allergy* 2020;50:420- 41.

## KIT D816V PRI URTIKARIJI NA HLAD

Mojca Bizjak<sup>1</sup>, Peter Korošec<sup>1</sup>, Mitja Košnik<sup>1,2</sup>, Julij Šelb<sup>1</sup>, Urška Bidovec Stojkovič<sup>1</sup>, Dejan Dinevski<sup>3</sup>, Samo Zver<sup>4</sup>, Matevž Škerget<sup>4</sup>, Matija Rijavec<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>2</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

<sup>3</sup>Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta

<sup>4</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za hematologijo

Večina odraslih bolnikov z boleznimi mastocitov, med katere sodita tudi klonalna bolezen mastocitov (angl. clonal mast cell disorder) in sistemska mastocitoza (SM), ima aktivirajočo različico p.D816V v genu *KIT* (različica *KIT*), kar lahko vodi do proliferacije in kopičenja mastocitov v različnih organih (1-3). Dokazovanje različice *KIT* je tehnično zahtevno, ker je pogosto izražena pri majhnem deležu celic v vseh tkivih. Analizo se običajno opravi na vzorcu KM, lahko pa tudi v krvi. S kvantitativnim PCR (qPCR) in digitalnim kapljičnim PCR (ddPCR) so v vzorcih krvi zaznali okrog 90 % različic *KIT*, ki so jih pri bolnikih z mastocitozo predhodno določili že v KM. Pri zdravih osebah pa različice *KIT* niso zaznali (4-6).

Pred kratkim smo pokazali, da se je pri 37 % bolnikov z urtikarijo na hlad (UH) razvila tudi anafilaksija na hlad (AH) ter identificirali klinične dejavnike tveganja za AH (7). Laboratorijski dejavniki tveganja za AH še niso poznani. Leta 2021 smo opisali primer bolnice z UH, ki smo ji diagnosticirali klonalno bolezen mastocitov le na podlagi izrazite UH (8). Akin in sodelavci so navedli, da kronična urtikarija in oteklina zgornjih dihal skoraj nikoli nista povezana z mastocitozo (9).

Pri vseh bolnikih s "hipotenzivno" anafilaksijo je potrebno določiti bazalni nivo triptaze v serumu (BT) (9-11). Povišan BT je definiran z vrednostjo  $\geq 11,4$  ng/ml (9, 12). Osebe s klonalno boleznijo mastocitov imajo lahko normalen nivo BT (12, 13). Šelb in sodelavci so z rutinskim določanjem različice *KIT* v krvi bolnikov, ki so že utrpeli anafilaksijo po pikih kožekrilcev, ugotovili različico *KIT* pri 8 % bolnikov z normalno koncentracijo BT. Vzrok za povišanje BT je bila v 90 % primerov dedna  $\alpha$ -triptazemija (H $\alpha$ T) (12). Gre za avtosomno dominantno bolezen, pri kateri je povečano število kopij gena za alfa-triptazo (*TPSAB1*), bolniki pa lahko navajajo znake/simptome prizadetosti različnih organskih sistemov (12, 14). Vsi doslej identificirani bolniki s H $\alpha$ T so imeli BT >8 ng/mL (14).

Diagnoza SM temelji na: (i) major kriteriju (multifokalni infiltrati  $\geq 15$  mastocitov v kostnem mozgu (KM) in/ali drugih izven-kožnih organih) in vsaj 1 minor kriteriju ali (ii)  $\geq 3$  minor kriterijih. Minor kriteriji so: (a) Več kot 25 % atipičnih mastocitov v biopsiji KM ali drugega izven-kožnega organa. (b) Različica *KIT* v KM, krvi ali drugem izven-kožnem organu. (c) Mastociti v KM, krvi ali drugih izven-kožnih organih izražajo klonalne markerje CD2 in/ali CD25.

(d) BT >20 ng/ml (v primeru pridružene mieloične neoplazme ta kriterij ni veljaven) (15). Bolniki s klonalno boleznijo mastocitov ne izpolnjujejo opisanih kriterijev za SM, imajo pa izražene markerje CD2/CD25 in/ali različico *KIT* (3). V raziskavi bolnikov z anafilaksijo po pikih kožekrilcev je imelo različico *KIT* 23 % bolnikov s težko reakcijo (Mueller IV), 9 % bolnikov s stopnjo III Muellerju ter noben bolnik s stopnjama II ali I po Muellerju (16).

### NAMEN

- (i) Določiti delež bolnikov z UH in AH, ki imajo različico *KIT*.
- (ii) Primerjati koncentracijo BT pri bolnikih z/brez različice *KIT*.
- (iii) Primerjati klinične in druge laboratorijske parametre pri bolnikih z/brez različice *KIT*.
- (iv) Analizirati rezultate histopatološkega pregleda KM pri bolnikih z različico *KIT*.

### BOLNIKI IN METODE

Raziskava je potekala na Kliniki Golnik med aprilom 2019 in aprilom 2022. Vključili smo 70 zaporednih bolnikov z UH, katerih mediana starost je bila 40 let (IQR 28-50). 71 % ( $n = 50$ ) je bilo žensk. Zbirali smo demografske podatke, natančne anamnestične podatke ter rezultate laboratorijskih preiskav in opravili rutinski klinični pregled. AH je bila definirana kot akutna s hladom sprožena prizadetost kože in/ali vidnih sluznic ter vsaj eden izmed naslednjih treh: (i) kardiovaskularne manifestacije (krvni tlak <90/60 mmHg ali izguba zavesti [**AH z izmerjenim padcem krvnega tlaka ali s kolapsom**]); drugi simptomi hipotenzije kot so omotica, občutek omedlevice, nemoč [**AH s hipotenzivnimi simptomi**]), (ii) oteženo dihanje ali (iii) gastrointestinalni simptomi. Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko. Na Kliniki



Golnik smo opravili naslednje preiskave: (i) qPCR za prisotnost različice p.D816V (c.2447A>T) v genu *KIT* v krvi z mejo detekcije 0,01 % različice p.D816V v izolirani DNA ( $n = 63$ ), (ii) BT ( $n = 70$ ) ter (iii) celotni IgE ( $n = 70$ ).

Bolnike s potrjeno različico *KIT* smo napotili tudi na obravnavo na Klinični oddelek za hematologijo UKC Ljubljana.

## REZULTATI

Različico *KIT* smo določili pri 90 % ( $n = 63$ ) od vključenih bolnikov z UH ( $n = 70$ ) ter jo potrdili pri 19 % ( $n = 12$ ) bolnikov. Bolniki z različico *KIT* so imeli statistično značilno pogostejšo AH sproženo s hladnim zrakom kot tisti brez nje (25 % [3/12] vs. 4 % [2/51],  $P = 0,044$ ), niso pa se značilno razlikovali v pogostnosti drugih fenotipov AH (**Tabela 1**). **Tabela 2** prikazuje klinične in laboratorijske značilnosti bolnikov z različico *KIT*.

BT  $\geq 8$  ng/ml smo ugotovili pri 16 % ( $n = 11$ ) bolnikov z UH, BT  $\geq 11,4$  ng/ml pa pri 13% ( $n = 9$ ) bolnikov z UH. BT  $\geq 8$  ng/ml je imelo 33% ( $n = 4$ ) bolnikov z različico *KIT*, BT  $\geq 11,4$  ng/ml pa 25 % ( $n = 3$ ) bolnikov z različico *KIT* (**Tabela 2**). Bolniki z/brez različice *KIT* se niso statistično značilno razlikovali v nivoju BT (**Graf 1**). Biopsija KM je bila zaenkrat opravljena pri 6 bolnikih z različico *KIT* v krvi. Rezultati histopatološkega pregleda KM so povzeti v **Tabeli 3**. Le eden izmed bolnikov (bolnik št. 6: **Tabeli 2 in 3**) je imel opravljeno biopsijo KM ter potrjeno SM pred prvo obravnavo v naši ambulanti zaradi anafilaktičnega šoka po piku ose.

## ZAKLJUČEK

Rezultati dosedanje analize kažejo na pomen določanja različice *KIT* v krvi pri bolnikih z UH ne glede na rezultate BT ter ne glede na težo klinične slike. Kar 19 % bolnikov z UH je imelo različico *KIT* v krvi in razpon BT pri njih je bil od 1.74 do 27.8 ng/ml. Naša raziskava ni pokazala prepričljivo večje pogostnosti težkih sistemskih reakcij na hlad pri bolnikih z različico *KIT* v krvi. Pri večini bolnikov z različico *KIT* v krvi z naknadno preiskavo KM nismo potrdili prisotnosti SM. Opravili bomo še analizo H<sub>a</sub>T in iskali morebitno povezavo le-te s povečanim tveganjem za AH. Potrebne so tudi nadaljnje raziskave za določitev kriterijev za napotitev bolnikov z UH in različico *KIT* v krvi na hematološko obravnavo z biopsijo KM.

*Tabela 1. Primerjava bolnikov z/brez različice KIT glede na pogostnost 5 različnih fenotipov AH.*

	Skupno $n = 63$	Potrjena <i>KIT</i> $n = 12$	Nepotrjena <i>KIT</i> $n = 51$	P-vrednost
AH*	26 (41%)	6 (50%)	20 (39%)	.530
AH s hipotenzivnimi simptomi*	18 (29%)	4 (33%)	14 (28%)	.729
AH z izmerjenim padcem krvnega tlaka ali s kolapsom*	7 (11%)	1 (8%)	6 (12%)	1.000
AH, kopanje v hladni vodi	20 (32%)	3 (25%)	17 (33%)	.737
AH, zrak	5 (8%)	3 (25%)	2 (4%)	<b>.044</b>

\* Katerikoli sprožilec. *Kratice:* AH, anafilaksija na hlad.

*Tabela 2. Klinične in laboratorijske značilnosti bolnikov z različico KIT ( $n = 12$ ).*

Bolnik št.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
BT (ng/ml)	3.66	23.0	2.92	5.3	8.53	27.8	5.57	4.63	1.74	4.41	17.1	5.02
Celotni IgE (IE/ml)	183	113	44	23	52	24	77	10	109	5	86	219
Spol	Ž	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž	Ž	Ž	Ž	M
Starost (leta)	43	65	26	45	35	47	72	54	31	29	62	43
Trajanje UH (meseci)	70	228	60	72	60	9	25	240	228	156	540	41
Pričetek UH v otroštvu	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
Hladen zrak	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1
Kopanje v hladni vodi	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0
Hladna hrana/pijača	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Simptomi v ustni votlini/žrelu/grlu	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Družinska anamneza UH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
AH*	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1

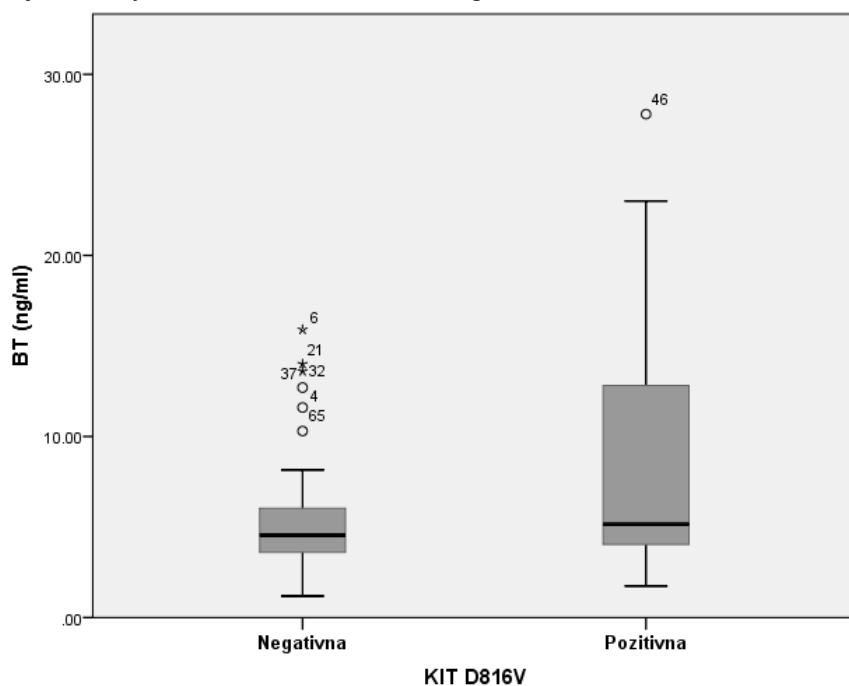
AH s hipotenzivnimi simptomi*	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
AH z izmerjenim padcem krvnega tlaka ali s kolapsom*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
AH, kopanje v hladni vodi	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
AH, zrak	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1

\* Katerikoli sprožilec. *Kratice:* AH, anafilaksija na hlad; UH, urtikarija na hlad; BT, bazalni nivo triptaze v serumu; Ž, ženski spol; 1, da; 0, ne.

**Tabela 3.** Histopatološki izvidi po biopsiji KM pri 6 bolnikih z različico KIT.

Bolnik št.	Histopatološki izvid
1.	Ni kriterijev za SM.
2.	Suboptimalen vzorec s posameznimi mastociti, ki jih dokončno ni možno opredeliti, ker je vzorec za dekalcinat nereprezentativen.
4.	Ni kriterijev za SM.
6.	2 minor kriterija za SM: več kot 25% mastocitov v KM je nezrelih ali atipičnih, izražajo aberantni imunofenotip – pozitivni so na CD25 in CD2.
7.	Ni kriterijev za SM.
8.	KM z živahnejšo B limfocitozo ob ustvarjanju enega limfoidnega agregata, količina in distribucija sugerirata možnost klonalnega origa.

**Graf 1.** Primerjava bolnikov z/brez različice KIT glede na BT.



## LITERATURA

1. Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy*. 2014;69(10):1267-74.
2. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedoszytko M, et al. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1125-33 e1.
3. Bonadonna P, Scaffidi L. Hymenoptera Anaphylaxis as a Clonal Mast Cell Disorder. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):455-68.
4. Kristensen T, Vestergaard H, Moller MB. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. *J Mol Diagn*. 2011;13(2):180-8.

5. Greiner G, Gurbisz M, Ratzinger F, Witzeneder N, Simonitsch-Klupp I, Mitterbauer-Hohendanner G, et al. Digital PCR: A Sensitive and Precise Method for KIT D816V Quantification in Mastocytosis. *Clin Chem*. 2018;64(3):547-55.
6. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Moller MB, Broesby-Olsen S, Mastocytosis Centre OUH. Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol*. 2014;89(5):493-8.
7. Bizjak M, Kosnik M, Dinevski D, Thomsen SF, Fomina D, Borzova E, et al. Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: Results from the COLD-CE study. *Allergy*. 2021.
8. Bizjak M, Maurer M, Kosnik M, Terhorst-Molawi D, Zver S, Burmeister T, et al. Severe cold urticaria can point to an underlying clonal mast cell disorder. *Allergy*. 2021;76(8):2609-13.
9. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):349-55.
10. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001;25(7):603-25.
11. Schwartz LB. Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytosis and associated hematologic disorders. *Leuk Res*. 2001;25(7):553-62.
12. Selb J, Rijavec M, Erzen R, Zidarn M, Kopac P, Skerget M, et al. Routine KIT p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(2):621-6 e7.
13. Bilo MB, Martini M, Tontini C, Mohamed OE, Krishna MT. Idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(7):942-52.
14. Lyons JJ. Hereditary Alpha Tryptasemia: Genotyping and Associated Clinical Features. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):483-95.
15. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420-7.
16. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Selb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased alpha-tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):622-32.

# KOŽNA MASTOCITOZA

*Olga Točkova, Dermatovenerološka klinika, UKC Ljubljana*

Mastocitoze so skupina bolezni, za katere je značilno pretirano kopičenje mastocitov v enem ali več različnih tkivih. Bolezen je klinično heterogena in jo po razdelitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), delimo na kožno mastocitozo, kjer je prizadeta le koža; in sistemska mastocitozo, kjer je prizadet najmanj en notranji organ, s prizadetostjo kože ali brez (1).

Kožna mastocitoza se lahko pojavlja v obliki makulopapulozne kožne mastocitoze (predhodno urtikaria pigmentosa), difuzne prizadetosti kože (predhodno difuzna kožna mastocitoza) ali kožnega mastocitoma. Telangiectasia macularis eruptiva persistans, s pojavu teleangiektazij ob urtikariji pigmentozi, sedaj spada v makulopapulozno obliko bolezni.

Po novejši razdelitvi v sistemska mastocitozo (SM) sodijo indolentna sistemska mastocitoza, tleča SM, sistemska mastocitoza s pridruženo ne-mastocitno hematološko klonalno boleznijo, (vključno z mastocitozo v kostnem mozgu), agresivna SM, mastocitna levkemija, mastocitni sarkom ter mastocitom v drugem organu (1).

Za postavitev diagnoze kutane mastocitoze so izdelani natančni diagnostični kriteriji. Pri bolniku je diagnoza le-te možna le v primeru prisotnosti kožnih lezij s tipično klinično sliko urtikarije pigmentoze/ makulopapularne kutane mastocitoze, difuzne kutane mastocitoze ali solitarnega mastocitoma. Hkrati mora biti diagnoza v določenih primerih histopatološko potrjena v reprezentativnem odvzemku kože, ob odsotnosti kriterijev za sistemska mastocitozo (1).

## EPIDEMIOLOGIJA

Proliferacija in kopičenje mastocitov v različnih organih je redka motnja, s prevalenco 1 na 10.000 ljudi (2). V otroški dobi bolj pogosto zbolijo moški, pojavnost bolezni pri odraslih pa je večja pri ženskah (3). Večinoma zbolijo otroci do tretjega leta starosti, večje število bolnikov pričakujemo tudi v starostni skupini po 15.letu starosti (3,4).

Najpogostejša oblika mastocitoze pri otrocih je kožna mastocitoza (KM), ki predstavlja približno 90 odstotkov primerov mastocitoze pri bolnikih, mlajših od 18 let. S kožno obliko bolezni zbolijo manj kot 5 odstotkov vseh odraslih bolnikov (5). Večina prizadetih otrok razvije kožno simptomatiko že v prvem letu življenja, ali pa so lezije prisotne že ob rojstvu. Izboljšanje ali popolno regresijo bolezni pričakujemo do/v puberteti (3,4).

## ETIOLOGIJA

Patogeneza vseh oblik mastocitoz je posledica tako kroničnega kot sporadičnega sproščanja mediatorjev iz mastocitov, ki se prekomerno kopičijo v enem ali več tkivih. Za mastocite so značilna metakromatska zrna, v katerih so shranjene različne biološko aktivne snovi, kot so histamin, triptaza, heparin, citokini, prostaglandini, proteaze, faktor aktivacije trombocitov, levkotrieni. Pod vplivom različnih notranjih in zunanjih dejavnikov pride do njihove aktivacije, in nastanejo simptomi in znaki, kot so zardevanje, srbečica, glavobol, omotičnost, hipotenzija, sinkopa, tahikardija, slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu. Prekomerno in nekontrolirano sproščanje različnih mediatorjev iz mastocitov lahko med drugimi privede tudi do hude sistemske alergijske reakcije, anafilaksije. Mastociti so ključne efektorske celice takojšnje IgE posredovane alergijske reakcije, zato je med drugim pri pacientih z mastocitozo večja možnost za pojav anafilaksije. Molekularna patogeneza mastocitoze še ni popolnoma znana. V kostnem mozgu nastanejo matične celice CD34+, ki potujejo do tarčnih tkiv. Tu se diferencirajo v mastocite, in se zadržujejo v bližini krvnih žil ali živcev. Na diferenciacijo vplivajo rastni faktorji, ki se vežejo za tirozin kinazni receptor KIT, ki ga poznamo tudi pod imenom CD117. Ligand receptorja c-KIT je citokin dejavnik matičnih celic (SCF) (6). Vežava SCF na c-KIT sproži intracelularno signalizacijo preko različnih signalnih poti, ki so vpletene v regulacijo številnih celičnih procesov, kot so razmnoževanje, preživetje, apoptoza, adhezija in angiogeneza.

Normalno delujoči c-KIT je torej vpleten v številne pomembne celične procese, kot so oogeneza, spermatogeneza, vpleten je v normalno delovanje peristaltike, delovanje kardiovaskularnega sistema, vzdržuje tudi integriteto pljučnega tkiva. Pomemben je tudi za normalni razvoj melanocitov, zato njegovo normalno delovanje, med drugim, omogoča pravilno pigmentacijo (7,8).

Nastanek mastocitoze najprej povežemo z različicami v genu c-KIT. Dokazane so namreč KIT-mutacije, ki privedejo do kontinuirane aktivnosti znotraj celične signalne poti in nekontrolirane rasti mastocitov (9). Pri več kot 90% odraslih bolnikov s sistemsko mastocitozo gre za različico mutacije D816V, ki je vidna tudi pri posameznikih s kožno obliko bolezni (10). Pri otrocih je pogostost te različice manjša. Pri vsaj 20 odstotkih pediatričnih bolnikov jo najdemo v kožnih lezijah, pri približno 40% bolnikov pa najdemo druge različice (izven eksona 17)(11). KIT mutacije so v večini primerov somatske mutacije (12).

Zdi se, da pri veliki večini bolnikov mastocitoza ni dedna bolezen, čeprav je lahko prisotna ob rojstvu in prav tako se ne prenaša na potomce, razen v redkih družinskih primerih (13).

Glede na novejša razumevanja patogenetske poti bolezni, so v mehanizmu nastanka bolezni lahko vključene in različne druge molekularne in celične abnormalnosti, kot tudi abnormalnosti v delovanju posameznih signalnih poti (RAS), čeprav so za njihovo dokončno opredelitev vloge potrebne nadaljnje raziskave (14,15).

## KLINIČNA SLIKA

Za kožno mastocitozo je značilno kopičenje mastocitov le v koži. Klinično se kaže v različnih oblikah. Najpogostejša je **makulopapulozna mastocitoza (urtikarija pigmentoza)**, ki predstavlja 70 do 90 odstotkov vseh pediatričnih primerov KM (16). Za bolezen je značilen pojav posameznih ali številnih, polimorfnih, rumeno rjavkastih do rdeče rjavih makulopapuloznih eflorescenc. Redko vidimo noduse ali plake, ki lahko varirajo v velikosti od nekaj milimetrov do več centimetrov. Vzbrsti se najpogosteje pojavljajo na okončinah in trupu, medtem kot so obraz, dlani in stopala praviloma brez sprememb. Spontano ali po mehanskem draženju (drgnjenju) postanejo kožne spremembe rdeče, otečene in srbeče oziroma na njihovem mestu nastane urtika, kar opišemo kot pozitiven Darierjev znak. Nastajajo lahko tudi mehurji, še posebej pri dojenčkih. Večina otrok je brez drugih kliničnih simptomov, ki so posledica delovanja mastocitnih mediatorjev, lahko se pojavi zardevanje in srbež, redko so prisotni drugi simptomi.

Poleg polimorfne oblike makulopapulozne mastocitoze, se ta lahko pokaže tudi v monomorfni klinični različici. Slednja je pogostejša pri odraslih, majhno število otrok ima lahko manjše, približno do 3 mm velike, monomorfne lezije. Otroci z monomorfni lezijami imajo večje tveganje za nastanek SM, zlasti če se lezije razvijejo pozneje v otroštvu ali se povečajo po puberteti.

Makulopapulozna mastocitoza (urtikarija pigmentoza) je najpogostejša kožna simptomatika mastocitoze tudi pri odraslih. V odrasli dobi je značilen pojav več difuzno razporejenih monomorfnih rdečkasto rjavih makul ali papul. V odrasli dobi je poleg tipičnih kožnih sprememb pogostejši pojav srbeža, urtikarije, angioedema, rdečice, slabosti, bruhanja ali drugih težjih simptomov, ki nastajajo kot posledica delovanja mastocitnih mediatorjev.

Pogostejši je pojav simptomov in znakov, ki nastajajo kot posledica ekstrakutane infiltracije mastocitov in sodijo v sklop SM. Pri večini odraslih bolnikov se kožna simptomatika izkaže za manifestacijo sistemske bolezni, saj ima približno 80% odraslih pacientov s SM prizadeto kožo, najbolj pogosto v obliki monomorfne makulopapulozne mastocitoze (17).

**Mastocitoza v koži** (MVK) je izraz, ki pri odraslih bolnikih opisuje prisotnost kožnih sprememb, pri katerih še ni bila opravljena dodatna diagnostika glede opredelitve druge sistemske prizadetosti. Diagnozo MVK lahko postavimo v primeru, da ima bolnik kožno simptomatiko značilno za mastocitozo in potrjeno KIT mutacijo ali povečeno število mastocitov v kožnih lezijah (18).

Med makulopapulozno obliko spada in posebna klinična različica **teleangiectasia macularis eruptiva perstans**, ki se pojavlja praviloma pri odraslih in se kaže s številnimi rjavo rdečkastimi makulami ali zlivajočimi se plaki, znotraj katerih so vidne teleangiektazije. Bolezen ima kroničen potek in izredno redko preide v sistemsko obliko.

Za **solitarni mastocitom**, ki prizadene 10 do 15 odstotkov otrok s kožno mastocitozo, je značilen en sam ali manjše število (do tri) rdečkasto rjavih nodusov ali plakov, ki so prisotni že od rojstva ali se pojavljajo v prvih mesecih življenja (18). Lahko rastejo ali spremenijo obliko, spontano involucijo pričakujemo pred puberteto. Prisotne so lahko bule s tipično lokalizacijo na okončinah, aksilarno ali v dimljah oziroma v območjih frikcije ali na mestih drgnjenja in praskanja. Pruritus kot tudi drugi sistemski znaki so redki, otroci z mastocitomom nimajo povečanega rizika za razvoj sistemske mastocitoze (SM).

Pri 1-3% bolnikov se kožna mastocitoza lahko kaže v obliki **difuzne prizadetosti kože**. Difuzna prizadetost kot tudi solitarni mastocitom sta obliki KM, ki sta skoraj vedno prisotni le v otroški dobi. Pri difuzni prizadetosti je koža celega telesa infiltrirana, je zadebeljena in edematozna, rumeno rdeče barve s poudarjenimi kožnimi gubami. Lahko so spremembe prisotne že ob rojstvu ali nastajne v prvem letu življenja. Pri dojenčkih se lahko izrazi v obsežni mehurjasti obliki oziroma

kot **bulozna mastocitoza**. Opisana je tudi druga klinična različica, za katero je značilna rumeno-oranžna infiltracija kože z minimalnimi majhnimi mehurčki. Obstajajo tudi poročila o primerih s kombinirano klinično sliko (19). Nekateri bolniki imajo izrazit dermatografizem, lahko je prisoten neznošen srbež. Spontano ali pod vplivom znanih sprožilnih dejavnikov se lahko pojavijo mehurji na koži, ali pa se pojavijo sistemski znaki (v povezavi z mastocitnimi mediatorji). Otroci z difuzno prizadetostjo kože so lahko nagnjeni k pojavu hujših sistemskih simptomov kot so anafilaksija, gastrointestinalna krvavitev ali koagulopatija. Difuzna oblika kožne mastocitoze lahko napreduje tudi v druge oblike SM, najbolj pogosto v redko opisano histopatološko varianto dobro diferencirane SM. Ta kaže ekspresijo CD30 in različice v genu c-KIT, ki ne sodijo v tipično D816V mutacijo (20).

**SM** je v otroški dobi redka bolezen, pojavlja se pri manj kot 10% pediatričnih bolnikov. Kožna simptomatika je skoraj vedno prisotna. Večinoma so na koži makulopapulozne spremembe, ki so majhne in enotne. Obsežnost kožnih sprememb ni v korelaciji z razvojem sistemske bolezni, je pa pojav SM pri obliki difuzne prizadetosti kože bolj pogosta. Pri SM je infiltracija mastocitov lahko prisotna v kateremkoli drugem organu, vendar je pogostejša v kostnem mozgu, v vranici, bezgavkah, jetrih in sluznici prebavnega trakta (21). Pri otrocih je najpogostejša je indolentna sistemska mastocitoza, bolj redke so napredovale in agresivne oblike bolezni.

Pri odraslih bolnikih je ob kutani simptomatiki večja verjetnost za pojav sistemske mastocitoze, saj je izolirana kožna oblika prisotna le pri 5% odraslih bolnikov. Medtem ko je v otroški dobi SM skoraj vedno spremljana s kožno simptomatiko, je prisotnost kožnih sprememb v skupini odraslih bolnikov večinoma prisotna pri indolentni SM. Takrat jo v obliki urtikarije pigmentoze vidimo pri več kot 60% bolnikov. Kožna simptomatika spremlja okoli 40% bolnikov z agresivno sistemsko mastocitozo, pri mastocitni levkemiji ali izolirani mastocitozi kostnega mozga pa je ta praviloma odsotna (22).

**Progonoza** kožne mastocitoze je zelo dobra, zlasti pri otrocih pride pogosto do spontane regresije. V kolikor vzbrsti vztrajajo po puberteti, je verjetnost prehoda v SM večja.

## DIAGNOSTIKA

Diagnozo kožne mastocitoze večinoma postavimo klinično, zato sta zelo pomembna natančna anamneza in klinični pregled, pri katerih upoštevamo zgoraj naštetata merila.

Med kliničnim pregledom je potrebno poleg natančne opredelitve kožnih lezij ugotoviti eventualno prisotnost kliničnih znakov, ki bi nakazovali možnost mastocitne infiltracije drugih organskih sistemov, med drugimi prisotnost limfadenopatije ali hepatosplenomegalije.

V posameznih klinično nejasnih primerih je za potrditev diagnoze kožne mastocitoze potrebna dodatna histopatološka preiskava kožnih sprememb. Histopatološki pregled kože pri urtikariji pigmentozi tipično pokaže perivaskularne agregate mastocitov, ki izpolnjujejo papilarni in retikularni dermis, v bazalni plasti pa je povečana količina melanina (5). Za odkrivanje in kvantifikacijo mastocitov je potrebno barvanje z Giemso ali toluidinskim modrilom. V pomoč je tudi imunohistokemijsko barvanje na triptazo, CD117, CD2 in CD 25. Včasih so za potrditev diagnoze potrebne večkratne biopsije za histopatološko in imunohistokemično analizo.

Pri obravnavi bolnika je potrebno opraviti dodatne laboratorijske preiskave hemograma z diferencialno krvno sliko ter pregledati funkcijo jetrinih encimov. Vsem bolnikom je potrebno določiti nivo triptaze v serumu, ki je običajno pri kožnih oblikah v mejah normale (manj kot 20ng/ml). Pozorni moramo biti, da ima lahko tudi do 10%, večinoma odraslih bolnikov s SM (z/brez kožnih manifestacij) serumski nivo triptaze, ki je v mejah priporočenih referenčnih vrednosti (23).

Pri simptomatskih bolnikih z visokimi vrednostimi serumske triptaze pa moramo pomisliti na SM in opraviti dodatno diagnostiko. Glede na simptome moramo z dodatnimi preiskavami izključevati prizadetost drugih notranjih organov.

## DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Na kožno mastocitozo moramo pomisliti pri bolnikih z značilnimi kožnimi spremembami, še posebej pri pozitivnim Darierjevem znaku. Različne druge dermatoze so lahko navidezno podobne kožni mastocitozi. Bulozne oblike mastocitoz v zgodnjem otroštvu moramo predvsem ločiti od dednih buloznih epidermoliz, kasneje od buloznega impetiga ali drugih avtoimunih buloznih dermatoz - v prvi vrsti linearne IgA dermatoze. Hiperpigmentirane eflorescence v sklopu

makulopapulozne oblike mastocitoze so lahko navidezno podobne »cafe au lait« makulam, lentiginozni, melanocitnim neviom ali postinflammatory hiperpigmentacijam. Pri monomorfni urtikariji pigmentozni lahko kožne spremembe spominjajo na efelide. Solitarni mastocitom je lahko klinično podoben juvenilnemu ksantogranulomu, Spitz neviu, anularnem granulomu ali kongenitalni samoozdravitveni retikulohistiocitozi.

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje mastocitoze je individualno, glede na prizadetost organa in simptome.

Glede na anamnezo in izvide preiskav bolniku svetujemo, da se izogiba sprožilnim dejavnikom aktivacije mastocitov, v prvi vrsti drgnjenju kože, nenadnim spremembam temperature, čustvenem stresu, vbodom žuželk in kač, uživanju alkohola, začinjeni hrani ter drugim morebitnim sprožilcem, ki so jih sami odkrili. Bakterijske, virusne ali parazitarne okužbe so opisane kot možni sprožilni dejavniki.

Dosedanje raziskave niso potrdile povečane aktivacije mastocitov pri večini bolnikov, ki so bili okuženi s Covid-19 (24).

Je pa potrebno poznati tveganje in se izogibati zdravilom, ki lahko povzročijo aktivacijo mastocitov: npr. acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila, kodein, morfin, rentgenska kontrastna sredstva, nekateri mišični relaksansi, splošni anestetiki in analgetiki.

Pri blagih kožnih oblikah mastocitoze zadostuje topikalno zdravljenje z glukokortikoidi (GK). V otroški dobi večinoma uporabljamo nizko potentne lokalne GK, medtem ko močnejše lokalne GK prihranimo za hujše oblike bolezni ali jih prilagodimo klinični sliki svetujemo pri odraslih pacientih. Sistemske antihistaminike zmanjšajo srbečico in zardevanje, koristni pa so pri posameznih bolnikih, predvsem tistih s pridruženimi urtikarijo, dermografizmom, alergijskim rinitisom ali drugimi atopijskimi boleznimi. Starejše otroke in odrasle bolnike z težje potekajočo obliko bolezni, ki ne odražirajo na intenzivno lokalno terapijo lahko zdravimo s fototerapijo, ki mora biti vedno individualno prilagojena vsakemu bolniku, klinični sliki bolezni in predvsem starosti otroka. Ob odsotnosti sistemskih znakov in pričakovani regresiji solitarni mastocitom zdravimo simptomatsko, v posameznih primerih se lahko odločimo za kirurško odstranitev.

Bolnike s sumom ali potrjeno diagnozo sistemske mastocitoze obravnavamo multidisciplinarno.

## NAŠE IZKUŠNJE

V obdobju od januarja 2016 do aprila 2022 smo na Dermatovenerološki kliniki UKC Ljubljana obravnavali 70 bolnikov z diagnozo mastocitozo, 62 otrok in 8 odraslih bolnikov.

V otroški populaciji bolnikov smo pri 32 bolnikih (51,6%) potrdili klinično diagnozo makulopapulozne kožne mastocitoze (urtikarije papuloze). Polimorfne, rumeno rjavkaste do rdeče rjave makulopapulozne eflorescence so se pojavljale od prvih tednov po rojstvu do večinoma tretjega leta starosti, kar je tudi v literaturi opisano starostno obdobje za pojav tovrstnih kožnih sprememb. Od rojstva oziroma prvih mesecih življenja je bila pri 28 otrocih (46,77%) vidna klinična simptomatika solitarnega mastocitoma. Vsi bolniki v otroški dobi so imeli normalne izvide opravljenih preiskav, vrednosti triptaze so bile prav tako v mejah referenčnih vrednosti. Le posamezni so imeli simptomatiko v smislu srbečice in zardevanja, težji simptomi so bili odsotni. Pri dveh bolnikih smo zaradi pogostejšega zardevanja, pogostejših bolečin v trebuhu in širjenja kožne simptomatike opravili genetsko preiskavo c-KIT, ki je bila negativna.

Genetska preiskava je bila negativna pri edinem otroku, pri katerem smo v opisanem časovnem obdobju diagnosticirali difuzno prizadetost kože. Pri tem bolniku so se tudi izražali mehurji v obsežni obliki, opažali smo bulozno obliko mastocitoze.

Pri treh otrocih je bila diagnosticirana akutna urtikarija, pri štirih ekstrinzična oblika atopijskega dermatitisa. Pri štirih otrocih je bila dokazana preobčutljivost na različne nutritivne in inhalatorne alergene. En otrok je imel znake dermografizma, pri enem je bil diagnosticiran kontaktni alergijski dermatitis. Pri naših bolnikih v otroški populaciji smo ugotavljali prisotnost atopije v 20,98% primerov - kar je skladno s podatki iz literature, ki pojav atopije pri bolnikih z mastocitozo ocenjujejo na 20-30 % (25). Drugih pridruženih bolezni nismo ugotavljali.

Pri vseh otroških bolnikih smo ugotavljali izboljšanje kliničnega stanja, niti pri enem otroku ni bila diagnosticirana sistemska mastocitoza. Ena bolnica je zaradi pojava novih kožnih sprememb pri starosti 9 let in pogostejšega pojava simptomov značilnih za delovanje mediatorjev mastocitov v obravnavi glede možnosti SM.

Pri treh od osmih odraslih pacientov smo ugotavljali klinično simptomatiko značilno za urtikarijo pigmentozo, ki je bila histopatološko potrjena. c-KIT preiskava je bila pozitivna pri vseh bolnikih in vsi so imeli potrjeno diagnozo indolentne SM. Pri eni bolnici je bila ugotovljena kostna simptomatika, pri eni je bil diagnosticiran bazalnocelični karcinom, drugih pridruženih bolezni nismo ugotavljali.

Pri eni bolnici smo tudi histopatološko potrdili diagnozo posebne klinične različice- teleangiectasia macularis eruptiva persistans (vrednosti triptaze so bile v mejah normale).

Pri štirih bolnikih je šlo za klinično in histopatološko potrjeno makulopapulozno kutano mastocitozo. Med njimi smo pri eni pacientki ugotavljali pozitivno c-KIT preiskavo, vrednost triptaze je bila v mejah normale, bolnica ni izpolnjevala kriterijev za SM.

Pri vseh bolnikih nadaljujemo klinično oziroma laboratorijsko spremljanje, vsi odrasli bolniki so tudi vključeni v multidisciplinarno obravnavo. Pri otrocih tovrstno spremljanje prilagajamo poteku klinične slike bolezni in pridruženi drugi simptomatiki.

## ZAKLJUČEK

Mastocitosa je redka, heterogena skupina bolezni, ki prizadene dojenčke, majhne otroke, mladostnike in odrasle. Za bolezen je značilno pretirano kopičenje mastocitov v enem ali več različnih tkivih. Kožna mastocitosa, ki se kaže s pestro klinično simptomatiko lahko predstavlja poseben diagnostični izziv. Je dokaj pogosto prva manifestacija sistemske oblike bolezni, zato je njeno pravilno in čim prejšnje prepoznavanje zelo pomembno. Pri težkih oblikah bolezni multidisciplinarna obravnava in sodelovanje različnih strok pomembno prispeva k dobremu vodenju pacienta.

## LITERATURA

1. Horny HP, Akin C, Arber DA, et al. Mastocytosis. In: WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (Eds), IARC Press, Lyon 2017. p.62.
2. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34:283.
3. Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol* 2015; 172:642.
4. Klaiber N, Kumar S, Irani AM. Mastocytosis in Children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17:80.
5. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res* 2001; 25:519.
6. Longley BJ Jr, Morganroth GS, Tyrrell L, et al. Altered metabolism of mast-cell growth factor (c-kit ligand) in cutaneous mastocytosis. *N Engl J Med* 1993; 328:1302.
7. Liang J, Wu YL, Chen BJ, Zhang W, Tanaka Y, Sugiyama H. The C-kit receptor-mediated signal transduction and tumor-related diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(5):435-43.
8. Lennartsson J, Rönstrand L. Stem cell factor receptor/c-Kit: from basic science to clinical implications. *Physiol Rev*. 2012;92(4):1619-49.
9. Akin C. Molecular diagnosis of mast cell disorders: a paper from the 2005 William Beaumont Hospital Symposium on Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2006; 8:412.
10. Berezowska S, Flaig MJ, Ruëff F, et al. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol* 2014; 27:19.
11. Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol* 2010; 130:804.
12. Reilly JT. Class III receptor tyrosine kinases: role in leukaemogenesis. *Br J Haematol* 2002; 116:744.
13. Zanotti R, Simioni L, Garcia-Montero AC, et al. Somatic D816V KIT mutation in a case of adult-onset familial mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:605.
14. Chan EC, Bai Y, Bandara G, et al. KIT GNNK splice variants: expression in systemic mastocytosis and influence on the activating potential of the D816V mutation in mast cells. *Exp Hematol* 2013; 41:870.
15. Wilson TM, Maric I, Shukla J, et al. IL-5 receptor  $\alpha$  levels in patients with marked eosinophilia or mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:1086.
16. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12:259.
17. Caplan RM. The natural course of urticaria pigmentosa. Analysis and follow-up of 112 cases. *Arch Dermatol* 1963; 87:146.



18. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:35.
19. Heide R, Zuidema E, Beishuizen A, et al. Clinical aspects of diffuse cutaneous mastocytosis in children: two variants. *Dermatology* 2009; 219:309.
20. Koga H, Kokubo T, Akaishi M, et al. Neonatal onset diffuse cutaneous mastocytosis: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2011; 28:542.
21. Castells M, Austen KF. Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127:147.
22. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009; 113:5727.
23. Escribano L, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:514
24. Gianneti MP, Weller E, et al. COVID-19 infection in patients with mast cell disorders including mastocytosis does not impact mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2083
25. Gonzales de Olano et al. Prevalence of allergy and anaphylaxis symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spain network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy* 2007;37:1547.

## ANAFILAKSIJA PRI OTROCIH V UKC MARIBOR

Vojko Berce, Klinika za pediatrijo, UKC Maribor

Anafilaksija je akutna, življenje ogrožajoča in generalizirana (sistemska) alergijska reakcija, ki prizadene dva ali več organskih sistemov hkrati in je posledica degranulacije mastocitov ter bazofilcev oz posledično. izločanja histamina in drugih mediatorjev iz mastocitov in bazofilcev (1). Anafilaksija je v večini primerov posledica predhodne senzibilizacije in tvorbe imunoglobulinov razreda E (IgE) na antigene v prehrani, strupu kožekrilcev in zdravilih. Ocenjena letna incidenca anafilaksije se med državami in regijami močno razlikuje, a povsod v razvitem svetu narašča in je najvišja ravno pri otrocih in mladostnikih, kjer znaša okrog 70 na 100000 otrok, starih 0-19 let (2, 3). Tveganje za anafilaksijo in njen težji potek je večje pri otrocih z astmo, drugi dejavniki tveganja (bolezni mastocitov, kardiovaskularne bolezni, jemanje antihipertenzivov in antiaritmikov) pa pri otrocih nimajo takšnega pomena kot pri odraslih (4-6).

Po podatkih Evropskega registra za anafilaksijo so prehranski alergeni najpogostejši vzrok za anafilaksijo pri otrocih (0-18 let) in sicer v 66%, sledi strup kožekrilcev (v 19%), zdravila (antibiotiki, nesteroidni antirevmatiki, mišični relaksanti) pa se kot pomemben vzrok pojavijo šele pri adolescentih, ko prične poraščati tudi pogostnost anafilaksije po piku kožekrilcev, zmanjšuje pa se pogostnost anafilaksije na hrano. Med prehranskimi alergeni pri majhnih (< 2 leti) otrocih prevladujeta kravje mleko in kurje jajce, pri predšolskih otrocih drevesni oreški, arašidi pa so pogost sprožilec pri otrocih vseh starosti (7). Vzroki za anafilaksijo pri otrocih se med regijami močno razlikujejo in odražajo različne prehranske navade ter pogostnost mediakmentoznega (predvsem antibiotičnega) zdravljenja. Tako je ponekod v nerazvitem svetu že po šestem letu starosti alergija na zdravila na drugem mestu po pogostnosti in vzrok za anafilaksijo v več kot četrtini primerov. Idiopatska anafilaksija in anafilaksija izzvana z naporom sta pri otrocih relativno redki (8).

Anafilaksija se praviloma prej pojavi po piku insekta ali injekciji zdravila (v nekaj minutah) kot pa po zaužitju alergena v obliki zdravila ali hrane, ko lahko do pojava simptomov mine tudi do dve uri. Anafilaksija se pri otrocih skoraj vedno (> 90%) kaže s kožno simptomatiko (koprivnica, angioedem, difuzna rdečica), pogosto (> 80%) so prisotni še simptomi s strani dihal (občutek cmoka v grlu/žrelu, težko dihanje, hripavost, kašelj, stridor, piskanje), predvsem pri alergiji na hrano pa tudi simptomatika s strani prebavil (bruhanje, driska, kolike), ki jo navaja okrog 50% otrok z anafilaksijo. Pri težji anafilaksiji so prisotni tudi simptomi in znaki prizadetosti obtočil (hipotenzija, motnje zavesti, kolaps, inkontinenca), ki so tudi pogostejši pri težkih reakcijah na zdravila v primerjavi z alergijo na hrano (7-9).

Stopnjo anafilaksije na strup kožekrilcev največkrat ocenjujemo po Muellerju, kar je prikazano v tabeli 1 (10). Za ocenjevanje anafilaksije na hrano pogosto uporabljamo tudi lestvico po Ringu in Messmerju (11).

Tabela 1. Ocenjevanje stopnje alergijske reakcije oz. anafilaksije po Muellerju.

Stopnja	Simptomi in znaki alergijske reakcije
I	generalizirana kožna reakcija (rdečica, koprivnica), slabo počutje, strah
II	stopnja I in vsaj dvoje od: angioedem, tiščanje v prsih, slabost, bruhanje, driska, bolečina v trebuhu, omotica
III	stopnja II in vsaj dvoje od: dispneja, piskanje, stridor, hripavost, zmedenost, disartrija, izrazita oslabelost
IV	stopnja III in vsaj dvoje od: hipotenzija, kolaps, nezavest, cianoza, inkontinenca

Diagnoza anafilaksije je izključno klinična, povišana vrednost serumske triptaze (> 11.4 ng/ml) v prvih urah po alergijski reakciji pa ima relativno dobro pozitivno napovedno vrednost za anafilaksijo. Normalna vrednost serumske triptaze pa anafilaksije ne izključuje, kar velja predvsem za alergijo na hrano. Tudi sicer je mediana vrednost serumske triptaze pri otrocih (3.5 ng/ml) podobna kot pri odraslih (12).

V študiji smo nameravali prikazati najpogostejše sprožilce anafilaksije pri otrocih ter njihove epidemiološke in klinične značilnosti oz. razlike v le-teh pri anafilaksiji zaradi hrane in strupa kožekrilcev. Prav tako smo nameravali ugotoviti pogostnost uporabe adrenalina pri anafilaksiji v klinični praksi.

## PREISKOVANCI IN METODE

V retrospektivno raziskavo smo vključili vse otroke, stare od 0-18 let, ki so bili zadnjih petih letih (od 1.4.2017 do 31.3.2022) hospitalizirani na Kliniki za pediatrijo, UKC Maribor zaradi anafilaksije, ki smo jo diagnosticirali po kriterijih Evropske akademije za alergologijo in klinično imunologijo (EAACI)(13). Iz vpogleda v medicinsko dokumentacijo smo zabeležili epidemiološke podatke, predhodne alergijske reakcije in morebitno anafilaksijo v preteklosti, komorbidnosti (astma, atopijski dermatitis), sprožilec anafilaksije (alergen), stopnjo anafilaksije po Muellerju (10), znake in simptome s strani kože, sluznic, dihal (dispneja, stridor, piskanje, hripavost, kašelj), prebavil (bruhanje, driska, bolečine v trebuhu) in obtočil (hipotenzija, kolaps), vrednost serumske triptaze ob anafilaksiji in bazalno (kjer je podatek na voljo), uporabo adrenalina in alergološke teste oz. vrednost specifičnih IgE (kU/l) na verjetni sprožilec. Pri tem smo za strup kožekrilcev upoštevali specifične IgE na komponenti Api m1 (za čebelo) in Ves v5 (za oso oz. sršena), za arašide pa vrednost specifičnih IgE na komponento Ara h2.

S programom SPSS 26.0 (IBM Inc., Chicago, IL, ZDA) smo primerjali epidemiološke, klinične in laboratorijske značilnosti (vrednost serumske triptaze, vrednost specifičnih IgE) pri bolnikih alergijo na hrano in strup kožekrilcev. Pri tem smo za kvalitativne značilnosti uporabili test hi-kvadrat, za kvantitativne pa Mann-Whitneyev U test.

## REZULTATI

V študijo smo vključili 65 bolnikov z anafilaksijo. Sprožilci so po pogostnosti prikazani v tabeli 2.

Tabela 2. Sprožilci anafilaksije po pogostnosti.

Sprožilec (alergen)	Število bolnikov (N)	Delež (%)
<i>Strup kožekrilca</i>	28	43.1
osa	19	29.2
čebela	7	10.8
imunoterapija	2	3.1
<i>Hrana</i>	27	41.6
arašid	12	18.5
kravje mleko	5	7.7
kurje jajce	4	6.2
lešnik	2	3.1
indijski orešek	1	1.5
domači oreh	1	1.5
soja	1	1.5
leča	1	1.5
<i>Zdravila</i>	6	9.2
penicilin	2	3.1
amoksicilin	1	1.5
ibuprofen	1	1.5
metamizol	1	1.5
azitromicin	1	1.5
<i>Neznano</i>	4	6.2

Od štirih primerov z neznanim sprožilcem (oz. negativnimi alergološkimi testi) sta bila anamnestično dva povezana z naporom, pri enem pa je bila vrednost serumske triptaze povišana tako med anafilaksijo kot tudi bazalno (med 12 ng/ml in 14 ng/ml).

Primerjava med epidemiološkimi, kliničnimi in laboratorijskimi značilnostmi otrok z anafilaksijo na hrano in strup kožekrilcev (brez reakcij ob imunoterapiji) je prikazana v tabeli 3.

Tabela 3. Primerjava epidemioloških, kliničnih in laboratorijskih značilnosti otrok z anafilaksijo na strup kožekrilcev in hrano.

Značilnost [N (%)]	Prehranski alergen (n=27)	Strup kožekrilca (n=26)	p vrednost
Ženski spol	20 (74.1)	15 (57.7)	0.21
Družinska anamneza anafilaksije	7 (25.9)	3 (11.5)	0.14
Predhodna alergijska reakcija na isti alergen od tega anafilaksija	18 (66.6) 6 (22.2)	2 (7.7) 2 (7.7)	<0.01 0.14
Senzibilizacija na druge alergene	18 (66.6)	3 (11.5)	<0.01
Komorbidnosti (astma, atopijski dermatitis)	15 (55.5)	3 (11.5)	0.01
Koprivnica	22 (81.5)	23 (88.5)	0.48
Angioedem	18 (66.6)	20 (74.1)	0.41
Prizadetost obtočil	3 (11.1)	7 (26.9)	0.08
Prizadetost dihal	8 (29.6)	18 (69.2)	0.02
Prizadetost prebavil	19 (70.4)	7 (26.9)	<0.01
Stopnja alergijske reakcije <sup>1</sup>			
II	10 (37.0)	9 (34.6)	0.19
III	12 (44.4)	12 (46.2)	
IV	1 (3.7)	5 (19.2)	
Značilnost [mediana (IQR)]			
Starost (meseci)	27 (53)	116 (80)	<0.01
Serumska triptaza -ob anafilaksiji (ng/ml)	8.0 (7.1)	9.3 (8.3)	0.49
Serumska triptaza – bazalna vrednost <sup>2</sup>	3.7 (2.9)	6.0 (3.8)	0.12
Specifični IgE (kU/l)	10.2 (16.0)	6.8 (21.3)	0.48

<sup>1</sup>Stopnja alergijske reakcije oz anafilaksije je ocenjena po Muellerju (10); <sup>2</sup>Bazalna vrednost serumske triptaze je bila določena pri samo eni četrtini bolnikov (N=16); IQR – interkvartilni rang

Kožni testi so bili opravljeni samo pri bolnikih z alergijo na hrano (mediana premera urtike 7.5 mm), ne pa tudi pri bolnikih z anafilaksijo na strup kožekrilcev, zato primerjava ni mogoča. Od 65 bolnikov z anafilaksijo jih je adrenalina prejelo 53 (80.0%), od tega v prehospitalni urgentni službi 28 (od 47, ki so bili tam obravnavani) oz 59.5%.

## RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

V raziskavi oz. pregledu ugotavljamo, da je alergija na hrano najpogostejši vzrok za hospitalno obravnavo anafilaksije, skoraj enaka pa je pogostnost anafilaksije na strup kožekrilcev, kar nekoliko odstopa od podatkov v Evropskem registru za anafilaksijo, po katerem je alergija na hrano bistveno pogostejša (66%) v primerjavi z kožekrilci (19%)(7). Morebiten razlog za to neskladje je lahko v nekoliko lažjem ali celo nepoznanem poteku anafilaksije na hrano, zaradi katerega del otrok z anafilaksijo ni zdravljen hospitalno. V naši raziskavi med kožekrilci prevladuje osa, med prehranskimi alergeni pa arašidi, kar je oboje pričakovano. Morda nekoliko odstopa relativno majhen delež otrok z anafilaksijo na kravje mleko in jajca, ki naj bi bila najpogostejši vzrok pri otrocih, mlajših od dveh let, kar je tudi mediana starosti vseh naših otrok z anafilaksijo na hrano (7). Otroci z anafilaksijo na strup kožekrilcev pa so bili bistveno starejši (mediana 10 let). Nekoliko preseneča večja pogostnost anafilaksije pri ženskah, kar predvsem velja za anafilaksijo na hrano. Večja pogostnost anafilaksije pri ženskem spolu je bila doslej dokazana predvsem na živalskih modelih (14). Pogostnost predhodnih alergijskih reakcij oz. anafilaksije je večja pri prehranskih alergeni, kar je mogoče pojasniti z uspešno imunoterapijo, ki jo običajno izvajamo že po prvi epizodi anafilaksije na strup kožekrilcev. Tudi komorbidnosti (astma, atopijski dermatitis) in senzibilizacije na druge alergene so pogostejše pri alergiji na hrano, kjer je po podatkih iz literature kar četrtina otrok senzibilizirana na več kot 5 alergenov (15). Odsotnost komorbidnosti pri bolnikih z anafilaksijo na strup kožekrilcev v naši raziskavi je pričakovano v nasprotju s podatki pri odraslih in v skladu z redkimi primeri anafilaksije ob imunoterapiji. Za razliko od odraslih, so namreč sistemske bolezni mastocitov pri otrocih redke, astma pa je pomembnejši dejavnik tveganja za težji potek pri alergiji na hrano v primerjavi z alergijo na strup kožekrilcev (16-19).

Kožna simptomatika (koprivnica in/ali difuzna rdečina) je bila prisotna v več kot 80% naših primerov anafilaksije, in sicer tako pri alergiji na hrano kot tudi na strup kožekrilcev. Prizadetost dihal je bila znatno pogostejša po pikih kožekrilcev (v 69%) v primerjavi z anafilaksijo na hrano (v 29%), ravno obratno pa velja za prizadetost prebavil. Tudi te ugotovitve so skladne s podatki iz literature, s tem da je simptomatika s strani dihal pri obeh skupinah nekoliko manj pogosta, kot bi bilo pričakovano, kar je morda povezano z neupoštevanjem občutka »cmoka« v žrelu kot simptoma prizadetosti dihal v naši študiji (8, 9). Pogostnost prizadetosti obtočil pa je bila v naši študiji relativno nizka pri obeh skupinah, kar je lahko posledica dokaj striktnih kriterijev – za uvrstitev v to kategorijo smo namreč upoštevali samo dokazano hipotenzijo (razlika v sistoličnem tlaku izmerjenem med reakcijo in kasneje vsaj 30%) in kolaps, ne pa tudi slabega počutja, omotičnosti, vrtoglavice...(20). Ugotovljena mediana vrednost serumske triptaze med (ali takoj po) anafilaksiji, ki je v zgornjem območju še normalnih vrednosti potrjuje prejšnje ugotovitve, da ima normalna vrednost serumske triptaze pri anafilaksiji v otroškem obdobju relativno slabo negativno napovedno vrednost za izključevanje anafilaksije (12). Več bi lahko povedalo razmerje med bazalno vrednostjo serumske triptaze in vrednostjo ob sami reakciji, a smo žal bazalne vrednosti določili pri manj kot četrtini bolnikov. V skupinah z alergijo na zdravila in idiopatsko anafilaksijo smo imeli le po nekaj bolnikov, zato zanje nismo izvedli primerjalne statistične analize. Med štirimi bolniki, ki so izpolnjevali kriterije za anafilaksijo, sprožilca pa nismo ugotovili, sta imela dva povišane vrednosti serumske triptaze med reakcijo, eden izmed teh dveh pa tudi rahlo povišano bazalno vrednost serumske triptaze. Vse to potrjuje dosedanje ugotovitve o manjši vlogi bolezni mastocitov pri anafilaksiji pri otrocih (18).

Delež otrok, ki so ob anafilaksiji prejeli adrenalin je v naši raziskavi znatno večji (80%), kot so primerljivi podatki iz tujine. Tako Dubus s sodelavci ugotavlja, da v Franciji prehospotalno prejme adrenalin vsega 12% otrok z anafilaksijo, nadaljnjih 23% pa nato še v urgentnem centru oz. ob sprejemu v bolnišnico (21). Kljub temu je tudi pri nas še kar nekaj prostora za izboljšanje obravnave otrok z anafilaksijo.

V raziskavi žal nismo mogli preučiti razlik v intervalu med stikom z alergenom in pojavom simptomov, kjer bi prav tako pričakovali razlike med alergeni. Ta podatek namreč v naši dokumentaciji praviloma ni natančno zabeležen.

V zaključku ugotavljamo, da je hrana najpomembnejši vzrok za anafilaksijo pri mlajših otrocih, alergija na strup kožekrilcev pa pri starejših. Ostali vzroki (zdravila, imunoterapija, napor) predstavljajo le majhen delež. Kožna simptomatika je prisotna pri veliki večini anafilaksij, ne glede na vzrok. Pri alergiji na strup kožekrilcev je večinoma prisotna še simptomatika s strani dihal, pri anafilaksiji na hrano pa s strani prebavil. Nivo serumske triptaze je pri anafilaksiji pri otrocih pogosto še znotraj referenčnih vrednosti in ima zato slabo negativno napovedno vrednost za izključevanje anafilaksije.

## LITERATURA

1. Simons FER, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014; 7(1): 9.
2. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St. Sauver JL, Weaver A, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: A report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(6): 1161.
3. Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, McWilliam V, Peters RL, Koplin JJ. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review. *Allergy.* 2019; 74(6): 1063-80.
4. Lieberman P, Simmons FER. Anaphylaxis and cardiovascular disease: therapeutic dilemmas. *Clin Clin Exp Allergy.* 2015; 45(8): 1288-95.
5. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(4): 1016-8.
6. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 163-72.
7. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(4): 1128-37.
8. Serbes M, Sasihuseyinoglu AS, Ozcan D, Altıntaş DU. Clinical features of anaphylaxis in children. *Allergy asthma Proc.* 2022; 43(1):50-6.
9. Poowuttikul P, Seth D. Anaphylaxis in Children and Adolescents. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2021; 41(4): 627-38.
10. Mueller HL. Diagnosis and Treatment of Insect Sensitivity. *J Asthma Res.* 1966; 3(4): 331-3.
11. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet.* 1977; 309(8009): 466-9.
12. Komarow HD, Hu Z, Brittain E, Uzzaman A, Gaskins D, Metcalfe DD. Serum tryptase levels in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(4): 845-48.
13. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022; 77(2): 357-77.
14. Hox V, Desai A, Bandara G, Gilfillan AM, Metcalfe DD, Olivera A. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(3): 729-736..
15. Berce V, Marhold T, Delopst V. The impact of comorbidities on the severity of atopic dermatitis in children. *Adv Dermatol Alergol.* 2021; 38(1).
16. Stoevesandt J, Trautmann A. Risk factors in bee and *Vespa* venom allergy: state of the art. *Allergo J Int.* 2022; 31(1):1-10.
17. Fried AJ, Akin C. Primary mast cell disorders in children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013 ;13(6):693-701.
18. Klaiber N, Kumar S, Irani AM. Mastocytosis in Children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017; 17(11): 80.
19. Dribin TE, Michelson KA, Zhang Y, Schnadower D, Neuman MI. Are Children with a History of Asthma More Likely to Have Severe Anaphylactic Reactions? A Retrospective Cohort Study. *J Pediatr.* 2020; 220: 159-164.
20. Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J.* 2019; 12(10): 100066.
21. Dubus JC, Lê MS, Vitte J, Minodier P, Boutin A, Carsin A, et al. Use of epinephrine in emergency department depends on anaphylaxis severity in children. *Eur J Pediatr.* 2019; 178(1): 69-75.

## KIT D816V IN H-ALFA-T PRI ANAFILAKSIJI ZA ZDRAVILA

Julij Šelb<sup>1</sup>, Matevž Škrget<sup>2</sup>, Peter Kopač<sup>1</sup>, Matija Rijavec<sup>1</sup>, Peter Korošec<sup>1</sup>

1 - Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

2 - Oddelek za Hematologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

Bolniki z mastocitozo imajo povišano tveganje za razvoj anafilaksije – prevalenca le-te je ocenjena na med 22 % in 49 %<sup>1</sup>. Bolniki so posebej ogroženi za razvoj anafilaksije po piku kožekrilca in idiopatske anafilaksije; povezava z ostalimi sprožitelji je manj izrazita<sup>2</sup>. Kljub vsemu so opisani primeri resne anafilaksije po različnih zdravilih, kot so npr. anestetiki, radiokontrastna sredstva, antibiotiki, nesteroidni antirevmatiki, kodein, narkotiki idr.<sup>1</sup>

Triptaza je mastocitni mediator<sup>3</sup>, ki se, v bazalnem stanju (bazalna triptaza - BT), med drugim uporablja za oceno mastocitnega bremena<sup>4</sup>. Po WHO kriterijih visoka BT (>20 ng/ml)<sup>5</sup> predstavlja t.i. »minor« kriterij za diagnozo mastocitose.

Pred kratkim smo pokazali, da pri posameznikih z anafilaksijo po piku kožekrilca, upoštevanje zgolj vrednosti bazalne triptaze kot presejalnega kriterija, zgrešimo večino bolnikov, pri katerih je prisotno mastocitno obolenje<sup>6</sup>. Večina posameznikov z mastocitnim obolenjem je imelo vrednosti BT pod 11.4 ng/ml. Po drugi strani, večina bolnikov, pri katerih je bila prisotna povišana BT (>11.4 ng/ml), ni imelo mastocitose, ampak t.i. dedno alfa triptazemijo (HaT)<sup>6,7</sup> - stanje (dedno), ki prav tako kot mastocitosa predisponira k nastanku težkih anafilaksij<sup>7</sup>. Ker so raziskave, ki so ugotovile povezavo med mastocitozo in/ali HaT ter anafilaksijo, temeljile predvsem na modelu anafilaksije po piku kožekrilca, smo želeli preveriti ali te povezave držijo tudi na drugih modelih anafilaksije - konkretno na modelu anafilaksije po zdravilih. Zato smo pri 35 bolnikih z anafilaksijo po zdravilih opravili merjenje bazalne triptaze, merjenje cKIT mutacije v krvi in merjenje ponovitev gena TPSAB1 (za ugotavljanje HaT-a). Bolnikom, ki so imeli pozitivno cKIT mutacijo v krvi, smo ponudili opravljanje biopsije kostnega mozga z namenom potrditve diagnoze eventualne mastocitose.

Pri 17 bolnikih so bila sprožilec anafilaksije zdravila, ki jih je posameznik prejemal perioperativno, pri 11-ih je bil sprožilec antibiotik, pri treh nesteroidni antirevmatiki, pri dveh ne-nesteroidni analgetik, pri po enem pa CT-kontrastno sredstvo in inhibitorji protonske črpalke (Razpredelnica 1). Velika večina bolnikov (23 od 35) je imelo najhujšo obliko anafilaksije s padcem tlaka (Mueller IV). Povprečna vrednost bazalne triptaze je bila 6.82 in 5 bolnikov je imelo vrednost BT nad 11.4 ng/ml.

Osem posameznikov (22.9 %) je imelo prisotno cKIT mutacijo v krvi. Od tega je 5 privolilo v biopsijo KM, od česar so bile pri dveh prisotne spremembe na kostnem mozgu. Pri eni bolnici sta bila prisotna 2 dodatna minor kriterija, in sicer >25 % vretenasto oblikovanih mastocitov in izražanje imunoloških markerjev CD2/CD25 na površini mastocitov. Skupaj s cKIT mutacijo v krvi je to zadostovalo za diagnozo indolentne sistemske mastocitose (ISM). Pri drugem bolniku, ki je imel spremembe na KM, so se le-te izražale kot prisotnost CD2/CD25 imunoloških markerjev na površini mastocitov – pri njem je bila postavljena diagnoza monoklonskega sindroma aktivacije mastocitov. Oba posameznika, ki sta imela dodatne spremembe (minor kriterije) prisotne na biopsiji KM, sta imela normalne vrednosti bazalne triptaze (< 11.4 ng/ml).

Šest bolnikov (17.1 %), z anafilaksijo po zdravilih je imelo prisotno HaT. Delež HaT v naši kohorti je bil tako statistično značilno/skoraj značilno višji od deleža, ki je prisoten v splošni populaciji (5-8 %; p=0.007 za hipotetično frekvenco v populaciji, ki znaša 5 % in p=0.057 za hipotetično frekvenco v populaciji, ki znaša 8 %). Vsi bolniki s HaT so imeli vrednosti bazalne triptaze nad 6 ng/ml, velika večina (5/6) je imela vrednosti BT >11.4 ng/ml. Dedna a-triptazemija je bila prisotna pri dveh bolnikih, pri katerih je bila prisotna tudi pozitivna cKIT mutacija v krvi, kar potrjuje opažanja predhodnih raziskav, da se stanji pogosto pojavljata skupaj<sup>7,8</sup>.

V trenutni raziskavi smo pokazali, da je delež mastocitne udeležnosti (ali monoklonske mastocitne bolezni in/ali dedne a-triptazemije) pri bolnikih z anafilaksijo po zdravilih prisoten v znatnem odstotku. Zdravstveno osebje, ki obravnava te bolnike, mora biti pozorno na to dejstvo in pri bolnikih, pri katerih pride do anafilaksije po zdravilih, še posebej če je le-ta težka (torej če pride do padca tlaka), testirati za prisotnost zgoraj omenjenih stanj.

**Razpredelnica 1.** Klinične značilnosti kohorte bolnikov z anafilaksijo po zdravlilih

ID	Sprožitelj	Mueller	BT	cKIT	HaT
1	Antb.	4	4,42	Pos.	N
2	Periop.	4	7,47	Pos.	N
3	Antb.	4	5,53	Pos.	N
4	Periop.	1	21,2	Pos.	Y
5	NSAID	2	4,62	Pos.	N
6	CT-kontrastna	3	13,4	Pos.	Y
7	Periop.	4	4,65	Pos.	N
8	Antb.	4	7,74	Pos.	N
9	Antb.	4	4,33	Neg.	N
10	Periop.	4	8,01	Neg.	N
11	Analg.	4	5,16	Neg.	N
12	Periop.	3	7,47	Neg.	N
13	Antb.	2	4,2	Neg.	N
14	Periop.	4	2,73	Neg.	N
15	Antb.	4	4,14	Neg.	N
16	Periop.	4	2,1	Neg.	N
17	Analg.	4	3,42	Neg.	N
18	Periop.		4,11	Neg.	N
19	Antb.	1	11,6	Neg.	Y
20	Periop.	4	3,05	Neg.	N
21	Periop.	4	21,9	Neg.	Y
22	NSAID	4	5,32	Neg.	N
23	Antb.	4	14,5	Neg.	Y
24	Periop.	4	7,92	Neg.	N
25	Periop.	3	7,39	Neg.	N
26	Antb.	4	5,21	Neg.	N
27	Antb.	3	5,75	Neg.	N
28	Periop.	4	3,36	Neg.	N
29	PPI	1	6,11	Neg.	Y
30	NSAID	3	3,5	Neg.	N
31	Antb.	1	5,65	Neg.	N
32	Periop.	4	3,58	Neg.	N
33	Periop.	4	5,57	Neg.	N
34	Periop.	4		Neg.	N
35	Periop.	4		Neg.	N

**REFERENCE**

1. Bonadonna P, Lombardo C. Drug allergy in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(2):397-405.
2. Kaakati R, Khokhar D, Akin C. Allergic diseases and anaphylaxis in mastocytosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2022;149(2):AB220.
3. Schwartz LB. Tryptase, a mediator of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86(4 Pt 2):594-598.
4. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, 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;128(2):136-141.
5. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017;129(11):1420-1427.
6. Šelb J, Rijavec M, Eržen R, et al. Routine KIT p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(2):621-626.e7.



7. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased  $\alpha$ -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):622-632.
8. Greiner G, Sprinzl B, Górska A, et al. Hereditary  $\alpha$  tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood.* 2021;137(2):238-247.

# KORELACIJA MED KIT D816V V KRVI IN SPREMEMBAMI NA NIVOJU MASTOCITOV V KOSTNEM MOZGU

Matija Rijavec<sup>1</sup>, Matevž Škerget<sup>2</sup>, Julij Šelb<sup>1</sup>, Peter Korošec<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>2</sup>Oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

## ANAFILAKSIJA IN BOLEZNI MASTOCITOV

Anafilaksija je resna sistemska preobčutljivostna reakcija. Pojavi se hitro in je lahko smrtno nevarna. Za hudo obliko anafilaksije so značilne življenjsko ogrožajoče težave povezane z dihalnim in/ali žilnim sistemom, ki se lahko pojavijo brez tipičnih sprememb na koži in zmanjšane pretoka krvi po telesu (1,2)<sup>1,2</sup>. Lahko prizadane več organov in se kaže z različnimi simptomi kot so koprivnica, angioedem, sopenje in hipotenzija s tahikardijo. Zaradi tega je napovedovanje, diagnoza in zdravljenje anafilaksije zahtevno. Pri nekaterih ljudeh anafilaksijo sprožijo majhne količine alergena (najpogosteje določena hrana, piki žuželk ali zdravila). Tako je anafilaksija najbolj nenavaden primer neravnotežja med škodljivimi posledicami in koristmi imunskega sistema (1,2)<sup>1,2</sup>. Predstavlja primer prekomerne aktivacije mastocitov in posledično obilnega sproščanja mediatorjev. Mastociti so granularane v tkiva pritrjene efektorske celice. Nahajajo se v skoraj vseh vaskulariziranih tkivih in so dobro poznani po svoji efektorski vlogi pri takojšnjih preobčutljivostnih reakcijah. Prav tako imajo ključno vlogo tudi v patogenezi mastocitoze, kot je sistemska mastocitoza<sup>3</sup>.

Eden najpomembnejših dejavnikov tveganja za hude anafilaktične reakcije je prisotnost bolezni mastocitov (2,3)<sup>2,3</sup>. Za omenjene bolezni je značilno prekomerno kopičenje, proliferacija in aktivacija nenormalnih mastocitov v več organih. Slednje povzročijo aktivirajoče različice receptorja KIT (najpogosteje p.D816V v genu *KIT*), znanega tudi kot CD117 (3-5)<sup>3-5</sup>. Prekomerno in nekontrolirano sproščanje različnih mediatorjev iz mastocitov, lahko privede do raznolikih kliničnih težav, med drugimi tudi do hude sistemske alergijske reakcije, anafilaksije. Bolniki z mastocitozo tako pogosto doživijo anafilaksijo, predvsem po pikih kožekrilcev (*Hymenoptera*)<sup>6-9</sup>(6-9). Ravno tako pa je pri bolnikih z mastocitozo pogosta tudi idiopatska anafilaksija ter anafilaksija po hrani in zdravilih (9)<sup>9</sup>.

## AKTIVIRAJOČA RAZLIČICA P.D816V V GENU *KIT* IN ANAFILAKSIJA

Nedavno smo v sodelovanju z Nacionalnim inštitutom za zdravje ZDA (National Institutes of Health /National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIH/NSAID)) in Oddelkom za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana dokazali, da je tveganje za hudo obliko anafilaksije po piku kožekrilca povezano s prisotnostjo aktivirajoče različice p.D816V v genu *KIT*, ki kaže na bolezen mastocitov (10,11)<sup>10,11</sup>. Namreč pri več kot 20 % odraslih bolnikov z najtežjo obliko anafilaksije po piku kožekrilcev smo dokazali prisotnost aktivirajoče različice p.D816V v genu *KIT* v krvi (10,11)<sup>10,11</sup>.

Z uporabo trenutno uveljavljenih presajalnih pristopov, kot je točkovaletnik REMA (na podlagi spola, kliničnih simptomov in določanja bazalne vrednosti triptaze v serumu), je klonalni MCAS pri bolnikih z MCAS (t.j. anafilaksija) podcenjen t.j. < 5% (12)<sup>12</sup>. Zaradi tega so potrebni novi presajalni testi, ki bi učinkoviteje odkrivali bolnike z anafilaksijo, ki imajo večje tveganje za klonalni MCAS in posledično potrebo po preiskavah KM. Nedavno je NIH predlagal spremenjen točkovaletnik za oceno klonalnosti anafilaksije (ang. NIH Clonal Anaphylaxis Score (NICAS)). Ta temelji na prisotnosti/odsotnosti različice *KIT* p.D816V v krvi in ima znatno povečano specifičnost (13)<sup>13</sup>. Naše ugotovitve so pokazale, da je z nedoločanjem različice *KIT* p.D816V precejšnje število bolnikov s klonalnim MCAS spregledanih (10,11)<sup>10,11</sup>, kar poudarja pomen določanja *KIT* D816V v krvi pri vseh bolnikih z anafilaksijo (14,15)<sup>14,15</sup>. Slednje omogočajo visoko občutljivi diagnostični testi, kot sta kvantitativni PCR (qPCR) ali digitalni kapljični PCR (ddPCR).

## ANAFILAKSIJA, RAZLIČICA P.D816V V GENU *KIT* IN MASTOCITOZA

V letih 2020 in 2021 smo v Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko, Klinike Golnik opravili skoraj 500 določitev *KIT* p.D816V v krvi pri odraslih bolnikih z anafilaksijo. Pri 154 bolnikih smo ugotovili prisotnost aktivirajoče različice p.D816V v genu *KIT*. Vsi bolniki z različico *KIT* p.D816V v krvi so bili pozvani k celovitim preiskavam kostnega mozga za klasifikacijo bolezni mastocitov v skladu z diagnostičnimi merili SZO navedenimi v Tabeli 1 (3,4)<sup>3,4</sup>. Preiskava

kostnega mozga je bila na Oddelku za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana opravljena pri 56 bolnikih. Za ugotovitev kliničnega pomena različnih frekvenc alelov *KIT* p.D816V v krvi smo bolnike v skladu z diagnostičnimi merili razvrstili na tiste z indolentno mastocitozo (ISM) ali klonalnim aktivacijskim sindromom mastocitov (MCAS). Klonalni MCAS zajema vse bolnike z diagnozo MCAS pri katerih je, glede na prisotnost aktivirajočih različic v *KIT* ali aberantnega izražanje CD25 na mastocitih, razkrita klonalnost mastocitov (3,4,12)<sup>3,4,12</sup>.

**Tabela 1.** Kriteriji za diagnozo bolezni mastocitov.

SM	Za diagnozo je potrebna prisotnost glavnega in 1 pomožnega merila ali prisotnost 3 pomožnih meril pri biopsijah ekstrakutanih organov, po možnosti KM:
Glavno merilo:	Multifokalni kompaktni infiltrati MC ( $\geq 15$ MC v agregatu) v KM in/ali drugem organu
Pomožna merila:	
1	$\geq 25\%$ vseh MC na brisih KM je atipičnih celic (tip I ali tip II) ali vretenaste oblike v infiltratih MC odkritih v predelu KM ali drugih ekstrakutanih organih
2	Aktivirajoče različice v <i>KIT</i> na kodonu 816 ali v drugih kritičnih regijah <i>KIT</i> v KM ali drugemu ekstrakutanemu organu
3	MC v KM, krvi ali drugemu ekstrakutanemu organu izražajo enega ali več označevalcev: CD2 in/ali CD25 in/ali CD30
4	Bazalna koncentracija triptaze v serumu $>20$ ng/mL (v primeru nepovezane mieloidne neoplazme se povišana triptaza ne šteje kot merilo SM. V primeru znane H $\alpha$ T je potrebno raven triptaz prilagoditi)
Klonalni MCAS	Za diagnozo je potrebna prisotnost enega ali dveh pomožnih meril SM:
1	Aktivirajoče različice v <i>KIT</i> na kodonu 816 ali v drugih kritičnih regijah <i>KIT</i> v KM ali drugemu ekstrakutanemu organu
2	MC v KM, krvi ali drugemu ekstrakutanemu organu izražajo enega ali več označevalcev: CD2 in/ali CD25 in/ali CD30
MCAS	Za izpolnjevanje diagnoze MCAS so potrebna tri merila:
1	Prisotni so tipični klinični znaki hude, ponavljajoče se (epizodne) sistemske aktivacije MC (pogosto v obliki anafilaksije)
2	Vpletenost MC je dokumentirana z biokemijskimi študijami (prednostni označevalec: 20% + 2 ng/ml povišana raven serumske triptaze v primerjavi z bazalno ravno triptaze posameznika)
3	Odziv na zdravila usmerjena proti aktivaciji MC ali učinki mediatorjev MC za zmanjšanje/zaviranje simptomov

Okrajšave: KM: kostni mozeg; H $\alpha$ T: dedna  $\alpha$ -triptazemija; MC: mastociti; MCAS: sindrom aktivacije mastocitov; SM: sistemska mastocitoza.

V skladu diagnostičnimi merili SZO je bilo 37 (66 %) bolnikov klasificiranih kot ISM in 19 (34 %) kot klonalni MCAS. Bolniki z ISM in klonalnim MCAS se glede na spol in starost niso razlikovali. Bolniki z ISM so imeli višjo bazalno triptazo (mediana 9,0 ng/mL (razpon 3,8 - 68,1 ng/mL) od bolnikov s klonalnim MCAS (mediana 5,6 ng/mL (razpon 3,3 - 18,6 ng/mL);  $P = 0,02$ ). Velika večina bolnikov je imela normalne vrednosti triptaze ( $< 11,4$  ng/mL): samo 27 % bolnikov z ISM in 21 % bolnikov s klonalnim MCAS je imelo bazalno triptazo višjo kot 11,4 ng/mL. Bolniki z ISM so imeli tudi višjo frekvenco alelov *KIT* p.D816V v krvi (mediana 0,022 % (razpon 0,001 % - 39,22 %) od bolnikov s klonalnim MCAS (mediana 0,003 % (razpon 0,001 % - 0,123 %);  $P < 0,0001$ ), vendar so v obeh skupinah prisotni bolniki z zelo nizkimi frekvencami alelov *KIT* p.D816V v krvi (Tabela 2).

Tabela 2. Značilnosti bolnikov z ISM in klonalnim MCAS.

	ISM	Klonalni MCAS	P
Starost, leta, mediana (razpon)	57 (26 – 77)	54 (22 – 74)	0,81
Spol, N (%)			
Ženski	21 (57)	12 (63)	0,78
Moški	16 (43)	7 (37)	
Bazalna triptaza (ng/mL), mediana (razpon)	9,0 (3,8 – 68,1)	5,6 (3,3 – 18,6)	0,02
Frekvenca alelov <i>KIT</i> p.D816V v krvi, %, mediana (razpon)	0,022 (0,001 – 39,22)	0,003 (0,001 – 0,123)	$< 0,0001$

Okrajšave: N: število; ISM: indolentna sistemska mastocitoza;

MCAS: sindrom aktivacije mastocitov;.

## ZAKLJUČEK

Za določitev aktivirajoče različice p.D816V (c.2447A>T) v genu *KIT* v krvi je potrebna uporaba zelo občutljive molekularno genetske metode. Večina bolnikov z dokazano različico *KIT* p.D816V v krvi je imela po preiskavah kostnega mozga v skladu z diagnostičnimi merili SZO potrjeno sistemske mastocitozo, in sicer indolentno sistemske mastocitozo. Določitev različice *KIT* p.D816V v krvi je v pomoč pri identifikaciji in pravilni obravnavi bolnikov, ob značilnem, hudem kliničnem poteku anafilaksije ne glede na vrednosti bazalne triptaze v serumu, torej tudi pri normalnih vrednostih bazalne triptaze.

## LITERATURA

1. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:335–48.
2. Turner PJ. Anaphylaxis. In: Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier; 2021. p. 71–2.
3. Gülen T, Akin C. Anaphylaxis and Mast Cell Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2022;42:45–63.
4. Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *HemaSphere.* 2021;5:e646.
5. González-de-Olano D, Álvarez-Twose I. Insights in anaphylaxis and clonal mast cell disorders. *Front Immunol.* 2017;8:1–7.
6. Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: A proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69:1267–74.
7. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedoszytko M, et al. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1125–1133.
8. Bonadonna P, Scaffidi L. Hymenoptera Anaphylaxis as a Clonal Mast Cell Disorder. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38:455–68.
9. Schuch A, Brockow K. Mastocytosis and Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37:153–64.
10. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased  $\alpha$ -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:622–32.

11. Šelb J, Rijavec M, Eržen R, Zidarn M, Kopač P, Škerget M, et al. Routine KIT p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148:621-626.
12. Muñoz-González JI, García-Montero AC, Orfao A, Álvarez-Twose I. Pathogenic and diagnostic relevance of KIT in primary mast cell activation disorders. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2021;127:427–34.
13. Muñoz-González JI, Álvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, Henriques A, Viñas E, Prieto C, et al. Frequency and prognostic impact of KIT and other genetic variants in indolent systemic mastocytosis. *Blood.* 2019;134:456–68.
14. Broesby-Olsen S, Oropeza AR, Bindslev-Jensen C, Vestergaard H, Møller MB, Siebenhaar F, et al. Recognizing mastocytosis in patients with anaphylaxis: Value of KIT D816V mutation analysis of peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:262–4.
15. Gülen T, Akin C, Bonadonna P, Siebenhaar F, Broesby-Olsen S, Brockow K, et al. Selecting the Right Criteria and Proper Classification to Diagnose Mast Cell Activation Syndromes: A Critical Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:3918–28.

# KLINIČNO VODENJE BOLNIKOV Z MASTOCITOZO

Matevž Škerget

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Mastocitoza je redka bolezen z ocenjeno pogostnostjo 1 na 10 000 prebivalcev<sup>1</sup>. Zaradi neznačilne klinične slike lahko ostane neodkrita in je prava pogostnost verjetno večja. Poznamo kožno mastocitozo in sistemske mastocitoze. Prva je večinoma prisotna pri otrocih in tekom adolescence sama izzveni. Sistemske prizadetosti pri otrocih je redka (< 10 %), vendar moramo nanjo pomisliti, kadar kožna oblika vztraja v odraslo dobo. Čeprav je prizadeta zgolj koža, imajo otroci lahko prisotne tudi sistemske znake sproščanja mastocitov, kot je zardevanje, srbečica, napenjanje in driska. Anafilaksija je pri otrocih redka. Pojavi se večinoma pri obsežni difuzni kožni prizadetosti in v manj kot 10 %<sup>2</sup>. Kljub temu nekateri avtorji svetujejo predpis samoinjektorja adrenalina pri otrocih s kožno mastocitozo. Izolirana kožna mastocitoza je pri odraslih bolnikih redka in se pojavi v manj kot 5 %, pri večini bolnikov pa je v ozadju sistemska mastocitoza<sup>3</sup>.

Sistemske mastocitoze običajno srečamo pri odraslih bolnikih. Pogosto je prizadet kostni mozeg, jetra, vranica in prebavila. Prizadetost kože ni nujna. Bolniki navajajo zardevanje, srbečico, otekanje, napenjanje, driske, občutek zgage in splošno utrujenost. Ti simptomi so lahko vezani na uživanje določenih hranil, npr. čokolade, rdečega vina, prekomerno vroče in pekoče hrane in tekočin. Pojavijo se lahko pri telesnih in psihičnih obremenitvah, izrazitih temperaturnih spremembah, kot je prehod iz toplega na hladno in pri drgnjenju prizadete kože. Anafilaksija se pojavi pri približno 50 % odraslih bolnikov s sistemske mastocitoze. Prav huda anafilaksija na pik kožekrilcev je povod za nadaljnjo diagnostiko in potrditev sistemske mastocitoze<sup>4</sup>.

Pri odraslih bolnikih s kožno mastocitozo in pri bolnikih, kjer na podlagi klinične slike ter presejalnih preiskav posumimo na sistemske mastocitoze je potrebna histološka opredelitev. Večinoma se zaradi enostavnosti postopka in pogoste prizadetosti odločimo za histološki pregled kostnega mozga. Glede na prizadetost organov, njihovo moteno delovanje, prisotnost citopenij, delež infiltracije kostnega mozga z mastociti in vrednost serumske triptaze, deli Svetovna zdravstvena organizacija mastocitoze v sledeče skupine<sup>4,5</sup>:

1. Kožna mastocitoza
2. Sistemska mastocitoza
  - a. Indolentna sistemska mastocitoza
  - b. Tleča sistemska mastocitoza
  - c. Sistemska mastocitoza s pridruženo krvno novotvorbo
  - d. Agresivna sistemska mastocitoza
  - e. Mastocitna levkemija
3. Mastocitni sarkom

Sistemske mastocitoze s pridruženo krvno novotvorbo, agresivno sistemske mastocitoze in mastocitno levkemijo pogosto imenujemo s skupnim imenom napredovala mastocitoza.

Pri številnih bolnikih vodi pot do pravilne diagnoze po treh kliničnih poteh. Prva pot je preko dokazane kožne mastocitoze, ki pri odraslih bolnikih zahteva nadaljnjo diagnostiko zaradi verjetne sistemske mastocitoze. Pri drugi skupini bolnikov je pogosto anafilaksija povod za dodatno diagnostiko v smeri mastocitoze. Poleg klinične slike nenadne anafilaksije nam pri teh bolnikih pri presejanju pomaga povečana bazalna raven triptaze. Občutljivejšo presejanje danes predstavlja določitev prisotnosti mutacije C-KIT v venski krvi. Pri najmanjši skupini bolnikov je v ospredju pancitopenija, hepatosplenomegalija in osteolitične spremembe. Ti bolniki zaradi sprememb krvne slike prvenstveno iščejo pomoč v hematološki ambulanti.

Pri bolnikih s sistemsko mastocitozo je potrebno klinično in laboratorijsko sledenje. Ob pregledu smo pozorni na pojav novih kožnih sprememb, tipno povečana jetra in vranico ter pojav kostnih bolečin, ki so lahko pokazatelj osteoporoze in posledičnih zlomov. Povprašamo po spremembah simptomov sproščanja mastocitov, morebitnih sprožilcih in spremembah v življenjskih navadah. Laboratorijsko sledimo:

- Celotno krvno sliko (Pozorni smo na citopenije, ki so posledica napredovale mastocitoze)
- Biokemijo z jetrnimi encimi (povečanje transaminaz je posledica infiltracije jeter in je znak napredovale mastocitoze)
- Ob ugotovitvi bolezni zmeraj opravimo merjenje kostne gostote (Osteoporoza zaradi sproščanja mastocitnih dejavnikov je pogostejša pri bolnikih s sistemsko mastocitozo.
- Ob bolečinah opravimo dodatne slikovne preiskave (Rentgenogram in računalniška tomografija)
- Serumska triptaza (Triptaza pomembno sovпада z bremenom mastocitov v tkivih. Sledenje vrednosti enkrat letno nam pomaga pri prepoznavi morebitnega napredovanja bolezni v napredovalo obliko)

Zdravljenje sistemske mastocitoze je večinoma simptomatsko. Uporabljamo antihistaminike in zaviralce protonske črpalke. Pri napredovanih oblikah je možno zdravljenje z zaviralcem kinaz midostavrinom. Pri bolnikih z napredovalo mastocitozo, ki predhodno niso odgovorili na eno predhodno sistemsko zdravljenje, je možno zdravljenje z novejšim zaviralcem tirozinskih kinaz avapritinibom. Zdravilo še ni na voljo v Sloveniji. Bolnike z osteoporozo zdravimo po uveljavljenih smernicah za zdravljenje primarne osteoporoze. Medtem ko je osteoporoza posledica sproščanja mastocitnih dejavnikov, je pojav osteoliz in patoloških zlomov znak večje infiltracije kostnega mozga in napredovale bolezni in zahteva sistemsko zdravljenje same mastocitoze. Vsi bolniki potrebujejo dva samoinjektorja adrenalina<sup>4</sup>.

## BOLNIKI

V štiriletnem obdobju od 1.1.2018 do 31.12.2021 smo na Kliničnem oddelku za hematologijo postavili diagnozo sistemske mastocitoze pri 72 bolnikih. Razmerje med moškimi in ženskami je bilo 1 : 1, mediana starost je znašala 51 let in pri večini bolnikov je bilo na bolezen posumljeno zaradi anafilaksije na pik kožekrilca. Tabela 1 prikazuje značilnosti bolnikov.

Število bolnikov	72
Moških	34 (47 %)
Mediana starost M (razpon)	51 (26 – 78)
Vzrok napotitve	
• Anafilaksija na kožekrilce	52 (77 %)
• Kožna prizadetost	8 (12 %)
• Pridružena krvna bolezen	3 (4 %)
• Osteoporoza	2 (3 %)
• Anafilaksija zdravila/poseg	3 (4 %)
Ugotovljena osteopenija*	9 (13 %)
Ugotovljena osteoporoza*	5 (7 %)
Serumska triptaza Povprečje (razpon)	19.5 (4 – 128)
Serumska triptaza < 10 ng/ml	41 %
Serumska triptaza < 25 ng/ml	83 %
Diagnoza	

• Mastocitoza kostnega mozga <sup>5</sup>	55 (76 %)
• Indolentna sist. mastocitoza	7 (10 %)
• Mastocitoza s pridruženno krvno boleznijo	4 (6 %)
• Kožna mastocitoza	1 (1 %)
• Tleča sist. mastocitoza	1 (1 %)

Tabela 1: Klinične značilnosti bolnikov. (\* dejanska pogostnost osteopenije in osteoporozе je verjetno podcenjena, saj zaradi časovno omejenega sledenja niso vsi bolniki opravili merjenja oz. ni bil razviden rezultat meritve. <sup>5</sup> Mastocitoza kostnega mozga je provizorična diagnoza, ki jo Svetovna zdravstvena organizacija prišteva med indolentno sistemsko mastocitozo)

Zaradi majhnega števila bolnikov je statistična obdelava omejena in ne doseže statističnega pomena. Od vseh bolnikov je 55 (76 %) bolnikov imelo provizorično diagnozo mastocitoze kostnega mozga (angl. bone marrow mastocytosis)<sup>6</sup>. Bolniki z mastocitozo kostnega mozga so v manjši meri imeli sistemske znake bolezni in potrebo po rednem zdravljenju z antihistaminiki kot bolniki z indolentno sistemsko mastocitozo s kožno prizadetostjo. Od 55 bolnikov so samo 3 prejeli antihistaminik, 2 sta prejela kvercetin, 1 bolnik pa je prejel kombinacijo antihistaminika in kvercetina. Od 7 bolnikov z indolentno sistemsko mastocitozo s prizadetostjo kože je 5 bolnikov prejelo antihistaminik.

Pri naši skupini bolnikov nismo dokazali korelacije med vrednostjo triptaze in prisotnostjo osteopenije/osteoporozе (Pearson's  $r = 0.2$ ;  $p = 0.08$ ). Zaradi kratkega opazovanega obdobja številni bolniki še niso opravili merjenja kostne gostote oziroma ob pregledu podatkov ni bil razviden rezultat meritve. Te bolnike smo v analizi šteli kot normalna kostna gostota. Glede na nizek Pearsonov  $r$  koeficient pa je malo verjetno, da je povezava med serumsko triptazo in osteoporozo klinično pomembna.

Za 36 bolnikov smo imeli na voljo kontrolno triptazo po vsaj 1 letu spremljanja. Pomembno zvečanje triptaze za 50 % in vsaj 20 ng/ml smo ugotovili zgolj pri enem bolniku. Šlo je za bolnika z indolentno sistemsko mastocitozo z izraženimi splošnimi simptomi in bazalno vrednostjo triptaze 128 ng/ml. Pri nobenemu bolniku z mastocitozo kostnega mozga z nizko bazalno triptazo tekom spremljanja ni prišlo do povečanja serumske triptaze ob sledenju.

## RAZPRAVLJANJE IN POGLED V PRIHODNOST

Večina bolnikov (N 52; 77 %) je bila napotena zaradi anafilaksije na pik kože krilca in pozitivnega presejalnega testiranja na mutacijo C-KIT. Razen pri enem bolniku, smo pri vseh dokazali mastocitozo kostnega mozga. Povprečna vrednost triptaze pri teh bolnikih je bila 16 ng/ml in zgolj 14 bolnikov je imelo vrednost nad 20 ng/ml, kar predstavlja enega izmed minor kriterijev za potrditev sistemske mastocitoze. Večja občutljivost presejanja z določitvijo C-KIT mutacije v venski krvi je tako pomembno pripomogla do boljšega odkrivanja bolezni v Sloveniji. Večina teh bolnikov ni imela splošnih simptomov bolezni in pri nobenemu ob sledenju nismo zabeležili porasta serumske triptaze. Ti bolniki so imeli manj splošnih simptomov in manjšo potrebo po rednem zdravljenju z antihistaminiki. Navkljub odsotnosti splošnih simptomov pa smo pri 11 bolnikih odkrili osteopenijo/osteoporozо. Naše izkušnje so skladne z objavljenimi podatki iz literature, kjer je bolnikov z mastocitozo kostnega mozga v ospredju tveganje za anafilaksijo in večja pojavnost osteoporozе<sup>6,7</sup>. Pri naši skupini bolnikov nismo uspeli dokazati povezave med vrednostjo triptaze, ki odraža breme infiltracije z mastociti, in prisotnostjo osteoporozе. Odsotnost korelacije med triptazo in osteoporozо je opisana tudi v literaturi. Prisotnost osteoporozе je manjša pri bolnikih z napredovalo mastocitozo in večja kostna gostota predstavlja celo neugodni napovedni dejavnik pri bolnikih s sistemsko mastocitozo<sup>8</sup>. Dokler nimamo jasnih laboratorijskih pokazateljev, je potrebno pri vseh bolnikih z diagnozo sistemske mastocitoze opraviti merjenje kostne gostote. Čeprav je merjenje kostne gostote z dvojno rentgensko absorpciometrijo (DXA) široko uporabljena metoda, pa lahko pri bolnikih s sistemsko mastocitozo, kjer so v ozadju lahko sklerotične spremembe trabekularne kostnine, da lažno negativne rezultate<sup>9</sup>. V prihodnje



nameravamo pri naših bolnikih dodatno kontrolirati laboratorijske pokazatelje preobrata kostnine in uporabiti dodatne slikovne preiskave.

Bolniki z indolentno sistemsko mastocitozo s kožno prizadetostjo in tisti s pridruženo krvno boleznijo so v večji meri imeli splošne simptome in potrebo po rednem zdravljenju in po spremembah življenjskega sloga. Bolniki predvsem spremenijo prehrano, poklicno dejavnost, uporabo kozmetičnih preparatov in tudi športne aktivnosti. Pri teh bolnikih je pravilna diagnoza pogosto odlašiva, saj po letih obtoževanja zavajanja in igranja bolezni s strani drugih ljudi, končno poznajo razlog lastnim težavam. Trenutno imamo zaradi napredovale mastocitoze 2 bolnika na zdravljenju z midostavrinom.

Za potrditev sistemske mastocitoze po veljavnih kriterijih Svetovne zdravstvene organizacije še zmeraj potrebujemo histološki dokaz kostnega mozga. V naši skupini bolnikov so praktično vsi bolniki po anafilaksiji na pik kožekrilca imeli mastocitozo kostnega mozga, niso potrebovali dodatnega zdravljenja in nismo beležili napredovanja bolezni. V kolikor bi pri bolnikih s prisotno C-KIT mutacijo opravili merjenje kostne gostote, se samo zdravljenje in vodenje bolnikov ne bi razlikovalo navkljub neopravljeni histološki verifikaciji kostnega mozga in potrjeni diagnozi. Potrebno bo daljše slednje naše skupine bolnikov za pridobitev dolgoročnih rezultatov. Morda bomo v prihodnje bolnike brez splošnih simptomov in z normalno krvno sliko in jetrnimi encimi lahko sledili zgolj z rednimi kontrolami in se za biopsijo kostnega mozga in potrditev diagnoze odločili zgolj pri tistih z novimi spremembami ali pomembnim porastom bazalne triptaze.

V pomoč pri odločitvi nam lahko služi breme C-KIT mutacije v venski krvi<sup>10</sup>. Alelna breme pomembno korelira z obliko mastocitoze in preživetjem bolnikov. Večje je pri napredovalih oblikah mastocitoze, še posebej pri bolnikih z mastocitozo s pridruženo krvno boleznijo<sup>11</sup>. Kako natančno uporabiti alelna breme C-KIT mutacije v odločanju o diagnostičnih postopkih in vodenju bolnikov je stvar prihodnjih raziskav.

Sistemska mastocitosa je na stičišču dela alergologov, dermatologov, endokrinologov in hematologov. Različne izkušnje in pogledi medicinskih ved pomembno pripomorejo k odpiranju novih vprašanj in iskanju rešitev zanje. Predvidena vzpostavitev registra bolnikov bo v prihodnje odgovorila na številna še odprta vprašanja in omogočila boljše zdravljenje.

## REFERENCE

1. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014 (2):283-95.
2. Lange M, Hartmann K, Carter MC et al. Molecular Background, Clinical Features and Management of Pediatric Mastocytosis: Status 2021. *Int J Mol Sci.* 2021 (5):2586.
3. Berezowska, S., Flaig, M., Ruëff, F. et al. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol* 2014 (27):19-29.
4. Scherber RM, Borate U. How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. *Br J Haematol.* 2018 (1):11-23.
5. Horny HP, Akin C, Arber DA, et al. Mastocytosis. In: WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, revised fourth edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (Eds), IARC Press, Lyon 2017. p.62.
6. Zanotti, R., Bonifacio, M., Lucchini, G. et al. Refined diagnostic criteria for bone marrow mastocytosis: a proposal of the European competence network on mastocytosis. *Leukemia* 2022 (36): 516-524.
7. Zanotti R, Tanasi I, Bernardelli A et al. Bone Marrow Mastocytosis: A Diagnostic Challenge. *J Clin Med.* 2021;10(7):1420.
8. Kushnir-Sukhov NM, Brittain E, Reynolds JC et al. Elevated tryptase levels are associated with greater bone density in a cohort of patients with mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006; 139(3):265-70.
9. Alpay Kanitez N, Erer B, Doğan Ö, et al. Osteoporosis and osteopathy markers in patients with mastocytosis. *Turk J Haematol.* 2015;32(1):43-50.
10. Šelb J, Rijavec M, Eržen R et al. Routine KIT p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 148(2):621-6.
11. Hoermann G, Gleixner KV, Dinu GE, et al. The KIT D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease. *Allergy.* 2014;69(6):810-3.

# GENETSKA OSNOVA ANAFILAKSIJE

Urednik zbornika	<b>Mitja Košnik</b>
Strokovni odbor srečanja	<b>Mitja Košnik, Peter Korošec, Tadej Avčin</b>
Organizacija srečanja	<b>Robert Marčun, Mitja Košnik</b>
Oblikovanje	<b>LEPPA</b>
Izdajatelj	<b>Alergološka in imunološka sekcija SZD</b>
Leto izdaje	<b>2022</b>
Naklada	<b>150 izvodov</b>
Tiskarna:	<b>Karun</b>

## KAZALO

IMUNOTERAPIJA – KAJ NAM JE PRINESLA ŠTUDIJA REACT .....	3
GENETSKI RAZLOGI ANAFILAKSIJE .....	4
IZZIVI OB ANAFILAKSIJI OTROK IN MLADOSTNIKOV .....	11
KIT D816V PRI URTIKARIJI NA HLAD .....	15
KOŽNA MASTOCITOZA .....	19
ANAFILAKSIJA PRI OTROCIH V UKC MARIBOR .....	25
KIT D816V IN H-ALFA-T PRI ANAFILAKSIJI ZA ZDRAVILA .....	30
KORELACIJA MED <i>KIT</i> D816V V KRVI IN SPREMEMBAMI NA NIVOJU MASTOCITOV V KOSTNEM MOZGU.....	33
KLINIČNO VODENJE BOLNIKOV Z MASTOCITOZO.....	37
GENETSKA OSNOVA ANAFILAKSIJE.....	41