

RUBRICA SPECIALISTULUI

Rolul diagnosticului molecular în anafilaxie

The role of molecular diagnosis in anaphylaxis

Carmen Panaitescu (/reviste/search?author=Panaitescu+Carmen),
Bodnari Maria (/reviste/search?author=Maria+Bodnari), Tatu Carmen (/reviste/search?author=Carmen+Tatu),
Laura Haidar (/reviste/search?author=Haidar+ Laura).

First published: 22 octombrie 2021

Editorial Group: MEDICHUB MEDIA

DOI: 10.26416/Aler.6.3.2021.5680

Abstract

Anaphylaxis is a severe, potentially fatal allergic reaction, characterized by the acute onset of symptoms involving various systems and organs, and requiring immediate medical intervention. The incidence of anaphylaxis has increased in recent years, and its diagnosis is often delayed or omitted, being confused with asthma or urticaria, which sometimes leads to delayed administration of appropriate treatment with intramuscular adrenaline. Patients treated with new chemotherapeutic agents and humanized monoclonal antibodies show non-classical symptoms of anaphylaxis, and some clonal pathologies of mast cells may lead to confusion with idiopathic or hymenoptera-induced anaphylaxis. This article describes the pathophysiological mechanisms of anaphylaxis, as well as its characteristic phenotypes, endotypes and biomarkers. Updating the knowledge regarding the diagnosis of anaphylaxis will allow the prompt establishment of the diagnosis and the correct management of symptoms, thereby increasing patient's safety and decreasing morbidity and mortality.

Keywords

anaphylaxis, biomarkers, endotype, phenotype, precision medicine, component-resolved diagnosis, food allergy, venom allergy, drug allergy, mastocytosis

Rezumat

Anafilaxia reprezintă o reacție alergică severă, cu potențial letal, caracterizată prin debutul acut al simptomelor și care necesită intervenție medicală imediată. Incidența anafilaxiei a crescut în ultimii ani, iar diagnosticul acesteia este frecvent întârziat sau omis, fiind confundată cu astmul sau urticaria, ceea ce duce uneori la întârzierea administrării tratamentului adecvat cu adrenalină intramusculară. Pacienții tratați cu noi agenți chimioterapici și anticorpi monoclonali umanizați prezintă simptome nonclasice de anafilaxie, iar unele patologii clonale ale mastocitelor pot duce la confuzii cu anafilaxia idiopatică sau indusă de himenoptere. În acest articol sunt descrise mecanismele fiziopatologice ale anafilaxiei, precum și fenotipurile, endotipurile și biomarkerii caracteristici. Actualizarea cunoștințelor despre diagnosticul anafilaxiei va permite stabilirea promptă a diagnosticului și gestionarea corectă a simptomelor, alături de creșterea siguranței pacienților, cu reducerea morbidității și mortalității.

Cuvinte cheie

anafilaxie (/reviste-de-specialitate/alergologia?tag=anafilaxie)

biomarkeri (/reviste-de-specialitate/alergologia?tag=biomarkeri)

endotip (/reviste-de-specialitate/alergologia?tag=endotip)

fenotip (/reviste-de-specialitate/alergologia?tag=fenotip)

mastocitoză (/reviste-de-specialitate/alergologia?tag=mastocitoză)

alergie alimentară (/reviste-de-specialitate/alergologia?tag=alergie alimentară)

alergie la venin (/reviste-de-specialitate/alergologia?tag=alergie la venin)

alergie la medicamente (/reviste-de-specialitate/alergologia?tag=alergie la medicamente)

Introducere

Anafilaxia reprezintă cea mai severă manifestare clinică a reacțiilor alergice sistemice acute, din cauza asocierii sale cu moartea subită, fie prin colaps cardiovascular, fie prin asfixiere provocată de edemul laringian. Simptomele anafilaxiei pot fi similare celor întâlnite în unele afecțiuni frecvente, precum astmul și urticaria, iar hipotensiunea poate fi absentă, ceea ce duce la un diagnostic incorect sau întârziat în 80% dintre cazuri. Publicațiile recente arată o incidență globală a anafilaxiei între 50 și 112 episoade la 100 000 de persoane-ani, în timp ce prevalența estimată pe durata vieții este de 0,3-5,1%, fiind mai frecventă la sexul feminin. S-a observat faptul că manifestările reapar la 26,5-54,0% dintre pacienții cu anafilaxie într-un interval de timp de 1,5 ani până la 25 de ani. În ciuda tendinței de creștere a timpului de spitalizare din cauza anafilaxiei, mortalitatea rămâne scăzută, fiind estimată la 0,05-0,51 la un milion de persoane/an pentru anafilaxia la medicamente, la 0,03-0,32 pentru anafilaxia la alimente și la 0,09-0,13 pentru cea indusă de veninurile de himenoptere (Cardona *et al.*, 2020). Anafilaxia poate fi unul dintre cele mai traumatizante evenimente din viața unui pacient, cu sechele de lungă durată. Scopul acestui material este de a redefini fenotipurile și endotipurile anafilaxiei în lumina noilor informații din literatura de specialitate, facilitând astfel recunoașterea simptomelor, gestionarea imediată și corectă a situației și luarea celei mai bune decizii pentru a îmbunătăți calitatea vieții pacienților (Jimenez-Rodriguez *et al.*, 2018).

Anafilaxia – definiție și criterii de diagnostic

Anafilaxia reprezintă cea mai severă formă a unei reacții alergice. În momentul de față, în literatura de specialitate sunt folosite diferite definiții pentru anafilaxie. Definițiile mai vechi susțin implicarea mai multor organe în această afecțiune, dar observații mai recente arată că simptomele severe pot fi prezente doar într-un singur sistem de organe (LoVerde *et al.*, 2017). Mulți autori definesc anafilaxia drept o reacție gravă, cu potențial letal, însă literatura de specialitate indică faptul că evenimentele letale sau aproape letale sunt rare chiar și atunci când boala nu este tratată corespunzător (Reber *et al.*, 2017). Semnele cutanate sunt absente la 10-20% dintre cazuri, lucru frecvent întâlnit în anafilaxia fatală, ceea ce poate duce la întârzieri în recunoașterea ei (Poziomkowska-Gęsicka *et al.*, 2020). Prin urmare, Organizația Mondială a Alergiilor (World Allergy Organization; WAO) a propus următoarea definiție: „Anafilaxia este o reacție de hipersensibilitate sistemică severă, care are de obicei un debut rapid și poate provoca moartea. Anafilaxia severă se caracterizează prin afectarea căilor respiratorii, a funcției respiratorii și/sau circulatorii, cu potențial de a pune viața în pericol și poate apărea fără modificări caracteristice la nivel cutanat sau modificări caracteristice șocului circulator” (Cardona *et al.*, 2020). Criteriile de diagnostic pentru anafilaxie, conform recomandărilor Academiei Europene pentru Alergologie și Imunologie Clinică din 2021, sunt cele din tabelul 1.

Criteriile clinice de diagnostic al anafilaxiei

(/image/18526/0/4_tabel_1_18526.png)

Sistemul WAO de evaluare a reacțiilor alergice sistemice

Sistemul de clasificare WAO, conceput inițial pentru a clasifica reacțiile sistemice datorate imunoterapiei alergice, a fost adaptat pentru reacții sistemice de orice cauză (tabelul 2).

Sistemul WAO de evaluare a reacțiilor alergice sistemice

(/image/18531/0/4_tabel_2_18531.png)

În această clasificare doar gradele 3-5 ar fi în concordanță cu definiția anafilaxiei, în timp ce gradele 1-2 reprezintă non-anafilaxie. În domeniul pediatric pot fi luate în considerare și unele simptome suplimentare, precum salivarea sau simptomele neurologice (Cardona *et al.*, 2020; Cox *et al.*, 2017). Diagnosticul diferențial al anafilaxiei include criza de astm, angioedemul localizat, sincopa și atacurile de anxietate/panică (tabelul 3) (Cardona *et al.*, 2020; Passalacqua *et al.*, 2020).

(/image/18527/0/4_tabel_3_18527.png)

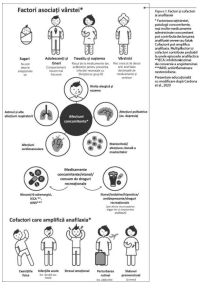
Tabelul 1 Diagnosticul diferențial al anafilaxiei	
Diferențe diagnostice	• Faza de acut • Simptom (sever) • Anestezic / dur de pînă • Infecție generalizată acută • Agonia sau corp moale • Cădere cardiovasculară (infarct miocardic, embolie pulmonară) • Insuficiență renală (anurie, edemite crebrale)
Sindromul postprandial	• Simptomul de alergii la alimente • Alimente necorespunzătoare • Sufici • Intoleranțe alimentare
Exces de histamină endogenă	• Medicamente care inhibă enzimele care metabolizează histamina • Insuficiență hepatică
Sindromul cu flushing	• Permeabilitate • Sindromul carcinoid • Etilopie autoimună • Carcinom medular tiroidian
Afectiuni neurologice	• Deficiențe de creștere vocală • Hipertensiune • Epilepsie posttraumatică
Soc	• Hipertensiune • Cardiopatie • Distonie • Septic
Alte	• Angiodemul nazofaringeal • Angiodemul medular de tip I, II și III • Angiodemul asociat cu ECA • Sindromul de hiperkalemie și hipotensiune • Sindromul sindromului de sindrom • Sindromul sindromului de sindrom

Diagnosticul diferențial al anafilaxiei

Având în vedere imposibilitatea de a prezice evoluția manifestării, toate reacțiile anafilactice trebuie tratate cu adrenalină intramusculară, pentru a reduce riscul de deces (Alvarez-Perea *et al.*, 2017).

Factori și cofactori ai anafilaxiei

Profilul factorilor declanșatori ai anafilaxiei este dependent de vârstă și variază între diferite zone geografice. Cele mai frecvente grupuri de factori declanșatori la nivel mondial sunt alimentele, veninul de insecte și medicamentele (figura 1).



(/image/18529/0/3_fig_1_18529.png)

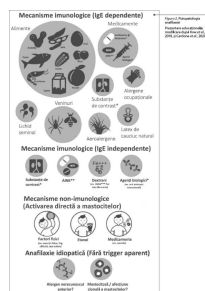
Figura 1. Factori și cofactori ai anafilaxiei * Factori asociați vârstei, patologii concomitente, mai multe medicamente administrate concomitent pot contribui la declanșarea anafilaxiei severe sau fatale. Cofactorii pot amplifica anafilaxia. Multipli factori și cofactori contribuie probabil la unele episoade anafilactice. **IECA: inhibitorii enzimelor de conversie a angiotensinei. ***AINS: antiinflamatoare nesteroidiene. Prezentare educațională cu modificare după Cardona *et al.*, 2020

Cei mai frecvenți factori declanșatori ai anafilaxiei alimentare la copii sunt oul de găină (la sugari și la preșcolari), laptele de vacă, grâul și arahidele. Anafilaxia alimentară a pacientului adult variază în funcție de regiune și de expunerea la alimentele locale (Conrado *et al.*, 2021). În Europa Centrală, cei mai frecvenți factori declanșatori ai anafilaxiei alimentare sunt arahidele, nucile, semințele (susan și grâu) și crustaceele. În sudul Europei sunt implicate frecvent alimentele vegetale care conțin proteine de transfer lipidic, frecvent asociate cu cofactori. Anafilaxia indusă de veninuri prezintă la rândul său caracteristici regionale, în funcție de distribuția speciilor de himenoptere care o declanșează (Turner *et al.*, 2016). Anafilaxia medicamentoasă este cel mai frecvent declanșată de antibiotice și antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cu variații la nivel mondial în funcție de vârstă și de zona geografică (Xing *et al.*, 2018). Principala cauză de deces prin anafilaxie la adulți este reprezentată de medicamente. Au fost identificate și substanțe medicamentoase noi implicate în declanșarea reacțiilor anafilactice, precum

substanțe biologice care conțin alfa-gal (cetuximab), molecule mici sau chimioterapice noi (olaparib). Acestea pot fi induse de asemenea și de dezinfectanți (clorhexidină) sau excipienți (polietilenglicol, metilceluloză). Alte grupuri de factori declanșatori sunt: latexul din cauciuc natural, lichidul seminal, substanțele de contrast, coloranții medicali și o varietate de substanțe utilizate în intervențiile chirurgicale (suxametoniu, rocuroniu, tiopental, propofol, opioide, protamină, clorhexidină, substituenții de plasmă). Rezultatul și severitatea unei reacții anafilactice nu depind doar de factorul declanșator și de doza acestuia, ci și de prezența cofactorilor, care pot influența debutul și severitatea reacției. De asemenea, tulburările mastocitare ar trebui excluse chiar și atunci când se găsește un factor declanșator, mai ales în cazul anafilaxiei induse de înțepăturile de himenoptere (Cardona *et al.*, 2020).

Fiziopatologia anafilaxiei

În 2003, WAO a propus două clasificări ale anafilaxiei pe baza mecanismului fiziopatologic implicat în reacție. Termenul de „anafilaxie alergică” denotă reacții mediate de un mecanism imunologic corespunzător căilor clasice de reacții de hipersensibilitate (RHS) descrise de Gell și Coombs; termenul de „anafilaxie nonalergică” denotă reacții mediate de alte mecanisme (de exemplu, activarea directă de către bradikinină sau complement), care sunt de obicei declanșate de agenți sau de evenimente care induc activarea bruscă a mastocitelor sau a bazofilelor (Jimenez-Rodriguez *et al.*, 2018). Anafilaxia IgE-mediată este considerată mecanismul clasic și cel mai frecvent; este declanșată de interacțiunea unui alergen (de obicei o proteină) cu complexul IgE alergen specific – receptor de înaltă afinitate (FcεRI) exprimat predominant pe mastocite și bazofile, urmată de eliberarea mediatorilor de sinteză preformați și *de novo*. Anafilaxia non-IgE-mediată poate fi imunologică sau nonimunologică. Cele mai relevante mecanisme imunologice non-IgE mediate implicate în anafilaxie sunt activarea sistemului complement (anafilatoxine, C3a și C5a), sistemul kininelor și sistemul coagulării, sau anafilaxia IgG-mediată (figura 2) (Kow *et al.*, 2019; Cardona *et al.*, 2020).



(/image/18530/0/3_fig_2_18530.png)

Figura 2. Fiziopatologia anafilaxiei. Prezentare educațională cu modificare după Kow *et al.*, 2019, și Cardona *et al.*, 2020

Recent, a fost publicat un document care propune o nouă abordare, bazată pe medicina de precizie, prin intermediul fenotipurilor. Această nouă clasificare cuprinde RHS clasice descrise de Gell și Coombs, precum și reacții în afara clasificării (Jimenez-Rodriguez *et al.*, 2018) (figura 3).

(/image/18528/0/3_fig_3_18528.png)

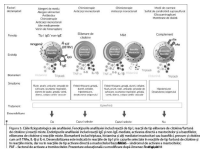


Figura 3. Căile fiziopatologice ale anafilaxiei. Fenotipurile anafilaxiei includ reacții de tip I, reacții de tip eliberare de citokine/furtună de citokine și reacții mixte. Endotipurile anafilaxiei includ reacții IgE și non-IgE-mediate, activarea directă a mastocitelor și a bazofilelor, eliberarea de citokine și reacțiile mixte. Biomarkerii includ triptaza, histamina și alți mediatori mastocitari sau bazofilici, precum și citokine, cum ar fi $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ și $IL-6$. Desensibilizarea este indicată în reacțiile de tip I și în cazurile selectate în reacțiile de tip furtună de citokine și în reacțiile mixte, dar nu în reacțiile de tip activare directă a mastocitelor/bazofilelor. MCAS – sindromul de activare a mastocitelor; PAF – factorul de activare a trombocitelor. Prezentare educațională cu modificare după Jimenez-Rodriguez et al., 2018

Anafilaxia: fenotipuri, endotipuri și biomarkeri

Fenotipurile sunt definite prin prezentarea clinică, iar endotipurile se referă la mecanismele celulare și moleculare ale reacțiilor de hipersensibilitate (RHS) definite de biomarkerii diagnostici (testarea cutanată, triptaza, IgE, interleukina IL-6 și altele). Fenotipurile anafilaxiei sunt clasificate, după prezentarea lor clinică, în reacții de tip I, reacții de eliberare a citokinelor (REC), reacții mixte și, în cele din urmă, reacții de tip bradikinină și complement (Simionescu *et al.*, 2021). Endotipurile corespunzătoare care stau la baza acestor fenotipuri includ mecanisme IgE și non-IgE-mediate, mecanisme mediate de citokine, procese mixte și activarea directă a celulelor imune fie de complement, fie de bradikinină, așa cum reiese din figura 3 (Jimenez-Rodriguez *et al.*, 2018).

Reacțiile de tip I

Anafilaxia mediată de IgE este mecanismul principal care stă la baza anafilaxiei alergice. Complexul IgE antigen-alergen specific se leagă de receptorul $Fc\epsilon RI$ de pe mastocite și/sau bazofile, activează și degranulează aceste celule, eliberând astfel mediatori preformați, enzime și citokine, facilitând totodată sinteza mediatorilor inflamatori *de novo*. O cale alternativă similară este cea mediată de complexe IgG, care se leagă de receptorul cu afinitate scăzută ($Fc\gamma RIII$) de pe macrofage, stimulând astfel eliberarea de PAF (în loc de histamină). PAF determină agregarea trombocitelor și eliberarea de tromboxan A₂ și serotonină, cu puternic efect vasoconstrictor; acționează direct asupra celulelor endoteliale vasculare pentru a crește permeabilitatea vasculară; scade debitul cardiac, ceea ce poate produce hipotensiune și disfuncții cardiace; și crește contracția musculaturii netede a căilor respiratorii, a intestinului și a uterului. Anticorpii monoclonali IgG himerici (mAbs), cum ar fi rituximab, s-au dovedit a induce anafilaxie chiar și în absența IgE, sugerând anafilaxie IgG-dependentă (Sawaguchi *et al.*, 2012). Rapoarte recente cu privire la activarea directă a mastocitelor, independentă de cea IgE-mediată, indică faptul că receptorul uman cuplat cu proteina G – MRGPRX2 – poate fi receptorul multor medicamente și proteine cationice, cum ar fi antibioticele din grupul quinolonelor (de exemplu, ciprofloxacină, levofloxacină), relaxantele musculare (de exemplu, atracuroni, rocuroni), icatibantul și alți compuși ai tetrahidroizochinolinei (THIQ). Eliberarea mediatorilor mastocitari și bazofilici provoacă înroșirea feței, prurit, urticarie, angioedem, dispnee, wheezing, greață, vărsături, diaree, hipotensiune arterială, desaturarea oxigenului și colaps cardiovascular. Factorii declanșatori comuni pentru aceste reacții includ alimentele, medicamentele, latexul, veninul de himenoptere și

alergenele din mediu. Cele mai frecvente alergene alimentare sunt arahidele, laptele, ouăle, nucile, crustaceele, fructele și legumele; antibioticele (β -lactamice), antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), chimioterapicele (platina și taxanii), anticorpii monoclonali himerici umanizați, relaxantele musculare și produsele imunoterapice reprezintă alergene comune atât la copii, cât și la adulți (Jimenez-Rodriguez *et al.*, 2018).

Reacții de eliberare a citokinelor (REC)

Fenotipul REC este provocat de eliberarea de mediatori proinflamatori, precum factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α), IL-1 β și IL-6, iar celulele lor țintă (endotip) includ monocite, macrofage, mastocite și alte celule imune cu receptor Fc gama (Fc γ R) – un participant esențial în multe funcții efectoare ale sistemului imunitar, inclusiv eliberarea mediatorilor inflamatori și citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi. Declanșatorii acestor reacții includ anticorpii monoclonali himerici, umanizați și umani și agenții chimioterapeutici. Simptomele includ frisoane, febră și durere; acestea răspund la administrarea de ibuprofen și fluide și au fost corelate clinic cu concentrații plasmatice crescute de IL-6. REC-urile nu sunt, de obicei, la fel de severe ca reacțiile de tip furtună de citokine. Reacțiile de tip furtună de citokine reprezintă complicații sistemice acute, severe și potențial letale datorate producției masive de citokine și chemokine, care joacă un rol patologic în dezvoltarea simptomelor sistemice. IL-6 și alte citokine inflamatorii, precum IL-8, TNF- α , interferonul gama (IFN- γ) și IL-1 β , induc inactivarea cadherinei, care mediază aderența celulară, ceea ce duce la creșterea permeabilității capilare și la extravazare vasculară; de asemenea, induce formarea factorului tisular (tromboplastină) pe suprafața monocitelor, cu activarea ulterioară a căii de coagulare extrinsecă. Efectele citokinelor inflamatorii joacă un rol patologic în dezvoltarea durerii, a hipoxiei tisulare, a hipotensiunii arteriale, a disfuncției miocardice și, în cele din urmă, a coagulării intravasculare diseminate (DIC) și a disfuncției multiorganice. IL-6 este un excelent biomarker al reacțiilor de tip furtună de citokine, dată fiind corelația sa cu severitatea reacției și longevitatea sa în ser. Acest fenotip se caracterizează prin frisoane, febră și stare generală de rău, urmate de hipotensiune arterială, desaturare și colaps cardiovascular. Premedicația cu inhibitori antiinflamatori COX-1 și corticosteroizi poate reduce intensitatea acestor simptome, dar nu protejează de reacții severe (Jimenez-Rodriguez *et al.*, 2018).

Reacții mixte (tip I/REC)

Reacțiile mixte apar sub forma unui amestec de fenotipuri de tip I și REC și, de obicei, sunt observate în timpul chimioterapiei și/sau al RHS la anticorpi monoclonali, în care simptomele reacțiilor IgE-mediate (eritem, prurit, urticarie, angioedem, dispnee, wheezing, greață, vărsături, diaree, hipotensiune arterială, desaturare, colaps cardiovascular) se suprapun cu simptomele secundare eliberării de citokine și chemokine proinflamatorii (frisoane, febră, stare generală de rău, hipotensiune arterială, desaturare și colaps cardiovascular), făcând astfel imposibilă diferențierea între mecanisme (Jimenez-Rodriguez *et al.*, 2018).

Reacții asemănătoare cu cele mediate de bradikinină/complement

Aceste reacții implică activarea directă a mastocitelor și a altor celule imune prin activarea complementului, precum și activarea directă și indirectă a căii intrinseci de coagulare. Complexele imune pot activa sistemul complementului, generând anafilatoxinele C3a și C5a, care se pot lega de receptorii pentru complement, rezultând

în eliberarea de histamină, leucotriene și prostaglandine, care pot induce înroșirea feței, urticarie, hipoxie, vasodilatație și hipotensiune arterială. Acest mecanism a fost descris pentru vancomicină, substanțe de radiocontrast, membrane de dializă și medicamente suspendate în anumite vehicule lipidice, precum Cremophor EL, polisorbitat 80 și polietilen glicol. De asemenea, complementul poate avea un rol important în anafilaxia indusă de veninurile de himenoptere, exacerband reacția IgE-mediată ca urmare a activării complementului de către proteazele prezente în venin. Calea moleculară a reacțiilor mediate de bradikinină implică o creștere a concentrației heparinei și a sistemului de contact derivat din factorul XII, ceea ce are ca rezultat producerea bradikininei și creșterea permeabilității vasculare (clinic, apar hipotensiune arterială și desaturare). Aceste simptome au fost asociate cu contaminarea heparinei cu sulfat de condroitină suprasulfatată (Jimenez-Rodriguez *et al.*, 2018).

Rolul biomarkerilor în diagnosticul anafilaxiei

Triptaza

Triptaza este o serin-protează și cel mai abundent mediator format și depozitat în mastocitele și bazofilele umane. Activitățile *in vitro* ale triptazei mature includ generarea de anafilatoxine ale complementului, inactivarea fibrinogenului, stimularea mai multor tipuri celulare și amplificarea răspunsului alergic (Jimenez-Rodriguez *et al.*, 2018). Triptaza matură eliberată din mastocite și bazofile poate fi detectată în ser la câteva minute după simptomele inițiale ale anafilaxiei. Această creștere este tranzitorie, valorile revenind la normal de obicei în 24 până la 48 de ore. Triptaza prezintă două izoforme, codificate de gene separate și secretate ca proenzime inactive din mastocitele în repaus: α -protriptaza și β -protriptaza. Spre deosebire de α -protriptază, β -protriptaza este stocată în forma sa matură în granulele mastocitare și eliberată după degranularea acestora ca teramer legat de heparină și sulfat de condroitină. Prin urmare, triptaza serică măsurată în timpul anafilaxiei este reprezentată predominant din izoforma β . Concentrația serică mai mare de 11,4 ng/ml indică activarea acută a mastocitelor/bazofilelor. Cu toate acestea, pacienții cu niveluri bazale scăzute ale triptazei pot avea creșteri în timpul anafilaxiei care nu depășesc intervalul normal (Beck *et al.*, 2019). Specificitatea triptazei este ridicată, dar sensibilitatea sa este redusă, deoarece este eliberată din diferite subseturi de mastocite și bazofile, în funcție de factorul declanșator. Nivelurile de triptază sunt mai scăzute în mastocitele din mucoase decât în mastocitele cutanate și perivasculare, iar reacțiile anafilactice la medicamentele intravenoase pot provoca creșteri mai mari și mai persistente decât cele provocate de factori declanșatori orali, cum ar fi alimentele (Jimenez-Rodriguez *et al.*, 2018). Nivelurile totale de triptază pot fi crescute (>20 ng/ml) la majoritatea pacienților cu mastocitoză sistemică – o tulburare clonală asociată cu mutații ale tirozin kinazei membranare; valori crescute se observă și în alte afecțiuni, cum ar fi tulburări hematologice (leucemie mielocitară acută, sindroame mielodisplazice), tulburări imunologice (sindrom hipereozinofilic), insuficiență renală severă sau afecțiuni genetice precum triptasemia familială – o boală caracterizată recent, care este asociată cu afectare multisistemică din cauza expresiei a mai mult de două gene de α -triptază (Boehm *et al.*, 2019). Dacă se suspectează anafilaxia, prelevarea de sânge pentru măsurarea triptazei trebuie făcută între primele 30 de minute și 3 ore de la inițierea reacției, pentru a determina valoarea maximă a triptazei. Creșterile se corelează cu hipotensiunea și susțin diagnosticul de anafilaxie, deși nivelurile normale nu exclud diagnosticul (Jimenez-Rodriguez *et al.*, 2018).

Testarea cutanată

Testarea cutanată se poate face în decurs de două până la șase săptămâni după anafilaxie, din cauza pierderii temporare a activității cutanate în urma anafilaxiei și a restaurării complete, care poate dura până la șase săptămâni (Castells, 2017, Jimenez-Rodriguez *et al.*, 2018). Testele cutanate sunt foarte specifice pentru reacțiile de tip I (dovada implicării IgE și a mastocitelor) la alimente, medicamente (de exemplu, platine, antibiotice β -lactamice, relaxante musculare) și veninuri de himenoptere. Deoarece extractele actuale pentru testarea cutanată ar putea să nu conțină toate componentele alergenice, după un rezultat negativ al testului cutanat, standardul de aur pentru a demonstra absența sensibilizării la alimente și medicamente este testul de provocare. Testarea cutanată este sigură pentru pacienții cu antecedente de anafilaxie și mastocitoză, cu o condiție: comorbiditățile, cum ar fi astmul, să fie controlate și administrarea de medicamente, cum ar fi beta-blocantele și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), să fie întreruptă înainte de testare (Brockow *et al.*, 2021). Pacienții cu reacții asemănătoare furtunii de citokine și activarea complementului vor avea probabil rezultate negative ale testelor cutanate, ceea ce indică lipsa participării IgE, dar pacienții cu reacții mixte pot avea rezultate pozitive la testele cutanate (Jimenez-Rodriguez *et al.*, 2018).

Serologie și IgE specific

Performanța diagnostică a demonstrației nivelurilor crescute de IgE alergen-specific ar putea fi superioară testelor cutanate, din pricina eterogenității, a lipsei de evaluare a potenței și a variabilității între loturi și producători de extracte alergenice. Diagnosticul molecular a permis progresul recent în medicina de precizie, prin identificarea anticorpilor IgE specifici direcționați împotriva diferitelor componente (Varney *et al.*, 2019).

IgE specifice pentru medicamente

IgE specifice pentru penicilină au o sensibilitate scăzută, această investigație fiind rezervată în prezent pacienților cu anafilaxie aproape fatală, la care testarea cutanată poate fi considerată nesigură. S-a demonstrat că IgE specifice pentru platine au o sensibilitate mai mică și o specificitate mai mare decât testele cutanate. Un avantaj major al IgE specifice pentru platine este capacitatea de a detecta anticorpii IgE la scurt timp după reacție, fără a fi nevoie de a aștepta câteva săptămâni pentru a determina sensibilizarea prin testele cutanate, această așteptare putând afecta răspunsul la tratamentul oncologic. Un alt avantaj este detectarea reactivității încrucișate, care se observă la pacienții cu IgE specifice pentru carboplatină și cisplatină, care reacționează la oxaliplatină (Jimenez-Rodriguez *et al.*, 2018).

Testul de activare a bazofilelor

Evaluarea directă a mastocitelor umane este dificilă, fiind limitată la obținerea, prin biopsie, a specimenelor de țesuturi specifice, neexistând mastocite circulante mature. Din acest motiv, bazofilele pot reprezenta un surogat pentru mastocite. Activarea bazofilelor *in vitro* cu alergene alimentare, venin de himenoptere sau medicamente și măsurarea markerilor de activare de suprafață sau a eliberării mediatorilor (histamină sau leucotriene) se consideră că reflectă sensibilizarea și activarea mastocitelor tisulare.

Testele de activare a bazofilelor cu alergene medicamentoase precum platinele au relevat corelații între expresia mai crescută a CD203c, respectiv sensibilizarea CD63 și severitatea reacției (Castells, 2017).

Diagnosticul molecular

Progresele în medicina de precizie au făcut posibilă identificarea și caracterizarea unor molecule prezente în extractele de alergene, iar acest lucru a dus la utilizarea pe scară tot mai largă a diagnosticului molecular în alergologie, care a revoluționat înțelegerea profilurilor de sensibilizare și a reactivității încrucișate și a îmbunătățit capacitatea de a identifica fenotipuri clinice specifice (Dodd *et al.*, 2021). De asemenea, a permis determinarea riscului relativ al severității reacțiilor în cazuri specifice, cum ar fi alergiile la soia, arahide și alune, precum și prezicerea severității reacției alergice – ca în cazul Ara h 1, 2 și 3, asociate cu anafilaxia indusă de arahide, spre deosebire de pacienții cu IgE specifice pentru Ara h 8, 9 și 10, care sunt asociate cu sindromul de alergie orală provocat de reactivitatea încrucișată cu alergenele din polenul unor arbori și care s-ar putea să nu se încadreze la risc de anafilaxie. Au fost observate, de asemenea, variații geografice ale profilului de sensibilizare (Salter *et al.*, 2020). Studiile arată că diagnosticul molecular a oferit o specificitate mai mare, dar o sensibilitate mai scăzută în cazul alimentelor; prin urmare, utilizarea sa este complementară în excluderea unei alergii alimentare. În caz de alergie la himenoptere, acesta a devenit un instrument foarte util pentru a face distincția între sensibilizarea autentică și reactivitatea încrucișată, deoarece veninul acestora conține alergene cu potențial de reactivitate încrucișată între albină și viespe, cum ar fi Api m 2 și Ves v 2 (hialuronidaze), Api m 5 și Ves v 3 (dipetidilpeptidaze), Api m 12 și Ves v 6 (vitelogenine) și alergene specifice pentru veninul albinelor (Api m 1, Api m 3, Api m 4 și Api m 10), respectiv pentru cel al viespilor (Ves v 1 și Ves v 5); acești markeri permit discriminarea în situațiile clinice în care pacienții au un profil de sensibilizări multiple. Diagnosticul molecular este util și în cazul anafilaxiei alimentare induse de cofactori, al anafilaxiei întârziate la carnea roșie și al anafilaxiei idiopatice (Kuhlen, 2018).

Concluzii

Anafilaxia este cea mai gravă dintre toate reacțiile alergice, având potențial letal. Manifestările clinice nu includ întotdeauna modificări la nivelul pielii și al mucoaselor, iar hipotensiunea și șocul pot să nu fie prezente, astfel încât diagnosticul ei este întârziat frecvent sau este stabilit eronat ca astm ori urticarie. Diagnosticul de anafilaxie trebuie luat în considerare când apar simptome în două sau mai multe organe și/sau modificări bruște ale semnelor vitale la pacienții cu sau fără expunere evidentă la alergene. Astfel, pentru a identifica și trata prompt anafilaxia, un nou sistem de clasificare bazat pe medicina de precizie, folosind fenotipuri, endotipuri și biomarkeri, a extins clasificarea Gell și Coombs. Simptomele atipice, precum durerea, frisoanele, rigorul și febra, au fost recunoscute ca parte a unei noi expresii fenotipice a anafilaxiei în timpul reacției la medicamente precum chimioterapice și anticorpi monoclonali. Nivelul de triptază, detectabil de la 30 de minute până la 3 ore după declanșarea unei reacții anafilactice, este cel mai bun biomarker în prezent, putând identifica și pacienții cu tulburări clonale ale mastocitelor. Valoarea adăugată a diagnosticului molecular în anafilaxie constă în faptul că permite caracterizarea profilului de sensibilizare și excluderea reactivității false la panalergene, precum și prezicerea riscului asociat cu alergenul incriminat. Extinderea cunoștințelor cu privire la prezentarea, cauzele și factorii

declanșatori ai anafilaxiei în rândul furnizorilor de servicii medicale va îmbunătăți diagnosticul și gestionarea acestora, va crește siguranța pacienților și va reduce morbiditatea și mortalitatea.

Bibliografie

1. Alvarez-Perea A, Kase Tanno L, Baeza ML. How to manage anaphylaxis in primary care. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7: 45. doi: 10.1186/s13601-017-0182-7. PMID: 29238519
2. Beck SC, Wilding T, Buka RJ, Baretto RL, Huissoon AP, Krishna MT. Biomarkers in Human Anaphylaxis: A Critical Appraisal of Current Evidence and Perspectives. *Front Immunol*. 2019; 10: 494. doi: 10.3389/fimmu.2019.00494. PMID: 31024519
3. Boehm T, Reiter B, Ristl R, Petroczi K, Sperr W, Stimpfl T, Valent P, Jilma P. Massive release of the histamine-degrading enzyme diamine oxidase during severe anaphylaxis in mastocytosis patients. *Allergy*. 2019; 74(3): 583–593. doi: 10.1111/all.13663. PMID: 30418682
4. Boldeanu ES, Avram M, Rezmeriță L. Sindromul de activare mastocitară, tablou clinic și criterii de diagnostic. *Alergologia Medichub* 2021 DOI: 10.26416/Aler.5.1.2021.4445
5. Brockow K, Plata-Nazar K, Lange M, Nedoszytko B, Nedoszytko M, Valent P. Mediator-Related Symptoms and Anaphylaxis in Children with Mastocytosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(5): 2684. doi: 10.3390/ijms22052684. PMID: 33799959
6. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Sanchez Borges M, Senna G, Sheikh A, Tanno LK, Thong BY, Turner PJ, Worm M. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020 Oct 30;13(10):100472. PMID: 33204386. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
7. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Aug;140(2):321-333. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.012. PMID: 28780940
8. Conrado AB, Ierodiakonou D, Gowland MH, Boyle RJ, Turner PJ. Food anaphylaxis in the United Kingdom: analysis of national data, 1998-2018. *BMJ*. 2021; 372: n251. doi: 10.1136/bmj.n251. PMID: 33597169
9. Cox LS, Sanchez-Borges M, Lockey RF. World Allergy Organization Systemic Allergic Reaction Grading System: Is a Modification Needed? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5(1):58-62.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.009. PMID: 28065342
10. Dodd A, Hughes A, Sargant N, Whyte AF, Soar J, Turnere PJ. Evidence update for the treatment of anaphylaxis. *Resuscitation*. 2021; 163: 86–96. PMID: 33895231. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.04.010
11. Jimenez-Rodriguez TW, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy*. 2018 Jun 20;11:121-142. doi: 10.2147/JAA.S159411. PMID: 29950872
12. Kow ASF, Chik A, Soo K, Khoo LW, Abas F, Tham CL. Identification of Soluble Mediators in IgG-Mediated Anaphylaxis via Fcγ Receptor: A Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2019; 10: 190. doi: 10.3389/fimmu.2019.00190. PMID: 30809224
13. Kuhlen JL, Virkud YV. Pathogenesis, Newly Recognized Etiologies, and Management of Idiopathic Anaphylaxis. *Discov Med*; 2015; 19(103): 137–144. PMID: 25725228
14. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. *Chest*. 2018; 153(2): 528–543. doi: 10.1016/j.chest.2017.07.033, PMID: 28800865
15. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, Riggioni C, de Silva D, Angier E, Arasi S, Bellou A. EAACI guideline: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2021 Aug 3. doi: 10.1111/all.15032, PMID: 34343358
16. Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica GW. 30 years of sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2020; 75:1107–1120, doi.org/10.1111/all.14113
17. Poziomkowska-Gęsicka I, Kurek M. Clinical Manifestations and Causes of Anaphylaxis. Analysis of 382 Cases from the Anaphylaxis Registry in West Pomerania Province in Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(8): 2787. doi: 10.3390/ijerph17082787. PMID: 32316622
18. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(2): 335–348. Doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.003, PMID: 28780941
19. Salter SM, Marriott RJ, Murray K, Stiles SL, Bailey P, Mullins RJ., Sanfilippoe FM. Increasing anaphylaxis events in Western Australia identified using four linked administrative datasets. *World Allergy Organ J*. 2020; 13(11): 100480. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100480, PMID: 33294113

20. Sawaguchi M, Tanaka S, Nakatani Y, Harada Y, Mukai K, Matsunaga Y. Role of mast cells and basophils in IgE responses and in allergic airway hyperresponsiveness. *J Immunol.* 2012; 88:1809–18. doi: 10.4049/jimmunol.1101746, PMID: 22250079
21. Simionescu AA, Stanescu AM, Popescu FD. State-of-the-Art on Biomarkers for Anaphylaxis in Obstetrics. *Life (Basel).* 2021; 11(9): 870. doi: 10.3390/life11090870. PMID: 34575019
22. Turner PJ, Campbell DE. Epidemiology of severe anaphylaxis: can we use population-based data to understand anaphylaxis? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016; 16(5): 441–450. doi: 10.1097/ACI.0000000000000305, PMID: 27490124
23. Varney VA, Nicholas A, Warner A, Sumar N. IgE-Mediated Systemic Anaphylaxis And Its Association With Gene Polymorphisms Of ACE, Angiotensinogen And Chymase. *J Asthma Allergy.* 2019; 12: 343–361. doi: 10.2147/JAA.S213016, PMID: 31632094
24. Xing Y, Zhang H, Sun S, Ma X, Pleasants RA, Tang H, Zheng H, Zhai S, Wang T. Clinical features and treatment of pediatric patients with drug-induced anaphylaxis: a study based on pharmacovigilance data. *Jur J Pediatr.* 2018; 177(1): 145–154. doi: 10.1007/s00431-017-3048-z, PMID: 29168013

Articole din edițiile anterioare

(/reviste-de-specialitate/alergologia/alergia-alimentara-la-mazare-si-corelatiile-acesteia-cu-procesarea-termica-id-19299)

PREZENTĂRI DE CAZ | Ediția 3 2 / 2018

Alergia alimentară la mazăre și corelațiile acesteia cu procesarea termică (/reviste-de-specialitate/alergologia/alergia-alimentara-la-mazare-si-corelatiile-acesteia-cu-procesarea-termica-id-1929-cmsid-99)

Alina-Elena Răuță, Corina Ureche

Alergiile produse de leguminoase ocupă unul dintre primele cinci locuri în topul alergiilor alimentare, deoarece leguminoasele reprezintă principal...

21 SEPTEMBRIE 2018

(/reviste-de-specialitate/alergologia/alergia-la-grau-aspecte-clinice-si-de-management-id-2269-cmsid-99)

RUBRICA SPECIALISTULUI | Ediția 1 3 / 2019