Alpha-tryptazemia – biomarker niejednoznacznej patologii

Hereditary α-tryptasemia-biomaker of diverse pathology

BARBARA ROGALA[1*], ZUZANNA MICHALIK[1], KLAUDIA KAPELKA[1]

[1] Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie
* Autor korespondencyjny

Streszczenie

Artykuł przedstawia problem diagnostyki różnicowej nieprawidłowych stężeń tryptazy w surowicy krwi, proteazy serynowej, uznanego markera reakcji alergicznych, zwracając szczególną uwagę na problem wrodzonej α-tryptazemii, defektu genetycznego będącego przyczyną bardzo wysokich stężeń tryptazy w surowicy krwi i wysoce heterogennej manifestacji fenotypowej.

Słowa kluczowe: wysokie stężenie tryptazy w surowicy krwi, znaczenie

Summary

The article discuss the problem of differential diagnosis of abnormal tryptase serum level, serine protease, a recognised biomaker of allergic reactions focusing one's attention on the problem of hereditary α- tryptazemia, the genetic defect manifested by high serum tryptase level and highly diverse phenotype manifestation of this disorder

Key words: elevated serum tryptase level, inherited, acquired, clinical relevance

© Alergia Astma Immunologia 2024, 29(4) 145-147

www.alergia-astma-immunologia.pl

OPEN ACCESS

CC BY NC

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. n. med. Barbara Rogala

Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie
e-mail: barbara.rogala@sum.edu.pl

Wstęp

Tryptaza, proteaza serynowa, należy do grupy białek a aktywności enzymatycznej. Jest wytwarzana głównie przez tkankowe komórki tuczne (mastocyty), przechowywana w ziarnistościach tych komórek i uwalniana do krwioobiegu w stanie ich aktywacji. Należy również zauważyć, że tryptaza, w zjawisku sprzężenia zwrotnego, nasila degranulację mastocytów. Dojrzała tryptaza powstaje z nieaktywnych prekursorów α i β tryptazy.

Stężenie tryptazy w surowicy krwi odzwierciedla zarówno aktywację komórek tucznych jak i ilość tych komórek w ustroju, ponieważ tryptaza jest głównym składnikiem ziarnistości mastocytów. Białko to występują również w bazofilach, ale w śladowych ilościach (0,4 % ilości obecnej w mastocytach).

Mastocyty, które są głównym źródłem tryptazy, powstają w szpiku, dojrzewają po depozycji w tkankach w obecności komórkowego czynnika wzrostu SCT (ang. *Stem Cell Factor*) i interleukiny 3 (IL-3). Dojrzałe komórki tuczne są identyfikowane w skórze, w błonie śluzowej układu oddechowego i przewodu pokarmowego.

Do funkcji tryptazy należy również inaktywacja fibrynogenu i zahamowanie fibrynogenezy, aktywacja metaloproteinazy tkankowej, inaktywacja niektórych neuropeptydów, w tym VIP (ang. *Vasoactive Interstinial Peptide*), chemotaktyczna aktywność w stosunku do eozynofilii, nasilenie przepuszczalności śródbłonka [1].

Podwyższony poziom tryptazy, a α-tryptazemia

Tryptaza jest identyfikowana w wydzielinie z nosa u chorych uczulonych na pyłki roślin w sezonie pylenia, w materiale uzyskiwanym w czasie płukania oskrzelowo-pęcherzykowego u chorych na astmę, w zmianach pokrzywkowych, w płynie jelitowym po prowokacji alergenowej u chorych uczulonych na pokarmy [2].

Podwyższone wartości stężeń tego enzymu w surowicy krwi jest uznanym markerem reakcji alergicznych, mastocytozy, występuje u chorych z upośledzeniem funkcji nerek. Jest cechą wrodzonej α-tryptazemii. Prawidłowe stężenie tryptazy w surowicy krwi waha się w granicach 0-11,4 ng/L. Stężenie tej proteazy wzrasta w ciągu 60-90 min. po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej i normalizuje się w ciągu kilkunastu godzin. Ważnym jest rozróżnienie ostrego wzrostu stężenia tryptazy w surowicy krwi od przewlekle utrzymującego się wysokiego stężenia, które jest cechą wrodzonej α-tryptazemii. Ponadto wartość stężenia tryptazy w surowicy krwi jest cechą różnicującą te stany patologii [3, 4]. Wrodzona α-tryptazemia jest autosomalnie dominującym defektem genetycznym uwarunkowanym wzrostem liczby kopii genu TPSAB1 kodującego α-tryptazę i w konsekwencji odpowiedzialnym za stabilnie wysokie stężenie tryptazy w surowicy krwi znacznie przekraczające górną granicę normy [5, 6, 7].

Objawy wrodzonej α-tryptazemii (HαT)

Częstość występowania dziedzicznej α-tryptazemii wynosi kilka procent w krajach europejskich i USA. Patologię tę zdiagnozowano po raz pierwszy w 2016 roku [8]. Wielu chorych z α-tryptazemią jest bezobjawowych lub demonstruje niewiele objawów. Należy jednak podkreślić, że cechą tej patologii jest wysoce heterogenna manifestacja fenotypowa.

Do objawów wrodzonej α-tryptazemii należą zaburzenia neuropsychiatryczne jak epizody depresji, zaburzenia snu, nieadekwatne zmęczenie, zaburzenia pamięci, napady paniki. Występuje również dysfunkcja żołądkowo-jelitowa, objawy jelita drażliwego, refluksu jelitowo-żołądkowego, nawracające nudności, wzdęcia, zaburzenia połykania. Jakkolwiek są badania, które zaprzeczają postrzegania α-tryptazemii jako przyczyny objawów jelita drażliwego, to jednak są dane badawcze, które udowodniły, że u chorych z HαT i objawami gastroenterologicznymi stwierdza się odczyn zapalny na poziomie błony śluzowej przewodu pokarmowego zwany pyrostozą – analogiczny do występującego u chorych cierpiących na zespół jelita drażliwego, jak również u chorych z nadwrażliwością na gluten, chorobą trzewną [9].

Do objawów tego defektu genetycznego należy również uogólniona plamista pokrzywka, świąd skóry. Odnotowuje się również objawy sercowo-naczyniowe takie jak tachykardia, zawroty głowy, okresowa hipotonia. Wskazane jest wykluczenie α-tryptazemii w przypadku układowej mastocytozy, anafilaksji, ponieważ patologia ta stanowi czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu reakcji anafilaktycznych. Należy podkreślić, że rozpoznanie zespołu Ehlersa-Danlosa często jest objawem HαT. Zespół ten jest spowodowany uszkodzeniem kolagenu tkanki łącznej i macierzy międzykomórkowej tkanki łącznej. Cechy charakterystyczne tego zespołu to nadmierna wiotkość i hipermobilność stawów, delikatna, hiperplastyczna skóra. Dane badawcze wskazują, że liczba kopii genu TPSAB1 kodujących syntezę α-tryptazę koreluje z wartością stężenia tryptazy w surowicy krwi i stopniem nasilenia objawów klinicznych [10, 11, 12, 13, 14].

Uwarunkowania genetyczne

α-tryptazemia stanowi wyzwanie dla klinicystów ze względu na złożoną i niejednoznaczną manifestację fenotypową i względnie rzadko występującą patologię. Należy podkreślić, że α-tryptazemia jest najczęstszą przyczyną utrzymującego się wysokiego stężenia tryptazy w surowicy krwi. Wzrost liczby kopii genu TPSAB1 pozwala na rozpoznanie HαT. Ten defekt genetyczny może być bezobjawowy lub też demonstrować się wieloma objawami z różnych narządów i układów co nierzadko ogranicza czujność diagnostyczną. Tym bardziej, że podwyższone stężenie tryptazy w surowicy krwi jest często postrzegane jako marker reakcji nadwrażliwości co często opóźnia proces diagnostyczny. U chorych z wysokim stężeniem tryptazy w surowicy krwi należy zawsze podejrzewać wrodzoną α-tryptazemię i potwierdzić wynikiem molekularnych testów genetycznych [15, 16, 13].

Podsumowanie

Postępowanie w α-tryptazemii komplikuje fakt, że nie ma jednoznacznie uznanych metod terapeutycznych tej choroby. Trwają badania zmierzające do znalezienia celowanego leczenia. Aktualnie proponuje się stosowanie terapii objawowej kontrolującej zróżnicowane objawy choroby. W przypadku dominacji objawów skórnych i żołądkowo-jelitowych zaleca się stosowanie leków przeciwhistaminowych, blokerów zarówno receptorów H1 jak H2, kromoglikanu sodowego jako leczenie stabilizujące aktywność mastocytów. Proponuje się również terapię biologiczną preparatem anty-IgE, jakkolwiek terapeutyczny efekt takiego postępowania jest nie zawsze zadowalający.

W opanowaniu objawów depresji zaleca się stosowanie leków antydepresyjnych [17, 18, 19].

Wielonarządowy zespół objawów stanowi wskazanie do współpracy wielu specjalistów w postępowaniu z chorymi, u których rozpoznano tego typu defekt genetyczny. Wieloobjawowość tej patologii stwarza konieczność przeprowadzenia wnikliwej diagnostyki różnicowej i zróżnicowanego, wysoce spersonalizowanego postępowania terapeutycznego.

Bibliografia:

1. Guohui Bian, Yanzheng Gu, Changlu Xu et al.:Early development and functional properties of tryptase/chymase double-positive mast cells from human pluripotent stem cells. J Mol Cell Biol.2021, 13 (2), 104 -115
2. Shin Hannah, Lyons Jonathan J. Alpha-tryptase as a risk –modyfying factor for mast cel-mediated reactions.Curr Allergy Asthma Rep.2024, 24(4),199-209
3. Bevens Michiel, Toscano Alessandro, Ebo Didlier, Gulen Theo, Sabato Vito.Diagnostic significance of tryptase for suspected mast cel disorders. Diagnostics.2023,13 (24) 2662
4. Lyons Jonathan.: Inherited and acquired determinants of serum tryptase levels in humans. Ann Allergy Asthma Immunol.2021,127(4):420-426
5. Greiner G.,Sprinzl B.,Gorska A., Ratzinger F., Gurbisz M., Witzeneder N., Schmetterer K.G., Gisslinger B., Uyanik G., Hadzijusofovic E. et al. Hereditary alpha- tryptasemia is a valid genetic biomaker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis.Blood.2020;137:238-247
6. Lyons J.J., Chovanec J., O'Connell M.P., Liu Y., Selb J. , Zanotti R., Bai Y., Kim J., Le Q.T., DiMaggio T. et al.: Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased alpha- tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. J Allergy Clin. Immunol. 2020,147:622-632
7. Bonadonna P., Nalim F., Olivieri F.:Hereditary alpha-tryptasemia. Curr Opin Allergy Clin Immunol.2022, 1, 22(5); 277-282
8. Lyons I.J., Yu X, Hughes J.D. et al.:Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. Nat.Genet.2016;48(12),1564-1569
9. Konnikova L., Robinson T.0., Owings A.H., Shirley J.F., Davis E., Tang Y., Wall S., Li J., Hasan M.H., Gharaibeh R.Z. et al. Small intestinal immunopathology and G1-associated antibody formation in hereditary alpha-tryptasemia. I Allergy Clin. Immunol. 2021; 148:813-821
10. Dagmar von Bubnoff. The clinical features of hereditary alpha-tryptasemia. Dtsch.Arztebl Int.2024,19 121(8), 258-264
11. Glover S.C., Carter M.C. , Koresec P.et al.: Clinical relevance of inherited genetic differences in human tryptases: hereditary alpha-tryptasemia and beyond. Ann Allergy Asthma Immunol.2021;127(6): 638-647
12. Chollet M.B., Adkin C. Hereditary alpha- tryptasemia is not associated with specific clinical phenotypes. J Allergy Clin.Immunol. 2021;149:728-735
13. Lyons J.J. On the complexities of tryptase genetics and impacts on clinical phenotypes. J Allergy Clin Immunol.2021,148 (5):1342-1343
14. Collet Madelaine .B., Adkin Cem. Hereditary tryptasemia is not associated with specific clinal phenotypes. J Allergy Clin Immunol.2022,149 (2), 728-735
15. Lyons Jonathan .J., Yu Xiaomin T.: Mast cell tryptase in allergic inflammation and immediate hypersensitivity.Curr Opin Immunol.2021,72,94-106
16. Lyons JJ., Yu X, Hughes ID,et al.Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. Nat.Genet.2016;48 (12) :1564-1569
17. Kacar M., Rijavec M., Selb J.et al.:Clonal mast cell disorders and hereditary α-tryptasemia as a risk facrors for anaphylaxis. Clin. Exp. Allergy. 2023;53 (4):392-404
18. Lyons J.J. Inherited and acquired determinants of serum tryptase levels in humans. Ann Allergy Asthma Immunol.2021,127:420-426
19. Lyons Jonathan J. Hereditary alpha-tryptasemia: genotyping and associated clinical features. Immunol. Allergy Clin North Ann. 2018, 38 (3):483-495.