

Laboratorinė medicina.
2013, t. 15, Nr. 1(57), p. 45–49.

Serumo triptazė – anafilaksijos ir mastocitozės žymuo (žvalgomas tyrimas)

Gediminas Vaitėnas⁴
Loreta Bagdonaitė^{1,2}
Violeta Kvedarienė³

Santrauka

Lietuvoje pradėtas taikyti kraujo serumo triptazės koncentracijos nustatymo tyrimas. Sveiko žmogaus kraujyje triptazės koncentracija įvairuoja nuo 1 g/l iki 15 g/l, o padidėjęs triptazės kiekis gali būti anafilaksinės reakcijos, mastocitozės ir kai kurių kitų hematologinių ligų žymuo. Padidėjusi koncentracija gali reikšti, kad aktyvinti mastocitai (bazofilai / putliosios ląstelės) išskiria brandžią triptazę arba organizme padaugėjo pačių mastocitų. Pakartotinai atliekant triptazės serumo tyrimą galima matyti, ar padidėjusi triptazės koncentracija po kiek laiko grįžta į normą, ar išlieka padidėjusi, ir pagal tai atskirti, ar triptazės koncentracijos padidėjimas įvyko dėl anafilaksinės reakcijos (tokiu atveju triptazės koncentracija normalizuojasi), ar yra mastocitozės žymuo (tuomet triptazės koncentracija išlieka didelė). Anafilaksinė reakcija atveju padidėjus triptazės koncentracijai, galima nustatyti tokių reakcijų riziką ateityje (pavyzdžiui, įgėlus vabzdžiui arba operacijos, anestezijos metu). Mastocitozė yra heterogeniška grupė ligų, kurioms būdingas neoplazminių mastocitų ląstelių augimas ir kaupimasis organizme. Tai yra reta liga, kurios diagnostikos procesas gana sudėtingas, o serumo triptazės koncentracijos rodmenys yra vienas iš šios ligos diagnostikos kriterijų. Triptazės tyrimas jau atliktas 31 pacientui, iš kurių dviem diagnozuota sisteminė mastocitozė. Dažniau klinikinėje praktikoje atliekamas serumo triptazės tyrimas leistų diagnozuoti ir stebėti tokią retą ligą kaip mastocitozė, efektyviau vertinti anafilaksinė reakcijų diagnostiką ir riziką.

Reikšminiai žodžiai: triptazė, anafilaksija, mastocitozė.

ĮVADAS

Triptazė – neutrali serino proteazė, lokalizuota mastocitų (bazofilų / putliųjų ląstelių) sekretinėse granulėse. Žmogaus putliosios ląstelės uždegimo procese (vystantis alerginėms reakcijoms) yra aktyvinamos ir atpalaiduoja uždegimo mediatorius, iš jų ir triptazę [1, 2]. Monomerinė triptazės ir (arba) triptazės formos yra savaime atpalaiduojamos ir cirkuliuojantį kraują ir palaiko bazinį triptazės kiekį. Nuolat padidėjęs įvairių formų triptazės kiekis yra klinikinis sisteminės mastocitozės bei tam tikrų su putliosiomis ląstelėmis susijusių hematologinių li-

gų žymuo. Triptazės kiekio stebėjimas leidžia įvertinti putliųjų ląstelių aktyvumą slopinantį gydymą. Padidėjęs bazinis triptazės kiekis serume ir (arba) išsivysčiusi mastocitozė gali tapti anafilaksijos rizikos veiksniumi, ypač pacientams, praeityje patyrusiems sunkių reakcijų. Į tai reikia atkreipti dėmesį ir imunoterapijos atvejais [3, 4].

Sveiko žmogaus kraujyje triptazės koncentracija paprastai įvairuoja nuo 1 g/l iki 15 g/l, nors individualiais retais atvejais ji gali siekti iki 20 g/l [5]. Laikui bėgant triptazės koncentracija beveik nesikeičia – kompanijos *Phadia* (Švedija) atliktame tyri-

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra

Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine of Vilnius University, Vilnius, Lithuania
El. paštas: loreta.bagdonaitė@mf.vu.lt

²VUL VSI Santariškių klinikų Laboratorinės medicinos centras
Center of Laboratory medicine, Vilnius University Hospital Santariskiu Clinics, Vilnius, Lithuania

³VUL VSI Santariškių klinikų pulmonologijos ir alergologijos centras
Center of Pulmonology and Allergy, Vilnius University Hospital Santariskiu Clinics

⁴Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Faculty of Medicine of Vilnius University, Vilnius, Lithuania

me, kuriame dalyvavo 126 sveiki individai, jų triptazės koncentracija kraujyje beveik nepakito per ketverius tyrimo metus [6]. Todėl padidėjusi triptazės koncentracija gali padėti identifikuoti anafilaksinį šoką, anafilaksijos riziką arba žymėti mastocitozės sunkumo laipsnį. Interpretuojant vaikų, ypač kūdikių, tyrimo rezultatus reikėtų prisiminti, kad kūdikių serumo triptazės koncentracija yra reikšmingai didesnė nei vyresnių vaikų [6].

TIRIAMOJI MEDŽIAGA IR METODAI

Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės medicinos centre serumo triptazės tyrimas buvo atliktas 31 pacientui, iš jų dviem diagnozuota sisteminė mastocitozė, keturiems – anafilaksinė reakcija, 15 pacientų anamnezė rodė anafilaksines reakcijas, 10 pacientų anafilaksinės reakcijos nepatyrė ir anamnezėje jos nenurodė.

Tyrimui naudojami veninio ir kapiliarinio kraujo serumo bei plazmos mėginiai (su EDTA arba heparinu). Antikūnai triptazei, kovalentiškai sujungti su *ImmunoCAP* sistema (*ImmunoCAP*[®] *Tryptase*, Fluoro imunofermentinės analizės rinkinys, Švedija), reaguoja su paciento mėginyje esančia triptaze. Po plovimo pridama fermentais žymėtų antikūnų prieš pačią triptazę, kurie su ja sudaro kompleksą. Po inkubacijos nesurišti fermentais žymėti antikūnai išplunami, o susidaręs kompleksas inkubuojamas su substratine medžiaga, išryškinančia reakciją. Tyrimo rezultatams įvertinti paciento mėginio vertė naudojant kalibracinę kreivę yra perskaičiuojama į koncentracijos vienetą.

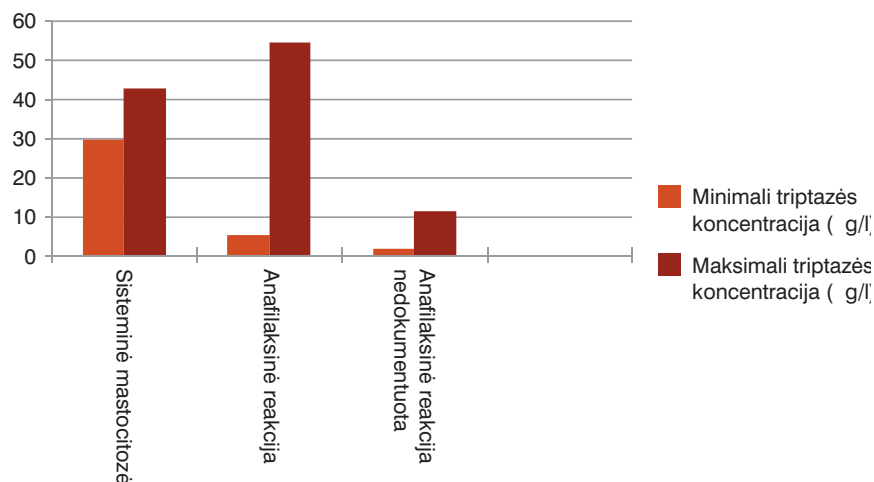
REZULTATAI

Tirtų pacientų serumo triptazės koncentracijos rezultatų aprašomoji statistika pateikta 1 lentelėje.

1 lentelė. Triptazės tyrimo aprašomoji statistika

Table 1. Tryptase study descriptive statistics

| Diagnozė | Pacientų skaičius (N) | Triptazės koncentracija (g/l) mediana | Triptazės koncentracija (g/l) minimalios ir maksimalios vertės |
|---|-----------------------|--|---|
| Sisteminė mastocitozė | 2 | 36,25 | 29,7–42,8 |
| Anafilaksinė reakcija | 4 | 25,2 | 5,15–54,8 |
| Anafilaksinė reakcija iš anamnezės | 15 | 3,35 g/l | 1,00–5,28 |
| Anafilaksinė reakcija nedokumentuota, anamnezėje nepažymėta | 10 | 4,48 | 1,74–11,6 |



Pav. Triptazės koncentracijos santykis
Fig. Tryptase concentration ratio

Sisteminei mastocitozei diagnozuoti ir patvirtinti pasitelkti pakartotiniai tyrimai:

- pirmajai sergančiai mastocitozei pacientei tyrimas buvo atliktas du kartus, darant mėnesio pertrauką: serumo triptazės koncentracija tiriant pirmą kartą – 42,8 g/l, antrą kartą – 47,1 g/l;

- antrajai pacientei tyrimas buvo atliktas du kartus, darant penkių dienų pertrauką: pirmo tyrimo metu nustatyta triptazės koncentracija – 29,2 g/l, antro – 29,7 g/l.

Pateikti pavyzdžiai rodo, jog pacientams, sergantiems sisteminė mastocitoze, serumo triptazės koncentracija yra nuolat ir stabiliai didesnė nei normos ribos.

Anafilaksinę reakciją patiriančių pacientų minimalios ir maksimalios triptazės koncentracijos serume labai svyruoja, o minimalios reikšmės patenka į serumo triptazės normos ribas. Anafilaksinės reakcijos atveju maksimalios triptazės koncentracijos reikšmės priklauso nuo laiko tarp anafilaksinės reakcijos ir tiriamosios medžiagos paėmimo (kuo anksčiau paimamas kraujas, tuo didesnės galėtų būti reikšmės). Minimalaus ir maksimalaus triptazės koncentracijos kiekio santykis sisteminės mastocitozės, anafilaksinės reakcijos atveju ir ne-

sant anafilaksinės reakcijos pateikiamas paveiksle.

Taigi, nors serumo triptazės tyrimas tik pradėtas atlikti ir turime nedaug duomenų, jau dusyk jis padėjo diagnozuoti sisteminę mastocitozę bei atskirti ją nuo anafilaksinę reakcijų.

REZULTATŲ APTARIMAS

Serumo triptazės tyrimas. Serumo triptazės tyrimo metu matuojamas ir neaktyvių triptazės proformų ir aktyvios (brandžios) triptazės koncentracija siekiami įvertinti triptazės koncentracijos pokyčius. Triptazės koncentracijos tyrimas gali padėti įvertinti organizmo polinkį į anafilaksines reakcijas ir yra vienas iš žymenų identifikuoti anafilaksinį šoką ir mastocitozę, ligos sunkumą ir prognozę. Pageidautina, kad kraujo mėginiai būtų paimti ne anksčiau kaip praėjus 15 minučių nuo įvykio, kaip galimos putliųjų ląstelių aktyvacijos priežasties, tačiau ne vėliau kaip per 3 valandas nuo to įvykio pradžios. Daugiau negu 10 g/l nuo įprastinės normos padidėjęs triptazės kiekis jau yra rizikos žymuo [7]. Pagal tai, kiek išmatuota triptazės koncentracija skiriasi nuo normos ir kiek laiko ji išlieka padidė-

jusi, galima diferencijuoti priežastį – ar padidėjimas yra įvykęs dėl anafilaksinės reakcijos, ar tai mastocitozės padarinys.

Padidėjusi triptazės koncentracija rodo, kad aktyvinti mastocitai/bazofilai išskiria brandžią (angl. *mature*) triptazę arba organizme padaugėjo mastocitų. Brandi triptazė išskiriama vykstant anafilaksinėms reakcijoms. Tuomet triptazės koncentracijos padidėjimas serume nebūtinai reiškia, kad padaugėjo ir pačių mastocitų – tiesiog aktyvintos jų formos išskiria daugiau brandžios triptazės. Anafilaksinių reakcijų atveju šis padidėjimas yra laikinas ir silpstant reakcijai triptazės koncentracija vėl grįžta į normos ribas [8–10]. Didžiausia triptazės koncentracija pasiekama po 15–120 minučių nuo anafilaksinės reakcijos pradžios ir per 3–6 valandas grįžta į normą [11–13]. Siekiant patvirtinti, kad triptazės koncentracija grįžo į pradinį lygmenį, papildomas kraujo mėginys turi būti paimtas po 24–48 valandų, laikas priklauso nuo aktyvacijos masto. Nustačius, kad triptazės koncentracija yra didesnė nei pradinio lygmens arba įtarus mastocitozę, papildomas mėginys turi būti paimtas po 1–2 savaičių.

Priešingai negu anafilaksinių reakcijų atveju, mastocitozės metu triptazės koncentracija ilgai išlieka didelė ir negrįžta į normalų lygmenį [14]. Taigi periodiškai atliekant serumo triptazės tyrimą galima nustatyti, ar triptazės koncentracija padidėjo dėl

anafilaksinės organizmo reakcijos, ar yra mastocitozės žymuo.

Serumo triptazės tyrimas nustatant anafilaksinių reakcijų riziką. Subrendusi triptazė yra tetramerinė neutrali serino proteazė putliųjų ląstelių sekretinėse granulėse. Subrendusios triptazės išsiskyrimas į aplinką yra klinikinis mastocitų / putliųjų ląstelių aktyvacijos žymuo. Alergenai yra dažniausia putliųjų ląstelių aktyvinimo nuo IgE priklausomu būdu priežastis, nors tokį pat rezultatą nuo IgE nepriklausomu būdu gali sukelti kiti endogeniniai bei egzogeniniai veiksniai. Subrendusios triptazės koncentracija laikinai padidėja išsivysčius sisteminiams anafilaksinėms reakcijoms. Didžiausias kiekis dažniausiai pasiekiamas per 15–120 minučių nuo reakcijos pradžios, o per kitas 3–6 valandas triptazės koncentracija lėtai mažėja. Grįžimas į pradinį lygį dažnai nustatomas praėjus maždaug 24 valandoms po reakcijos išsivystymo.

Serumo triptazės tyrimas padeda nustatyti bet kurios kilmės anafilaksinę šoką ir anafilaksinių reakcijų riziką. Anafilaksinė organizmo reakcija gali ištikti ir organizmą patekus tokioms medžiagoms kaip vaistai arba vabzdžių nuodai. Daugiau negu 25 % žmonių, patiriančių stiprias anafilaksines reakcijas įgėlus vabzdžiams (paprastai tai būna reakcijos į plėviasparnių – bičių ar vapsvų įgėlimus), nustatoma padidėjusi triptazės koncentracija [15]. Didesnė negu 10 g/l triptazės koncentracija rodo didesnę

anafilaksinių reakcijų riziką įgėlus vabzdžiui arba esant kitai parenteralinei intervencijai.

Jei pacientui pasireiškia stipri reakcija į vabzdžio įgėlimą, triptazės koncentracijos tyrimas leis įvertinti anafilaksinių reakcijų riziką ateityje. Tuomet, pasinaudojant specifinių IgE testais, nustatomas alergenai, kuriam pacientas yra jautrus. Nustačius alergeną galima taikyti imunoterapiją (jeigu ji tinka tam alergenui) bei pasirūpinti, kad pacientas turėtų adrenalino, jei anafilaksinė reakcija pasikartotų po kontakto su alergenu. Mirusių žmonių kraujyje randamas padidėjęs triptazės kiekis gali būti mirtį sukėlusios anafilaksinės reakcijos žymuo.

Operacijos arba anestezijos metu anafilaksinės reakcijos pacientams pasireiškia retai, tačiau joms įvykus būtina nustatyti priežastį ir galimybes jų išvengti. Pastebėjus, kad pacientas patiria anafilaksinę reakciją (paprastai ji pasireiškia bronchų spazmu ir kraujospūdžio kritimu, bėrimu), reikėtų tirti triptazės koncentraciją, kad būtų nustatyta pakartotinės anafilaksinės reakcijos rizika. Padidėjusi triptazės koncentracija yra vienas iš galimos anafilaksinės reakcijos operacijos ar kitos intervencijos metu rizikos veiksnių. Reakciją sukėlusio alergeno aptikimas (tai gali būti pirštinių lateksas, antibiotikai, morfinas ir kitos medžiagos) ir atidesnis paciento stebėjimas gali padėti išvengti anafilaksinių reakcijų [8, 12].

2 lentelė. Mastocitozės diagnostikos kriterijai

Table 2. Diagnostic criteria of mastocytosis

| |
|--|
| Didysis kriterijus: daugiažidiniai mastocitų infiltratai kaulų čiulpuose ar kituose ekstrakutaniniuose organuose |
| Mažieji kriterijai: 1) kaulų čiulpų aspirate ar trepanobiopate >25 % mastocitų yra atipinės morfologijos 2) KIT 816 kodono mutacija ekstrakutaniniame organe / organuose 3) mastocitai kaulų čiulpuose, kraujyje ar kituose pažeistuose organuose, ekspresuojantys CD2 ir (ar) CD25 4) serumo triptazė >20 g/l (netinka pacientams, sergantiems sisteminė mastocitoze, susijusia su ne mastocitų linijos hematologinėmis ligomis) |
| B radiniai. Mastocitų daugėjimas ir genetinio defekto ekspansija į įvairias mieloidines linijas: 1) mastocitų infiltracija kaulų čiulpuose >30 % ir serumo triptazės koncentracija >200 g/l 2) hiperceluliniai kaulų čiulpai kartu su riebalinių ląstelių sumažėjimu, dismielopoėzė ar mieloproliferacija be citopenijos, arba PSO nustatyti mielodisplazinio ar mieloproliferacinio sutrikimo kriterijai 3) organomegalija: hepatomegalija, splenomegalija ar limfadenopatija (>2 cm KT (kompiuterinė tomografija) be organų funkcijos sutrikimo) |
| C radiniai. Organų funkcijų pakitimai dėl mastocitų infiltracijos (patvirtinami atlikus biopsiją): 1) citopenija(-os): neutrofilų <1 × 10 ⁹ /l / hemoglobino <100 g/l / trombocitų <100 × 10 ⁹ /l 2) hepatomegalija su ascitu ir sutrikusia kepenų funkcija 3) čiupiama splenomegalija su hipersplenizmu 4) malabsorbcija su hipoalbuminemija ir svorio netekimu 5) griaučių pažeidimai: osteolizė ir (ar) sunki osteoporozė, sukelti patologinius kaulų lūžius 6) gyvybei pavojingos organopatijos kitose organų sistemose, sukeltos mastocitų infiltracijos |

Mastocitozės diagnostika. Periodiškai atliekant serumo triptazės tyrimą ir pastebėjusi, kad padidėjusi triptazės koncentracija serume negrįžta į normą, galima įtarti organizme esant mastocitų sankaupas – mastocitozės židinius [16]. Kitaip tariant, išsivysto įvairios mastocitozės formos. Nors mastocitozė yra palyginti reta liga (per metus bendrojoje populiacijoje nustatoma 0,3/100 000 naujų sisteminės mastocitozės atvejų [17]), o jos diagnozavimas dažnai sudėtingas, serumo triptazės tyrimas gali būti svarbus kriterijus nustatant mastocitozę.

Mastocitozė yra heterogeniška grupė ligų, kai organizme auga ir kaupiasi neoplazminės mastocitų ląstelės [18–20]. Abiejų lyčių pacientų sergamumas mastocitoze yra vienodas, tačiau pastebima, jog sisteminė mastocitozė dažnesnė baltosios nei juodosios rasės atstovams. 55 % atvejų liga pasireiškia naujagimystėje ir per pirmuosius dvejus metus (paskui dažnai spontaniškai regresuoja), 10 % atvejų – 2–15 metų amžiaus asmenims, 35 % atvejų – vyresniems nei 15 metų amžiaus [17].

Mastocitozės diagnostikos procesas yra sudėtingas: pavyzdžiui, Nowak ir bendraautoriių atlikto tyrimo duomenimis, tikslios mastocitozės nustatymo laikas 68 % pacientų (iki 11 metų) truko daugiau nei dvejus metus, o 58 % pacientų reikėjo trijų ir daugiau klinicistų konsultacijų, kol buvo nustatyta galutinė mastocitozė [22]. Pagal PSO klasifikaciją, diagnozuoti sisteminę mastocitozę būtinas vienas didysis kriterijus kartu su bent vienu mažoju kriterijumi arba trys mažieji kriterijai. Serumo triptazės koncentracijos padidėjimas >20 g/l yra vie-

nas iš mažųjų mastocitozės diagnostikos kriterijų. Mastocitozės gydymas priklauso nuo ligos aktyvumo, kuris nustatomas remiantis klasifikacija pagal B ir C radinius (2 lentelė) [23, 24].

Stebint ligos eigą, serumo triptazės tyrimas atliekamas gydymo atsakui įvertinti, kai pacientas serga lėtai progresuojančia sisteminė mastocitoze. Triptazės koncentracijos tyrimas taip pat aktualus stebint ir kitas hematologines ligas, jei šios yra susijusios su nekontroliuojamu mieloidinių ląstelių kiekiu didėjimu ir (arba) cirkuliacija. Be ląstelių mutacijų, minėtas hematologines ligas gali sukelti chromosomų arba genetiniai defektai.

IŠVADOS

Serumo triptazės tyrimas, kuriuo nustatoma mastocitų (putliųjų ląstelių / bazofilų) išskiriamos triptazės koncentracija kraujo serume, yra vertingas diagnozuojant ir stebint anafilaksinį reakcijų bei mastocitozės eigą ir vertinant gydymo veiksmingumą. Nors Lietuvoje šis tyrimas pradėtas taikyti palyginti neseniai, jį atlikus jau diagnozuoti du sisteminės mastocitozės bei keturi anafilaksinės reakcijos atvejai. Dažniau atliekamas serumo triptazės tyrimas klinikinėje praktikoje labai palengvintų tokios retos ligos kaip mastocitozė diagnostiką ir leistų efektyviau įvertinti anafilaksinį reakcijų riziką, kai kurių hematologinių ligų eigą. ♦

Gauta: 2013 02 18
Priimta spaudai: 2013 03 28

Summary

SERUM TRYPTASE – THE MARKER OF ANAPHYLAXIS AND MASTOCYTOSIS (PILOT STUDY)

Gediminas Vaitėnas, Loreta Bagdonaitė, Violeta Kvedarienė

Serum tryptase level test was recently introduced in Lithuania. In healthy individuals tryptase concentration ranges between 1–15 g/l. Elevated tryptase level may be anaphylaxis, mastocytosis or hematologic disease marker. Elevated tryptase level suggests that either activated mast cells (labrocytes/mastocytes) release mature tryptase or there is an increase in mast cells count. Repeatedly tryptase level tests show whether increased tryptase level returns to baseline or remains high. Thus it shows the trigger that provoked tryptase level increase: anaphylaxis (tryptase level returns to baseline) or mastocytosis (tryptase level remains high). Monitoring tryptase levels in anaphylactic reactions can identify the risk of such reactions in the future (such as insect bites, surgical procedures or anesthesia). Mastocytosis is a heterogeneous group of diseases characterized by growth and accumulation of neoplastic mast cells. An increased serum tryptase level is one of the criteria for diagnosing mastocytosis, which is a rare disease with a complicated diagnostic process. This test has been carried out on 31 patient, two of them were diagnosed with systemic mastocytosis. More frequent use of serum tryptase test in clinical practice could help identify, diagnose and monitor such a disease as mastocytosis and enable more effective risk assessment of anaphylactic reactions.

Keywords: tryptase, anaphylaxis, mastocytosis.

LITERATŪRA

- Trivedi NN, Caughey GG. Mast cell peptidases. Chameleons of innate immunity and host defense. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 42: 257–67.
- Caughey GH. Tryptase genetics and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1411–4.
- Andersen CL, Kristensen TK, Severinsen MT, Møller MB, Vestergaard H, Bergmann OJ, et al. Systemic mastocytosis – a systematic review. *Dan Med J* 2012; 59(3): A4397.
- Galli SJ, Nakae S, Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2005; 6: 135–42.
- Phadia AB. ImmunoCAP tryptase. Directions for use. Uppsala, Sweden: Phadia AB, 2008.
- Belhocine W, Ibrahim Z, Grandné V, Buffat C, Robert P, Gras D, et al. Total serum tryptase levels are higher in young infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(6): 600–7.
- Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006; 26: 451–63.
- Dybental T, Guttormsen AB, Elsayed S, Askenland B, Harboe T, Florvaag E. Screening for mast cell tryptase and serum IgE antibodies in 18 patients with anaphylactic shock during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1211–8.
- Nakaigawa Y, Mitsuhata H, Saitoh J, Seo N. An anaphylactic reaction to blood supplied from patient's mother. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 1276–8.
- Alonso Díaz de Durana MD, Fernández-Rivas M, Casas ML, Esteban E, Cuevas M, Tejedor MA. Anaphylaxis during negative penicillin skin prick testing confirmed by elevated serum tryptase. *Allergy* 2003; 58: 159.
- Caughey GH. Tryptase genetics and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1411–4.
- Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy* 2007; 62(5): 471–87.
- Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989; 83(5): 1551–5.

-
14. Borer-Reinhold M, Haeberli G, Bitzenhofer M, Jandus P, Hausmann O, Fricker M, et al. An increase in serum tryptase even below 11.4 ng/mL may indicate a mast cell-mediated hypersensitivity reaction: a prospective study in Hymenoptera venom allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2011; 41(12): 1777–83.
 15. Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001; 357(9253): 361–2.
 16. Verstovsek S. Advanced systemic mastocytosis: the impact of KIT mutations in diagnosis, treatment, and progression. *Eur J Haematol* 2013; 90(2): 89–98.
 17. Woodward T. Systemic mastocytosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6(1): 35–8.
 18. Kristensen T, Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Møller MB; Mastocytosis Centre Odense University Hospital (MastOUH). Circulating KIT D816V mutation-positive non-mast cells in peripheral blood are characteristic of indolent systemic mastocytosis. *Eur J Haematol* 2012; 89(1): 42–6.
 19. Valent P, Akin C, Sperr WR, Mayerhofer M, Födinger M, Fritsche-Polanz R, et al. Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 35–48.
 20. Lange M, Nedoszytko B, Górska A, Żawrocki A, Sobjanek M, Kozłowski D. Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity. *Arch Med Sci* 2012; 8(3): 533–41.
 21. Nowak A, Gibbs BF, Amon U. Pre-inpatient evaluation on quality and impact of care in systemic mastocytosis and the influence of hospital stay periods from the perspective of patients: a pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(7): 525–32.
 22. Quintás-Cardama A, Jain N, Verstovsek S. Advances and controversies in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of systemic mastocytosis. *Cancer* 2011; 117(24): 5439–49.
 23. Arock M, Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev Hematol* 2010; 3(4): 497–516.
 24. Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2010; 116(26): 5812–7.
-