

Trüptaasi füsioloogiline ja kliiniline tähendus

Sirje Velbri – Tallinna Lastehaigla

trüptaas, anafülaksia, putukapisted, ravimid, mastotsütoos

Trüptaas on oluline mediaator, mis vabaneb numrakkude aktivatsioonil põletikuliste ja allergiliste reaktsioonide korral. Trüptaasi sisalduse suurenemine esineb 1–6 tundi pärast süsteemset anafülaktilist reaktsiooni, mis võimaldab kasutada trüptaasi määramist koos IgE-testidega anafülaksia eristamiseks teistest ägedatest reaktsioonidest. Trüptaasi suuremat sisaldust on leitud ka surnute vereseerumis pärast fataalset anafülaktilist reaktsiooni. Allergia korral mesilase- ja herilasepiste suhtes soovitatakse määrata basaalne trüptaasisisaldus, kuivõrd sisalduse suurenemine viitab suurenenud anafülaksiariskile. Trüptaasi suurenenud basaalne sisaldus leitakse ka harva esineva haiguse – mastotsütoosi – korral.

Trüptaas on üks olulisemaid bioloogiliselt aktiivseid aineid, mis vabaneb numrakkude aktivatsioonil põletikuliste ja allergiliste reaktsioonide korral (1).

Numrakud on granuleeritud rakud, mis esinevad hulgaliselt sidekoes ja epiteeli alumistes kihtides. Numrakud pärinevad luuüdi tüvirakkudest ja tsirkuleerivad veres eelvormidena, kust suunduvad perifeersetesse kudedesse. Numrakkude lõplik diferentseerumine ja küpsemine toimub nahas, kopsudes ning soole limaskestas.

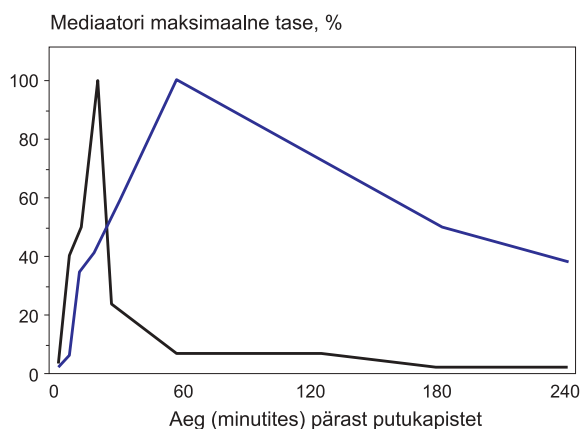
Numrakkude graanulid sisaldavad rohkesti põletikumediaatoreid: histamiini, hepariini, kondroitiinsulfaati ja neutraalseid seriinprotease, sh trüptaasi ja kümaasi. Proteaaside sisalduse alusel jaotatakse numrakud kaheks: 1) ainult trüptaasi sisaldavad, mis paiknevad alveoolide seintes ja peensoole limaskestas; 2) trüptaasi ja kümaasi sisaldavad, mis paiknevad nahas, soole submukoosas ning veresoontes. Numrakkude aktivatsioonil sekreteeritakse ülal toodud mediaatoreid, samal ajal toimub ka uute mediaatorite moodustumine, nagu leukotriinid, prostaglandiinid, tsütokiinid, tumori nekroosi faktor (TNF) ja mitmed interleukiinid (IL-4, IL-5 ja IL-6) (2).

Numrakkude aktivatsiooni võivad esile kutsuda stress, füüsilised tegurid (mehaaniline trauma, füüsiline pingutus, kõrge temperatuur), bakteriaalsed toksiidid, ravimid, endogeensed mediaatorid (proteiinid, koeproteaasid) ja immunoloogilised

tegurid (IgE-ga seotud ja IgE-st sõltumatud). IgE vahendatud immuunreaktsioonide korral tekib pärast esmast kokkupuudet allergeeniga organismi sensibilisatsioon: moodustuvad allergeenispetsiifilised IgE-antikehad, enamasti tõuseb ka üld-IgE sisaldus vereseerumis. Suur osa IgE-antikehadest seostub IgE-retseptoritega numrakkude pinnal. Järgneval kokkupuutel sama allergeeniga seostub allergeen IgE-antikehadega numrakkude pinnal, mis kutsub esile rakkude aktivatsiooni ja mediaatorite vabanemise. Toimub numrakkude degranulatsioon: vabanevad nii graanulites sisalduvad kui ka kiiresti sünteesitud mediaatorid. Sealjuures on trüptaasil peamine osatähtsus IgE vahendatud põletikulistes ja allergilistes reaktsioonides. Mediaatorite rohke vabanemine põhjustab anafülaktilise reaktsiooni: bronhide ahenemise, veresoonte laienemise jm nähte (1).

IgE osaluseta numrakkude aktivatsioonil on olulise tähtsusega komplemendi aktivatsioonil moodustuvad anafülatoksiinid C5a, C3a ja C4a. C5a retseptorite aktiveerumine numrakkude pinnal põhjustab rakkude degranulatsiooni mitmete mediaatorite vabanemisega, mis vallandab anafülaktoidse reaktsiooni.

Numrakkude trüptaas on tetrameerne neutraalne seriinproteas. See ensüüm koosneb neljast alakomponendist, kusjuures igal komponendil on aktiivne ensümaatiline osa. Trüptaasi kaks põhivormi on α - ja β -trüptaas, mis on 90% ulatuses



Joonis. Trüptaasi ja histamiini sisaldus vereseerumis putukapistet põhjustatud anafülaktilise reaktsiooni korral.

identsed. β -trüptaasid jaotuvad β I-, β II- ja β III-trüptaasiks, α -trüptaasid aga α I- ja α II-trüptaasiks. β II-trüptaas sisaldub nuumrakkude sekretoorsetes graanulites, α -protüptaasi sekreteeritakse inaktiivse proensüümina pidevalt verre, mis moodustabki trüptaasi normaalse taseme veres (2).

Trüptaasi vabanemine aktiveeritud nuumrakkudest stimuleerib ka lähedal asuvate nuumrakkude sekretsiooni, põhjustades nii vastuse suurenemise. Protsessi pidurdavad kõrge temperatuur ja trüptaasi inhibiitorid.

Trüptaasi sisaldus bioloogilistes vedelikes sõltub nii nuumrakkude hulgast organismis kui ka aktiivsusest. Seerumi üldine trüptaasi sisaldus (α - ja β -trüptaas) peegeldab nuumrakkude hulka, β -trüptaasi sisalduse suurenemine vereseerumis näitab aga nuumrakkude aktivatsiooni ning mediaatorite vabanemist eeskätt süsteemse allergilise reaktsiooni – anafülaksia – korral.

Trüptaas anafülaksia korral

Trüptaasi sisaldus seerumis on suurenenud enamikul süsteemse anafülaksia juhtudest, kui reaktsioon on küllalt raske ja põhjustab vererõhu languse. Trüptaas vabaneb nuumrakkudest koos histamiiniga, aga difundeerub aeglasemalt kui histamiin, kuna moodustab proteaas-proteoglykaankompleksi. Trüptaasi maksimaalne sisaldus esineb 15–120 minutit pärast allergilist reaktsiooni, samal ajal kui histamiini mak-

simaalne sisaldus saavutatakse juba 5 minuti pärast ja langeb normi väärtusteni 15–30 minuti vältel (vt jn). Trüptaasi poolestusaeg on 1,5–2,5 tundi ja seega trüptaasi suurenenud sisalduse võib leida 1–6 tundi pärast reaktsiooni, histamiini sisalduse peaks aga määrama 15 minutit pärast reaktsiooni. Sellest lähtudes tuleks veri trüptaasi määramiseks võtta 1–6 tundi pärast anafülaktilist reaktsiooni või selle kahtlust. Trüptaasi sisaldus normaliseerub 12–14 tundi pärast reaktsiooni (1, 3). Trüptaasi suur kontsentratsioon on leitud ka surnute vereseerumis, mis on saadud maksimaalselt 3 päeva pärast fataalset anafülaktilist reaktsiooni. Sealjuures oli trüptaasi sisaldus tunduvalt suurem pärast allergeeni parenteraalset organismi sattumist võrreldes suukaudsega, mõlemal juhul põhjustas allergiline reaktsioon surma (4). Samas on andmeid, et mida hiljem pärast surma määratakse trüptaas ja üld-IgE sisaldus vereseerumis, seda suuremad väärtused saadakse. Väljendunud ateroskleroosi ja rindkerauma korral täheldati samuti trüptaasi sisalduse suurenemist surnu vereseerumis (5).

Anafülaktiliste reaktsioonide peamiseks põhjuseks on ravimid, putukate mürgid, lateks ja toiduallergeenid. Toiduallergeenide põhjustatud anafülaksia korral esineb trüptaasi suurenemine seerumis harvem kui teiste allergeenide põhjustatud anafülaksia korral (6, 7). Nii leiti 19st surmaga lõppenud anafülaksiajuhusist trüptaasi sisalduse

suurenemine kõigil ravimitest ja mesilasepistest põhjustatud anafülaksia juhtudel, toiduallergia korral aga 6-l haigel 8-st (7).

Anafülaksia korral esinevad lisaks trüptaasi jt mediaatorite sisalduse suurenemisele vereseerumis spetsiifilised IgE-antikehad allergeeni suhtes, mis põhjustas reaktsiooni. Üld-IgE sisaldus seerumis on samuti suurenenud. Tuleb arvestada, et mõned opiaadid, aspiriin ja toidus esinevad salitsülaadid võivad otseselt kutsuda esile nuumrakkude degranulatsiooni, mis viib samuti anafülaksiale iseloomulike sümptomite tekkeni: vererõhu langus, bronhospasm, angioödeem, ülemiste hingamisteede obstruktsioon ja kollaps. Selliseid reaktsioone ilma spetsiifiliste IgE antikehade moodustumiseta nimetatakse anafülaktoidseteks.

Allergia korral putukamürkide suhtes on anafülaksiarisk suur. Osal isikutel, kel esines allergia putukapiste suhtes, leiti suurem basaalne trüptaasi-sisaldus seerumis, mis seostus suurema anafülaksia-riskiga. Seetõttu soovitakse määrata kõigil haigetel, kellel on anamneesis väljendunud anafülaktiline reaktsioon putukapiste suhtes, trüptaasi sisaldus vereseerumis (8, 9).

Anesteesia korral esinevate anafülaktiliste reaktsioonide puhul on oluliseks diagnostiliseks näitajaks trüptaasi sisalduse suurenemine vereseerumis. Lisaks trüptaasi sisalduse suurenemisele peab kindlaks tegema, millise anesteetikumi suhtes esinevad spetsiifilised IgE-antikehad (10). Kõige sagedasemaks anafülaksia põhjuseks on lihasrelaksandid, milles on oluliseks sensibiliseerivaks komponendiks suksinüülkoliin (11). Järgmise anesteesia korral tuleb vältida anesteetikumi, mis põhjustas anafülaksia, kuid peab arvestama, et mitmed anesteetikumid annavad omavahel ristreaktsioone. Seetõttu on isikul, kellel on esinenud anafülaksia mingi anesteetikumi suhtes, suur anafülaksiarisk ka teiste anesteetikumide suhtes.

Teistest ravimitest põhjustavad anafülaktilisi reaktsioone sagedamini antibiootikumid, eriti penitsilliin ja tsefalosporiinid, ning kolloidid nagu lateks.

Lateksianafülaksiat on kirjeldatud operatsiooni ajal: trüptaasi sisalduse kasv tehti kindlaks 7 tundi

pärast hüpotensiivset reaktsiooni. Lateksiallergia leidis kinnitust: nii lateksi nahatestid kui ka spetsiifilised IgE-antikehad lateksiallergeeni suhtes olid positiivsed (12).

Allergilise riniidi korral on täheldatud trüptaasi tõusu ninasekreedis ja nina lavaaživedelikus. Sealjuures ei esinenud trüptaasi tõusu põletikuliste ninahaiguste korral (13).

Trüptaasi sisalduse suurenemine mastotsütoosi korral

Trüptaasi sisalduse suurenemine on diagnostiliseks näitajaks ka harva esineva haiguse – mastotsütoosi – korral (14). Mastotsütoos on nuumrakkude vohamisega kulgev heterogeenne haigus, mis esineb mitme vormina:

- Nahavorm moodustab enamiku mastotsütoosijuhtudest. Tüüpiline on *urticaria pigmentosa*, mille korral tekib punakaspruunilaiguline lööve kehale sümmeetriliselt, kusjuures lööve ei levi näo- ja peanahale. Füüsiliste tegurite mõjul (külm, kuumus) võib ilmuda lokaalne urtikaaria. Naha mastotsütoosi raske vorm on difuusne erütrodermiline mastotsütoos, mis esineb väikelastel. Kiiresti tekib naha paksenemine, villid, millele lisanduvad üldnähud. Paranemine on spontaanne, kuid jääb sümptomite kordumise oht.
- Nahka ja veel üht või mitut elundit haarav mastotsütoos.
- Vistseraalne vorm ilma naha haaratuseta.

Kahte viimast vormi nimetatakse süsteemseks mastotsütoosiks: nuumrakkude hüperplaasia esineb luuüdis, nahas, maksas, põrnas ja mao-sooletrakti limaskestas. Esineb iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, peavalu, kõhuvalud jt nähud. Sageli on hepatosplenomegalia ja lümfadenopaatia. Luuüdi infiltratsioon nuumrakkudega võib põhjustada luuvalud, aneemia ja hiljem osteoporoosi ning osteoskleroosi.

Diagnostikas on olulisel kohal nahabiopsia histopatoloogia ja nuumrakkude aktivatsiooni bioloogilised markerid, sh trüptaas. Nahavormi korral on trüptaasi sisaldus normaalne või mõõdukalt suurenenud, süsteemse mastotsütoosi korral aga suur (14, 15). Seejuures on leitud korrelatsioon

trüptaasi sisalduse ja neoplastiliste nuumrakkude infiltratsiooni vahel luuüdis. Kõige suuremad trüptaasi väärtused leiti nuumrakulise leukeemia ja progresseeruva mastotsütoosi korral (14). Kirjeldatakse ka mastotsütoosi koosinemist allergiaga mesilasemürgi suhtes. Neil haigetel esines trüptaasi mõnevõrra kõrgem põhitas ja nad allusid halvasti hüposensibiliseerivale ravile (9).

Seega on peamised näidustused trüptaasi määramiseks vereseerumis anafülaktiline reaktsioon ja mastotsütoos või nende kahtlus. Trüptaas on diagnostiliseks näitajaks vaid koos teiste kliiniliste sümptomite ja muude näitajatega, sest harvadel juhtudel võib trüptaasi sisaldus suurendada ka muudel põhjustel. Nii leiti imikute äkksurma korral 40%-l juhtudest trüptaasi sisalduse suurenemine >10 ng/ml, mis ei olnud seotud allergiaga (16). Ägedale koronaarsklerootilisele ST-depressiooniga oli iseloomulik trüptaasi sisalduse suurenemine ägedas faasis (17). Trüptaasi sisalduse suurenemine vereseerumis on osutunud tundlikuks näitajaks ka hüpereosinofiilse sündroomi müeloproliferatiivse variandi korral (18).

Trüptaasi määramine

Trüptaasi määratakse immuunmeetodil, kasutades monoklonaalseid antikehi kas ainult β -trüptaasi vastu või nii α - kui ka β -trüptaasi vastaseid antikehi. Firma Pharmacia Diagnostics komplekti abil saab määrata fluoroensüümimmuunmeetodil trüptaasi üldhulga monoklonaalsete antikehade abil α - ja

β -trüptaasi vastu (B12 ja G4). Firma uuringutes oli tervetel trüptaasi keskmine väärtus 3,8 ng/ml, norm <11,4 ng/ml. Variatsioonikoefitsient <5% (19).

Nagu eespool toodud, on anafülaksia diagnostikas trüptaasi määramiseks sobivaim veri, mis on võetud 1–3 tundi pärast reaktsiooni. Trüptaasi võib määrata nii vereseerumis (lisanditeta veri) kui ka plasmas (EDTA või hepariiniga veri). Enamasti on trüptaasi sisaldus sedastatav veel 6 tundi pärast reaktsiooni. Kui jääb kahtlaseks trüptaasi sisalduse suurenemise seotus reaktsiooniga, siis soovitatakse võtta trüptaasi kordusanalüüs 12–24 tundi pärast reaktsiooni. Seerumit võib vajaduse korral (nt transport) hoida toatemperatuuril kuni 2 päeva, muidu hoitakse 2–8 °C juures kuni 5 päeva, pikemal säilitamisel –20 °C juures.

Õigel ajal võetud vereproovis on trüptaasi sisaldus pärast anafülaktilist reaktsiooni enamasti >20 ng/ml, sageli 100 ng/ml piires. Juba 12 tunni pärast on trüptaasi sisaldus normaliseerunud.

Trüptaasi määratakse Tallinna Lastehaigla laboris.

Kokkuvõte

Trüptaasi määramine seerumis koos teiste allergiatestidega võimaldab eristada anafülaktilisi reaktsioone teistest ägedatest reaktsioonidest, nagu kardiogeenne šokk, hinnata putukapiste allergia korral anafülaksia riski ja on üheks oluliseks diagnostiliseks näitajaks mastotsütoosi korral.

Kirjandus

1. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987;316:1622–6.
2. Payne V, Kam PC. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* 2004;59:695–703.
3. Yunginger JW, Nelson DR, Squillace DL, Jones RT, Holley KE, Hyma BA, et al. Laboratory investigation of deaths due to anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1991;36:857–65.
4. Fisher MM, Baldo BA. Anaphylaxis during anaesthesia: current aspects of diagnosis and prevention. *Eur J Anaesthesiol* 1994;4:263–84.
5. Horn KD, Halsey JF, Zumwalt RE. Utilization of serum tryptase and immunoglobulin E assay in the postmortem diagnosis of anaphylaxis. *Am J Forensic Med Pathol* 2004;25:37–43.
6. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003;111:1601–8.
7. Caruso B, Zannoni M, Ricci G, Praticco F, Bonadonna P, Senua GE, et al. Tryptase levels in the blood of patients during allergic and anaphylactic emergencies. Abstracts of the 19th World Allergy Organization Congress; Munich, Germany. 2005. p.447.
8. Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Muller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety

- and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1216–20.
9. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339–49.
 10. Fisher MM, Baldo BA. Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactoid reactions. *Br J Anaesth* 1998;80:26–9.
 11. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:240–62.
 12. Volcheck GW, Li JT. Elevated serum tryptase level in a case of intraoperative anaphylaxis caused by latex allergy. *Arch Intern Med* 1994;154:2243–5.
 13. Rasp G, Hochstrasser K. Tryptase in nasal fluid is a useful marker of allergic rhinitis. *Allergy* 1993;48:72–4.
 14. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, Escibano L, Bellas C, Dirnhofer S, 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;128:136–41.
 15. Straube S, Reissmann A, Strefeld T, Naegel A, Haensler J, Wilken V, et al. Immunologic findings in patients with mastocytosis: increased urinary methylhistamine production independent of the type of diet ingested. Abstracts of the 19th World Allergy Organization Congress; Munich, Germany. 2005. p.454.
 16. Edston E, Gidlund E, Wickman M, Ribbing H, Van Hage-Hamsten M. Increased mast cell tryptase in sudden infant death – anaphylaxis, hypoxia or artefact? *Clin Exp Allergy* 1999;39:1648–54.
 17. Filipiak KJ, Tarchalska-Krynska B, Opolski G, Rdzanek A, Kochman J, Kosior DA, et al. Tryptase levels in patients after acute coronary syndromes: the potential new marker of an unstable plaque? *Clin Cardiol* 2003;26:366–72.
 18. Klion AD, Noel P, Akin C, Law MA, Gilliland DG, Cools J, et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood* 2003;101:4660–6.
 19. UniCAP tryptase fluoroenzymeimmunoassay instruction manual. Sweden, Uppsala; 2001. p.2–3.

Summary

Physiological and clinical significance of tryptase

Tryptase is a neutral serine protease stored in mast cell granules. Release of tryptase from the secretory granules is characteristic of allergic and inflammatory reactions. Serum tryptase concentration is increased 1–6 hours after severe anaphylactic reaction caused by drugs, latex, insect venoms or foods. Some drugs as opiates, aspirin and salicylates in foods can cause direct tryptase release from the mast cells and cause anaphylactoid reactions. Anaphylactic reactions are characterised also by increase in total IgE and specific IgE in response to a causing allergen. High level of tryptase is found also in the sera of

patients after fatal anaphylactic reaction. High baseline serum tryptase was ascertained in allergic patients with a history of severe sting reaction, which indicates high risk of anaphylactic reaction. Baseline tryptase is increased also in mastocytosis, especially in its systemic form. Serum tryptase measurements can be used as one parameter to distinguish anaphylactic reactions from other systemic disturbances such as cardiogenic shock, in evaluating the risk of severe sting reaction and in the diagnostics of mastocytosis.

velbrisir@hotmail.com