

# Gagnsemi serum-tryptasamælinga há sjúklingum með möguleg einkenni bráðaofnæmiskasts á bráðamóttöku 2011–2018

Karólína Hansen<sup>1</sup> læknanemi

Hjalte Már Björnsson<sup>1,2</sup> læknir

María I. Gunnbjörnsdóttir<sup>3</sup> læknir

<sup>1</sup>Læknadeild Háskóla Íslands, <sup>2</sup>Bráðadeild Landspítala, <sup>3</sup>Ofnæmisdeild Landspítala

Fyrirspurnum svarar Hjalte Már Björnsson, [hjalte@landspitali.is](mailto:hjalte@landspitali.is)

## Inngangur

Bráðaofnæmiskast (BOK) er algengt vandamál sem flestir lækna-  
verða vitni að á einhverjum tímapunkti. Tíðni BOK á Íslandi hefur  
ekki verið tekin saman en almennt hefur verið áætlað að líkur  
Vesturlandabúa á að fá BOK einhvern tíma á ævinni séu í kringum  
1%. Sumar rannsóknir benda þó til enn hærri tíðni, allt að 5,1%.<sup>1</sup>  
Margt bendir til vaxandi tíðni BOK eða að fleiri leiti til heilbrigðis-  
kerfisins vegna einkenna þar sem tilfelli eru metin sem BOK og  
þá sérstaklega þegar fæða er orsakavaldur.<sup>2</sup> Tíðni dauðsfalla út frá  
BOK hefur þó staðið í stað og er enn mjög lág. Talið er að um 0,3-  
2% tilfella leiði til dauða.<sup>3-6</sup>

Helstu orsakavaldar bráðaofnæmiskasta eru fæða, eitur frá  
stungum æðvængja (*hymenoptera*) og lyf.<sup>2</sup> Í allt að þriðjung BOK  
finnst enginn útleysandi þáttur.<sup>7</sup> Í þeim tilfellum getur ýmist verið  
um áður óþekkt ofnæmisvalda að ræða, óþekktar leiðir  
mastfrumuræsingar eða undirliggjandi sjúkdóma eins og  
mastfrumnager (*mastocytosis*).<sup>4,7-9</sup> Rannsóknir hafa sýnt fram á að í  
tilfellum þar sem BOK orsakast af lyfjum eða æðvængjastungum  
er tryptasi frekar hækkaður og eru hækkuð tryptasagildi tengd  
alvarlegri BOK.<sup>8,10</sup>

Yfirleitt er bráðaofnæmiskast auðþekkjanlegt út frá einkennum  
og byggir greiningin á klínískri skoðun og ítarlegri sögutöku. Al-

## Á G R I P

### INNGANGUR

Tiltölulega einfalt er að greina bráðaofnæmiskast í dæmigerðum tilfellum  
en birtingarmyndin getur þó verið fjölbreytt. Sýnt hefur verið fram á að hjá  
einstaklingum með ódæmigerð einkenni getur mæling á s-tryptasa verið  
gagnleg til viðbótar við klíníska greiningu læknis. Einnig nýtist mæling á  
s-tryptasa til að greina sjúkdóminn mastfrumnager. Byrjað var að nota  
s-tryptasamælingar á bráðamóttöku Landspítala árið 2011. Markmið  
rannsóknarinnar var að meta tíðni og gagnsemi s-tryptasamælinga hjá  
sjúklingum á bráðamóttöku.

### EFNIVIÐUR OG AÐFERÐIR

Með leyfi siðanefndar heilbrigðisrannsókna á Landspítala voru skoðuð  
öll þau tilvik þar sem blóðsýni var sent frá bráðamóttöku til mælingar  
á s-tryptasa á ónæmisfræðideild á árunum 2011–2018. Upplýsingum  
var safnað úr sjúkraskrá um uppvinnslu og meðferð sjúklinga á  
bráðamóttöku og hjá ofnæmislækni.

### NIÐURSTÖÐUR

Alls voru 214 sýni send til s-tryptasamælingar. Tryptasi var hækkaður  
( $>12 \mu\text{g/L}$ ) í 36 tilvikum. Konur voru 131 (61,2%) og meðalaldur  
var 40,6 ár. Algengi einkenna voru: húð- og slímhúðareinkenni  
86,4%, blóðrásareinkenni 48,1%, öndunarfæraeinkenni 49,5% og  
meltingarfæraeinkenni 36,0%. Af 126 endurkomusjúklingum mat  
ofnæmislæknir 65 tilfelli sem bráðaofnæmiskast. Af þeim uppfylltu fjórir  
einstaklingar ekki klínísk greiningarskilmerki bráðaofnæmiskasts en  
voru með hækkuð tryptasagildi. Næmi s-tryptasamælingar var 40,9% og  
sértæki 97,1%. Ekkert tilfelli leiddi til greiningar mastfrumnagers.

### ÁLYKTANIR

Mælingar á s-tryptasa hjá sjúklingum á bráðamóttöku með möguleg  
einkenni bráðaofnæmiskasts virðast veita gagnlegar upplýsingar til  
greiningar sjúkdómsins til viðbótar við klínískt mat. Mælingin er sértæk  
en með lágt næmi. Mælingarnar hafa ekki leitt til fjölgunar greininga á  
mastfrumnageri.

Þjóðlegu ofnæmissamtökin gáfu út klínískar leiðbeiningar um greiningu og meðferð BOK árið 2011.<sup>9</sup> Leiðbeiningarnar voru þýddar, staðfærðar og gefnar út á vegum Embættis landlæknis á Íslandi árið 2018.<sup>11</sup> Eru þar þrjár skilgreiningar á BOK en almennt gildir að einkenni þurfi að vera frá tveimur eða fleiri líffærakerfum til að geta talist BOK þegar ofnæmisvaldur er óþekktur. Bráðaofnæmisköst geta þó verið lúmsk og komið fram með óhefðbundnum einkennum eða einkennum sem eru ekki endilega tengd við ofnæmi, eins og skyndilegt blóðþrýstingsfall. Einkum er BOK erfitt í greiningu þegar engin einkenni eru frá húð og/eða slímhúð eða enginn grunaður ofnæmisvaldur er til staðar. Vandasamt er þá að greina tilfellið sem BOK og því hefur verið reynt að nýta mælanlega þætti í blóði, eins og tryptasa, sem geta gefið til kynna hvort líklegt sé að um BOK hafi verið að ræða.

Tryptasi er sérin próteasi sem er myndaður að mestu leyti í mastfrumna, þó einnig í basófilum í mun minna magni. Mestu íferð mastfruma má finna í vefjunum sem mynda varnir líkamans gegn umhverfinu svo sem húð, slímhúðum öndunarfæra og slímhúðum meltingarvegs.<sup>12</sup> Í bráðaofnæmiskasti verður mastfrumuræsing sem leiðir til losunar boðefna á borð við histamín, tryptasa og fleiri. Þessi efni hafa svo mismikil áhrif á mismunandi líffærakerfi sem leiða til einkenna bráðaofnæmiskasts.<sup>13</sup>

Tryptasi einn og sér spilar ekki meginhlutverk í einkennum bráðaofnæmiskasts og er ekki alltaf yfir viðmiðunarmörkum hjá einstaklingum með BOK. Tryptasi er þó nýttur til greininga þar sem losun hans er mjög sértæk fyrir mastfrumuræsinguna. Einnig er helmingunartími tryptasa lengri (í kringum 2 klukkustundir) en ýmissa annarra efna sem losna við mastfrumuræsinguna, eins og til dæmis histamíns.<sup>12,14</sup> Af þessum ástæðum er ráðlagt að draga blóðsýni til mælinga á s-tryptasa 15 til 180 mínútum eftir upphaf einkenna.<sup>9</sup> Ráðlagt er að mæla grunnildi tryptasa þegar meira en sólarhringur er liðinn frá einkennum og bera það saman við bráðagildi tryptasa. Hækkun um 20% + 2 µg/L frá grunnildi getur bent til BOK þrátt fyrir að bráðagildi sé ekki yfir viðmiðunarmörkum.<sup>1</sup>

Svar úr tryptasamælingu fæst ekki samstundis og nýttist því ekki við fyrsta mat á sjúklingi og ákvarðar ekki bráðameðferð. Niðurstöður úr tryptasamælingum geta hins vegar gagnast ofnæmislækni við ítarlegri uppvinnslu sjúklings, sérstaklega þar sem alvarlegustu bráðaofnæmisköstin geta komið fram án dæmigerðra einkenna.<sup>15,16</sup>

Mastfrumnager er sjaldgæfur sjúkdómur sem einkennist af fjölgun mastfruma og eru einstaklingar með sjúkdóminn í mjög aukinni áhættu á að fá BOK. Þessir sjúklingar eru oft með margslungin einkenni frá húð og meltingarfærum og greiningartöf er algeng.<sup>17</sup> Eitt af skilmerkjum fyrir greiningu sjúkdómsins er að grunnildi tryptasa mælist yfir 20 µg/L.<sup>18</sup> Tíðni mastfrumnagers á Íslandi hefur ekki verið rannsökuð og er ekki þekkt.

Rannsóknir hafa sýnt fram á að tryptasamælingar, og þá sérstaklega mælingar framkvæmdar á bráðamóttökum, eru almennt ekki næmar en eru sértækar.<sup>16,19-21</sup> Á bráðamóttöku Landspítala var byrjað að nota s-tryptasamælingar upp úr 2011 og ráðlagt að draga blóðsýni til mælinga þegar vafi er á hvort um BOK sé að ræða.

Markmið rannsóknarinnar var að meta fjölda og gagnsemi s-tryptasamælinga með tilliti til greiningar á bráðaofnæmiskasti og mastfrumnageri hjá sjúklingum sem komu á bráðamóttöku Landspítalans á tímabilinu 2011–2018.

## Efniviður og aðferðir

Leitað var að öllum þeim sjúklingum sem komu á bráðamóttöku Landspítala í Fossvogi á tímabilinu 2011–2018 þar sem s-tryptasi hafði verið mældur. Gerð var afturskyggn rýning á sjúkraskrá og upplýsingar skráðar í gagnagrunn í Microsoft Excel.

Safnað var upplýsingum um fyrri ofnæmissögu, lífsmörk, einkenni og klínísk teikn á bráðamóttöku með sérstakri áherslu á hvort skráð hafi verið einkenni og teikn frá þeim fjórum líffærakerfum sem notuð eru til skilgreiningar á BOK: húð og/eða slímhúð, öndunarfærum, hjarta- og æðakerfi og meltingarfærum. Þá var álit læknis á bráðamóttöku á einkennum metið og hvort sjúklingur fékk adrenalín. Ef adrenalín var gefið, var skráð hvort það var á bráðamóttöku, í sjúkraflutningi, á heilsugæslu eða sjálfgjöf með adrenalínpennta. Einnig var skráð hvort einstaklingar fengu andhistamín og/eða stera.

Skráður var tími sýnatöku frá upphafi einkenna, gildi s-tryptasa, hvort einkenni hefðu endurtekið sig fyrir útskrift, hvort sjúklingur leitaði aftur á bráðamóttöku innan þriggja sólarhringa vegna svipaðra eða sömu einkenna og loks hvort sjúklingi var ávísaður adrenalínpennti við útskrift og verið ráðlögð endurkoma til ofnæmislækni til að fylgja mælingu eftir. Í þeim tilfellum sem sjúklingur mætti í endurmat hjá ofnæmislækni var mat hans á tilfellinu skráð. Einnig grunnildi s-tryptasa við endurkomu, þegar það var mælt.

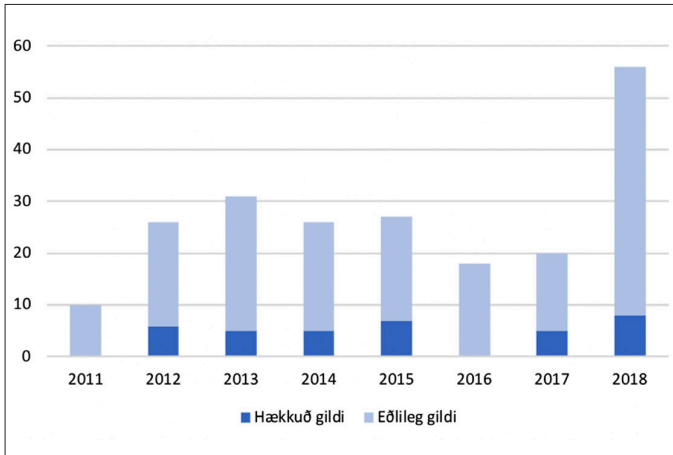
Tími frá upphafi einkenna að sýnatöku varð ekki fastur hluti af beiðni mælingarinnar fyrr en á árunum 2014–2015. Ef tími frá upphafi einkenna að sýnatöku var ekki skráður á beiðnina eða í nótum lækna var metið út frá skráðri sögu hvort sýnataka hefði farið fram innan viðurkennds tímaramma.

Ítarlega var farið yfir allar nótur af bráðamóttöku og hjá ofnæmislækni þegar við átti og metið hvort sjúklingar uppfylltu klínísk greiningarskilmerki bráðaofnæmiskasts. Þá var sérstaklega horft á niðurstöður tryptasamælinga og hvort mælingin hafi haft áhrif á endanlega sjúkdómsgreiningu. Næmi og sértæki mælingarinnar voru metin út frá því hvort s-tryptasi var hækkaður eður ei og tekinn innan viðurkennds tímaramma og út frá mati ofnæmislækni á tilfellinu. Á Landspítala er s-tryptasagildi upp á 12 µg/L eða hærra talið yfir viðmiðunarmörkum og var því einnig miðað við það gildi í þessari rannsókn. Tímaramminn sem miðað var við voru 15–180 mínútur frá upphafi einkenna, samkvæmt leiðbeiningum WAO.

Ef tilfellið var metið sem bráðaofnæmiskast af ofnæmislækni við endurmat var orsakavaldurinn skráður í þeim tilfellum þar sem komist var að því.

Við tölfraðilega framsetningu og úrvinnslu var notað Microsoft Excel (útgáfa 16.20) og Rstudio (útgáfa 1.1.463). Notað var kíkvaðratpróf til að kanna mun á tvíkostabreytum milli hópa en talnabreytur voru bornar saman með t-prófi. Tölfraðileg marktæknimörk voru sett við p-gildi <0,05.

Við upphaf rannsóknar lá fyrir leyfi frá siðanefnd heilbrigðisrannsókna á Landspítala, leyfisnúmer 53/2018.



Mynd 1 Tíðni tryptasamælinga á bráðamóttöku 2011 - 2018. Hækkuð gildi og gildi innan viðmiðunarmarka.

Niðurstöður

Fjöldi mælinga, sjúklingahópurinn á bráðamóttöku og nákvæmni skráningar

Tilfelli þar sem sýni höfðu verið send til tryptasamælinga á vegum bráðadeildar voru 214, þar af voru 36 sýni hækkuð (>12 µg/L). Engin sýni voru hækkuð árin 2011 og 2016 (mynd 1). Sýni tekin innan viðurkennds tímaramma voru 133 (62,1%). Konur voru í meirihluta, 61,2%, og var meðalaldur tæp 41 ár (tafla I). Meðalfjöldi sýna árin 2011-2018 var 27 +/- 13. Meðaltal tryptasagilda var 8,7 µg/L.

Á bráðamóttöku voru 65 tilfelli (30,4%) talin líkleg til að vera BOK, 83 tilfelli (38,8%) voru ekki talin líkleg til að vera BOK. Skráningu vantaði eða var óljós í 66 tilfellum (30,8%).

Í 27,6% tilfella voru einstaklingar með einkenni frá einu líffærakerfi, 33,2% frá tveimur, 25,7% frá þremur og 12,1% með einkenni frá fjórum kerfum. Þrír sjúklingar voru ekki með nein einkenni frá þeim líffærakerfum sem til skoðunar voru. Algengi einkenna eftir flokkum var eftirfarandi: húð- og slímhúðareinkenni 86,4%, blóðrásareinkenni 48,1%, öndunarfæraeinkenni 49,5% og meltingarfæraeinkenni 36,0%. Húð- og slímhúðareinkenni (já/nei) voru ekki skráð í tveimur tilfellum (0,9%) og vantaði skráningu allra einkenna frá meltingarfærum (já/nei) í 47 tilfellum (22,0%) (tafla I). Í hinum einkennaflokkunum var ávallt skráð fyrir einhverjum einkennum. Skráningu vantaði í yfir 30% tilfella á eftirfarandi sér-tækari einkennum eða teikum innan hvers einkennaflokks: kláði (30,4%), roði (36,9%), hósti (78,0%), ofnæmiskvef (*rhinitis*) (81,8%), yfirliðskenn (70,6%), brjóstverkur (71,5%), ógleði (57,5%), uppköst (67,8%) og niðurgangur (69,6%).

Meðhöndlun sjúklinga á bráðamóttöku

Adrenalín var notað í 77 tilfellum (36%) af heildarþýðinu sem leitaði á bráðamóttöku. Flestir sjúklingar fengu andhistamín og stera. Tafla IV sýnir niðurskiptingu adrenalínjafa og algengi notkunar andhistamína og stera. Ekki var marktækur munur á adrenalínjögjöf milli ára.

Endurkomuhópur og gagnsemi mælingarinnar

Af 214 tilfellum mættu 126 í nánara mat hjá ofnæmislækni. Hjá endurkomusjúklingum höfðu 78 sýni til tryptasamælingar verið

Tafla I. Upplýsingar um sjúklingahópinn á bráðamóttöku.

	Eðlilegt gildi n=178 (%)	Hækkuð gildi n=36 (%)	Heild n=214 (%)
<b>Kyn</b>			
Karlar	65 (36,5)	18 (50,0)	83 (38,8)
Konur	113 (63,5)	18 (50,0)	131 (61,2)
<b>Aldur, ár</b>			
	40,2	42,6	40,6
<b>Fyrri ofnæmissaga</b>			
	130 (73,0)	22 (61,1)	152 (71,0)
<b>Fjöldi líffærakerfa sem einkenni komu frá</b>			
0	3 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,4)
1	55 (30,9)	4 (11,1)	59 (27,6)
2	59 (33,1)	12 (33,3)	71 (33,2)
3	43 (24,2)	12 (33,3)	55 (25,7)
4	18 (10,1)	8 (22,2)	26 (12,1)
<b>Einkenni frá húð og/eða slímhúð</b>			
Já	151 (84,8)	34 (94,4)	185 (86,4)
Nei	25 (14,0)	2 (5,6)	27 (12,6)
Ekki skráð	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (0,9)
<b>Einkenni frá hjarta- og æðakerfi</b>			
Já	78 (43,8)	25 (69,4)	103 (48,1)
Nei	100 (56,2)	11 (30,6)	111 (51,9)
<b>Einkenni frá öndunarfærakerfi</b>			
Já	89 (50,0)	17 (47,2)	106 (49,5)
Nei	89 (50,0)	19 (52,8)	108 (50,5)
<b>Einkenni frá meltingarkerfi</b>			
Já	57 (32,0)	20 (55,6)	77 (36,0)
Nei	80 (44,9)	10 (27,8)	90 (42,1)
Ekki skráð	41 (23,0)	6 (16,7)	47 (22,0)

tekin innan viðurkennds tímaramma á bráðamóttöku og voru 26 sýni (20,6%) yfir viðmiðunarmörkum.

Ofnæmislæknir mat 65 tilfelli (61,6%) endurkoma sem BOK. Þar af 24 tilfelli þar sem tryptasi var yfir viðmiðunarmörkum. Í fjórum tilfellum uppfylltu einstaklingar ekki klínísk greiningarskilmerki BOK en reyndust með tryptasagildi yfir viðmiðunarmörkum. Tilfelli voru metin sem BOK af ofnæmislækni. Útreikningar frá sýnum teknum innan viðurkennds tímaramma gáfu næmi upp á 40,9% (95% CI 26,34%-56,75%) og sértæki 97,1% (95% CI 84,67%-99,93%). Flatarmálið undir aðgreiningarferli (*Receiver Operating Characteristic*) var 0,67 (95% CI 0,60-0,73).

Tafla II sýnir upplýsingar um hópinn sem ofnæmislæknir mat með BOK. Fyrri ofnæmissaga var ekki eins algeng hjá sjúklingum með tryptasagildi utan viðmiðunarmarka. Þeir voru oftast með einkenni frá meltingarkerfi og hjarta- og æðakerfi en sá munur var ekki marktækur. Marktækur munur var á einstaklingum með BOK með tryptasagildi innan og utan viðmiðunarmarka þegar kom að yfirliði (p = 0,03), lágþrýstingi (p = 0,01) og niðurgangi (p =

Tafla II. Upplýsingar um hópinn sem metinn var með bráðaofnæmiskast af ofnæmislækni.

	Eðlilegt gildi n=41 (%)	Hækkað gildi n=24 (%)	p-gildi
Konur	29 (70,7)	11 (45,8)	0,08
Aldur, ár	37,1	43,2	0,13
Fyrri ofnæmissaga	34 (82,9)	14 (58,3)	0,06
Fjöldi líffærakerfa sem einkenni komu frá			
1	7 (17,1)	3 (12,5)	0,74
2	17 (41,5)	8 (33,3)	0,70
3	9 (22,0)	7 (29,2)	0,72
4	8 (19,5)	6 (25,0)	0,84
Einkenni frá húð og/eða slímhúð	36 (87,8)	22 (91,7)	0,70
Einkenni frá hjarta- og æðakerfi	22 (53,7)	16 (66,7)	0,44
Einkenni frá öndunarfarakerfi	25 (61,0)	12 (50,0)	0,55
Einkenni frá meltingarkerfi	17 (41,5)	14 (58,3)	0,90

0,02) þegar einkenni innan kerfanna voru skoðuð nánar. Ekki var marktækur munur á öðrum stökum einkennum.

### Orsakavaldar

Tafla III sýnir orsakavaldar BOK hjá hópnum.

### Mastfrumnager

Engin tilfelli leiddu til greiningar mastfrumnagers í uppvinnslu hjá ofnæmislækni.

### Umræða

Í þessari fyrstu rannsókn á gagnsemi s-tryptasamælinga á bráðamóttöku á Íslandi er ljóst að bráðalæknar panta rannsóknina tvisvar til þrisvar sinnum á mánuði. Notkun mælinganna fer vaxandi.

Heildarfjöldi sýna var 214 en þar af voru 36 (16,8%) utan viðmiðunarmarkna (>12 µg/L). Meðalfjöldi sýna á árunum 2011-2017 var 23 +/- 7 en heildarfjöldi sýna árið 2018 var 56. Það er 143% aukning á fjölda mælinga miðað við meðalfjölda mælinga árin 2011-2017.

Þessa miklu aukningu má líklega rekja til þess að í byrjun árs 2018 voru klínískar leiðbeiningar WAO, sem hafa verið þýddar og staðfærðar, kynntar á Landspítala. Læknar virðast meðvitaðri um hversu fjölbreytilega sjúkdómssmynd BOK getur tekið á sig og virðist innleiðsla klínískra leiðbeininga hafa mælanleg áhrif á störf lækna á bráðamóttöku Landspítala.

Engin sýni reyndust hækkuð árin 2011 og 2016. Ekki var marktæk aukning á hækkuðum sýnum árið 2018 þrátt fyrir aukinn fjölda mælinga.

Ekki er þörf á s-tryptasamælingu hjá sjúklingum með dæmigerð einkenni BOK. Í þónokkrum tilfellum voru tryptasamælingar ekki nauðsynlegar. Dæmi voru um að einstaklingar með þekkt bráðaofnæmi komust í snertingu við þekktan ofnæmisvald og fengu dæmigerð einkenni bráðaofnæmiskasts. Í slíkum tilfell-

Tafla III. Orsakavaldar bráðaofnæmiskasta í endurkomusjúklingum með eðlileg og hækkuð tryptasagildi.

Orsakavaldur	Eðlilegt gildi n=41 (%)	Hækkað gildi n=24 (%)	p-gildi
Ekki skráð	2 (4,9)	1 (4,2)	
Fæða	16 (39,0)	5 (20,8)	0,20
Óþekkt (idiopathic)	10 (24,4)	4 (16,7)	0,53
Lyf	11 (26,8)	12 (50,0)	0,11
Æðvængjastungur	0 (0,0)	2 (8,3)	0,14
Umhverfisþættir	2 (4,9)	0 (0,0)	0,53

Tafla IV. Meðferð sjúklinga.

Meðferð	Heildarþýði n=214 (%)
<b>Adrenalingjöf</b>	
Á bráðamóttöku	47 (22,0)
Í sjúkraflutningi	14 (6,5)
Á heilsugæslu	4 (1,9)
Sjálfgjöf með penna	12 (5,6)
Adrenalín ekki gefið	137 (64,0)
<b>Andhistamingjöf</b>	189 (88,3)
<b>Steragjöf</b>	175 (81,8)

um ætti að meðhöndla sjúkling með adrenalíni en tryptasamæling er óþörf. Því virðist sem læknar á bráðamóttöku noti mælinguna í einhverjum tilvikum þegar slík mæling mun ekki gagnast til greiningar á BOK. Mælingin virðist þó í ákveðnum tilvikum gagnleg til greiningar á BOK. Á það bæði við um þá 62 einstaklinga sem voru með einkenni frá einu eða engu líffærakerfi, auk þess sem í einhverjum tilvikum hafi einkenni frá ákveðnum líffærakerfum verið væg og klínískt mat því óáreiðanlegt.

Tryptasamælingar á bráðamóttöku hér á landi eru þó nýlegt fyrirbæri og því líklegt að einhvern tíma taki að innleiða rétta notkun. Því var við því að búast að rannsóknin væri í einhverjum tilvikum pöntuð án viðeigandi ábendinga. Einnig er hugsanlegt að í einhverjum tilvikum hafi bráðalækni grunað undirliggjandi mastfrumnager eða aðra mastfrumukvilla hjá einstaklingi með dæmigerð einkenni BOK og því pantað mælingu á tryptasa til að greiða fyrir frekari uppvinnslu.

Alls 133 (62,1%) sýni voru tekin innan viðurkennds tímaramma. Þar af voru 108 sýni innan viðmiðunarmarkna og 25 sýni hækkuð. Það að sýni séu ekki tekin innan viðurkennds tímaramma er galli sem áður hefur verið bent á þegar kemur að tryptasammælingum innan bráðadeilda.<sup>20</sup> Þó má benda á það að þegar mikil hækking verður á tryptasa, eins og í mjög alvarlegum BOK, getur tryptasi mælst hækkaður mun lengur en ráðlagður viðmiðunartími gefur til kynna. Í þessari rannsókn reyndust 10 sýni sem tekin voru utan

viðurkennds tímaramma hækkuð í heildarþýðinu. Þar af voru flest tekin um það bil 4-6 klukkustundum eftir upphaf einkenna. Í einu tilviki voru liðnir meira en 3 sólarhringar frá því að einkenni gerðu fyrst vart við sig. Niðurstaðan styður að gagnlegt getur verið að mæla s-tryptasa þó það sé gert utan ráðlagðs tímaramma.

Adrenalín var gefið í 36% tilfella. Í meirihluta tilfellanna var lyfið gefið af þjálfuðu heilbrigðisstarfsfólki (tafla IV). Þetta er sambærilegt við aðrar rannsóknir<sup>22</sup> en þó í lægri kantinum. Þó ber að hafa í huga að ekki voru öll tilföllin BOK eða að klínískur læknir taldi óljóst hvort um BOK hafi verið að ræða. Andhistamín og steragjafir voru mjög algengar en áður hefur verið sýnt fram á það að andhistamínjafir og steragjafir eru töluvert algengari í BOK.<sup>23</sup> Þetta er áhugavert í ljósi þess að rannsóknir hafa ekki sýnt fram á gagnsemi stera- eða andhistamínjafar við hættulegustu einkennum BOK eins og lokun loftvegjar eða blóðþrýstingsfalli.<sup>24,25</sup>

Eins og kom fram í niðurstöðum er næmi mælingarinnar lágt en sértæki hátt. Það er sambærilegt niðurstöðum annarra rannsókna á þessu sviði.<sup>19,21</sup> Niðurstaðan styður við þá ráðleggingu að framkvæma ekki mælingar á s-tryptasa hjá sjúklingum með dæmigerð einkenni, þar sem rannsóknin mun engu breyta um endanlega greiningu á BOK hjá þeim hópi.

Skráning var óljós í tveimur tilfellum þar sem tryptasagildi var hækkað og þeir ekki skráðir með BOK þar sem þeir voru enn í uppvinnslu þegar rannsóknin var framkvæmd.

Konur voru í meirihluta (61,5%) í þýðinu sem mætti til frekari uppvinnslu hjá ofnæmislækni og voru talin hafa fengið BOK. Karlar voru þó oftast með hækkuð tryptasagildi (54,2%) (tafla II). Að minnsta kosti ein rannsókn hefur sýnt fram á að karlkyn spái fyrir um hækkað tryptasagildi í BOK.<sup>20</sup> Aðrar rannsóknir hafa sýnt fram á að karlar eru með hærri grunngildi tryptasa.<sup>26-28</sup>

Nákvæmni skráningar einkenna í sjúkraskrá bráðamóttöku var ásættanleg en með stöðluðu viðmóti hefði líklega verið unnt að fá nákvæmari upplýsingar um hvort möguleg einkenni væru til staðar eða ekki frá ólíkum líffærakerfum.

Samkvæmt skráningu voru flestir BOK-sjúklinganna með einkenni frá tveimur líffærakerfum, bæði þeir sem voru með tryptasagildi innan eðlilegra marka (41,5%) og þeir sem voru með hækkuð gildi (33,3%). Þá voru flestir sjúklinganna með einkenni frá húð og/ eða slímhúðum, eða 89,2% sem er sambærilegt tölum sem gefnar voru út af WAO. Hins vegar voru einkenni frá hjarta- og æðakerfi algengari í þessu þýði (58,5%) og þá sérstaklega í einstaklingum með hækkuð tryptasagildi (66,7%) en samkvæmt WAO koma einkenni frá hjarta- og æðakerfi fram í allt að 45% tilfella. Einnig voru áberandi margir með tryptasagildi utan viðmiðunarmarkna með einkenni frá meltingarfærum (58,3%). Sjá mátti marktækan mun á milli einstaklinga með tryptasagildi innan og utan viðmiðunarmarkna þegar kom að yfirlíði, lágþrýstingi og niðurgangi þegar einkennin innan líffærakerfanna voru skoðuð hvert fyrir sig. Áður hefur verið sýnt fram á sterk tengsl yfirlíðs og lágþrýstings við hækkuð tryptasagildi<sup>20,21,29</sup> sem er í samræmi við að hærri tryptasagildi eru tengd alvarlegri BOK.<sup>8,10</sup>

Hafa þarf í huga við túlkun þessara einkenna að læknum bráðamóttöku hafði verið ráðlagt að gera ekki s-tryptasamælingu

hjá einstaklingum með dæmigerð einkenni heldur draga blóð til mælingar hjá sjúklingum með ódæmigerð einkenni, ef vafi var á klínískri greiningu.

Í fjórum tilfellum voru sjúklingar með hækkað tryptasagildi en uppfylltu ekki klínísk greiningarskilmerki BOK. Ofnæmislæknir taldi þá hafa fengið BOK og virðist tryptasamælingin hafa haft bein áhrif á greininguna í þeim 4 tilfellum af 65 með BOK (6,2%).

Fæða var algengasti orsakavaldur BOK hjá einstaklingum með eðlileg tryptasagildi en lyf voru algengasta orsök BOK hjá einstaklingum með hækkaðan tryptasa. Þetta er í samræmi við aðrar rannsóknir sem sýna að hækkuð tryptasagildi eru frekar tengd við BOK þar sem lyf eða æðvængjastungur eru orsakavaldar.<sup>10,19</sup>

Ekkert tilfelli leiddi til greiningar mastfrumnagers. Það er vísbending um að sjúkdómurinn sé ekki algeng ástæða komu á bráðamóttöku hérlandis. Hins vegar hefur ráðlagt verklag á bráðamóttöku verið að mæla eingöngu s-tryptasa hjá sjúklingum með óljós einkenni en sjúklingar með mastfrumnager fá oft dæmigerð einkenni BOK. Því er hugsanlegt að einstaklingar með mastfrumnager hafi ekki greinst á grundvelli mælingar á s-tryptasa frá bráðamóttöku. Slíkum sjúklingum hefur þó í flestum tilfellum líklega verið vísað áfram til nánara mats hjá ofnæmislækni þar sem líklegt má teljast að greining á mastfrumnageri hafi fengist fram.

Ófullkomin skráning á einkennum og teiknum sjúklinga í sjúkraskrá takmarkaði vinnslu rannsóknarinnar. Endurspeglar þetta vanda víða í íslensku heilbrigðiskerfi þar sem skráning mætti vera nákvæmari og skilvirkari. Sömuleiðis var skráning frá upphafi einkenna að komu og/eða sýnatöku mjög dræm, sérstaklega áður en það varð almennur hluti af beiðni. Óparfa tryptasamælingar hafa mögulega bjagað rannsóknina. Einnig rýrir það gildi niðurstaðna rannsóknarinnar að ekki nema tæp 60% sjúklinganna komu til endurmats hjá ofnæmislækni. Mikilvægt er að vísa öllum sem grunaðir eru um BOK, sérstaklega án þekktra orsaka, til frekari uppvinnslu hjá ofnæmislækni.

## Ályktanir

Bráðalæknar þekkja og nota mælingar á s-tryptasa í völdum tilvikum til að meta sjúklinga með mögulegt BOK. Innleiðsla nýrra leiðbeininga um greiningu og meðferð bráðaofnæmiskasta í byrjun árs 2018 virðist hafa leitt til fjölgunar á mælingum s-tryptasa.

Mælingar á s-tryptasa hjá sjúklingum á bráðamóttöku með möguleg einkenni bráðaofnæmiskasts virðast veita gagnlegar upplýsingar til greiningar sjúkdómsins þegar sjúklingur uppfyllir ekki greiningarskilmerki BOK. Einnig þegar einkenni eru óhefðbundin eða óljós. Mælingar á s-tryptasa á bráðamóttöku hafa ekki fjölgað greiningum á mastfrumnageri.

## Þakkir

Þakkir fá Björn Rúnar Lúðvíksson yfirlæknir og starfsfólk ónæmisfræðideildar Landspítala fyrir veitta aðstoð.

## Heimildir

- Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, et al. Anaphylaxis—a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 1082-1123.
- Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 32.
- Tejedor-Alonso MA, Martínez-Fernández P, Vallejo-de-Torres G, et al. Clinical and demographic characteristics of fatal anaphylaxis in Spain (1998-2011): A comparison between a series from the hospital system and a national forensic series. *Clin Exp Allergy* 2019; 49: 82-91.
- Yu JE, Lin RY. The Epidemiology of Anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54: 366-374.
- Ma L, Danoff TM, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1075-83.
- Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 956-63 e1.
- Greenberger PA. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 273-93, vii-viii.
- Björnsdóttir US, Sigurðardóttir Sp, Lúðvíksson BR, Öfnæmislost – meingerð, algengi og meðferð. *Læknablaðið* 2002; 88: 551-559.
- Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. 2011; 4: 13-37.
- Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1141-1149 e5.
- Embætti Landlæknis. *Bráðafnæmi* - 2. nóvember.
- Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Mol Immunol* 2015; 63: 18-24.
- Theoharides TC, Valent P, Akin C, Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. 2015; 373: 163-172.
- Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 144-9.
- Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 252-7.
- Campbell RL, Li JTC, Nicklas RA, et al. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 599-608.
- Hermans MAW, Rietveld MJA, van Laar JAM, et al. Systemic mastocytosis: A cohort study on clinical characteristics of 136 patients in a large tertiary centre. *Eur J Intern Med* 2016; 30: 25-30.
- Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017; 129: 1420-1427.
- Brown SG, Blackman KE, Hedde RJ. Can serum mast cell tryptase help diagnose anaphylaxis? *Emerg Med Australas* 2004; 16: 120-4.
- Buka RJ, Knibb RC, Crossman RJ, et al. Anaphylaxis and Clinical Utility of Real-World Measurement of Acute Serum Tryptase in UK Emergency Departments. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017; 5: 1280-1287 e2.
- Dua S, Dowey J, Foley L, et al. Diagnostic Value of Tryptase in Food Allergic Reactions: A Prospective Study of 160 Adult Peanut Challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1692-1698 e1.
- Kawano T, Scheuermeyer FX, Stenstrom R, et al. Epinephrine use in older patients with anaphylaxis: Clinical outcomes and cardiovascular complications. *Resuscitation* 2017; 112: 53-58.
- Hitti, E.A., Zaitoun F, Harmouche E, et al. Acute allergic reactions in the emergency department: characteristics and management practices. *Eur J Emerg Med* 2015; 22: 253-9.
- Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; Cd007596.
- Sheikh A, Broek VT, Brown SGA, et al. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007; 62: 830-7.
- Komarow HD, Hu Z, Brittain E, et al. Serum tryptase levels in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 845-8.
- Sirvent AE, González C, Enriquez R, et al. Serum tryptase levels and markers of renal dysfunction in a population with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2010; 23: 282-90.
- Carballada F, Alonso M, Vizcaino L, et al. Serum tryptase concentrations in beekeepers with and without Hymenoptera venom allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2013; 23: 30-6.
- Stone SF, Cotterell C, Isbister GK, et al. Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: Identification of potential mediators of acute allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 786-92.e4.

## ENGLISH SUMMARY

doi 10.17992/ibl.2021.10.656

## Utility of serum tryptase in Emergency Department patients with possible anaphylaxis

Karólína Hansen<sup>1</sup>Hjalti Már Björnsson<sup>1,2</sup>María I. Gunnbjörnsdóttir<sup>3</sup><sup>1</sup>Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Iceland,<sup>2</sup>Emergency department, National University Hospital, Reykjavik, Iceland,<sup>3</sup>Department of Allergology, National University Hospital, Reykjavik, IcelandCorrespondence: Hjalti Már Björnsson, [hjaltimb@landspitali.is](mailto:hjaltimb@landspitali.is)

Key words: Serum tryptase, Anaphylaxis, Emergency Department, Mastocytosis

**BACKGROUND** Diagnosing anaphylaxis is often straightforward but can be challenging if the presentation is atypical. In patients with atypical symptoms suspected to be due to an acute allergic reaction, s-tryptase can give additional diagnostic information. Measuring s-tryptase is also helpful in diagnosing mastocytosis. Obtaining s-tryptase levels has been done in the emergency department (ED) at Landspítali since 2011. The aim of this study was to evaluate the benefit of obtaining s-tryptase levels in the ED.

**METHODS** With institutional review board approval, all cases where s-tryptase level was obtained in ED patients from 2011–2018 were retrospectively reviewed. A database was collected including information on patient demographics, presenting symptoms, treatment, diagnosis, s-tryptase level and follow up.

**RESULTS** A total of 214 patients had a s-tryptase level measured. Serum tryptase was elevated (>12 µg/L) in 36 cases. Females were 131 and average age 40.6 years. Of the patients, 86.4% had skin or mucosal symptoms, 48.1% cardiovascular symptoms, 49.5% respiratory symptoms and 36.0% had gastrointestinal symptoms. An allergist reviewed 126 returning patients and 65 were considered to have had an episode of anaphylaxis. Of those 65 were 4 patients which did not meet the diagnostic criteria for anaphylaxis but had raised s-tryptase levels. Sensitivity of s-tryptase measurement was 40.9% and specificity 97.1%.

**CONCLUSIONS** Obtaining a s-tryptase level from ED patients with possible anaphylaxis seems to be useful in atypical cases. The measurement is specific but not sensitive. No cases of mastocytosis were identified in the patient cohort.