

## Anafilaksi mi? Mast Hücre Aktivasyon Sendromu mu?

Mast hücreleri (MH), kemik iliğinde progenitör hücrelerden gelişirler ve kemik iliğinde ya da yerleştikleri dokuda *stem cell factor (SCF)*'ün yüzeylerindeki tirozin kinaz *c-kit* reseptörünün etkileşimi ile çoğalır ve matür hale gelirler. MH'leri  $Fc\epsilon RI$  ve  $Fc\gamma RI/IIa$  reseptörlerinin bağlanması ya da Mas-ilişkili G protein ve kompleman anafilatoksin reseptörleri gibi diğer yüzey reseptörlerinin uyarılması ile mediatörlerini salarlar. MH'leri doğal bağışıklık sisteminin elemanlarıdır ve fizyolojik aktivasyonları ile mikroorganizmalara karşı korunmada, yara iyileşmesinde, koagülasyonun düzenlenmesinde ve venom nötralizasyonunda rol alırlar (1). Ancak patolojik aktivasyonları ile saldıkları mediatörleri ile ilişkili semptom ve bulgular ortaya çıkar.

Mast hücre aktivasyon sendromu (MHAS), MH aktivasyonunun patofizyolojisinde merkezi rol oynadığı klonal ve klonal olmayan MH hastalıklarını kapsamaktadır (2). MHAS, hastaların spontan olarak mast hücrelerden mediatör salınımına bağlı olarak gelişen ve en az iki organ sisteminin etkilendiği primer klinik durum olarak tanımlanmaktadır (3). Semptomlar, mast hücrelerinden salınan triptaz, histamin, prostoglandin ve lökotrienler gibi mediatörlere ve onların metabolitlerine bağlı gelişmektedir. Sıklıkla görülen semptomlar: 1) Kardiyovasküler sistemle ilgili hipotansiyon, taşikardi, senkop ve pre-senkop, 2) ürtiker, pruritus, flaşing ve özellikle göz kapakları, dil ve dudakta anjiyoödem gibi dermatolojik semptomlar, 3) Solunum sistemi ile ilişkili hışıltı, nefes darlığı ve inspiratuar stridor ve 4) gastrointestinal sistem ilişkili kramp tarzında karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve ishaldir. Bu klinik tablolar MH'lerinden salınan mediatörlere ve onların reseptörlerine yönelik ajanlar, antihistaminik ve mast hücre stabilizatörleri ile düzenlenen tedavi ile düzelmektedir. MHAS tanısı, klinik ve laboratuvar verilerinin uyumlu olduğu ve diğer sebeplerin dışlandığı hastalarda akla gelmelidir. Birçok organ sisteminin etkilenebildiği farklı fenotipler görülebilmektedir. MHAS diyebilmek için 3 kriteri karşılamalıdır. Bunlar: 1) en az iki sistemin etkilendiği spontan sistemik atakları olmalı, 2) Semptom ve bulgular spesifik mast hücre kaynaklı mediatörlerin akut artışı ile ilişkili olmalı, 3) klinik tablo mast hücre mediatör bloker ajanlarına ve/veya mast hücre stabilizatörlerine yanıt vermeli (2,4,5).

MHAS, altta yatan primer genetik bozukluk ve atakların tetikleyicisi olup olmamasına göre primer, sekonder ve idiyopatik MHAS olmak üzere sınıflandırılmaktadır (6). Primer (klonal) MHAS, mastositoz, monoklonal mast hücre aktivasyon sendromunu

(MKMAS) ve hereditör alfa-triptazemi içerir. Mastositoz ve MKMAS'da MH yüzeyindeki c-kit reseptöründe mast hücrelerinin klonal çoğalmasına neden olan bir genetik bozukluktan (en sık D816V nokta mutasyonu), hereditör alfa-triptazemi ise alfa-triptazı kodlayan TPSAB1 geninde ki defekten kaynaklanırlar. Mastositoz, MH'lerinin kemik iliği ve deri gibi farklı bir çok dokuda patolojik birikimi ve çoğalması ile karakterizedir. C-kit mutasyonu taşıyan ancak mastositoz kriterlerini doldurmayan MKMAS da ise çoğalma kapasitesi daha düşüktür. Bu hastalarda MH aktivasyonu ile ilişkili semptomlar görülür ancak deri lezyonları saptanmaz. Bazal triptaz seviyesi genellikle normaldir ancak hafif yüksek saptanabilir ve 20 ng/mL'nin üzerine çıkmaz. Hangi hastaların ilerleyen yıllarda mastositoza dönebileceği bilinmemektedir (7). Sekonder MHAS'da normal mast hücreleri, bir allerjen ya da fiziksel bir eksternal uyaran ile aktive olmaktadır. İdiyopatik MHAS'da ise genetik bir bozukluk ya da tetikleyici bulunmaz.

Anafilaksi ölümcül olabilecek bir sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur. En az iki sistemin etkilendiği ya da vital bulgulara ani bozulmanın saptandığı reaksiyonları içerir. Tanımlanmış 3 kriterden birine uyması anafilaksi tanısı koydurur. Bu senaryolar: 1) Ani başlangıçlı mukokutanöz sistem tutulumuna ek olarak solunumsal yakınmalar ve/veya kan basıncında düşme ya da uç organ hasarı olması, 2) Olası bir allerjen maruziyeti sonrasında kısa süre içerisinde en az iki organ ya da sistem tutulumu (mukokutanöz semptom ve bulgular, solunumda bozulma, kan basıncında düşme ya da ilişkili semptomlar ve/veya gastrointestinal semptomlar), 3) Bilinen bir allerjen maruziyeti sonrasında kan basıncında ani düşme olması (8).

Anafilaksi, masif sistemik MH aktivasyonunun sonucudur ve MH aracılığı ile gelişebilecek en dramatik reaksiyondur. MHAS ve idiyopatik anafilaksinın örtüşen bir çok özellikleri vardır ancak MHAS atakları her zaman anafilaksi kliniğini karşılamayabilir. Mastositozda anafilaksi riski artmıştır. Mastositozlu bir hastanın yaşam boyu anafilaksi geçirme riski %30'dur (9). Bu hastalarda anafilaksi IgE aracılı olabileceği gibi IgE dışı mekanizmalar ile de ortaya çıkabilir ya da herhangi bir tetikleyici olmayabilir. En iyi bilinen IgE aracılı reaksiyon venom alerjisidir. Besin alerjisi riskinin genel popülasyondan farklı olmadığı kabul edilmektedir. Bazı hastalarda baharatlı besinler ya da alkol ile flaşing ya da gastrointestinal semptomlar gelişebilmektedir ancak bu durum nadiren anafilaksiye ilerlemektedir. İlaç alerjisi ile ilgili net veri bulunmamaktadır. İdiyopatik anafilaksi tanısı konulan hastaların yaklaşık

%40'ında daha sonra klonal mast hücre bozuklukları saptanmıştır (10). Klonal MH hastalıklarında anafilaksi farklı seyredebilmektedir. Ürtiker ve anjiyoödem temel semptomlar değilken hipotansiyon, senkop ve pre-senkop sık görülmektedir.

MH aktivasyon ataklarında spesifik olmayan semptom ve bulgular gelişebileceği ve histopatolojik bir bulgusu olmadığı için, semptomatik dönemde MH aktivasyonunu gösterebilecek belirteçlerin saptanması objektif bir tanı için önem arz etmektedir. Genellikle pratikte ölçülen ve MH için spesifik olan mediatör triptazdır. Reaksiyonun 30.dk-3.saatlerinde ölçülen triptaz (atak triptaz- AT) değerinin bazal ya da semptom ve bulgular düzeldikten 24 saat sonra bakılan triptaza (bazal triptaz- BT) göre artışında beklenen minimum değer basit bir formül ile hesaplanabilmektedir. Buna göre MH aktivasyonu diyebilmek için  $AT > (1,2 \times BT) + 2$  olmalıdır (2).

İdiopatik anafilaksi ile MHAS klinik olarak bazı tablolarda örtüşmektedir. Bu nedenle bazı otörler idiyopatik anafilaksi terimi yerine bunu da kapsayan idiyopatik MHAS terimini kullanılmasını önermektedir. Çünkü, her idiyopatik anafilaksi bir MHAS iken tersi her zaman doğru değildir. Örneğin, idame antihistaminik ya da mast hücre stabilizatör tedavisi altındaki hastalarda MH aktivasyonu anafilaksi ciddiyetine ulaşamayabilmektedir (6).

Anafilaksi atakları geçiren hastada altta yatan klonaliteyi ya da tetikleyicileri saptamak gerekir. Detaylı bir değerlendirme ile son altı saat içerisinde tüketilen besin ve reçeteli ya da reçetesiz ilaçlar, olay sırasında yaptığı aktivite, reaksiyonun geçtiği yer, soğuk ya da sıcak gibi tetikleyici olabilecek fiziksel faktörlerin maruziyeti, böcek ısırması ya da sokması, olayın süresi, reaksiyon düzeldikten sonra şikayetlerin tekrarlayıp tekrarlamadığı, semptomların tam olarak tarifi, kadın hastalarda atakların mens ile ilişkisi ve reaksiyon sırasında aldığı ya da uygulanan tedavi ve tedavinin etkisi mutlaka sorgulanmalı (11). Şüphelenilen bir tetikleyici varsa bununla ilgili provokasyon testleri yapılarak tanı konulabilir. Ancak tetikleyici yok ise ya da gösterilemediyse bazal ve atakta triptaz seviyeleri ölçülmeli. Bazal triptaz yüksek ise myeloproliferatif hastalıklar ve kronik böbrek yetmezliği dışlanmalı ve herediter alfa-triptazemi ve mastositoz açısından tetkik edilmeli. Bazal triptaz normal seviyelerde olup atakta yükseliyor ise olası tetikleyicileri saptayabilmek için hastanın günlük tutması sağlanmalı ve alfa-gal sendromu açısından değerlendirilmeli. Bazal triptaz normal ve atakta yükselmiyor ve özellikle de ishali var ise karsinoid ve nöroendokrin tümörler araştırılmalı (12).

IgE aracılı olduğu düşünölen reaksiyonlarda tetikleyicilerden kaçınma önerilmeli, venom gibi her zaman kaçınılamayacak tetikleyici olması durumunda adrenalin otoenjektör verilmeli ve venom gibi bazı tetikleyicilerde immünoterapi uygulanmalıdır. Klonal ve idiyopatik MHAS olan hastalarda idame uzun etkili antihistaminik tedavi verilebilir. Alınan yanıtı göre H2 antihistaminik, lökotrien antagonisti, oral kromolin veya steroid basamak basmak tedaviye eklenebilir (13). Tam mekanizması anlaşılamamakla beraber omalizumab tedavisinin tüm MHAS gruplarında atakları önlemede faydalı olduğu görölmüştür (14, 15).

Sonuç olarak, MHAS, spesifik tanı kriterleri olan multisistemik bir hastalıktır. Bazı semptomlar mast hücre aktivasyonuna spesifik olmadığı için reaksiyon sırasında mast hücre mediatörlerinin seviyesinin arttığının gösterilmesi gerekmektedir. Anafilaksi ile örtüşen klinik durumlar vardır. MHAS ile ilişkili rekürren anafilaksi atakları ile gelen bir hastada hasta yönetiminde farklılıklar olacağı için altta yatan klonal patoloji, IgE aracılı reaksiyon ya da idiyopatik MHAS olup olmadığı araştırılmalıdır. Hastaya spesifik yönetim belirlenmelidir.

#### Referanslar:

1. Reber LL, Marichal T, Galli SJ. New models for analyzing mast cell functions in vivo. Trends Immunol 2012;12:613
2. Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. Int. Arch. Allergy Immunol 2012; 157:215-25.
3. Weiler CR, Austen KF, Akin C, et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol. 2019 Oct;144(4):883-896. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.023
4. Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: Proposed diagnostic criteria. J Allergy Clin Immunol 2010; 126:1099-104.
5. Picard M, Giavina-Bianchi P, Mezzano V, Castells M. Expanding spectrum of mast cell activation disorders: monoclonal and idiopathic mast cell activation syndromes. Clin Ther 2013; 35:548-62.

6. Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;16:1099.
7. Akin C. Mast cell activation syndromes presenting as anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2015;35:277-285.
8. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al; World Allergy Organization. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(4):389–399.
9. Matito A, Alvarez-Twose I, Morgado JM, et al. AAnaphylaxis as a clinical manifestation of clonal mast cell disorders. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:450.
10. Akin C, Scott LM, Kocabaş N, et al. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with ‘idiopathic’ anaphylaxis. *Blood* 2007;110:2331
11. Lieberman P. Treatment of patients who present after an episode of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111-170-175.
12. Carter MC, Akin C, Castells MC, et al. Idiopathic anaphylaxis yardstick practical recommendations for clinical practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019 sep. Epub ahead of print
13. Siebenhaar F, Akin C, Bindslev-Jansen C, et al. Treatment strategies in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:433.
14. Carter MC, Robyn JA, Bressler PB, et al. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1150.
15. Bell MC, Jackson DJ. Prevention of anaphylaxis related to mast cell activation syndrome with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:383.