

Revisió

Triptasa: funció biològica i valor semiològic de la seva concentració en diferents líquids biològics

Francisco Morandeira Rego

Laboratori Clínic, Àrea d'Immunologia, Hospital Universitari de Bellvitge,
L'Hopitalet de Llobregat

1. Introducció
2. Acció biològica de la triptasa
3. Distribució de la triptasa als teixits i líquids biològics
4. Sistemes de mesura emprats per mesurar la concentració de massa de triptasa
5. Valor semiològic de la concentració de triptasa en diferents líquids biològics
 - 5.1. Anafilaxi
 - 5.2. Mastocitosi
 - 5.3. Al·lèrgia
 - 5.4. Hemopaties
6. Conclusions
7. Bibliografia

1. Introducció

Els mastòcits són cèl·lules d'origen hematopoètic que es troben en pràcticament tots els teixits. Participen en la defensa enfront dels paràsits i tenen un paper fonamental en la patogènesi de les malalties per hipersensibilitat immediata i en la mastocitosi. Responen a senyals de la immunitat innata o adaptativa alliberant diversos mediadors amb activitat farmacològica que inclouen histamina, proteases, heparina, factor activador de plaquetes, leucotriens, prostaglandines, bradiginines i diverses citocines i quimiocines.

Entre les proteases que produeixen els mastòcits, la més abundant és la triptasa. En aquest article es fa una revisió de les diferents triptases humanes descrites fins al moment, les seves característiques, la seva acció biològica i el seu paper tant en la resposta immunitària enfront dels patògens com en el procés patogènic de les malalties derivades de l'activació dels mastòcits. També es fa una revisió dels sistemes de mesura disponibles per a la mesura de la seva concentració en els fluids biològics i el seu valor semiològic.

2. Acció biològica de la triptasa

La triptasa (EC 3.4.21.59) és un enzim que catalitza l'escissió dels enllaços de l'arginina i la lisina amb la resta d'aminoàcids, però menys específicament que la tripsina. Té quatre isoenzims: l' α -triptasa (α I i α II), la β -triptasa (β I, β II i β III), la γ -triptasa i la δ -triptasa, codificats per diferents gens localitzats en un clúster en el braç curt del cromosoma 16 (1, 2). Les sintetitzen els mastòcits i en menor mesura els basòfils.

La triptasa va ser purificada per primera vegada a l'any 1981 per Schwartz LB *et al.* a partir de preparacions de cèl·lules pulmonars humanes

enriquides en mastòcits, en els quals es va estimar que l'enzim era la proteïna més abundant dels grànuls de secreció i que constituïa al voltant del 23 % del total de proteïnes dels mastòcits (3). La quantitat de triptasa sintetitzada en els basòfils és molt menor: inferior al 1 % de la quantitat produïda en els mastòcits (4).

α -triptasa

El proenzim de l' α -triptasa (α -protriptasa) presenta una mutació que impossibilita la seva autocatàlisi a α -pro'triptasa, impeding la seva evolució a la forma madura i el seu emmagatzematge en els grànuls de secreció (4). És per tant alliberada de forma constitutiva al plasma i constitueix, juntament amb la β -triptasa, la triptasa més abundant en circulació. Atès que no és secretada amb la desgranulació dels mastòcits, la concentració d' α -triptasa en el plasma dona compte de la càrrega mastocitària de l'individu.

A més de la mutació que impedeix la seva autocatàlisi, posseeix una altra que altera el seu lloc actiu, disminuint molt la seva activitat catalítica (17, 18). No és clar si existeix un mecanisme extracel·lular alternatiu per activar aquest proenzim secretat però, àdhuc existint, donat el seu defecte catalític, la forma madura d' α -triptasa tindria poca activitat peptidolítica. Si l'activitat catalítica és tan important per a la seva funció com l'és per a la majoria de les proteases, podem esperar que l' α -triptasa tingui una limitada funció biològica i menor "potencial" inflamatori que la β -triptasa.

S'ha descrit que el 45 % dels individus caucàsics manquen del gen de l' α -triptasa, presentant per tant deficiència d' α -triptasa. No obstant això, aquests no tenen menor concentració de triptasa en el plasma en relació als individus que porten el gen, ja que sintetitzen major quantitat de β -triptasa, que és

secretada constitutivament en forma de proenzim inactiu (19).

β -triptasa

La β -triptasa madura està formada per un homotetràmer estabilitzat mitjançant la seva unió a heparina. El propèptid de la β -triptasa sofreix un procés autocatalític en dues etapes, passant primer de β -protriptasa a β -pro'triptasa (procés depenent d'heparina) i finalment, per mitjà d'una dipeptidasa, a β -triptasa madura i enzimàticament activa. La β -triptasa madura s'emmagatzema en els grànuls de secreció dels mastòcits, però el propèptid, enzimàticament inactiu, se secreta de manera constitutiva al plasma (5, 6). No és clar per què la forma immadura de la triptasa no pot emmagatzemar-se en els grànuls de secreció i s'allibera espontàniament.

La β -triptasa madura és alliberada a l'exterior cel·lular juntament amb histamina, heparina i altres components dels grànuls de secreció després de l'activació mastocitària, ja sigui gràcies a la unió d'un al·lèrgen a la immunoglobulina E de membrana o intervinguda per estímuls inespecífics com anafilotoxines (C3a, C5a), lligands de receptors tipus Toll o neuropèptids com el factor de creixement nerviós i la substància P (7). Aquest alliberament de triptasa pot ser local, com en els bronquis durant un atac d'asma, o sistèmic, com en l'anafilaxi.

La funció de la triptasa *in vivo* no es coneix, però estudis *in vitro* han suggerit que participa en processos d'inactivació del fibrinogen i en la inhibició de la fibrinogènesi (8), sumant-se així a l'activitat anticoagulant de l'heparina derivada del mastòcit.

Altres estudis suggereixen també la seva implicació directa en la fisiopatologia de l'asma, promovent la

broncoconstricció mitjançant la hidròlisi del pèptid vasoactiu intestinal (un potent broncodilatador) (9, 10) i mitjançant un efecte directe sobre el múscul llis bronquial (11, 12). En aquest context, s'ha observat que la triptasa induïx *in vitro* la desgranulació dels eosinòfils de sang perifèrica d'individus asmàtics (13). També s'ha suggerit una funció autocrina després de la trobada que pot provocar la desgranulació dels mastòcits, actuant així com amplificador del senyal de desgranulació mastocitària (14), la qual cosa podria ser un mecanisme clau en les reaccions anafilàctiques.

A més, s'ha demostrat un efecte quimiotàctic per a eosinòfils i neutròfils, actuant directament en els granulòcits o induïnt, en les cèl·lules epitelials de les vies aèries, un increment de l'expressió de molècules d'adhesió com la molècula d'adhesió intercel·lular 1 (ICAM-1) i de l'alliberament d'interleucina 8 (IL-8), un potent quimioatrant de granulòcits (15). Chifu Huang *et al.* (16) van observar que l'administració intratraqueal de β -triptasa recombinant en ratolins W/W^v (deficients en mastòcits) conferia immunitat protectora enfront de la infecció pulmonar per *Klebsiella pneumoniae*, efecte intervingut, almenys en part, per la capacitat de la triptasa per induir l'extravasació de neutròfils cap al lloc d'infecció. Això suggereix una funció de la β -triptasa en la resposta antibacteriana.

La β -triptasa madura és l'únic isoenzim que s'emmagatzema de forma soluble en els grànuls de secreció i s'allibera al plasma amb la desgranulació, per tant és l'única que contribueix a l'augment de la concentració en el plasma de triptasa amb la desgranulació dels mastòcits.

γ -triptasa

La γ -triptasa, també anomenada triptasa transmembrana, va ser descrita l'any 1999 per Wong GW *et al.* (20). A diferència de les altres triptases humanes, posseeix un domini C-terminal hidrofòbic que la manté ancorada a la membrana plasmàtica després de la desgranulació dels mastòcits. La γ -triptasa s'insereix en la membrana dels grànuls de secreció dels mastòcits amb el lloc actiu mirant cap al lumen granular. En produir-se la desgranulació, la unió de la membrana dels grànuls amb la membrana plasmàtica exposa la γ -triptasa cap a l'exterior cel·lular, través de l'increment d'IL-13 en el pulmó.

Estudis *in vitro* han demostrat que la γ -triptasa induïx en els limfòcits T un increment de l'expressió de nombrosos trànscrips, inclòs el que codifica per l'interleucina 13 (IL-13). L'IL-13 està implicada en la resposta immunitària Th2, promou un increment de la síntesi de immunoglobulina E i és el mediador principal en la fisiopatologia de l'asma al·lèrgica. L'administració intratraqueal de γ -triptasa recombinant a ratolins va induir hiperreactivitat bronquial, i la concentració d'IL-13 en el rentat broncoalveolar d'aquests animals va mostrar un clar augment (21). Això suggereix un paper de la γ -triptasa com a mediador de la hiperreactivitat bronquial, exercint una acció biològica indirecta a través de l'increment d'IL-13 en el pulmó.

Donat que la γ -triptasa no se secreta al líquid extracel·lular, sinó que roman ancorada a la membrana plasmàtica del mastòcit, el seu efecte s'exerciria *in vivo* mitjançant contacte directe entre el mastòcit i el limfòcit T, induint en aquest senyals intracel·lulars que modularien la seva funció. Addicionalment a aquest contacte cèl·lula-cèl·lula, és possible que l'acció de la γ -triptasa sobre els limfòcits T pogués exercir-se també a distància mitjançant exosomes produïts pels mastòcits. Aquests exosomes

serien portadors de la triptasa transmembrana, que entraria en contacte amb els limfòcits T propers. De totes maneres, aquestes funcions *in vivo* encara estan per demostrar.

δ -triptasa

El gen de la δ -triptasa posseeix una mutació que li confereix un codó d'acabament, produint en la proteïna una deleció a la regió C-terminal que afecta a diversos residus essencials per a la seva especificitat i activitat catalítica. Addicionalment i igual que l' α -triptasa, posseeix una altra mutació en el pro-pèptid que impedeix el seu procés autocatalític cap a la seva forma madura, sent secretada pel mastòcit en la seva forma de proenzim inactiu (22). Encara que s'ha demostrat *in vitro* que una forma recombinant de δ -triptasa té certa capacitat catalítica (menor que la β -triptasa) (23), no hi ha evidència que la δ -triptasa jugui un paper biològic *in vivo*.

Estudis immunohistoquímics han demostrat l'expressió de δ -triptasa en els mastòcits de diversos teixits com a còlon, pulmons i cor (23), però no s'ha demostrat la seva presència en el plasma.

3. Distribució de la triptasa als teixits i líquids biològics

Els precursors dels mastòcits s'originen al moll d'os a partir de cèl·lules progenitores CD34⁺ i surten a la sang perifèrica com a cèl·lules indiferenciades, que migren als teixits, on completen la seva maduració fins a convertir-se en mastòcits. Els mastòcits estan presents en pràcticament tots els teixits, especialment en els que representen possibles portes d'entrada per als patògens en l'organisme, com la pell i les mucoses.

Estudis immunohistoquímics han identificat la presència de mastòcits en multitud d'òrgans i teixits, incloent pulmons, pell, mucosa i submucosa del tub

digestiu, nòduls limfàtics, parènquima mamari, teixit cardíac, ronyó, fetge, i cervell (24-28).

Els basòfils es diferencien i maduren al moll d'os a partir de cèl·lules progenitores CD34⁺. Surten a sang perifèrica i es mantenen en circulació, representant menys d'un 1 % dels leucòcits circulants. Expressen integrines i receptors de quimiocines, que els permeten migrar de la sang cap als teixits inflamats, on exerceixen la seva funció.

Atès que la triptasa es produeix en els mastòcits i en els basòfils (malgrat que en aquests en molta menor quantitat) i que aquests dos tipus cel·lulars poden localitzar-se en pràcticament tots els teixits, es pot dir que la distribució de la triptasa en l'organisme és ubíqua. S'ha detectat la presència de triptasa en llàgrimes (29), fluid nasal (30), exudat d'oïdes (31), líquid d'ampolles i vesícules cutànies (32), líquid sinovial intraarticular (33), esput (34), rentat broncoalveolar (35), orina (36) i plasma.

4. Sistemes de mesura emprats per mesurar la concentració de massa de triptasa¹

S'han desenvolupat diversos anticossos monoclonals específics de la triptasa. L'anticòs G5 reconeix la β -triptasa, i els anticossos G4 i B12 reconeixen tant l' α com la β -triptasa. L'ús d'aquests anticossos ha permès el desenvolupament de sistemes de mesura basats en tècniques d'immunoanàlisi (ELISA, radioimmunoanàlisi, fluoroenzimimmunoanàlisi) per a la mesura de la concentració de triptasa en els fluids biològics, podent-se mesurar específicament la concentració de β -triptasa o bé la triptasa α i β , depenent dels anticossos utilitzats.

Actualment, l'únic sistema de mesura comercial validat per mesurar la concentració de triptasa en els fluids biològics per al seu ús en el diagnòstic clínic és l'ImmunoCAP® Tryptase de Phadia AB (Uppsala, Suècia). El seu principi de mesura és el fluoroenzimimmunoanàlisi tipus *sandwich* que utilitza l'anticòs B12 unit a una fase sòlida per a la captura de la triptasa present en la mostra biològica, i l'anticòs G4 per a la seva detecció. Aquest sistema de mesura permet mesurar la concentració de triptasa α i β conjuntament. Els valors mesurats d'aquesta magnitud biològica que es comentin a continuació es referiran als obtinguts mitjançant aquest sistema de mesura.

5. Valor semiològic de la concentració de triptasa en diferents líquids biològics

La mesura de la concentració de triptasa en els líquids biològics té utilitat en el diagnòstic i seguiment de malalties que cursen amb una desgranulació massiva dels mastòcits o amb un nombre de mastòcits elevat, així com malalties en les quals existeix una expressió aberrant de triptasa per cèl·lules diferents als mastòcits o als basòfils.

La magnitud biològica més emprada en la pràctica clínica és la concentració de massa de triptasa en el plasma. En base als resultats d'un estudi realitzat per Phadia AB (Uppsala, Suècia) amb l'analitzador ImmunoCAP® utilitzant 126 mostres d'individus de referència sense activació mastocitària, s'ha establert un límit superior de referència biològic de 11,4 $\mu\text{g/L}$, corresponent al percentil 95, que han acceptat la majoria de laboratoris clínics.

5.1. Anafilaxi

L'anafilaxi és una reacció sistèmica d'aparició sobtada que és potencialment mortal per fallada respiratòria o

¹ Per tal d'alleugerir la lectura, en aquest text quan es parli de *concentració de triptasa* s'està fent referència a la *concentració de massa de triptasa*.

xoc hipovolèmic. És la manifestació més greu de la reacció al·lèrgica (hipersensibilitat de tipus I), desencadenada per la desgranulació massiva dels mastòcits normalment en resposta a la unió d'un al·lergogen a la immunoglobulina E de membrana. Encara que menys freqüentment, aquesta desgranulació massiva pot produir-se per mecanismes immunològics independents a la immunoglobulina E (per exemple, les anafilotoxines com ara el complement C3a i el complement C5a) o per mecanismes no immunològics, com és el cas d'alguns fàrmacs (per exemple, els opiàcics i els antiinflamatoris no esteroïdals), que poden provocar directament la desgranulació dels mastòcits. Els estímuls físics com l'exercici i els canvis de temperatura també poden actuar com a agents causants d'anafilaxi per mecanismes no immunològics. En alguns casos, la causa és idiopàtica, encara que les principals causes d'anafilaxi són la reacció al·lèrgica a verí d'himenòpters, fàrmacs i aliments (37, 38).

La concentració de triptasa en el plasma augmenta en la majoria de casos d'anafilaxi, particularment en els que l'agent causal és un antigen que entra a l'organisme per via parenteral (com una picada d'himenòpter o un fàrmac injectat) i en aquells amb hipotensió i xoc. En els casos d'anafilaxi provocada per aliments o en els que no hi ha hipotensió, no és tan probable aquest augment (39, 40).

Després de la reacció anafilàctica, es produeix un augment sobtat de la concentració d'histamina en el plasma, però la seva vida mitjana en plasma és molt curta, tornant als valors basals entre els 30 i 60 minuts posteriors a la reacció. Tanmateix la concentració de triptasa, encara que aquest enzim s'allibera paral·lelament a la histamina, roman augmentada en el plasma durant més temps, sent

aquesta màxima al cap d'una o dues hores posteriors a la reacció i disminuint progressivament fins a arribar als valors basals al cap de varies hores, depenent de la quantia de l'increment de la seva concentració després de la reacció (41).

Aquesta cinètica d'aparició i desaparició de la triptasa en el plasma fa que la mesura de la seva concentració sigui més útil que la de la concentració d'histamina per confirmar un diagnòstic d'anafilaxi. Per confirmar una reacció anafilàctica s'ha de mesurar la concentració de triptasa en el plasma en una mostra extreta entre els 15 minuts i les 3 hores posteriors a la reacció i comparar-la amb una altra obtinguda després de les 24 hores posteriors a la reacció (concentració basal). Si la concentració durant l'episodi agut és significativament superior a la basal, es confirma el diagnòstic. Idealment, les dues mesures haurien de realitzar-se en la mateixa sèrie, a fi de minimitzar la variabilitat interserial. Contràriament al que es podria esperar, l'ús d'un sistema de mesura que permeti mesurar únicament la concentració de β -triptasa (l'única alliberada al plasma després de la desgranulació mastocitària) no augmenta la sensibilitat diagnòstica (42).

S'ha demostrat una correlació directa entre la quantia de l'increment de la concentració de triptasa en el plasma en l'anafilaxi i la gravetat dels símptomes, trobant-se increments majors en els casos de xoc anafilàctic (43-45). També s'ha descrit que els individus amb concentracions de triptasa en el plasma augmentades tenen major risc de sofrir una reacció anafilàctica greu després de la picada d'himenòpters o durant el curs d'una immunoteràpia desensibilitzadora específica pel verí dels himenòpters (43). Per tant, la mesura de la concentració de triptasa abans de començar aquest tipus d'immunoteràpia seria d'utilitat per a la

identificació dels pacients amb major risc de presentar efectes adversos greus.

L'anafilaxi perioperatòria ocorre amb una freqüència entre 1 de 10000 i 1 de 20000 intervencions quirúrgiques (46). Els principals agents causals són els bloquejants neuromusculars, el làtex i els antibiòtics. La mesura de la concentració de triptasa en el plasma serveix en aquests casos per confirmar que es tracta d'una reacció anafilàctica. Setmanes després de l'esdeveniment, s'ha de complementar l'estudi mitjançant altres exàmens relacionats amb els processos al·lèrgics (la mesura de la concentració d'immunoglobulina E específica, exàmens cutànics, estudi d'activació de basòfils) per poder identificar l'agent causal i proporcionar recomanacions per a futurs procediments anestèsics per al pacient (46, 47).

5.2. Mastocitosi

El terme *mastocitosi* inclou a un grup heterogeni de malalties caracteritzades per una acumulació anòmala de mastòcits en un o més teixits. En la forma cutània, aquesta acumulació té lloc només en la pell. En les formes sistèmiques, està implicat almenys un òrgan extracutani, podent tractar-se del moll d'os, fetge, melsa, nòduls limfàtics o tracte gastrointestinal, i amb freqüència està associat a desordres mieloproliferatius o limfoproliferatius. La mastocitosi pot ocórrer a qualsevol edat, i la seva prevalença exacta no es coneix. La classificació actual de les mastocitosis adoptada per l'Organització Mundial de la Salut inclou tres grans grups: mastocitosi cutània (amb les seves variants), mastocitosi sistèmica (amb les seves variants) i l'extremadament rara neoplàsia de mastòcits de localització extracutània (amb les seves variants) (48, 49).

En alguns casos la mastocitosi és asimptomàtica i s'anomena *mastocitosi indolent*.

La mastocitosi cutània és una forma benigna que es manifesta normalment en nens de curta edat i que té tendència a remetre espontàniament. En la seva variant més comuna (urticària pigmentosa) la concentració de triptasa en el plasma està habitualment dins de l'interval de referència. En la seva variant menys comuna i més greu (mastocitosi cutània difusa) la concentració de triptasa en el plasma normalment està augmentada i està correlacionada amb les manifestacions clíniques, per la qual cosa la seva mesura seriada és útil en la monitorització del tractament (50, 51).

La mastocitosi sistèmica, a diferència de la cutània, es presenta normalment en individus adults. Davant una sospita de mastocitosi sistèmica, la mesura de la concentració de triptasa en el plasma és útil per al seu diagnòstic, ja que en la majoria dels malalts està augmentada, i existeix una correlació entre el grau d'infiltració del moll d'os per mastòcits neoplàstics i la concentració en el plasma de triptasa (51). Una concentració de triptasa en el plasma superior a 20 µg/L constitueix un criteri diagnòstic menor de mastocitosi sistèmica (no vàlid si existeix una hemopatia mieloide associada). Per confirmar el diagnòstic, han de realitzar-se també altres exàmens de laboratori, com ara l'examen del moll d'os, que ha d'incloure estudi citològic, detecció de triptasa mastocitària per immunohistoquímica, examen del fenotip mastocitari per citometria de flux i examen genètic de les mutacions activants de c-KIT (52).

Una concentració de triptasa en el plasma superior a 200 µg/L és un criteri de gravetat per la mastocitosi sistèmica; aquests valors es troben en les mastocitosis sistèmiques agressives i en les leucèmies de

mastòcits. En la mastocitosi indolent l'augment és moderat, i es recomana la mesura periòdica de la concentració de triptasa per detectar un possible increment, que pot ser indicatiu d'una progressió de la malaltia cap a una forma simptomàtica (52, 53).

5.3. Al·lèrgia

La mesura de la concentració de la triptasa en el plasma com a suport per al diagnòstic de la malaltia al·lèrgica de moment no ha demostrat tenir una gran utilitat, ja que els individus al·lèrgics no presenten una concentració de triptasa en el plasma superior al de la població sana. En alguns estudis amb pacients amb rinitis al·lèrgica i dermatitis atòpica s'han observat decrements de les concentracions de triptasa en el plasma després del tractament amb antihistamínics (54, 55), fet que suggereix una possible utilitat de la mesura d'aquesta magnitud en l'avaluació de la resposta al tractament.

Un treball recent ha demostrat que els pacients amb urticària crònica autoinmunitària presenten concentracions de triptasa en el plasma dins de l'interval de referència biològic (inferior a 11,4 µg/L), encara que són significativament majors que les dels individus no atòpics i que les dels atòpics sense urticària crònica autoinmunitària (56). Sorprenentment, aquest increment de la concentració de triptasa no està acompanyat d'un increment de la concentració del seu isoenzim β-triptasa, la qual cosa suggereix que es deu a una major càrrega mastocitària d'aquests pacients i no a un major índex de desgranulació mastocitària.

Quant a la mesura de la concentració de triptasa en altres líquids biològics, en el fluid nasal, igual que en el plasma i en base als resultats d'algun estudi publicat (57), també podria ser útil per valorar la resposta al tractament antihistamínic en pacients amb rinitis al·lèrgica.

La rinitis al·lèrgica local és un tipus de rinitis en la qual els exàmens cutànies (les anomenades *proves cutànies*) són negatives i no es detecta cap immunoglobulina E específica relacionada en el plasma, però sí existeix una producció local d'immunoglobulina E específica, proteïna catiònica de l'eosinòfil i triptasa. La mesura de la concentració de triptasa en el fluid nasal dels pacients amb rinitis al·lèrgica local abans i després d'una prova de provocació nasal amb aeroal·lèrgens, pot ajudar al seu diagnòstic (58).

Diversos estudis suggereixen que la mesura de la concentració de triptasa en el rentat broncoalveolar podria ser d'utilitat en el diagnòstic de l'asma (59, 60).

5.4. Hemopaties

La mesura de la concentració de triptasa en el plasma té utilitat en el diagnòstic de neoplàsies d'origen mieloide. S'ha trobat un augment de la concentració de triptasa en el plasma (superior a 15 µg/L) en un 38 % de pacients amb leucèmia mieloide aguda, un 34 % de pacients amb leucèmia mieloide crònica i un 25% de pacients amb síndrome mielodisplàsic (61). Això és a causa d'una expressió aberrant de la triptasa per part dels blasts, en la que majoritàriament es produeix α-triptasa (62). A més, en aquests casos, durant el tractament quimioteràpic les concentracions de triptasa en el plasma disminueixen conforme va remetent la malaltia, i poden arribar a concentracions dins de l'interval de referència biològic si s'aconsegueix la remissió completa i retornar a valors augmentats en cas de recaiguda de la malaltia. En cas de no aconseguir-se que les concentracions de triptasa tornin a valors fisiològics, la probabilitat d'una recaiguda és major (63).

També s'han trobat concentracions augmentades de triptasa en el plasma (superiors a 11,4 µg/L) en els pacients amb la variant mieloproliferativa de la

síndrome hipereosinofílica, per la qual cosa pot ser una magnitud útil per identificar a un grup de pacients amb síndrome hipereosinofílica caracteritzats per fibrosi dels teixits, pitjor pronòstic i millor resposta a imatinib (64).

6. Conclusions

Els mastòcits tenen un paper fonamental als processos inflamatoris. S'activen sobre tot durant les reaccions al·lèrgiques alliberant mediadors inflamatoris. El nombre de mastòcits augmenta a les mastocitosis sistèmiques i en certes anomalies i neoplàsies hematològiques associades.

La triptasa, un enzim amb activitat serin proteasa, és la proteïna més abundant dels grànuls de secreció dels mastòcits. Hi ha quatre tipus de triptasa (alfa, beta, gamma, delta), que son produïdes només pels mastòcits i en menor mesura pels basòfils. Les triptases delta i gamma no són secretades al plasma i el seu paper biològic no està molt clar. Tan sols l' α -triptasa i la β -triptasa són presents al plasma. L' α -triptasa no s'acumula als grànuls de secreció i se secreta de manera constitutiva a la circulació, reflectint el nombre de mastòcits i constituint la concentració de triptasa en el plasma d'individus sans. La β -triptasa s'acumula als grànuls de secreció i s'allibera al plasma amb la desgranulació, per tant és la que contribueix a l'augment de la concentració en el plasma de triptasa amb l'activació dels mastòcits.

Davant la sospita d'una reacció anafilàctica, la detecció de l'increment de la concentració en el plasma de triptasa d'un individu en relació a les seves concentracions basals mitjançant la seva mesura en una mostra de plasma, permet confirmar el diagnòstic. A més, la concentració augmentada de triptasa en el plasma s'ha associat a un major risc de

sofrir una reacció anafilàctica greu amb la picada d'himenòpters o durant una immunoteràpia desensibilitzadora a verí d'himenòpters.

La mesura de la concentració de triptasa en el plasma és d'utilitat en el diagnòstic de les mastocitosis, trobant-se valors augmentats en la majoria dels casos de mastocitosis sistèmica.

Encara està per demostrar la utilitat de la concentració de triptasa en el plasma en el diagnòstic d'al·lèrgia, tot i que hi ha estudis que suggereixen la seva aplicació com a eina en la monitorització de la resposta al tractament amb antihistamítics.

Els valors augmentats de la concentració de triptasa en el plasma constitueixen una eina diagnòstica de neoplàsies d'origen mieloides, i la mesura de la seva concentració seriada permet la monitorització de la resposta al tractament quimioteràpic. A més, en els casos on el valor d'aquesta magnitud biològica es troba augmentat, el retorn a valors fisiològics és indicatiu d'una remissió completa.

7. Bibliografia

1. Pallaoro M, Fejzo MS, Shayesteh L, Blount JL, Caughey GH. Characterization of genes encoding known and novel human mast cell tryptases on chromosome 16p13.3. *J Biol Chem* 1999;274(6):3355-62.
2. Caughey GH. New developments in the genetics and activation of mast cell proteases. *Mol Immunol* 2002;38:1353-7.
3. Schwartz LB, R A Lewis, Austen KF. Tryptase from human pulmonary mast cells. Purification and characterization. *J Biol Chem* 1981;256:11939-43.
4. Castells MC, Irani AM, Schwartz LB. Evaluation of human peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase. *J Immunol* 1987;138:2184-9.
5. Sakai K, Ren S, Schwartz LB. A novel heparin-dependent processing pathway for human tryptase. Autocatalysis followed by activation with dipeptidyl peptidase I. *J Clin Invest* 1996;97:988-95.

6. Schwartz LB, Min HK, Ren S, Xia HZ, Hu J, Zhao W, *et al.* Tryptase precursors are preferentially and spontaneously released, whereas mature tryptase is retained by HMC-1 cells, Mono-Mac-6 cells, and human skin-derived mast cells. *J Immunol* 2003;170:5667-73.
7. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S73-80.
8. Schwartz LB, Bradford TR, Littman BH, Wintroub BU. The fibrinolytic activity of purified tryptase from human lung mast cells. *J Immunol* 1985;135:2762-7.
9. Tam EK, Caughey GH. Degradation of airway neuropeptides by human lung tryptase. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;3:27-32.
10. Caughey GH, Leidig F, Viro NF, Nadel JA. Substance P and vasoactive intestinal peptide degradation by mast cell tryptase and chymase. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244:133-7.
11. Berger P, Compton SJ, Molimard M, Walls AF, N'Guyen C, Marthan R, *et al.* Mast cell tryptase as a mediator of hyperresponsiveness in human isolated bronchi. *Clin Exp Allergy* 1999;29:804-12.
12. Johnson PR, Ammit AJ, Carlin SM, Armour CL, Caughey GH, Black JL. Mast cell tryptase potentiates histamine-induced contraction in human sensitized bronchus. *Eur Respir J* 1997;10:38-43.
13. Vliagoftis H, Lacy P, Luy B, Adamko D, Hollenberg M, Befus D, *et al.* Mast cell tryptase activates peripheral blood eosinophils to release granule-associated enzymes. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;135:196-204.
14. He S, Gaca MD, Walls AF. A role for tryptase in the activation of human mast cells: modulation of histamine release by tryptase and inhibitors of tryptase. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:289-97.
15. Walls AF, He S, Teran LM, Buckley MG, Jung KS, Holgate ST, *et al.* Granulocyte recruitment by human mast cell tryptase. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:372-3.
16. Huang C, De Sanctis GT, O'Brien PJ, Mizgerd JP, Friend DS, Drazen JM, *et al.* Evaluation of the substrate specificity of human mast cell tryptase beta I and demonstration of its importance in bacterial infections of the lung. *J Biol Chem* 2001;276:26276-84.
17. Huang C, Li L, Krilis SA, Chanasyk K, Tang Y, *et al.* Human tryptases alpha and beta/II are functionally distinct due, in part, to a single amino acid difference in one of the surface loops that forms the substrate-binding cleft. *J Biol Chem* 1999;274:19670-6.
18. Marquardt U, Zettl F, Huber R, Bode W, Sommerhoff C. The crystal structure of human alpha1-tryptase reveals a blocked substrate-binding region. *J Mol Biol* 2002;32:491-502.
19. Soto D, Malmsten C, Blount JL, Muilenburg DJ, Caughey GH. Genetic deficiency of human mast cell alpha-tryptase. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1000-6.
20. Wong GW, Tang Y, Feyfant E, Sali A, Li L, Li Y, *et al.* Identification of a new member of the tryptase family of mouse and human mast cell proteases which possesses a novel COOH-terminal hydrophobic extension. *J Biol Chem* 1999;274:30784-93.
21. Wong GW, Foster PS, Yasuda S, Qi JC, Mahalingam S, Mellor EA, *et al.* Biochemical and functional characterization of human transmembrane tryptase (TMT)/tryptase gamma. *J Biol Chem* 2002;277:41906-15.
22. Caughey GH. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense. *Immunol Rev* 2007;217:141-54.
23. Wang HW, McNeil HP, Husain A, Liu K, Tedla N, Thomas PS, *et al.* Delta tryptase is expressed in multiple human tissues, and a recombinant form has proteolytic activity. *J Immunol* 2002;169:5145-52.
24. Weidner N, Austen KF. Ultrastructural and immunohistochemical characterization of normal mast cells at multiple body sites. *J Invest Dermatol* 1991;96(3 Suppl):26S-30S.
25. Sperr WR, Bankl HC, Mundigler G, *et al.* The human cardiac mast cell: localization, isolation, phenotype, and functional characterization. *Blood* 1994;84:3876-84.
26. Ehara T, Shigematsu H. Mast cells in the kidney. *Nephrology* 2003;8:130-8.
27. Irani AA, Schechter NM, Craig SS, *et al.* Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4464-8.
28. Strbian D, Kovanen PT, Karjalainen-Lindsberg ML, Tatlisumak T, Lindsberg PJ. An emerging role of mast cells in cerebral ischemia and hemorrhage. *Ann Med* 2009;1:1-13.
29. Magrini L, Bonini S, Centofanti M, Schiavone M, Bonini S. Tear tryptase levels and allergic conjunctivitis. *Allergy* 1996;51:577-81.

30. Castells MC, Schwartz LB. Tryptase levels in nasal-lavage fluid as an indicator of the immediate allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:348-55.
31. Hurst DS, Amin K, Seveus L, Venge P. Mast cell and tryptase in the middle ear of children with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;49:315-19.
32. D'Auria L, Pietravallo M, Cordiali-Fei P, Ameglio F. Increase tryptase and myeloperoxidase levels in blister fluids of patients with bullous pemphigoid: correlations with cytokines, adhesion molecules and anti-basement membrane zone antibodies. *Exp Dermatol* 2000;9:131-7.
33. Lavery JP, Lisse JR. Preliminary study of the tryptase levels in the synovial fluid of patients with inflammatory arthritis. *Ann Allergy* 1994;72:425-7.
34. Bettiol J, Radermecker M, Sele J, Henquet M, Cataldo D, Louis R. Airway mast-cell activation in asthmatics is associated with selective sputum eosinophilia. *Allergy* 1999;54:1188-93.
35. Svensson C, Grönneberg R, Andersson M, Alkner U, Andersson O, Billing B, Gilljam H, Greiff L, Persson CGA. Allergen challenge-induced entry of $\alpha 2$ macroglobulin and tryptase into human nasal and bronchial airways. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:239-46.
36. Boucher W, el-Mansoury M, Pang X, Sant GR, Theoharides TC. Elevated mast cell tryptase in the urine of patients with interstitial cystitis. *Br J Urol* 1995;76:94-100.
37. Simons F. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S161-S181.
38. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:341-8.
39. Simons F, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Finkelman F, Golden D, *et al.* Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(suppl):S2-24.
40. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:451-63.
41. 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;83:1551-5.
42. Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, *et al.* Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:65-71.
43. Schwartz, L.B.; Bradford, T.R.; Rouse, C, *et al.* Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol* 1994;14:190-204.
44. Van der Linden, PG, Hack CE, Poortman J *et al.* Insect-sting challenge in 138 patients: relation between clinical severity of anaphylaxis and mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:110-8.
45. Ordoqui E, Zubeldia JM, Aranzabal A, *et al.* Serum tryptase levels in adverse drug reactions. *Allergy* 1997;52:1102-5.
46. Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, Lambert M, Iohom G, Guéant-Rodriguez RM, Malinovsky JM. Perioperative anaphylaxis. *Med Clin North Am.* 2010;94:761-89.
47. Moneret-Vautrin DA, Mertes PM. Anaphylaxis to general anesthetics. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:180-9.
48. Pettigrew HD, Teuber SS, Kong JS, Gershwin ME. Contemporary challenges in mastocytosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:125-134.
49. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, *et al.* Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603-25.
50. Heide R, Zuidema E, Beishuizen A, Den Hollander JC, Van Gysel D, Seyger MM, *et al.* Clinical aspects of diffuse cutaneous mastocytosis in children: two variants. *Dermatology* 2009;219:309-15.
51. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, Escribano 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.
52. De la Hoz B, González de Olano D, Alvarez I, Sánchez L, Núñez R, Sánchez I, Escribano L. Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis. *An Sist Sanit Navar* 2008;31:11-32.
53. Pettigrew HD, Teuber SS, Kong JS, Gershwin ME. Contemporary challenges in mastocytosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:125-34.

54. Imaizumi A, Kawakami T, Murakami F, Soma Y, Mizoguchi M. Effective treatment of pruritus in atopic dermatitis using H1 antihistamines (second-generation antihistamines): changes in blood histamine and tryptase levels. *J Dermatol Sci* 2003;33:23-9.
55. Bruno G, Andreozzi P, Bracchitta S, *et al.* Serum tryptase in allergic rhinitis: effect of cetirizine and fluticasone propionate treatment. *Clin Ter* 2001;152:299-303.
56. Ferrer M, Nuñez-Córdoba JM, Luquin E, Grattan CE, De la Borbolla JM, *et al.* Serum total tryptase levels are increased in patients with active chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1760-6.
57. Jacobi HH, Skov PS, Poulsen LK, Malling HJ, Mygind N. Histamine and tryptase in nasal lavage fluid after allergen challenge: effect of 1 week of pretreatment with intranasal azelastine or systemic cetirizine. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:768-72.
58. Rondón C, Fernández J, López S, Campo P, Doña I, Torres MJ, *et al.* Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;12:1005-11.
59. Turner G, Stevenson EC, Taylor R, Shields MD, Ennis M. Histamine and tryptase in bronchoalveolar lavage fluid samples from asthmatic children. *Inflamm Res* 1997;46:S69-S70.
60. Taira M, Tamaoki J, Kondo M, Kawatani K, Nagai A. Serum B12 tryptase level as a marker of allergic airway inflammation in asthma. *J Asthma* 2002;39:315-22.
61. Sperr WR, El-Samahi A, Kundi M, Girschikofsky M, Winkler S, Lutz D, *et al.* Elevated tryptase levels selectively cluster in myeloid neoplasms: a novel diagnostic approach and screen marker in clinical haematology. *Eur J Clin Invest* 2009;39:914-23.
62. Sperr WR, Jordan JH, Baghestanian M, *et al.* Expression of mast cell tryptase by myeloblasts in a group of patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2001;98:2200-9.
63. Sperr WR, Mitterbauer M, Mitterbauer G, Kundi M, Jäger U, Lechner K, Valent P. Quantitation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia by tryptase monitoring identifies a group of patients with a high risk of relapse. *Clin Cancer Res* 2005;11:6536-43.
64. 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.