



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Gabija Gečaitė, VI kursas, 4 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

***Alergija vabzdžių nuodams ir putliųjų ląstelių ligos. Klinikinio atvejo
pristatymas ir literatūros analizė***

***Insect Venom Allergy and Mast Cell Diseases. Clinical Case Presentation and
Literature Analysis***

Darbo vadovas

J. Asist. Kęstutis Černiauskas

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. Dr. (HP) Edvardas Danila

Vilnius, 2026.

Studento elektroninio pašto adresas gabija.gecaite@mf.stud.vu.lt

Turinys

SANTRAUKA	3
SUMMARY	4
1. ĮVADAS	5
2. LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA IR METODAI	6
3. ALERGIJA PLĖVIASPARNIŲ VABZDŽIŲ NUODAMS	7
3.1. Plėviasparnių alergijos patofiziologija	7
3.2. Alerginių reakcijų ir sensibilizacijos procesų paplitimas	8
3.3. Vabzdžių įgėlimo sukeltos reakcijos	9
3.4. Anafilaksinės reakcijos sunkumas ir pavojus	10
3.5. Rizikos veiksniai sunkiai anafilaksinei reakcijai	11
4. ALERGIJOS PLĖVIASPARNIŲ NUODAMS IR PUTLIŲJŲ LĄSTELIŲ LIGŲ SĄSAJA	13
4.1. Putliųjų ląstelių ligos ir įgėlimai	13
4.2. Alergijos plėviasparnių vabzdžių nuodams diagnostikos ypatumai pacientams, sergantiems sisteminė mastocitoze	14
5. PUTLIŲJŲ LĄSTELIŲ LIGOS	15
5.1. Putliųjų ląstelių vaidmuo ir mastocitozės patogenezė	15
5.2. Putliųjų ląstelių ligos	16
5.3. Mastocitozė	17
5.4. Mastocitozės klasifikacija	17
5.5. Mastocitozės klinika	19
5.6. Požymiai, leidžiantys įtarti mastocitozę pacientams, turintiems alergiją plėviasparnių vabzdžių nuodams	20
5.7. Diagnostika	21
5.7.1. Objektivi apžiūra	21
5.7.2. Laboratoriniai ir molekuliniai tyrimai	22
5.7.3. Morfologinis ir imunofenotipinis ištyrimas	23
5.8. Diagnostikos kriterijai	24
5.9. Ligos agresyvumo ir progresavimo vertinimas	24
5.10. Alergijos plėviasparnių vabzdžių nuodams gydymas	26
5.10.1. Anafilaksijos gydymo principai ir pirmoji pagalba	26
5.10.2. Alergenų specifinė imunoterapija	27
5.11. Mastocitozės gydymas	29
5.11.1. Veiksmų, sukeliančių PL aktyvaciją, vengimas	29
5.11.2. KIT tirozinkinazės inhibitoriai	30
5.12. Pacientų gyvenimo kokybė	31
6. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS	31
7. KLINIKINIO ATVEJO ANALIZĖ	33
8. IŠVADOS	35
9. NAUDOTA LITERATŪRA	35

SANTRAUKA

Tikslas. Įvertinti alergijos plėviasparnių nuodams sąsajas su putliųjų ląstelių ligomis, aptarti diagnostikos ir gydymo ypatumus, remiantis klinikiu atveju ir literatūros apžvalga.

Darbo metodika. Darbe aprašytas ir analizuotas klinikinis atvejis. Literatūros paieška vykdyta *Pubmed*, *Scopus* ir *Google Scholar* duomenų bazėse, taikant specifinius raktažodžius bei nustatytus įtraukimo kriterijus. Taip pat taikyta sniego gniūžtės (angl.: *snowballing*) metodika papildomai literatūrai surasti. Atrinktų straipsnių sisteminimui ir citavimui naudota *Zotero* bibliografijos tvarkymo programa.

Klinikinis atvejis. 2023 m. 39 metų amžiaus pacientas kreipėsi į gydytoją alergologą–klinikinį imunologą dėl pasikartojančių sisteminių reakcijų po plėviasparnių vabzdžių įgėlimų. Iš anamnezės nustatyta, kad po vabzdžių įgėlimų pacientui išsivystydavo anafilaksinės reakcijos, kurių metu pasireikšdavo silpnumas, galvos svaigimas, sąmonės netekimas, vėmimas bei viduriavimas. Atlikus alergologinį ištyrimą nustatytas padidėjęs specifinių imunoglobulinų E kiekis plėviasparnių vabzdžių (bičių ir širšių) nuodams.

Atsižvelgiant į pasikartojančias sistemines reakcijas ir jų klinikinius ypatumus, atlikti papildomi laboratoriniai tyrimai, kurių metu nustatytas padidėjęs bazinis serumo triptazės kiekis. Dėl šio radinio pacientas nukreiptas tolimesniam ištyrimui dėl galimos putliųjų ląstelių ligos. Atlikus išsamų hematologinį ištyrimą, įskaitant kaulų čiulpų tyrimą, įvertinus klinikinius ir laboratorinius duomenis, patvirtinta putliųjų ląstelių ligos diagnozė, nustatyta indolentinė sisteminė mastocitozė.

Kadangi sisteminio organų pažeidimo nenustatyta, specifinis hematologinis gydymas nebuvo taikytas. Dėl padidėjusios sunkių reakcijų rizikos pacientui rekomenduota nuodų specifinė imunoterapija. Taip pat su pacientu aptarta kaip vengti situacijų, susijusių su padidėjusia įgėlimo rizika, ir tinkamai naudoti adrenalino autoinjektorių pasireiškus anafilaksijos požymiams.

2023 m. rugsėjo mėn. pacientui pradėta dviguba nuodų imunoterapija pagal klasterinę schemą. Gydymo metu pacientas širšių nuodus toleravo, tačiau po 100 µg bičių nuodų dozės suleidimo išsivystė anafilaksinė reakcija: pasireiškė karščio pojūtis, tachikardija, silpnumas, dusulys, arterinis kraujo spaudimas sumažėjo iki 80/40 mmHg. Pacientui skubiai skirtas gydymas adrenalinu, infuzoterapija, deguonies terapija, gliukokortikosteroidais ir antihistaminiais vaistais, po kurio būklė stabilizavosi. Atsižvelgiant į gydymo metu buvusią reakciją, imunoterapijos schema buvo koreguota, laikinai sumažinta bičių nuodų dozė, o vėliau palaipsniui didinta iki 200 µg. Gydymo metu pacientas patyrė kelis vabzdžių įgėlimus: bičių įgėlimą toleravo, tačiau po galimo širšės įgėlimo anafilaksinė reakcija pasikartojė, todėl buvo

padidinta ir širšių nuodų imunoterapijos dozė. Vėliau atlikti įgėlimo provokacijos testai su abiem vabzdžiais buvo neigiami.

Išvados. Alergija plėviasparnių vabzdžių nuodams gali pasireikšti sunkiomis sisteminėmis reakcijomis, kurių metu ne visada nustatomi odos simptomai. Tokiais atvejais svarbu įtarti galimą putliųjų ląstelių ligą. Sisteminė mastocitozė yra reikšmingas anafilaksijos rizikos veiksnys, lemiantis sunkesnę klinikinę eigą, didesnę pasikartojančių reakcijų tikimybę, dažnesnes sisteminės nepageidaujamas reakcijas imunoterapijos metu ir ilgalaikio gydymo poreikį. Suaugusiesiems odos mastocitozė pasireiškia retai, todėl sisteminė liga gali būti diagnozuojama tik atlikus išsamų ištyrimą. Klinikinėje praktikoje papildomai gali būti taikomi rizikos vertinimo įrankiai, tokie kaip Ispanijos mastocitozės tinklo balas, padedantys atrinkti pacientus tolimesniam ištyrimui. Alergenų specifinė imunoterapija yra pagrindinis gydymo metodas pacientams, alergiškiems plėviasparnių vabzdžių nuodams, galintis sumažinti sisteminių reakcijų riziką ir pagerinti gyvenimo kokybę, tačiau pacientams, sergantiems mastocitoze, gydymas reikalauja didesnio atsargumo ir individualaus vertinimo.

Rakatžodžiai. Alergija plėviasparnių vabzdžių nuodams; anafilaksija; mastocitozė; putliosios ląstelės; imunoterapija.

SUMMARY

Objective. To evaluate the connection between Hymenoptera venom allergy and mast cell disorders, discuss diagnostic and therapeutic strategies, and assess the clinical importance of these conditions through a clinical case and review of the literature.

Methods. A clinical case was described and analyzed. Literature searches were conducted in *PubMed*, *Scopus*, and *Google Scholar* using specific keywords and predefined inclusion criteria. The snowballing method was also applied to identify relevant literature. *Zotero*, a reference management software, was used to organize and cite the selected publications.

Clinical Case. In 2023, a 39-year-old patient was referred to an allergist–clinical immunologist due to recurrent systemic reactions following *Hymenoptera* stings. The patient’s history indicated anaphylactic reactions mainly characterized by weakness, dizziness, loss of consciousness, vomiting, and diarrhea. Allergy testing showed elevated specific immunoglobulin E levels to *Hymenoptera* venom (bees and wasps).

Given recurrent systemic reactions, additional laboratory testing was performed, revealing an elevated baseline serum tryptase level. The patient was referred for further evaluation of a possible mast cell disorder. After a comprehensive hematological examination, including bone marrow examination, and evaluation of clinical and laboratory data, the

diagnosis of indolent systemic mastocytosis was confirmed. Since no systemic organ involvement was found, specific hematologic treatment was not started. Due to the higher risk of severe reactions, venom immunotherapy was recommended, and the patient was educated on trigger avoidance and proper use of an epinephrine auto-injector in case of anaphylaxis.

In September 2023, the patient started double venom immunotherapy using a cluster schedule. During treatment, wasp venom was well tolerated, but after receiving a 100 µg dose of bee venom, the patient developed anaphylaxis, presenting with flushing, rapid heartbeat, weakness, shortness of breath, and low blood pressure (80/40 mmHg). Emergency treatment with epinephrine, intravenous fluids, oxygen, corticosteroids, and antihistamines stabilized the patient. The venom immunotherapy protocol was adjusted: the dose was temporarily lowered, then gradually increased to 200 µg. Throughout therapy, the patient had multiple stings: bee stings were tolerated, but a possible wasp sting caused another anaphylactic episode, leading to an increase in the wasp venom maintenance dose. Subsequent sting provocation tests with both insects were negative.

Conclusions. *Hymenoptera* venom allergy can cause severe systemic reactions, sometimes without skin symptoms, emphasizing the need to consider an underlying mast cell disorder. Systemic mastocytosis is a significant risk factor for anaphylaxis, leading to a more severe clinical course, a higher likelihood of recurrent reactions, more frequent systemic adverse reactions during immunotherapy, and the need for long-term treatment. In adults, cutaneous mastocytosis is rare, so diagnosing systemic disease often requires a comprehensive evaluation. In clinical practice, additional risk assessment tools, like the Spanish Network on Mastocytosis score, can help identify patients who need further investigation. Allergen-specific immunotherapy is the main treatment for *Hymenoptera* venom allergy, reducing the risk of systemic reactions and enhancing quality of life. However, therapy in patients with mastocytosis requires careful, individualized assessment.

Keywords. *Hymenoptera* venom allergy; anaphylaxis; mastocytosis; mast cells; immunotherapy.

1. ĮVADAS

Plėviasparnių vabzdžių (*Hymenoptera*), kuriems priklauso bitės (*Apidae*), vapsvos (*Vespidae*) ir kai kurios skruzdės (*Formicidae*), įgėlimai yra dažna tiek vietinių, tiek sisteminių alerginių reakcijų priežastis ir yra laikoma viena dažniausių anafilaksijos priežasčių tiek vaikams, tiek suaugusiesiems. Didžioji dalis žmonių savo gyvenime patiria plėviasparnio vabzdžio įgėlimą (1). Nors daugumai asmenų šie įgėlimai sukelia tik vietinę reakciją, daliai

asmenų išsivysto alerginės reakcijos, kurios gali būti įvairaus sunkumo - nuo didelių vietinių reakcijų iki sisteminių reakcijų ir gyvybei pavojingos anafilaksijos (2).

Alerginės reakcijos į plėviasparnių vabzdžių įgėlimus dažniausiai yra sukeltos imunoglobulino E (IgE) ir priskiriamos I tipo padidėjusio jautrumo reakcijoms. Jų metu yra aktyvuojamos putliosios ląstelės ir bazofilai, iš kurių išsiskiriantys mediatoriai lemia įvairius klinikinius simptomus. Reakcijų sunkumas gali priklausyti nuo daugelio veiksnių, tokių kaip individualus organizmo jautrumas, pakartotiniai įgėlimai ar gretutinės ligos (3).

Pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama putliųjų ląstelių ligoms ir jų vaidmeniui alerginių reakcijų patogenezėje. Mastocitozė apima įvairialypę ligų grupę, kuriai būdinga atipinių putliųjų ląstelių proliferacija ir aktyvacija su įvairaus laipsnio organų sistemų pažeidimu (4). Pacientams, turintiems alergiją vabzdžių nuodams, mastocitozė diagnozuojama beveik dešimt kartų dažniau, o tarp asmenų, sergančių sistetine mastocitoze, 20–30 % patiria sisteminę anafilaksinę reakciją po įgėlimo. Mastocitozės ir plėviasparnių vabzdžių nuodų alergijos sąsaja kelia ypatingą klinikinę problemą. Pacientams, sergantiems putliųjų ląstelių sutrikimais, yra būdingos sunkios reakcijos po nuodų poveikio ir tai gali būti pirmasis požymis, nukreipiantis į paslėptos putliųjų ląstelių ligos diagnostiką (5). Pacientams, sergantiems sistetine mastocitoze, anafilaksinės reakcijos dažnai pasireiškia netipiškai – be aiškių odos simptomų, dominuoja sunkūs kardiovaskuliniai ir virškinamojo trakto požymiai, tokie kaip staigus kraujospūdžio kritimas, sąmonės netekimas, vėmimas ir viduriavimas. Tokia atipinė klinikinė eiga gali apsunkinti diagnozės nustatymą ir uždelsti tinkamo gydymo skyrimą (6). Be to, šie pacientai dažniau patiria sunkias sisteminės reakcijas nuodų imunoterapijos metu, nors būtent ši terapija laikoma vieninteliu efektyviu būdu ilgalaikiai apsaugai nuo anafilaksijos užtikrinti (5).

Šio darbo tikslas – išanalizuoti putliųjų ląstelių ligų ir plėviasparnių vabzdžių nuodų alergijos tarpusavio ryšį, apžvelgti šiuolaikines diagnostikos ir gydymo strategijas bei įvertinti klinikinę reikšmę šių būklių sąveikai, atliekant literatūros analizę su klinikinio atvejo aprašymu.

2. LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA IR METODAI

Mokslinės literatūros paieškai buvo naudojamos *Pubmed*, *Scopus* ir *Google Scholar* duomenų bazės. Straipsniams atrinkti buvo taikomi šie įtraukimo kriterijai:

1. Publikacijos anglų ir lietuvių kalbomis;
2. Publikacijos nuo 2015 iki 2026 metų;
3. Publikacijos, kurių pilnas tekstas prieinamas internete;
4. Pirminiai šaltiniai: retrospektyvieji ir prospektyvieji tyrimai;

5. Antriniai šaltiniai: lietratūros apžvalgos ir sisteminės apžvalgos.

Paieškos metu naudoti pagrindiniai raktažodžiai anglų kalba:

- „mastocytosis“
- „mast cell disease“
- „mast cell activation“
- „Hymenoptera venom allergy“
- „HVA“
- „venom immunotherapy“
- „VIT“
- „omalizumab“
- „anaphylaxis“
- „systemic reactions“

Literatūros paieškai taip pat buvo pasitelkta sniego gniūžtės (angl.: *snowballing*) metodika, kai peržiūrimi atrinktų straipsnių cituojami šaltiniai ir nuorodos, siekiant rasti papildomus aktualius darbus, kurie galėjo būti praleisti pradinėje paieškoje. Daugiausia dėmesio skirta paskutinių dešimties metų publikacijoms, siekiant užtikrinti aktualumą. Atrinktų publikacijų apžvalgai ir citavimui buvo pasitelkta bibliografijos tvarkymo programa *Zotero*.

3. ALERGIJA PLĖVIASPARNIŲ VABZDŽIŲ NUODAMS

3.1. Plėviasparnių alergijos patofiziologija

Plėviasparnių vabzdžių nuodai yra sudaryti iš daugelio komponentų. Mažos molekulinės masės sudedamosios dalys, tokios kaip biogeniniai aminai, sukelia vietinę uždegiminę reakciją, o didelės molekulinės masės baltymai - dažniausiai fermentai, tokie kaip fosfolipazė, hialuronidazė, proteazės, rūgšties fosfatazės – ne tik veikia audinius, sukelia skausmą, uždegimą, bet yra ir pagrindiniai alergenai, galintys sensibilizuoti organizmą (2, 7).

Tiesioginis žalojantis nuodų poveikis gali vietiškai pažeisti aplinkinius audinius ir sukelti nestiprią lokalią reakciją – edemą, eritemą, skausmą bei šilumos padidėjimą. Jei organizmas jau yra sensibilizuotas, susiformavę IgE antikūnai jungiasi prie putliųjų ląstelių ir bazofilų, todėl pakartotinis įgėlimas sukelia I tipo padidėjusio jautrumo reakciją. Tokiu atveju didelės molekulinės masės nuodų komponentai gali sukelti sisteminę nuo IgE priklausomą alerginę reakciją, kurios klinikinis spektras svyruoja nuo ūmių vietinių simptomų iki gyvybei pavojingos anafilaksijos (2, 3).

3.2. Alerginių reakcijų ir sensibilizacijos procesų paplitimas

Manoma, kad, priklausomai nuo gyvenamosios aplinkos ir veiklos pobūdžio, 56–94% suaugusiųjų bent kartą gyvenime yra patyrę plėviasparnių vabzdžių įgėlimą, o Europoje apie trečdalį plėviasparnių vabzdžių įgėlimų atvejų sudaro bičių įgėlimai (8).

Plėviasparnių vabzdžių įgėlimai sukelia dideles vietines reakcijas (DVR), kurių paplitimas bendrojoje populiacijoje svyruoja nuo 2,4% iki 26,4%, o tarp bitininkų siekia iki 38% (9). Šis reikšmingas skirtumas gali būti paaiškinamas nevienodais DVR apibrėžimais, taip pat plėviasparnių vabzdžių paplitimo bei įgėlimų dažnio skirtumais skirtingose geografinėse vietovėse. Iki 80% pacientų, patiriančių DVR, odos testai ir (arba) specifinio IgE (sIgE) tyrimai būna teigiami (10). Populiaciniai sisteminių reakcijų (SR) paplitimo tyrimai rodo įvairių reakcijų dažnį. Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) suaugusiųjų populiacijoje SR paplitimas svyruoja nuo 0,5% iki 3,3% (11), o Europoje - nuo 0,3% iki 7,5% (10). Pagal naujausius anafilaksijos dažnio ir priežasčių tyrimus, vabzdžių įgėlimai yra vienas dažniausių anafilaksijos sukėlėjų, sudarantys nuo 10–20 % iki 59–70 % visų anafilaksijos atvejų, ir dažniau pasitaiko suaugusiesiems. Plėviasparnių nuodų alergija yra dažniausia sunkių alerginių reakcijų priežastis suaugusiesiems ir antra pagal dažnį - vaikams (12).

Remiantis oficialiais Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) mirties duomenų registrų duomenimis, Europoje per 23 metus (1994–2016) buvo užregistruotos 1691 mirtys, iš jų 8 – vaikų, (0–14 metų) (13). Apie 40 % mirčių dėl vabzdžių įgėlimų įvyko asmenims, kurie neturėjo jokios ankstesnės klinikinės anamnezės apie buvusias alergines reakcijas į įgėlimus (12).

Nors anafilaksija po plėviasparnių įgėlimų yra pavojinga ir gali būti mirtina, daugeliui asmenų, turinčių įsijautrinimą vabzdžių nuodams, SR simptomai nepasireiškia. Asimptominė sensibilizacija yra gana dažnas reiškinys populiacijoje. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad 15–25 % suaugusiųjų turi teigiamus odos ar sIgE testus, todėl visuomet kyla logiškas ir pacientui svarbus klausimas – ar tai pavojinga (14, 15). Asimptominės sensibilizacijos paplitimas suaugusiųjų populiacijoje yra vertinamas nuo 9,3% iki 40,7%, o dažnesnis jos pasireiškimas stebimas esant dideliame ekspozicijos lygiui, pavyzdžiui, tarp bitininkų (30–60%). Vokietijoje atliktame kohortiniame tyrime nustatyta, kad 41,6% tirtos suaugusiųjų populiacijos specifinių IgE (sIgE) prieš bičių ir (arba) vapsvų nuodus kiekis buvo didesnis nei 0,84 IU/ml, tačiau tik 2,8% sensibilizuotų žmonių pranešė apie sisteminės reakcijos (16, 17). Sturm su bendraminčiais nustatė 5% anafilaksijos riziką (14), o Golden ir kt. duomenimis apie 17% SR riziką asmenims turintiems besimptomę sensibilizaciją (15). Nesutapimas kai kuriais atvejais tarp nustatytos sensibilizacijos ir kliniškai reikšmingos alergijos gali būti siejamas ir su antikūnais prieš

kryžmiškai reaguojančių angliavandenių determinantes (*angl. cross-reacting carbohydrate determinants, CCD*) (18). CCD yra epitopai esantys ant glikoproteinų, kurie yra randami beveik visur - augaluose, žiedadulkėse, kai kuriuose maisto produktuose, taip pat ir plėviasparnių vabzdžių nuoduose (19). Manoma, kad jie gali būti atsakingi už kryžmines reakcijas tarp potencialių alergenų, todėl tai apsunkina tikslų alergeno, sukėlusio buvusią alerginę reakciją, nustatymą, tačiau klinikinės reikšmės simptomams neturi. Šis mechanizmas dažniau pasitaiko asmenims, kuriems yra nustatyta dviguba sensibilizacija bitėms ir vapsvoms bei polisensibilizacija žiedadulkių alergenams (20). Taip pat besimptomį įsijautrinimą galima sieti ir su padidėjusiu bendru IgE kiekiu – sveikiems asmenims, turintiems aukštą bendrą IgE lygį, sIgE prieš plėviasparnių vabzdžių nuodus buvo nustatytas iki 66,7 % tirtų asmenų (21). Didesnis besimptomės sensibilizacijos dažnis yra pastebimas ir tarp žmonių, kurie dažnai patiria šių vabzdžių įgėlimus (22) ar reguliariai vartoja alkoholį (23). Taigi, daugumai žmonių, turinčių teigiamą sIgE, ši sensibilizacija gali būti besimptomė ir kliniškai nereikšminga (24).

3.3. Vabzdžių įgėlimo sukeltos reakcijos

Plėviasparnių įgėlimai gali sukelti tiek toksinio poveikio reakcijas, tiek alergines reakcijas. Dažniausiai plėviasparnių įgėlimai yra gana gerai toleruojami ir pasireiškia įprastinėmis, nealerginėmis, mažomis vietinėmis reakcijomis kaip eritema, patinimu bei skausmu (25).

Toksinės reakcijos į nuodą priklauso nuo jo kiekio ir pasireiškia po daugybinių įgėlimų. Nuodų sudėtyje esančios medžiagos, kaip fosfolipazė, hialuronidazė, melitinas, putliąsias ląsteles degranuliuojantis baltymas, mastoparanas, gali tiesiogiai pažeisti odos, raumenų, kraujo bei nervų sistemos ląsteles (25). Tačiau tokios reakcijos yra gana retos (26).

Didelės vietinės reakcijos yra apibūdinamos kaip įgėlimo vietoje atsirandantis niežulys, eritema, patinimas, kurio skersmuo yra didesnis nei 10 centimetrų. Reakcija stiprėja per 24–48 val. ir praeina per 3–10 dienų (3). 80% asmenų, patyrusių DVR, skersmuo būna nuo 10 iki 20 cm, likusiems daugiau nei 20 cm. Vidutiniškai simptomai praeina per 7 dienas, tačiau gali tęstis nuo 1 iki 21 dienos (27). Manoma, kad tai yra susiję su nuo IgE priklausomos reakcijos vėlyva faze, kurią lemia lokali Th2 ląstelių, eozinofilų, bazofilų ir kitų leukocitų migracija ir aktyvacija (28, 29). Naujausi tyrimai rodo, kad sisteminės reakcijos po ankstesnės DVR pasitaiko dažniau, nei buvo manoma. Iš 225 pacientų, kurie buvo anksčiau patyrę DVR, 24% patyrė SR po pakartotinio vabzdžio įgėlimo (30).

Sisteminės reakcijos pasižymi įvairia klinika ir simptomų intensyvumu, jos apima generalizuotas odos reakcijas (paraudimą, dilgelinę, angioedemą), lengvus ar vidutinio

sunkumo kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių bei virškinamojo trakto simptomus, taip pat ir sunkius simptomus, įskaitant ryškią kvėpavimo takų obstrukciją, anafilaksinį šoką (dažnai su sąmonės netekimu) ir kvėpavimo bei kraujotakos sustojimą. Išsamesnis simptomų spektras pateikiamas 1 lentelėje (3, 27, 31).

1 lentelė. Sisteminių reakcijų simptomai (3, 31)

Organas/ organų sistema	Simptomai
Oda, paodis ir gleivinės	Niežulys (ypač delnų, padų, lytinių organų, galvos odos), eritema, dilgėlinė, angioedema, akių vokų niežulys, akių junginės paraudimas, ašarojimas, lūpų, liežuvio, gomurio, ausų landų niežulys, patinimas.
Kvėpavimo sistema	Dusulys, švokštimas, kosulys, rinokonjunktyvitas, hipoksemija, gerklų niežulys, krūtinės suspaudimo jausmas, užkimimas, disfonija, stridoras, padažnėjęs kvėpavimas, cianozė, kvėpavimo sustojimas.
Širdies ir kraujagyslių sistema	Širdies plakimas, hipotenzija, krūtinės skausmas, tachikardija, bradikardija (retai), galvos svaigimas, kolapsas, širdies sustojimas.
Centrinė nervų sistema	Sužadėnimas, svaigulys, sąmonės sutrikimas, regėjimo lauko susiaurėjimas, nerimas, galvos užimas, sąmonės netekimas, nevalingas pasišlapinimas ir pasituštinimas.
Virškinimo sistema	Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, disfagija.
Kitos sistemos	Kraujavimas iš makšties dėl gimdos spazmų, metalo skonis burnoje.

3.4. Anafilaksinės reakcijos sunkumas ir pavojus

Pagal Pasaulio alergijos organizacijos (angl. *World Allergy Organization, WAO*) gaires, anafilaksija gali būti diagnozuojama, kai pasireiškia ūmi ligos pradžia su vienu metu atsirandančiais odos, gleivinių arba abiejų pažeidimo požymiais kartu bent vienu iš šių sistemų simptomų: kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių ar virškinimo sistemos, arba kai po sąlyčio su pacientui žinomam ar labai tikėtinu alergenu ūmiai atsiranda hipotenzija, bronchospazmas ar gerklų edema - net ir nesant tipinių odos pažeidimo požymių (32).

Pagal Ring ir Messmer klasifikaciją (1 lentelė), SR yra skirstomos: I laipsnio – lengvos, II laipsnio – vidutinio sunkumo, III laipsnio – sunkios, IV laipsnio – labai sunkios (3, 27).

2 lentelė. Anafilaksinių reakcijų klasifikacija pagal Ring ir Messmer (33).

Laipsnis	Oda	Virškinimo sistema	Kvėpavimo sistema	Širdies ir kraujagyslių sistema
I	Niežulys Paraudimas Dilgėlinė Angioedema	–	–	–

2 lentelė. Anafilaksinų reakcijų klasifikacija pagal Ring ir Messmer (33) (tęsinys).

II	Niežulys Paraudimas Dilgėlinė Angioedema	Pykinimas Pilvo skausmas	Rinorėja Užkimimas Dispėja	Tachikardija (ŠSD padidėja ≥ 20 k./min) Hipotenzija (sistolinis kraujo spaudimas sumažėja ≥ 20 mmHg) Aritmija
III	Niežulys Paraudimas Dilgėlinė Angioedema	Vėmimas Pasituštinimas	Gerklų edema Bronchospazmas Cianozė	Šokas Sąmonės netekimas
IV	Niežulys Paraudimas Dilgėlinė Angioedema	Vėmimas Pasituštinimas	Kvėpavimo sustojimas	Kraujotakos sustojimas

ŠSD- širdies susitraukimų dažnis.

SR dažniausiai išsivysto per 30–60 minučių nuo kontakto su alergenu. Dažniausiai nuo reakcijos pasireiškimo laiko priklauso ir reakcijos intensyvumas, kuo reakcija prasideda anksčiau, tuo ji būna sunkesnė ir intensyvesnė (3, 34). Apie 10% pacientų sunki anafilaksija iš pradžių gali pasireikšti be odos simptomų ir tai siejama su padidėjusia letalinės baigties tikimybe (35).

3.5. Rizikos veiksniai sunkiai anafilaksinei reakcijai

Rizikos veiksniai, susiję su SR, gali būti skirstomi į tris grupes: veiksnius, susijusius su įgėlimo rizika, gydymu ir su pačiu pacientu ar įgėlimo ypatumais(36).

Veiksniai, susiję su įgėlimo rizika, dažniausiai priklauso nuo aplinkos sąlygų, paciento kasdieninės ir profesinės veiklos (pvz.: bitininkystė, sodininkystė), laisvalaikio užsiėmimų, vabzdžių biologinio ciklo ir elgsenos ypatumų, klimato sąlygų bei metų laiko (3).

Uždeltas adrenalino skyrimas laikomas vienu pagrindiniu nepalankios anafilaksijos baigties veiksnium, nepriklausomai nuo reakciją sukėlusio dirgiklio (34). Naujausi duomenys iš Australijos kohortos, apimančios 324 mirtinus anafilaksijos atvejus, iš kurių 41 buvo susijęs su vabzdžių įgėlimais, patvirtina, kad ši išvada galioja ir plėviasparnių vabzdžių nuodų alergijos kontekste (37).

Veiksniai, susiję su pačiu pacientu ir įgėlimo ypatumais apima buvusios reakcijos sunkumą, padidėjusį triptazės kiekį ir putliųjų ląstelių ligas, vabzdžio rūšį, amžių, širdies ir kraujagyslių ligas, antihipertenzinių vaistų vartojimą, lytį bei situacinius rizikos veiksnius (3).

Buvusios reakcijos sunkumas. Pacientams, nepriklausomai nuo jų amžiaus, kuriems anksčiau pasireiškė DVR, pakartotinio įgėlimo atveju SR rizika siekia apie 4-15%, tuo tarpu pacientams, anksčiau patyrusiems SR, pakartotinio vabzdžio įgėlimo metu anafilaksijos rizika

padidėja iki 40-60%. Reakcijos sunkumas dažniausiai koreliuoja su ankstesnės reakcijos sunkumu - asmenims, patyrusiems sunkią reakciją, didėja tikimybė, kad ir ateityje reakcija bus sunki (38).

Padidėjęs triptazės kiekis. Bazinės serumo triptazės kiekis (BST), viršijantis 20 µg/L, ne tik koreliuoja su padidėjusia anafilaksijos rizika, bet ir atitinka vieną iš mažųjų mastocitozės diagnostinių kriterijų. Tačiau, manoma, kad pacientams, alergiškiems plėviasparnių nuodams, sunkių anafilaksinių reakcijų rizika pradeda didėti jau nuo 5 µg/L BST vertės (39).

Vabzdžio rūšis. Pastarųjų 30 metų stebėjimo duomenys nuosekliai rodo, kad vapsvų nuodai sukelia didesnę anafilaksijos riziką nei bičių nuodai. Vis dėlto, vertinant gydymą alergenų specifine imunoterapija (ASIT), stebima priešinga tendencija - vapsvų nuodų imunoterapija pasižymi geresniu saugumo profiliu ir didesniu efektyvumu, palyginti su bičių nuodų imunoterapija (40).

Amžius. Vyresnis amžius yra pripažintas sisteminės anafilaksijos rizikos veiksnys ne tik esant alergijai plėviasparnių vabzdžių nuodams, bet ir kitų gyvybei pavojingų anafilaksijos priežasčių atvejais. Tikėtina šio reiškinio priežastis yra tai, kad vyresnio amžiaus pacientai dažniau serga sunkiomis gretutinėmis širdies ir kvėpavimo sistemos ligomis (pavyzdžiui, išemine širdies liga ar kardiomiopatijomis), kurios gali sutrikdyti endogeninius kompensacinius mechanizmus anafilaksijos metu (41, 42). Šią hipotezę patvirtina tyrimas, kuriame analizuoti 29 mirtini plėviasparnių vabzdžių įgėlimų atvejai: didžiausias mirčių dažnis nustatytas 60-70 metų amžiaus grupėje, o autopsijų metu 11 iš 12 ištirtų pacientų nustatyta širdies patologija, iš jų 10 sirgo išemine širdies liga, o 7 - kardiomiopatija. Be to, su amžiumi didėja BST kiekis, taip pat palaipsniui kinta putliųjų ląstelių degranuliacijos keliai, o tai bent iš dalies gali lemti didesnę anafilaksinių reakcijų sunkumą vyresniame amžiuje (34, 42).

Širdies ir kraujagyslių ligos. Gretutinės širdies ir kraujagyslių ligos didina sunkių anafilaksinių reakcijų riziką, ypač jei išsivysto šokas. Širdyje gausu putliųjų ląstelių, kurios, išskirdamos mediatorius, gali sukelti koronarinę vazokonstrikciją, tachikardiją ar aritmijas, taip paaiškinant Kounis sindromą - miokardo išemiją ar infarktą kartu su anafilaksija. Nors ankstyvi tyrimai rodo didesnę mirties riziką pacientams su širdies ligomis, didelės apimties retrospektyvios studijos ne visada patvirtino kardiovaskulinių ligų reikšmę kaip rizikos veiksnį (34, 43).

Antihipertenzinių vaistų vartojimas. Antihipertenziniai vaistai, tokie kaip beta adrenoblokatoriai (BAB) ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFi), buvo įvardijami kaip galimi sunkių reakcijų rizikos veiksniai, nes gali slopinti adrenalino poveikį ir skatinti putliųjų ląstelių mediatorių išsiskyrimą. Vis dėlto klinikiniai duomenys išlieka

prieštaringi: dauguma tyrimų rodo, kad šių vaistų vartojimas nepakeičia anafilaksijos eigos po plėviasparnių vabzdžių įgėlimo (34). Naujausiais duomenimis, vartojant antihipertenzinius preparatus kartu su ASIT komplikacijų dažnis nedidėja (44). Vienintelė iki šiol atlikta sisteminė apžvalga su metaanalize nustatė, kad BAB ir AKFi yra susiję su sunkesnėmis anafilaksijos reakcijomis, tačiau nepadidina pačios anafilaksijos dažnio (45).

Lytis. Vabzdžių nuodams alergiškų pacientų grupėse beveik visada nustatomas vyriškosios lyties dominavimas. Taip pat, vyrams nustatoma didesnė mirties dėl vabzdžių įgėlimo rizika. Remiantis šiais duomenimis, pastaruoju metu vyriška lytis pripažįstama kaip nepriklausomas sunkių anafilaksinių reakcijų rizikos veiksnys. Tikėtina, kad ryšys tarp vyriškos lyties ir sunkių anafilaksinių reakcijų labiau susijęs su elgesio ir profesiniais ypatumais - vyrai dažniau dirba lauke, todėl dažniau patiria įgėlimus, o tai didina sensibilizacijos ir sunkesnių alerginių reakcijų riziką (34, 40).

Situaciniai rizikos veiksniai. Manoma, kad papildomi veiksniai, tokie kaip fizinis krūvis, alkoholio vartojimas, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), ūmios infekcijos, stresas ir perimenstruacinis laikotarpis gali didinti anafilaksijos riziką (46).

4. ALERGIJOS PLĖVIASPARNIŲ NUODAMS IR PUTLIŲJŲ LĄSTELIŲ LIGŲ SĄSAJA

4.1. Putliųjų ląstelių ligos ir įgėlimai

Anafilaksija po vabzdžio įgėlimo ir putliųjų ląstelių ligos yra glaudžiai susijusios. Manoma, kad tam tikri kloninių putliųjų ląstelių ligų potipiai pasižymi didesniu polinkiu į anafilaksiją po vabzdžių įgėlimo. Patirtos reakcijos simptomai, tokie kaip hipotenzija be dilgėlinės, sąmonės netekimas, turėtų sukelti įtarimą dėl galimos mastocitozės (5).

Mastocitozė yra reta liga, kurios paplitimas nėra tiksliai žinomas (47). Manoma, jog šios ligos dažnis JAV siekia 1 atvejį iš 60 000 (48), Danijoje atliktame tyrime teigiama, jog paplitimas yra 1-2 suaugusieji iš 10 000 gyventojų (47). Dėl plataus įvairialypio klinikinių pasireiškimų spektro ir ribotos sveikatos priežiūros specialistų patirties, sisteminė mastocitozė (SM) diagnozuojama vidutiniškai po 8 metų, o reikšminga dalis pacientų lieka nenustatyti ir neįtraukti į registrus (49). Didelės apimties kohortiniame tyrime nustatyta, kad anafilaksija pasireiškė maždaug 28% pacientų, sergančių mastocitoze, o dažniausia ją sukėlusį priežastis buvo plėviasparnių vabzdžių įgėlimai (50). Mastocitoze sergančių suaugusiųjų populiacijoje vabzdžių įgėlimai sudaro 22-60% visų anafilaksinių reakcijų (51), o kai kuriose populiacijose jų ir kloninių putliųjų ląstelių sutrikimų derinys pasitaikė dar dažniau (52). 2009 metais atliktame tyrime 21 iš 34 tiriamųjų buvo diagnozuota indolentinė sisteminė mastocitozė, kurios

metu vabzdžių nuodų sukelta anafilaksija buvo pirmuoju simptomu, kurį patyrė 90,5% tiriamųjų (53). Šie duomenys patvirtina glaudų ryšį tarp mastocitozės ir alergijos vabzdžių nuodams: putliųjų ląstelių ligomis sergantys pacientai pasižymi išskirtinai dideliu polinkiu sunkioms reakcijoms į vabzdžių nuodus, o sunki anafilaksinė reakcija po įgėlimo neretai leidžia pirmą kartą įtarti iki tol nediagnozuotą ligą (6). Didžiausia sunkios anafilaksijos rizika aprašoma tam tikram pacientų pogrupiui, sergančiam indolentine sistetine mastocitoze. Šiems pacientams būdinga vyriškoji lytis, odos mastocitozės požymių nebuvimas, dažnai nenustatoma KIT geno mutacija, o bazinė serumo triptazės koncentracija išlieka normali arba tik nežymiai padidėjusi (54). Tuo tarpu agresyvios sisteminės mastocitozės ar sisteminės mastocitozės, susijusios su hematologine neoplazija, atvejais alerginės reakcijos į plėviasparnių vabzdžių nuodus paprastai nėra stebimos (55).

Sisteminės mastocitozės paplitimas pacientams, turintiems alergiją plėviasparnių vabzdžių nuodams svyruoja nuo 1% iki 7,9% ir yra didesnis nei bendrojoje suaugusiųjų populiacijoje (10-17 atvejų 100 000 gyventojų). Vis dėlto kloninių putliųjų ląstelių ligų paplitimas alergiją plėviasparnių vabzdžių nuodams turintiems asmenims gali būti didesnis, nes normali bazinė serumo triptazės koncentracija negali atmesti kloninės ligos, o kaulų čiulpų biopsija, kuri yra būtina diagnozės patvirtinimui, dėl savo invaziškumo nebūna atliekama, todėl tai dažnai tampa pagrindine kliūtimi išsamiai įvertinti didesnes alergiją nuodams turinčių pacientų grupes (51).

4.2. Alergijos plėviasparnių vabzdžių nuodams diagnostikos ypatumai pacientams, sergantiems sistetine mastocitoze

Atsižvelgiant į padidėjusią sunkios anafilaksijos riziką pacientams, sergantiems sistetine mastocitoze, alergijos plėviasparnių vabzdžių nuodams diagnostika gali būti sudėtingesnė ir reikalauti išsamesnio ištyrimo. Diagnostinis tyrimų spektras apima alergologinius tyrimus, skirtus nuodų sensibilizacijai patvirtinti, bei putliųjų ląstelių ligos įvertinimą (5).

Alergijos plėviasparnių vabzdžių nuodams patvirtinimas yra būtinas, kadangi specifinė imunoterapija skiriama tik esant IgE sukeltai alergijai, o besimptomė sensibilizacija šiai pacientų grupei būna reta. Diagnostika dažniausiai pradedama nuo serumo sIgE nustatymo dažniausiems nuodų alergenams (5). Tačiau, pacientai, sergantys SM, turi žemesnį bendro IgE kiekį, tad ir sIgE kiekiai yra mažesni, lyginant su kitais pacientais. Todėl šiems pacientams yra siūloma pritaikyti žemesnę – 0,1 kU/L – teigiamo rezultato ribą (36). Komponentų lygio diagnostika leidžia atskirti tikrą dvigubą sensibilizaciją nuo kryžminio reaktyvumo (5). Jei sIgE

tyrimų rezultatai neigiami, tačiau klinikinis įtarimas išlieka, rekomenduojami odos dūrio ir įodiniai mėginiai. Tyrimai atliekami praėjus 4–6 savaitėms po įgėlimo (56). Odos dūrio testas, atliekamas naudojant 100 µg/mL nuodų koncentraciją, jei mėginys neigiamas, gali būti atliekamas įodinis mėginys su 1 µg/mL nuodų koncentracija (57, 58). Siekiant didesnio saugumo, pacientams, kurie patyrė labai sunkią įgėlimo reakciją arba yra didelės rizikos grupėje, gali būti rekomenduojamas nuoseklus įodinių mėginių atlikimas naudojant vis didesnes nuodų koncentracijas maždaug kas 15 minučių (0,001 µg/mL, 0,01 µg/mL, 0,1 ir 1,0 µg/mL) (27).

Bazofilų aktyvacijos testas (BAT) gali būti taikomas kaip diagnostinis metodas nuo IgE priklausomoms reakcijoms nustatyti, ypač tais atvejais, kai odos mėginiai ir sIgE antikūnų prieš vabzdžių nuodus tyrimai yra neigiami. Nors komponentinė diagnostika reikšmingai pagerino sIgE nustatymo galimybes pacientams, alergiškiems plėviasparnių vabzdžių nuodams, vis dar išlieka pacientų grupė, kuriems teigiamus diagnostinius rezultatus leidžia gauti tik BAT (59).

5. PUTLIŲJŲ LĄSTELIŲ LIGOS

5.1. Putliųjų ląstelių vaidmuo ir mastocitozės patogenezė

Putliosios ląstelės (PL) yra imuninės sistemos ląstelės, kilusios iš pluripotentinių hematopoetinių kamieninių ląstelių, kurios galutinai subręsta audiniuose, pavyzdžiui, odoje, plaučiuose, virškinamojo trakto gleivinėje, limfiniame audinyje (60). Jų vystymąsi, dauginimąsi, migraciją, adheziją ir išgyvenamumą reguliuoja kamieninių ląstelių faktoriaus sąveika su KIT receptoriumi, kurį koduoja c-KIT genas (48, 61).

Esant suaugusiųjų SM dažniausiai (apie 80–90%) nustatoma *gain of function* taškinė somatinė KIT geno mutacija D816V, esanti 816 aminorūgšties pozicijoje. KIT genas (dar vadinamas c-KIT) koduoja KIT baltymą (CD117) – transmembraninį receptorių tirozinkinazę, kuris fiziologiškai jungiasi su kamieninių ląstelių faktoriumi ir aktyvina signalines kaskadas, reguliuojančias PL brendimą, proliferaciją, migraciją ir išgyvenamumą. D816V mutacija lemia nuo ligando nepriklausomą KIT receptoriaus aktyvaciją, dėl kurios skatinamas nekontroliuojamas kloninis PL dauginimasis ir jų kaupimasis audiniuose (62, 63). Nors KIT mutacijos, ypač KIT D816V, tradiciškai laikomos pagrindinėmis mastocitozės patogenezėje, vis daugiau duomenų rodo, kad kiti veiksniai, pavyzdžiui, tropomiozino susijusių kinazių aktyvacija, gali reikšmingai prisidėti prie ligos vystymosi (62).

KIT mutacijos poveikis priklauso nuo ląstelės vystymosi stadijos, kurioje ji įvyksta. Pacientams, kuriems mutacija paveikia nesubrendusius putliųjų ląstelių pirmtakus, dažnai

pasireiškia kelių ląstelių linijų įtraukimas ir sunki sisteminė hematologinė liga, pavyzdžiui, agresyvi SM, SM su asocijuota hematologine neoplazija (SM-AHN). Tuo tarpu mutacijos, paveikiančios jau tarpinėse brendimo stadijose esančias (angl.: *committed MC progenitors*) arba subrendusias putliąsias ląsteles, lemia palankesnę SM eigą ir lengvesnius klinikinius požymius (63, 64). Nors pacientams, kuriems KIT mutacija dažniausiai yra apsiribojusi tik mastocitų linija, SM klinikinė eiga, hematologiniu požiūriu, paprastai būna lengvesnė, šiai grupei būdinga didesnė sisteminių reakcijų į plėviasparnių vabzdžių nuodus rizika, palyginti su pacientais, kuriems mutacija nustatoma ankstyvuosiuose hematopoetiniuose pirmtakuose (65).

Klinikiniu požiūriu PL veikia kaip galutinės efektorinės ląstelės, kurių aktyvacijos ir degranuliacijos metu išsiskyrę mediatoriai lemia vietinį ir sisteminį uždegimus bei alergines reakcijas. Mastocitozės klinikiniai požymiai atsiranda dėl padidėjusio PL kiekio audiniuose ir nuo mediatorių išsiskyrimo intensyvumo (66). Manoma, kad šios ląstelės gali būti hiperaktyvios išoriniams dirgikliams, pavyzdžiui, alergenams, ir taip sumažinti anafilaksijos pasireiškimo slenkstį, tačiau tai dar nėra įrodyta (67).

Labiausiai reikšmingas klinikiniu požiūriu mediatorius yra histaminas. Jis veikia per keturis skirtingus receptorus (H1–H4), reguliuodamas kraujagyslių pralaidumą, vazodilataciją, virškinamojo trakto ir bronchų lygiųjų raumenų susitraukimus, skrandžio rūgšties gamybą bei sukeldamas niežulį (68). Be histamino, PL turi gausius granulių proteazės fermentus, pagrindinė jų – triptazė (66). Kadangi triptazė gaminama beveik išimtinai tik PL, ji naudojama kaip biologinis ligos žymuo, o mastocitoze sergantiems pacientams dažnai nustatomas nuolatos padidėjęs serumo triptazės ir histamino kiekis (48, 66).

5.2. Putliųjų ląstelių ligos

Putliųjų ląstelių ligos apima mastocitozę, putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromą ir klinikinę reikšmę turinčius monokloninius mastocitus (angl.: *monoclonal mast cells with clinical significance, MMCS*) (69, 70). Mastocitozė yra reta liga, kuriai būdinga PL proliferacija ir kaupimasis įvairiuose audiniuose, daugiausiai odoje ir kaulų čiulpuose (55). Klinikiniai simptomai atsiranda dėl padidėjusio ląstelių skaičiaus ir mediatorių išsiskyrimo, o simptomų sunkumas gali varijuoti nuo lengvų odos iki sunkių sisteminių reakcijų (66).

Putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromas diagnozuojamas, kai pacientui pasireiškia epizodiniai daugiasisteminiai simptomai, atitinkantys PL aktyvaciją, simptomai sumažėja pavartojus medikamentus, slopinančius PL veiklą, ir patvirtinamas PL aktyvacijos žymenų padidėjimas simptomų metu, lyginant su pradinėmis paciento vertėmis. Skirtumas tarp šių dviejų patologijų yra tai, kad mastocitozės atveju yra didesnis PL kiekis, o PL aktyvacijos

sindromo metu, PL kiekis yra normalus, tačiau simptomus sukelia šių ląstelių jautrumas išoriniams dirgikliams ir neadekvatus išskiriamų mediatorių kiekis (71).

MMCS – tai būklė, kuriai būdingi kloniškumo požymių turintys mastocitai kaulų čiulpuose, tačiau neatitinkantys SM ar PL aktyvacijos sindromo diagnostinių kriterijų. Ši būklė gali būti susijusi su osteoporoze bei gyvybei pavojingomis komplikacijomis, tokiomis kaip sunki anafilaksija, dažniausiai po plėviasparnių vabzdžių įgėlimo (70).

5.3. Mastocitozė

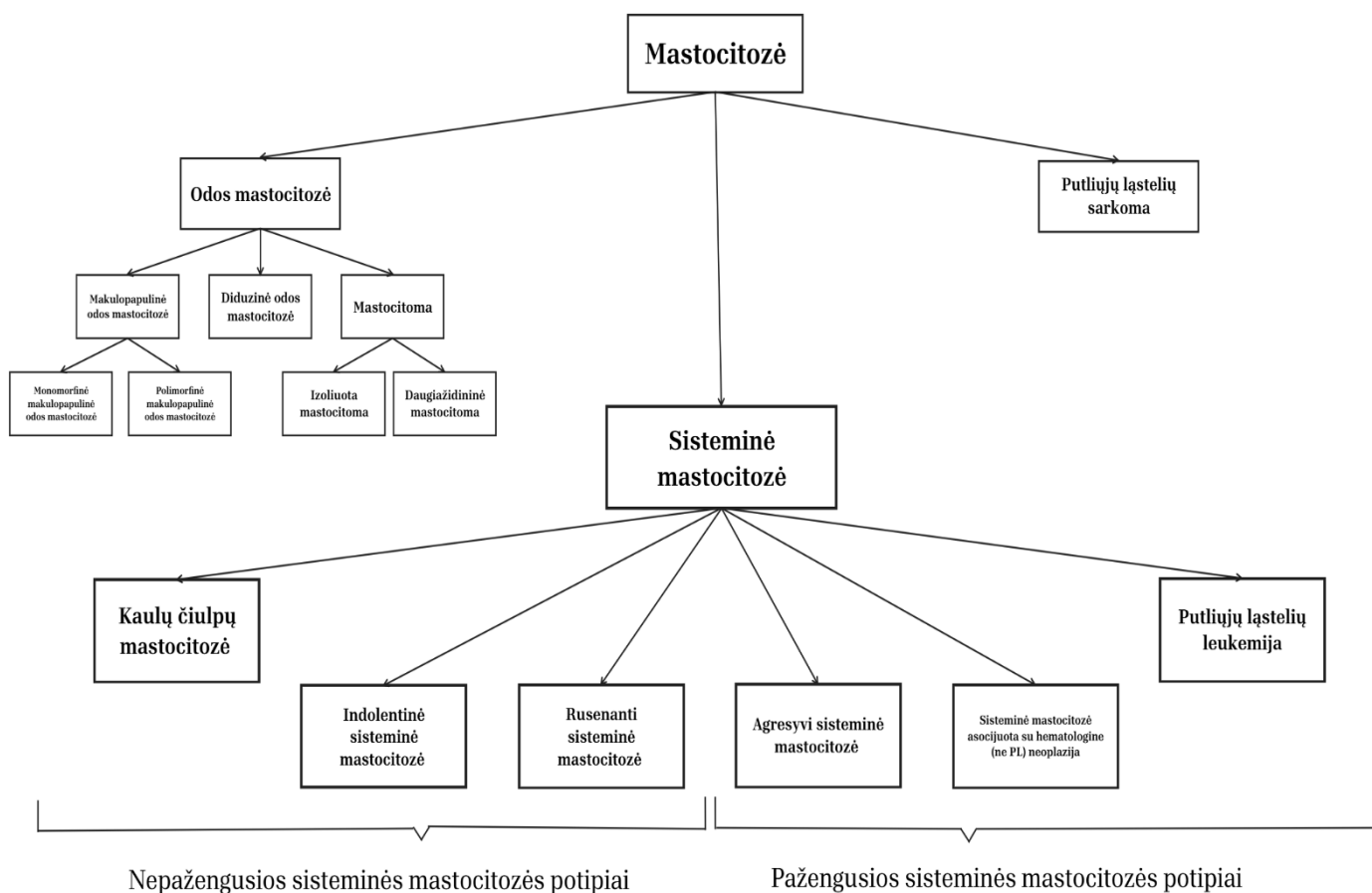
Atliktų klinikinių tyrimų ir aprašytų atvejų duomenimis, mastocitoze sergantys asmenys, turintys alergiją plėviasparnių vabzdžių nuodams, priklauso ypač didelės rizikos grupei (72). Šiems pacientams nustatomos sunkios, kartais net gyvybei pavojingos reakcijos po vabzdžio įgėlimo, taip pat aprašomi sunkūs nepageidaujami reiškiniai taikant ASIT plėviasparnių vabzdžių nuodais arba neefektyvus gydymas, kai imunoterapija neapsaugo nuo pasikartojančių sisteminių reakcijų. Dėl šios priežasties svarbu suprasti mastocitozės klinikines formas, jų paplitimą bei diagnostinius ypatumus, ypač tuos potipius, kurie dažniausiai nustatomi pacientams, patiriantiems anafilaksiją po vabzdžio įgėlimo (73).

5.4. Mastocitozės klasifikacija

Mastocitozė klasifikuojama pagal klinikinį pasireiškimą ir PL infiltracijos išplitimą audiniuose (74). Pagal PSO mastocitozė yra skirstoma į odos mastocitozę, sisteminę mastocitozę ir PL sarkomą (63).

Odos mastocitozės (OM) atveju pažeidžiama tik oda, o kiti audiniai ar organai nebūna įtraukti. Tai dažniausiai mastocitozės forma vaikų amžiuje, kuriai būdinga gerybinė eiga – daugeliu atvejų liga spontaniškai regresuoja ir tik nedidelei daliai pacientų ji išlieka iki suaugusiojo amžiaus (75). Vaikų, sergančių odos mastocitoze, populiacijoje vabzdžių įgėlimai retai sukelia anafilaksines reakcijas, o duomenų, rodančių padidėjusią anafilaksijos riziką šiai pacientų grupei, nėra (76). Tai patvirtina Amerikoje atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 43 makulopapuline odos mastocitoze sergantys vaikai. Plėviasparnių vabzdžių įgėlimai buvo registruoti 51% atvejų, tačiau nei vienam vaikui nebuvo nustatyta anafilaksija (77).

Sisteminė mastocitozė (SM) dažniausiai diagnozuojama suaugusiems ir pasižymi klonine mastocitų proliferacija viename ar keliuose su oda nesusijusiuose organuose. Dažniausiai pažeidžiami kaulų čiulpai ir virškinamasis traktas, rečiau - kepenys, blužnis, limfmazgiai ir kaulai, o inkstų ar vidaus sekrecijos liaukų įtraukimas aprašomas itin retai. PSO 2022 metų mieloidinių navikų klasifikacija išskiria šešis SM potipius (1 paveikslas). (60, 78).



1 paveikslas. PSO mastocitozės klasifikacija (78).

Keli tyrimai parodė, kad pacientams su nepažengusia SM anafilaksijos rizika po plėviasparnių vabzdžių įgėlimo yra gerokai didesnė nei pažengusia SM sergantiems pacientams (36). Italijoje atliktas tyrimas nustatė, kad plėviasparnių vabzdžių nuodai yra pagrindinė anafilaksijos priežastis asmenims, sergantiems indolentine SM forma. Iš 162 tirtų pacientų 51,7% anafilaksija buvo sukelta būtent plėviasparnių vabzdžių nuodų. Rizika ypač padidėja tiems pacientams, sergantiems pre-SM (angl.: *pre-systemic mastocytosis*), kaulų čiulpų SM arba indolentine SM be odos pažeidimų, ypač esant įsijautrinimui plėviasparnių vabzdžių nuodams (79).

5.5. Mastocitozės klinika

Mastocitozė pasižymi itin heterogeniška klinicine eiga, kuri daugiausia priklauso nuo ligos formos, tačiau visoms mastocitozės formoms būdinga padidėjusi anafilaksijos rizika. Pacientams gali pasireikšti odos pažeidimai, paraudimas, viduriavimas, limfadenopatija, hepatosplenomegalija, osteoporozė bei pasikartojančios anafilaksinės reakcijos. Plaučių ir inkstų pažeidimai nustatomi gana retai. Dažniausias klinikinis simptomas yra niežulys (48, 80).

Klinikinės ligos apraiškos gali labai skirtis - nuo besimptomės eigos iki ryškaus sisteminio organų pažeidimo. Šią įvairovę lemia PL infiltracijos laipsnis ir jų pasiskirstymas audiniuose. Odos mastocitozė atsiranda dėl riboto PL kaupimosi odoje, todėl jai būdingi tokie simptomai kaip niežėjimas, patinimas ir pūklės pažeistose odos vietose, ypač po mechaninio dirginimo (trynimo ar kasyimo). Daugumai pacientų nustatomi tipiniai odos požymiai, dažniausiai makulopapuliniai odos pažeidimai, geriau žinomi kaip pigmentinė dilgėlinė (urticaria pigmentosa) (81). Odos pažeidimų nebuvimas sergant SM pasitaiko retai ir yra siejamas su agresyvesne ligos eiga (80). Kai kuriais atvejais OM gali būti lydima pilvo spazminių skausmų ar net anafilaksijos (48, 80).

Sisteminės mastocitozės simptomai gali būti nuolatiniai arba epizodiniai (80). Progresuojant ligai, PL sukelta organų infiltracija gali lemti kūno masės mažėjimą, organomegaliją, patologinius kaulų lūžius ar ascito atsiradimą, kuriuos aprašo B ir C diagnostiniai požymiai (55, 80, 81). Dažniausias veiksnys, provokuojantis su mediatorių atsipalaidavimu susijusius simptomus sergant SM, yra stresas (82). Išsamus mastocitozės klinikinių apraiškų spektras pateikiamas 2 lentelėje.

3 lentelė. Mastocitozės klinikinės apraiškos (80).

Organų sistema	Simptomai / klinikiniai požymiai
Bendrieji (konstituciniai)	Nuovargis, kūno svorio mažėjimas, šaltkrėtis, silpnumas, prakaitavimas, karščiavimas.
Oda	Paraudimas, niežulys, dilgėlinė, angioneurozinė edema.
Centrinė nervų sistema	Galvos skausmai, koncentracijos sutrikimai, galvos svaigimas, depresija, nerimas, miego sutrikimai.
Kvėpavimo sistema	Anafilaksija, dusulys, švokštimas, nosies užgulimas, nosies niežulys.
Širdies ir kraujagyslių sistema	Hipotenzija, širdies plakimo pojūtis, tachikardija, sinkopės epizodai, galvos svaigimas, perikardo efuzijos.
Virškinimo traktas	Viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, pilvo pūtimas, rėmuo, pepsinės opos, gastritas, hepatosplenomegalija, hipersplenizmas.
Raumenų ir kaulų sistema	Mialgijos, artralgijos, osteoporozė, patologiniai lūžiai.
Reprodukcinė sistema	Gimdos spazmai.
Kraujodaros sistema	Limfadenopatija, kraujavimo sutrikimai, citopenija, pasikartojančios infekcijos.

5.6. Požymiai, leidžiantys įtarti mastocitozę pacientams, turintiems alergiją plėviasparnių vabzdžių nuodams

Mastocitozė turėtų būti įtariama pacientams, patiriantiems pasikartojančią, nepaaiškinamą arba sunkią anafilaksiją, ypač tais atvejais, kai vyrauja sunki hipotenzija, sinkopė ar presinkopė ir nėra odos simptomų, tokių kaip dilgėlinė, niežulys ar angioneurozinė edema (74). Ypatingą dėmesį reikėtų skirti pacientams, kuriems įtariama kaulų čiulpų mastocitozė, susijusi su plėviasparnių vabzdžių nuodų sukelta anafilaksija, nes šiems asmenims tarp ūminių epizodų dažnai nebūna tipinių PL aktyvacijos simptomų. Palyginti su pacientais, kurių anafilaksiją sukelia kiti dirgikliai, ar su SM, pasireiškiančia odos pažeidimais, ši pacientų grupė gali neturėti aiškių klinikinių požymių tarp reakcijų, todėl SM įtarimas gali būti apsunkintas (6).

Odos mastocitozės požymių nustatymas taip pat turi didelę reikšmę sisteminės ligos įtarimui. Odos mastocitozė gali pasireikšti keliomis klinikinėmis formomis, iš kurių suaugusiems dažniausia yra makulopapulinė odos mastocitozė, rečiau nustatomos difuzinė odos mastocitozė bei pavienės mastocitomos (83). Nustatyta, kad suaugusiems atsiradę mastocitozei būdingi odos pažeidimai 97 % atvejų yra susiję su SM. Ypač didelę prognostinę reikšmę turi monomorfinė makulopapulinė OM, kurios ryšio su indolentine SM specifiškumas siekia 97,6 %. Todėl visiems pacientams, patyrusiems plėviasparnių vabzdžių nuodų sukeltą anafilaksiją, rekomenduojama atlikti išsamią odos apžiūrą (36).

Suaugusiems, patyrusiems sisteminę anafilaksinę reakciją ($\geq$ II laipsnio pagal Ring ir Messmer), rekomenduojama nustatyti bazinę serumo triptazės koncentraciją, siekiant įvertinti galimą kartu pasireiškiančią putliųjų ląstelių ligą (4, 27). Tyrime, kuriame dalyvavo 379 pacientai, patyrę anafilaksiją po plėviasparnio vabzdžio įgėlimo, padidėjęs BST lygis ($>11,4$ $\mu\text{g/ml}$) nustatytas 11% tiriamųjų: jis buvo pakilęs maždaug 5% asmenų, patyrusių lengvas ar vidutinio sunkumo reakcijas, ir net 25% tų, kurie patyrė hipotenzinį šoką (52).

Pacientams, kurie patiria anafilaksiją, naudingas įrankis mastocitozės rizikai įvertinti yra Ispanijos mastocitozės tinklo (*Red Española de Mastocitosis, REMA*) balas (3 lentelė) (84). Šis balas remiasi įvairiais kintamaisiais, padedančiais identifikuoti putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromą arba SM. REMA balas gali padėti nustatyti pacientus, kuriems rekomenduojama atlikti kaulų čiulpų biopsiją (71).

Panašus įrankis, naudojamas mastocitozės rizikai įvertinti sunkių neprovokuotų anafilaksijų atvejais, yra Nacionalinio sveikatos instituto idiopatinės kloninės anafilaksijos balas (*NICAS*), kurio jautrumas ir specifiškumas yra atitinkamai 0,75 ir 1,00 (3 lentelė) (85).

4 lentelė. Anafilaksija sergančių pacientų PL ligos rizikai įvertinti naudojamos vertinimo sistemos (84, 85)

REMA		
Kintamasis		Balas
Lytis	Vyras	+1
	Moteris	-1
Klinikiniai simptomai	Odos simptomų nebuvimas	+1
	Dilgelinė, niežulys ir (ar) angioedema	-2
	Presinkopė ir (ar) sinkopė	+2
BST kiekis	<15 µg/L	-1
	>25 µg/L	+1
NICAS		
Kintamasis		Balas
Lytis	Vyras	+1
	Moteris	-1
Klinikiniai simptomai	Angioedemos nebuvimas	+1
	Paraudimas	-1
	Dilgelinė	+1
	Sinkopė	+3
BST kiekis	<11,4 µg/L	-1
	>11,4 µg/L	+2
Aleliui specifinė PGR	Neigiamas	-1
	Teigiamas	+3

REMA- Ispanijos mastocitozės tinklo balas, NICAS- Nacionalinio sveikatos instituto idiopatinės kloninės anafilaksijos balas, BST- bazinė serumo triptazė, PGR- polimerazės grandininė reakcija.

Jeigu NICAS arba REMA balų sistemose surenkami 2 balai ar daugiau, pacientui turėtų būti apsvarstytas išsamesnis hematologinis ištyrimas, įskaitant kaulų čiulpų biopsiją, atsižvelgiant į bendrą klinikinį kontekstą ir BST koncentraciją (86).

5.7. Diagnostika

Pradinė sisteminės mastocitozės diagnostika apima išsamią anamnezę ir klinikinį ištyrimą, laboratorinius tyrimus. Pagrindiniai diagnostikos komponentai apima: BST kiekio nustatymą, paveldimosios alfa triptazemijos genotipavimą, KIT mutacijos nustatymą, įtariamų infiltracijos vietų biopsiją – dažniausiai kaulų čiulpų, taip pat odos biopsiją, jei nustatomi įtartini odos pažeidimai (5, 87).

5.7.1. Objektivi apžiūra

Pacientams, patyrusiems sunkias anafilaksijas yra būtina odos apžiūra. Dažniausiai šiems pacientams būdingas teigiamas Darier požymis - mechaninio dirgiklio (trinimo,

glostimo) sukeltas odos patinimas ir eritema pažeistoje srityje (83). Vis dėlto suaugusiesiems šis požymis ne visada išprovokuojamas, o netinkama testo technika gali lemti klaidingai teigiamus rezultatus (60).

5.7.2. Laboratoriniai ir molekuliniai tyrimai

Bazinis serumo triptazės kiekis

BST nustatymas yra svarbus vertinant pacientus po anafilaksijos dėl vabzdžių įgėlimo, ypač jei reakcija buvo sunki - lydėjo sąmonės netekimas, hipotenzija arba prireikė adrenalino. Tyrimas turėtų būti atliekamas ne anksčiau kaip 1-2 dienos po įgėlimo, kad būtų nustatyta bazinė koncentracija, kurią galima palyginti su ūminės fazės metu išmatuota koncentracija. Padidėjusi bazinė triptazė (paprastai $>11,4 \mu\text{g/L}$, o neabejotinai $>20 \mu\text{g/L}$) kelia įtarimą dėl kloninės putliųjų ląstelių ligos arba paveldimosios alfa triptazemijos buvimo, bet svarbu pažymėti, kad ne visi mastocitoze sergantys pacientai turi padidėjusią triptazę. Pacientams su kaulų čiulpų mastocitoze arba monokloniniu putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromu BST koncentracija gali būti normali arba tik nežymiai padidėjusi, nepaisant KIT mutacijų buvimo ir rizikos patirti anafilaksiją. Todėl normali triptazės reikšmė nepaneigia galimos mastocitozės diagnozės pacientams su vabzdžių nuodų alergija (5). Be to, padidėjusi bazinė triptazės koncentracija nėra patognominis sisteminės mastocitozės požymis, nes jos padidėjimas gali būti nustatomas ir esant kitoms hematologinėms ar sisteminėms ligoms. Ji gali didėti sergant ūmine ar lėtine mieloidine leukemija, mieloproliferaciniais sutrikimais, mielodisplastiniu sindromu, kitomis hematologinėmis neoplazijomis, taip pat lėtinėmis helmintozėmis, paveldimąja alfa triptazemija, esant sunkiam inkstų funkcijos nepakankamumui, ar, retais atvejais, ir kliniškai sveikiems asmenims (60, 80, 88).

Paveldimosios alfa triptazemijos genotipavimas

Nustačius padidėjusią BST, būtina diferencijuoti galimas jos priežastis. Paveldimoji alfa triptazemija dažniausiai pasireiškia vidutiniškai padidėjusiu triptazės kiekiu, dažniausiai $15\text{--}30 \mu\text{g/L}$, pacientams be kitų putliųjų ląstelių ligos požymių (5). Paveldimosios alfa triptazemijos diagnozę galima patvirtinti genetiniu TPSAB1 geno kopijų skaičiaus tyrimu. Šis skirtumas yra svarbus, nes paveldimoji alfa triptazemija, nors ir didina anafilaksijos riziką, nėra laikoma klonine putliųjų ląstelių liga (89, 90).

KIT D816V mutacijos nustatymas

KIT D816V mutacija laikoma specifiškiausiu molekulinio sisteminės mastocitozės žymeniu. Tyrimas turėtų būti atliekamas taikant itin jautrias metodikas, tokias kaip skaitmeninė

lašo polimerazės grandininė reakcija (*angl.: digital droplet polymerase chain reaction, ddPCR*) ar aleliui specifinė kiekybinė polimerazės grandininė reakcija (*angl.: allele-specific oligonucleotide-quantitative polymerase chain reaction, ASO-qPCR*), leidžiančias aptikti labai mažą mutavusio alelio frakciją (<0,1 %). Taikant šias technologijas, KIT D816V mutacija gali būti aptinkama periferinio kraujo leukocituose reikšmingai daliai pacientų. Tyrimai rodo, kad daliai pacientų, kurių bazinė triptazės koncentracija išlieka normali, vis tiek nustatoma KIT mutacija, o net 82 % pacientų, patyrusių sunkią anafilaksiją po įgėlimo ir turėjusių šią mutaciją, nebūtų atpažinti, jei tolimesnė diagnostika būtų grindžiama vien padidėjusiu triptazės lygiu. Atsižvelgiant į šiuos duomenis, daliai pacientų, turinčių alergiją vabzdžių nuodams, ypač patyrusiems sunkias anafilaksines reakcijas, gali būti tikslinga atlikti KIT D816V mutacijos tyrimą nepriklausomai nuo bazinės triptazės koncentracijos (5, 81).

Nustatytos mutacijos kiekis (*angl.: variant allele fraction, VAF*) koreliuoja su PL mase ir gali turėti prognostinę ligos progresavimo reikšmę. Teigiamas periferinio kraujo KIT D816V rezultatas rodo kloninį putliųjų ląstelių sutrikimą, todėl pacientams rekomenduojama atlikti kaulų čiulpų biopsiją galutinei diagnozei patvirtinti ir ligos potipiui nustatyti. Jei KIT tyrimas neigiamas ir triptazės koncentracija normali, sisteminės mastocitozės tikimybė yra žymiai mažesnė, tačiau esant mažam pakitusių mastocitų kiekiui, mutacija gali būti nenustatoma, todėl neigiamas rezultatas nepaneigia sisteminės mastocitozės galimybės (5, 81).

5.7.3. Morfologinis ir imunofenotipinis ištyrimas

Kliniškai įtariant mastocitozę, rekomenduojama atlikti histologinį tyrimą diagnozės patvirtinimui (91). Odos biopsija neleidžia išskirti, ar liga yra izoliuota, ar sisteminė, todėl visiems suaugusiesiems, kuriems nustatoma OM, reikalingas hematologinis ištyrimas (60). Suaugusiesiems OM retai būna izoliuota - daugumoje atvejų ji yra SM išraiška, tai patvirtina ir tyrimai, kuriuose tik 3–15% suaugusiųjų yra nustatoma izoliuota OM, o likusiai daliai diagnozuojama sisteminė ligos forma. Priešingai, vaikų populiacijoje OM dažniausiai yra izoliuota, o sisteminė liga nustatoma itin retai, todėl kaulų čiulpų tyrimai įprastai nerekomenduojami, išskyrus atvejus, kai yra sisteminės ligos požymių (81, 92, 93). Šis auksiniu standartu laikomas tyrimas apima histopatologinę analizę, imunohistochemiją ar tėkmės citometriją, skirtą nenormaliam PL fenotipui nustatyti (CD25, CD2, CD30 ekspresija). Tik atlikus kaulų čiulpų tyrimą galima vertinti SM diagnostikos kriterijus (81).

5.8. Diagnostikos kriterijai

Sisteminės mastocitozės diagnozė nustatoma remiantis tarptautiniais diagnostiniais kriterijais, apibrėžtais PSO klasifikacijoje. Šie kriterijai grindžiami morfologiniais, imunofenotipiniais, molekuliniais ir laboratoriniais požymiais, atspindinčiais kloninę putliųjų ląstelių proliferaciją ir jų kaupimąsi ekstrakutaniniuose organuose. Diagnozę patvirtinama, kai nustatomas vienas didysis ir bent vienas mažasis kriterijus arba ne mažiau kaip trys mažieji kriterijai, pateikiami 5 lentelėje (63).

5 lentelė. PSO sisteminės mastocitozės kriterijai (63)

Didysis kriterijus	Multifokalinių PL infiltratų (>15 PL agregatų) radimas kaulų čiulpuose ir (ar) kituose ekstrakutaniniuose organuose.
Mažieji kriterijai	≥25 % visų PL kaulų čiulpų tepinėliuose yra atipinės arba ≥25 % PL kaulų čiulpuose ar kituose ekstrakutaniniuose organuose yra kūginės (šėivos) formos.
	Aktyvinančios KIT geno taškinės mutacijos, esančios 816 kodone arba kituose kritiniuose KIT geno regionuose, nustatomos kaulų čiulpuose arba kituose ekstrakutaniniuose organuose.
	PL, esančios kaulų čiulpuose, periferiniame kraujyje ar kituose ekstrakutaniniuose organuose ekspresuoja vieną ar daugiau šių žymenų: CD2 ir (arba) CD25 ir (arba) CD30.
	BST kiekis >20 µg/L.

PL- putliosios ląstelės, BST- bazinė serumo triptazė.

Šių kriterijų kombinacija leidžia atskirti kloninę putliųjų ląstelių ligą nuo reaktyvios jų aktyvacijos, kuri gali būti nustatoma izoliuotos anafilaksijos metu (94). Ankstesnių PSO diagnostinių kriterijų patvirtinimo tyrimai atskleidė, kad penktadaliui indolentinės SM pacientų kaulų čiulpų biopsijoje neidentifikuojamos PL sankaupos, o 30 % pacientų serumo triptazės koncentracija neviršija 20 µg/L. Tuo tarpu kaulų čiulpų PL morfologinės atipijos, aberantinės CD25 ir (arba) CD2 ekspresijos bei KIT D816V mutacijos nustatymas, taikant jautrius diagnostikos metodus, viršija 90%. Tai iliustruoja didėjančią šių specifinių mažųjų diagnostinių kriterijų vaidmenį SM diagnostikoje (63). Tačiau nė vienas mažasis kriterijus atskirai nėra pakankamas diagnozei patvirtinti, todėl visais atvejais būtinas kompleksinis morfologinių, imunofenotipinių ir molekulinų duomenų vertinimas (94).

5.9. Ligos agresyvumo ir progresavimo vertinimas

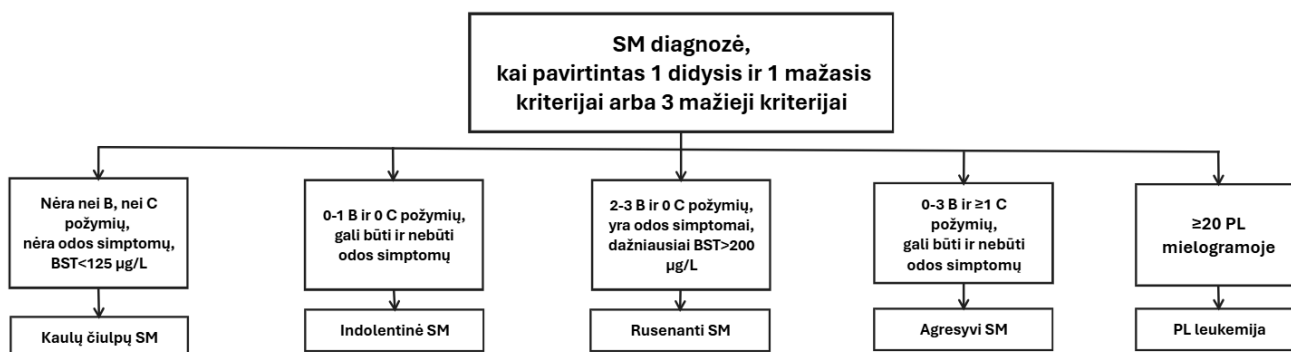
PSO kriterijai leidžia patikimai nustatyti ligą, tačiau neleidžia toliau suskirstyti pacientų į ligos potipius. SM subklasifikavimui taikomi papildomi kriterijai, susiję su PL našta (B požymiai) ir ligos agresyvumu (C požymiai) (5 lentelė) (55).

6 lentelė. PSO B ir C požymiai (63).

B požymiai	
Didelė PL apkrova	PL agregatai sudaro ≥ 30 % kaulų čiulpų ląstelių kiekio bioplate ir (arba) serumo triptazės koncentracija ≥ 200 $\mu\text{g/L}$ ir (arba) KIT D816V variantų alelių dažnis ≥ 10 % kaulų čiulpuose arba periferinio kraujo leukocituose.
Mieloproliferacijos ir (ar) mielodisplazijos požymiai	Kaulų čiulpuose nustatomi mielodisplazijos ar mieloproliferacijos požymiai, o periferinio kraujo rodikliai išlieka normalūs arba tik nežymiai pakitę, tačiau nėra nustatoma asocijuota hematologinė neoplazija.
Organomegalija	Padidėjusios kepenys be funkcijos sutrikimo ar ascito, palpaujama splenomegalija be hipersplenizmo ir svorio kritimo ir (arba) palpaujama ar vaizdiniais tyrimais nustatyta limfadenopatija (>2 cm).
C požymiai	
Citopenijos	Absolūtus neutrofilų skaičius $<1 \times 10^9/\text{L}$, hemoglobinas <100 g/L ir (arba) trombocitų skaičius $<100 \times 10^9/\text{L}$
Kepenys	Ascitas ir padidėję kepenų fermentai, su hepatomegalija arba be jos, kepenų cirozė ir (arba) portinė hipertenzija.
Blūžnis	Palpaujama splenomegalija su hipersplenizmu, galimas svorio kritimas ir (arba) hipoalbuminemija.
Virškinamasis traktas	Malabsorbcija su hipoalbuminemija, galimas svorio kritimas.
Kaulai	Didelės apimties osteoliziniai židiniai (≥ 2 cm), lydimi pataloginių lūžių ir (arba) kaulų skausmo.

PL- putliosios ląstelės.

Nustačius sisteminės mastocitozės diagnozę pagal PSO kriterijus ir įvertinus B bei C požymius, galima apibrėžti ligos potipį ir jos agresyvumą (2 paveikslas) (55).



2 paveikslas. Sisteminės mastocitozės subklasifikavimas (55).

Šis subklasifikavimas turi ne tik diagnostinę, bet ir prognostinę vertę. Europoje atliktame kohortiniame tyrime, vidutinis bendras pacientų išgyvenamumas buvo 28,4 metai, o 10 metų išgyvenamumas siekė 81,9%. Tačiau nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai išgyvenamume tarp skirtingų SM grupių. Pacientai, sergantys nepažengusiomis mastocitozės formomis, turėjo palankesnę prognozę, palyginti su pažengusios SM pacientais. Pacientų 10

metų išgyvenamumas, vidutinis išgyvenamumas ir progresavimo dažnis pateiktas 5 lentelėje. Visi pateikti rezultatai buvo iki gydymo tirozinkinazės inhibitorių atsiradimo (95).

7 lentelė. Išgyvenamumas ir ligos progresavimas pagal SM potipius (95).

SM potipis	10 metų išgyvenamumas, procentais	Vidutinis išgyvenamumas, metais	Progresavimo dažnis, procentais
Indolentinė SM	93,5	28,4	4
Rusenanti SM	84,5	Šioje grupėje mediana nebuvo pasiekta	9
Agresyvi SM	44,0	5,7	18
SM-AHN	11,2	2,9	16
Putliųjų ląstelių leukemija	29,9	1,9	-

SM- sisteminė mastocitozė, SM-AHN - sisteminė mastocitozė su asocijuota hematologine neoplazija.

Iš šio tyrimo atsirado Tarptautinė mastocitozės prognostinė vertinimo sistema (angl.: International prognostic scoring system for mastocytosis, IPSM), kuri vertina riziką atskirai nepažengusios ir pažengusios SM grupėse. Nepažengusios SM vertinami du rizikos veiksniai: amžius ir šarminė fosfatazė, o pažengusios SM – amžius, triptazė, leukocitai, hemoglobinas, trombocitai ir odos pakitimai. Pagal šiuos rizikos veiksnius ir galutinę diagnozę, remiantis B ir C požymiais, pacientai yra skirstomi į rizikos grupes, kurios padeda prognozuoti kiekvieno paciento bendrą išgyvenamumą, ligos progresavimo tikimybę bei sudaryti gydymo planą (95).

5.10. Alergijos plėviasparnių vabzdžių nuodams gydymas

5.10.1. Anafilaksijos gydymo principai ir pirmoji pagalba

Plėviasparnių vabzdžių nuodų sukelta anafilaksija, gydoma orientuojantis tiek į ūminės anafilaksijos valdymą, tiek į jos prevenciją, nepriklausomai ar asmuo serga SM, ar ne (36).

Anafilaksijos gydymas yra skubi medicininė intervencija, kurios pagrindinis ir svarbiausias elementas yra adrenalinas, ne išimtis ir plėviasparnių vabzdžių nuodų sukelta anafilaksija. Rekomenduojama adrenalino dozė yra 0,01mg/kg, leidžiama į šlaunies priekinį šoninį raumenį. Maksimali vienkartinė dozė suaugusiems yra 0,5mg, vaikams – 0,3mg. Jei simptomai neatslūgsta, dozę galima kartoti kas 5–15 minučių. Jei pacientas nereaguoja į raumenis skiriamą adrenaliną, jis gali būti leidžiamas intraveniniu būdu, užtikrinant atitinkamą monitoravimą. Esant sunkiai anafilaksijai, pasireiškiančiai kvėpavimo ar kraujotakos nepakankamumu, būtina užtikrinti kvėpavimo takų praeinamumą ir skirti papildomą deguonį. Dėl padidėjusio kraujagyslių pralaidumo gali išsivystyti reikšmingas skysčių persiskirstymas į audinius ir sumažėti intravaskulinis tūris, todėl būtina skirti intraveninių skysčių infuziją.

Antihistaminiai vaistai didelės reikšmės anafilaksijos gydyme neturi ir yra skiriami tik stabilizavus paciento būklę, siekiant sumažinti odos simptomus ar angioedemą. Gliukokortikosteroidai, naujausiais duomenimis, nepadeda išvengti dvifazės reakcijos, tačiau gali sumažinti simptomus astma sergantiems pacientams. Gliukagonas gali būti skiriamas pacientams, kuriems pasireiškia refraktorinė anafilaksija, kai adrenalinas neefektyvus ir išlieka bronchospazmas bei hipotenzija, ypač pacientams, vartojantiems BAB. Šie gydymo principai taikomi visiems pacientams, nepriklausomai nuo to, ar jiems yra diagnozuota SM (35). Pacientas, patyręs sisteminę reakciją, turi būti tinkamai apmokytas atpažinti pirmuosius anafilaksijos simptomus, žinoti, kada ir kaip naudoti adrenalino autoinjektorius, bei gebėti savarankiškai suteikti sau pirmąją pagalbą iki atvykstant medicinos pagalbai (3).

Pacientams, sergantiems sistetine ar odos mastocitoze bei monokloniniu putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromu, nepriklausomai nuo anksčiau nustatytos plėviasparnių vabzdžių nuodų alergijos, rekomenduojama skirti adrenalino autoinjektorius: 0,3 mg dozę pacientams, sveriantiems ≥ 30 kg, ir 0,15 mg – pacientams, kurių kūno masė < 30 kg. Kai kuriose šalyse yra galimybė skirti ir 0,5 mg adrenalino autoinjektorius pacientams, sveriantiems daugiau kaip 45 kg (96). Klinikinė patirtis rodo, kad nemažai suaugusių pacientų, sergančių SM, patiria refrakterinę, sunkesnę anafilaksiją po plėviasparnių vabzdžių įgėlimo. Atsižvelgiant į tai, taip pat žinant, kad sąlytis su vabzdžių nuodais dažnai įvyksta atokiose vietovėse, pacientams, turintiems plėviasparnių vabzdžių nuodų alergiją ir kartu kloninę putliųjų ląstelių ligą, rekomenduojama turėti bent tris adrenalino autoinjektorius. Kiekvieno plėviasparnių vabzdžių nuodų sukeltos anafilaksijos epizodo metu būtina nedelsiant kreiptis skubios medicinos pagalbos, nes šios reakcijos pacientams, sergantiems sistetine mastocitoze, dažniausiai būna sunkesnės ir potencialiai mirtinos, palyginti su pacientais be mastocitozės (36).

Be adrenalino, pacientui turi būti skiriami geriamieji antihistamininiai vaistai (rekomenduojama dviguba dozė, pavyzdžiui, cetirizinas 20 mg) ir gliukokortikosteroidai (pvz., prednizolonas 50–100 mg). Šių vaistų dažnai pakanka lengvoms sisteminėms reakcijoms gydyti (3).

5.10.2. Alergenų specifinė imunoterapija

Alergenų specifinė imunoterapija yra vienintelis gydymo metodas, galintis pakeisti ligos eigą - sumažinti sisteminių reakcijų sunkumą, padėti jų išvengti ir pagerinti pacientų gyvenimo kokybę (97). Visi pacientai, kuriems pasireiškė sisteminė anafilaksinė reakcija po plėviasparnių vabzdžių įgėlimo ir patvirtintas IgE jautrumas nuodams, yra kandidatai ASIT. Ši rekomendacija ypač aktuali pacientams, sergantiems mastocitoze, dėl didelės sunkių

pakartotinių reakcijų rizikos ir to, kad spontaniškas jautrumo sumažėjimas ar išnykimas šioje grupėje nėra tikėtinas (5).

Atsižvelgiant į laiką, per kurį pasiekama palaikomoji dozė, nuodų imunoterapijos (NIT) protokolai skirstomi į šias grupes: greitus, labai greitus, klasterinius ir tradicinius protokolus (97). Įvadinėje fazėje rekomenduojama pradėti nuo 0,001 iki 0,1 µg dozių, tačiau tyrimai rodo, kad pradinė 1 µg dozė taip pat yra saugi ir nesusijusi su didesniu šalutinių poveikių dažniu (98). Tradiciškai įvadinėje fazėje buvo taikomi įprastiniai, lėtesni protokolai, nes greitos dozės didinimo schemos buvo siejamos su didesniu nepageidaujamų reakcijų dažniu (97, 99). Vis dėlto naujesni duomenys rodo, kad pagreitintos schemos yra tokio pat veiksmingumo kaip ir labai greitos desensibilizacijos protokolai (100, 101).

Pasiekus 100 µg palaikomąją dozę, imunoterapija tęsiama palaikomosiomis dozėmis, kurios pirmaisiais gydymo metais skiriamos kas vieną mėnesį. Antraisiais metais dozavimo intervalas ilginamas iki 6 savaičių, o vėlesniais metais – iki 8 savaičių; gydymas gali būti tęsiamas iki 5 metų. Pacientams, kuriems skiriama 100 µg palaikomoji NIT dozė ir kurie patiria sunkių nepageidaujamų reakcijų po pakartotinio įgėlimo, rekomenduojama palaikomąją dozę didinti iki 200 µg (97).

Pacientams su kloniniais putliųjų ląstelių sutrikimais rekomenduojama NIT tęsti visą gyvenimą. Tai pagrįsta tiek pavieniais atvejais, kai nutraukus NIT pacientams su sistetine mastocitoze pasireikšdavo mirtina anafilaksija, tiek naujesniais duomenimis, rodančiais, kad daugelis pacientų praranda apsaugą gana anksti po gydymo nutraukimo (102–104).

Sisteminų šalutinių reakcijų dažnis pacientams, sergantiems mastocitoze ir gydomiems NIT, svyruoja nuo 12 iki 29%, o reakcijos gali pasireikšti tiek įvadinėje, tiek palaikomojo gydymo fazėse. Mastocitoze nesergančių asmenų grupėje, šių reakcijų dažnis svyruoja nuo 3 iki 20%. Rutininė NIT premedikacija nėra būtina, nebent gydymo metu pasireiškia nepageidaujamos reakcijos. Tokiais atvejais 30–60 minučių prieš NIT galima skirti geriamuosius H1 antihistamininius vaistus, su ar be gliukokortikoidų (6, 105). Jei, nepaisant premedikacijos geriamaisiais preparatais, sisteminės šalutinės reakcijos kartojasi, jų išvengti gali padėti omalizumabo skyrimas kartu su NIT (106, 107). Paprastai omalizumabas pradedamas skirti likus 2-4 mėnesiams iki NIT pradžios ir tęsiamas dozės didinimo fazės metu, o kai kuriais atvejais - ir palaikomojo gydymo laikotarpiu. Keletas tyrimų ir klinikinių atvejų aprašymų parodė, kad didelės rizikos pacientai, kuriems prieš pradedant NIT skiriamas omalizumabas, gali saugiai atlikti tiek įprastas, tiek greitas ar itin greitas desensibilizacijos schemas, patirdami žymiai mažiau nepageidaujamų reakcijų arba jų visai nepatirdami, net jei buvo patyrę anafilaksiją ankstesnių NIT bandymų metu. Pasiekus palaikomąją nuodų dozę (dažniausiai 100 µg), omalizumabo skyrimas gali būti palaipsniui nutraukiamas, pavyzdžiui, po

6 mėnesių. Nors omalizumabas nėra patvirtintas vabzdžių įgėlimo sukeltos anafilaksijos profilaktikai, jis vis dažniau naudojamas sudėtingais klinikiniais atvejais. Todėl jis laikomas svarbia priemone, leidžiančia saugiai taikyti NIT pacientams, kurie kitu atveju šio gydymo netoleruotų, pavyzdžiui, SM sergantiems pacientams (5).

Dvi apžvalgos, atliktos tarp didelių pacientų grupių, sergančių plėviasparnių vabzdžių alergija ir mastocitoze, parodė, kad NIT efektyvumas, pacientams, kurie patyrė pakartotinius įgėlimus lauko sąlygomis, svyruoja nuo 74 iki 86 % (97, 108). Šie rezultatai reikšmingai nesiskiria nuo duomenų, gautų bendrojoje populiacijoje, kurioje NIT veiksmingumas siekia nuo 77 iki 96 % ir efektyviai apsaugo nuo sisteminių reakcijų po pakartotinių įgėlimų. Europos alergijos ir klinikinės imunologijos akademija (angl.: *EAACI*) įgėlimo provokacijos testą laiko auksiniu standartu vertinant NIT efektyvumą pacientams, turintiems alergiją plėviasparnių vabzdžių nuodams istoriją ir dar nepatyrusiems pakartotinių įgėlimų, taip pat šis testas gali būti naudingas NIT dozių korekcijai (98). Tačiau, nors kai kurie autoriai teigia, kad įgėlimo mėginiai yra saugūs, vis dar kyla diskusijos ar pacientams, sergantiems mastocitoze, verta atlikti įgėlimo mėginius dėl galimų sunkių anafilaksinių reakcijų, todėl ši praktika reikalauja papildomų tyrimų ir įvertinimo (36).

5.11. Mastocitozės gydymas

Sisteminės mastocitozės gydymas grindžiamas keliais pagrindiniais principais. Pirmiausia būtina vengti veiksnių, galinčių sukelti putliųjų ląstelių aktyvaciją ir anafilaksiją. Taip pat skiriami profilaktiniai vaistai, slopinantys putliųjų ląstelių aktyvaciją, degranuliaciją arba mediatorių poveikį, taigi pasireiškus simptomams ar anafilaksijai, pacientai gydomi pagal vyraujančius simptomus ir jų intensyvumą. Pacientams su pažengusia SM arba nepažengusios SM atvejais, kuriems pasireiškia sunkūs simptomai, gali būti taikoma citoredukcinė terapija arba naujai tyrinėjami KIT tirozinkinazės inhibitoriai. Vis dėlto SM gydymas yra labai individualus ir pritaikomas pagal paciento klinikinę būklę (63, 81).

5.11.1. Veiksnių, sukeliančių PL aktyvaciją, vengimas

Pacientai, sergantys SM, gali patirti įvairius PL aktyvacijos simptomus reaguodami į išorinius arba vidinius dirgiklius. Tarp išorinių dirgiklių dažniausiai minimi temperatūros pokyčiai, odos trintis, alergenai, pavyzdžiui, plėviasparnių vabzdžių įgėlimai, alkoholis, aštrus maistas ir tam tikri vaistai, tokie kaip NVNU ar opioidai, o vidiniai dirgikliai gali būti stresas, fizinis krūvis, infekcijos ar kitos uždegiminės bei navikinės ligos. Ne visi dirgikliai sukelia simptomus kiekvienam pacientui, todėl visiškas jų vengimas nebūtinai ir gali bloginti

gyvenimo kokybę. Kai kuriems pacientams epizodai gali pasireikšti be aiškaus triggerio, tai vadinama idiopatine anafilaksija. Dėl šios priežasties svarbu atidžiai išnagrinėti kiekvieno paciento anamnezę (48, 81).

5.11.2. KIT tirozinkinazės inhibitoriai

Nepaisant įvairių veiksmingų priešmediatorių terapijų, kai kuriems pacientams, sergantiems SM, simptomai vis tiek kartojasi, o polifarmacija gali sukelti nepageidaujamų poveikių. Tai paskatino tirti tirozinkinazės inhibitorių (TKI), nukreiptų prieš KIT D816V mutaciją, poveikį PL aktyvacijos sukeltiems simptomams. Šių vaistų veikimo principas grindžiamas tiesioginiu poveikiu PL aktyvacijai, jų proliferacijai ir išgyvenamumui, taip mažinant aktyvuotų putliųjų ląstelių naštą organizme. KIT mutacijos pobūdis yra esminis renkantis taikinių terapiją, nes tik tam tikros onkogeninės KIT formos yra kliniškai reikšmingi gydymo taikiniai. Vis dėlto ne visi KIT slopinantys vaistai veiksmingi prieš dažniausiai nustatomą KIT D816V mutaciją (81).

Avapritinibas yra stiprus ir selektyvus KIT-D816V inhibitorius, šiuo metu laikomas pirmo pasirinkimo mastocitų mažinančios terapijos vaistu pacientams, sergantiems pažengusia sisteminė mastocitoze, kai ligą lemia KIT mutacija. Be to, tai pirmasis TKI, kuriam suteiktas leidimas vartoti ir nepažengusios sisteminės mastocitozės atvejais, esant KIT-D816V ar kitoms kliniškai reikšmingoms KIT variacijoms (Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija (angl.: *FDA*) – 2023 m. gegužę, Europos Komisija – 2023 m. gruodį) (81). EXPLORER, PATHFINDER ir PIONEER klinikiniuose tyrimuose avapritinibas pasižymėjo aukštu gydymo efektyvumu, reikšmingu simptomų sumažėjimu, ypač odos srityje, bei ilga atsako trukme, o klinikinis poveikis buvo susijęs su sumažėjusia putliųjų ląstelių infiltracija kaulų čiulpuose, serumo triptazės koncentracija ir KIT-D816V alelinės frakcijos sumažėjimu periferiniame kraujyje (109–111). Be to, gydymas avapritinibu buvo siejamas su geresniu bendruoju išgyvenamumu, palyginti su kitomis prieinamomis terapijomis (112). Avapritinibas paprastai yra gerai toleruojamas, ypač nepažengusios SM atvejais, tačiau dėl palyginti nesenos jo registracijos ilgalaikio saugumo duomenys, viršijantys penkerių metų stebėjimo laikotarpį, šiuo metu yra riboti (81). Nepageidaujami reiškiniai gali apimti edemas, citopenijas, virškinimo trakto simptomus ir neurokognityvinius sutrikimus, o intrakranijinio kraujavimo rizika riboja vaisto vartojimą pacientams, sergantiems sunkia trombocitopenija (109). Naujausiais duomenimis, avapritinibas gali būti naudingas kaip papildomas gydymo būdas pacientams, sergantiems SM, kuriems NIT metu pasireiškia sunki anafilaksija ir kurie yra atsparūs omalizumabui. Tačiau šios strategijos veiksmingumui reikia tolimesnių tyrimų (113).

5.12. Pacientų gyvenimo kokybė

Mastocitoze sergančių pacientų, kuriems kartu pasireiškia alerginės reakcijos į plėviasparnių vabzdžių nuodus, gyvenimo kokybė yra žymiai prastesnė, palyginti su pacientais be alergijos simptomų. Tyrimų duomenys patvirtina, kad alergija laikoma vienu iš svarbiausių klinikinių veiksnių, neigiamai veikiančių šios pacientų populiacijos gyvenimo kokybės rodiklius. Labiausiai nukenčia laisvalaikio sfera: dėl baimės patirti alerginę reakciją pacientai ženkliai riboja dalyvavimą socialinėje veikloje - iš dalies ar visiškai vengia atostogų, kelionių, vizitų pas draugus ar giminaičius, taip pat sumažina aktyvumą lauke, pavyzdžiui, pasivaikščiojimus ar sodo darbus (114).

Taip pat, reikšminga dalis mastocitoze sergančių asmenų patiria psichologinę įtampą ir nerimą, kuris dar labiau sustiprėja esant vabzdžių nuodų alergijai. Šis nerimas dažniausiai siejamas su baimė patirti potencialiai pavojingą anafilaksinę reakciją situacijoje, kai nedelsiant nebus prieinama medicininė pagalba. Todėl buvimas lauke ar vietose su didele tikimybe susidurti su plėviasparniais vabzdžiais tampa papildomu streso šaltiniu. Siekdami minimizuoti riziką, pacientai taiko griežtas prevencines strategijas, apribojančias kasdienę veiklą: vengia sodų, bitynų ar aplinkos, kuriose gali būti vabzdžių lizdų, ypač karštomis dienomis, sumažina laisvalaikio veiklą lauke, taip pat stengiasi vengti tam tikrų kvapų ar ryškių drabužių spalvų, galinčių pritraukti vabzdžius (114).

Šie apribojimai neigiamai veikia ne tik fizinę, bet ir psichosocialinę gerovę. Tyrimai rodo, kad trečdaliui pacientų, turinčių klinikinę alergiją bičių ar vapsvų nuodams, nustatomas kliniškai reikšmingas nerimas, o dešimtadaliui - depresijos simptomai. Nerimas dėl pakartotinio įgėlimo rizikos po anksčiau patirtos sunkios sisteminės reakcijos dar labiau blogina bendrą gyvenimo kokybę. Vis dėlto manoma, kad tikslinė pacientų edukacija apie saugų elgesį, provokuojančių veiksnių vengimo strategijas ir efektyvus imunoterapinis gydymas gali sustiprinti saugumo jausmą, sumažinti nerimą ir taip pagerinti gyvenimo kokybę (114).

6. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

39 metų pacientas 2023 m. liepos 4 d. atvyko planinei konsultacijai į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Pulmonologijos ir alergologijos centrą dėl pasikartojančių anafilaksinių reakcijų.

Pirmoji anafilaksinė reakcija pacientui pasireiškė 2017 m., atostogaujant Kroatijoje, kai į galvos sritį įgėlė nežinomas vabzdys. Reakcijos metu atsirado staigus silpnumas, vėmimas ir viduriavimas. Paciento būklė spontaniškai pagerėjo maždaug per 30 minučių. Vėliau

Lietuvoje pacientas pakartotinai patyrė dar keturias anafilaksines reakcijas po vabzdžių įgėlimų įvairiomis aplinkybėmis, pavyzdžiui, važiuojant dviračiu ar pjaunant žolę. Po įgėlimų geluonies nelikdavo. Sunkiausios reakcijos metu pasireiškė ryškus silpnumas, vėmimas, viduriavimas ir sąmonės netekimas, tačiau odos simptomų pacientas nepastebėjo. Po vienos iš anafilaksinių reakcijų nustatyta padidėjusi triptazės koncentracija – 197 µg/l (norma < 8,4 µg/l).

2021 m. pacientui buvo atlikti alergologiniai tyrimai. Nustatyti specifiniai IgE bičių nuodams – 3,18 kU/l (1 klasė), širšių nuodams – 1,80 kU/l (1 klasė), o širšuolo alergenams rezultatas buvo neigiamas.

2023 m. liepos 4 d. pakartotinai atlikus tyrimus nustatyta padidėjusi bazinės serumo triptazės (BST) koncentracija – 25,3 µg/l (norma < 8,4 µg/l). Atlikus komponentinę alergenų diagnostiką nustatyta: bičių nuodų alergenams rApi m 2 – 0,00 kU/l (0 klasė), rApi m 3 – 0,01 kU/l (0 klasė), rApi m 10 – 0,39 kU/l (1 klasė), bičių nuodų fosfolipazei – 1,15 kU/l (2 klasė). Vapsvų nuodų komponentams nustatyta: rVes v 5 – 1,02 kU/l (2 klasė), rVes v 1 – 0,24 kU/l (0 klasė).

Įtariant galimą putliųjų ląstelių kloninę ligą, pacientas buvo konsultuotas hematologo. 2023 m. liepos 18 d. atliktas KIT geno D816V mutacijos tyrimas. Periferinio kraujo mėginyje mutacija nenustatyta, tačiau kaulų čiulpų mėginyje ji buvo aptikta. Kaulų čiulpų imunofenotipavimo metu nustatyta apie 0,09 % nedidelė aberantinio fenotipo mastocitų populiacija (CD45+, ryškiai CD117+, CD33+, CD2+, blankiai CD25+, CD34–). 2023 m. rugpjūčio 1 d. atlikus kaulų čiulpų trepanobiopsiją nustatyta mažiau nei 1 % intersticiniu ir perivaskuliniu būdu išsidėsčiusių putliųjų ląstelių, imunohistochemiškai teigiamų CD117, triptazei ir CD25 žymeniui. Remiantis klinikiniais, laboratoriniais ir histologiniais duomenimis, pacientui diagnozuota sisteminė mastocitozė, tikėtina indolentinė forma.

Kadangi sisteminio organų pažeidimo nenustatyta ir mastocitų infiltracija buvo minimali, todėl specifinis hematologinis gydymas nebuvo indikuotinas. 2023 m. rugsėjo 11 d. pradėta NIT širšių (*Diater Vespula*) ir bičių (*Diater Apis mellifera*) nuodų preparatais pagal klasterinę schemą (1–ą dieną – 0,1/1/5/10/20 µg, 8–ą dieną – 30/30/30 µg). Pacientas širšių nuodus toleravo, tačiau po bičių nuodų 100 µg dozės suleidimo po 10 min. išsivystė anafilaksinė reakcija: pasireiškė karščio pojūtis, tachikardija, silpnumas, dusulys, arterinis kraujo spaudimas sumažėjo iki 80/40 mmHg. Pacientui skubiai skirtas gydymas adrenalinu, infuzoterapija, deguonies terapija, gliukokortikoidais ir antihistamininiais vaistais, po kurio būklė stabilizavosi. Dėl patirtos anafilaksijos buvo koreguotas bičių nuodų imunoterapijos protokolas, pradžioje dozė sumažinta, o vėliau dozė palaipsniui didinta iki 200 µg. Gydymo metu pacientas patyrė kelis vabzdžių įgėlimus. Bitės įgėlimą pacientas toleravo, tačiau po galimo širšės įgėlimo anafilaksinė reakcija pasikartojė, todėl buvo padidinta ir širšių nuodų

imunoterapijos dozė. Vėliau atlikti įgėlimo provokacijos testai su abiem vabzdžiais buvo neigiami.

7. KLINIKINIO ATVEJO ANALIZĖ

Šiame klinikiname atvejuje būtent pasikartojančios anafilaksinės reakcijos po plėviasparnių vabzdžių įgėlimų tapo pagrindine priežastimi atlikti išsamesnį ištyrimą ir nustatyti sisteminę mastocitozę. Literatūros duomenimis, pacientams, kuriems pasireiškia sunkios ar pasikartojančios anafilaksinės reakcijos po vabzdžių įgėlimo, ypač nesant aiškių odos simptomų, reikia įtarti galimą kloninę putliųjų ląstelių ligą ir atlikti papildomus tyrimus - nustatyti bazinę serumo triptazės koncentraciją bei atlikti kaulų čiulpų tyrimą (79).

Šio paciento anafilaksijos epizodai dažniausiai pasireiškė be odos simptomų, dominavo kardiovaskuliniai ir virškinamojo trakto simptomai, tokie kaip silpnumas, vėmimas, viduriavimas bei sąmonės netekimas. Literatūroje pabrėžiama, kad pacientams, sergantiems sistetine mastocitoze, anafilaksinės reakcijos dažnai būna netipinės – odos simptomai gali būti menki arba visai nepasireikšti, o pagrindiniai simptomai susiję su staigiu kraujospūdžio kritimu ir kitais sisteminiais mediatorinių medžiagų poveikiais. Tokia klinikinė eiga gali apsunkinti anafilaksijos atpažinimą ir uždelsti diagnozę (6).

Vertinant galimą kloninę putliųjų ląstelių ligą pacientams, patiriantiems anafilaksiją po vabzdžių įgėlimo, klinikinėje praktikoje gali būti taikomi specialūs prognostiniai įrankiai, tokie kaip REMA ar NICAS balai. Šiam pacientui pagal REMA kriterijus suskaičiuoti 5 balai: vyriškoji lytis (+1), anafilaksija be odos simptomų (+1), sinkopė (+2) ir padidėjusi bazinė serumo triptazės koncentracija ($>25 \mu\text{g/l}$) (+1). REMA balas ≥ 2 rodo didelę kloninės putliųjų ląstelių ligos tikimybę ir yra indikacija atlikti kaulų čiulpų tyrimą (84).

Atlikus tolimesnius tyrimus pacientui kaulų čiulpuose buvo aptikta KIT geno D816V mutacija bei nedidelė aberantinio fenotipo mastocitų populiacija. Remiantis PSO sisteminės mastocitozės diagnostikos kriterijais, diagnozė nustatoma esant vienam didžiajam ir bent vienam mažajam kriterijui arba bent trims mažiesiems kriterijams. Šiuo atveju pacientui nustatyti trys mažieji kriterijai: aptikta KIT D816V mutacija kaulų čiulpuose, nustatyta aberantinė mastocitų imunofenotipo raiška (CD25) bei padidėjusi bazinė serumo triptazės koncentracija ($>20 \mu\text{g/l}$). Šie duomenys leido patvirtinti sisteminės mastocitozės diagnozę. Toliau vertinant ligos formą, svarbu įvertinti B ir C požymius, kurie leidžia nustatyti ligos agresyvumą ir galimą organų pažeidimą. Šiam pacientui B požymių nenustatyta. Kaulų čiulpų histologinio tyrimo metu nustatyta mažiau nei 1 % PL infiltracija, o laboratoriniai bei

radiologiniai tyrimai reikšmingų organų infiltracijos požymių neparodė. Kompiuterinės tomografijos metu hepatosplenomegalijos ar limfadenopatijos nenustatyta. C požymių, rodančių organų funkcijos sutrikimą dėl mastocitų infiltracijos, taip pat nenustatyta. Pacientui nebuvo stebima citopenijų dėl kaulų čiulpų pažeidimo, kepenų funkcijos sutrikimo su ascitu ar portine hipertenzija, patologinių kaulų lūžių ar kitų su organų disfunkcija susijusių komplikacijų (63). Atsižvelgiant į tai, kad pacientui nustatyti diagnostiniai SM kriterijai, tačiau nėra nei B, nei C požymių, labiausiai tikėtina kaulų čiulpų mastocitozė arba indolentinė sisteminės mastocitozės forma (55).

Šiai ligos formai būdinga palyginti gera prognozė, tačiau pacientai išlieka padidintos anafilaksinių reakcijų rizikos grupėje, ypač esant alergijai plėviasparnių vabzdžių nuodams (54). Todėl šiems pacientams ypač svarbi ASIT, kuri laikoma vieninteliu gydymo metodu, galinčiu efektyviai sumažinti sisteminių reakcijų riziką po vabzdžių įgėlimo. Vis dėlto literatūroje nurodoma, kad mastocitoze sergantys pacientai dažniau patiria sisteminės reakcijos imunoterapijos metu, ypač gydymo pradžios fazėje (5, 97, 99). Šiame klinikiniam atvejuje pacientui pradėjus bičių ir širšių nuodų imunoterapiją išsivystė anafilaksinė reakcija po bičių nuodų suleidimo. Tokia reakcija gali būti susijusi su padidėjusiu putliųjų ląstelių aktyvumu ir didesniu mediatorinių medžiagų išsiskyrimu SM sergantiems pacientams. Nepaisant to, literatūroje pabrėžiama, kad net ir patyrus sisteminę reakciją imunoterapijos metu, gydymas dažniausiai turėtų būti tęsiamas, koreguojant dozavimo schemą ar didinant palaikomąją dozę. Šiuo atveju imunoterapijos protokolas buvo koreguotas, o palaikomoji dozė palaipsniui padidinta iki 200 µg (98).

Šis klinikinis atvejis parodo, kad pasikartojanti anafilaksija po plėviasparnių vabzdžių įgėlimų gali būti vienas pirmųjų sisteminės mastocitozės klinikinių požymių. Atvejis taip pat pabrėžia klinikinių rizikos vertinimo įrankių, tokių kaip REMA ir NICAS balai, svarbą identifikuojant pacientus, kuriems yra didelė kloninės putliųjų ląstelių ligos tikimybė ir kuriems tikslinga atlikti išsamesnį hematologinį ištyrimą. Šių įrankių taikymas klinikinėje praktikoje gali padėti anksčiau nustatyti SM pacientams, patiriantiems sunkias sisteminės reakcijas po vabzdžių įgėlimo. O nepaisant padidėjusios sisteminių reakcijų rizikos šioje pacientų grupėje, nuodų imunoterapija išlieka efektyviausia prevencinė priemonė, galinti reikšmingai sumažinti gyvybei pavojingos anafilaksijos riziką ateityje (5, 71, 79)

8. IŠVADOS

1. Alergija plėviasparnių vabzdžių nuodams yra viena dažniausių anafilaksijos priežasčių suaugusiesiems, o pacientams, sergantiems putliųjų ląstelių ligomis, sisteminių reakcijų rizika yra reikšmingai didesnė.
2. Sisteminė mastocitozė gali pasireikšti pasikartojančiomis sunkiomis anafilaksinėmis reakcijomis po vabzdžių įgėlimų, dažnai be tipinių odos simptomų, todėl tokiais atvejais svarbu įvertinti galimą kloninę putliųjų ląstelių ligą.
3. Suaugusiesiems izoliuota odos mastocitozė nustatoma palyginti retai, bet jos klinikiniai požymiai gali būti svarbus įtariant galimą sisteminę mastocitozę ir paskatinti išsamesnį paciento ištyrimą.
4. Klinikiniai rizikos vertinimo įrankiai, tokie kaip Ispanijos mastocitozės tinklo ir Nacionalinio sveikatos instituto idiopatinės kloninės anafilaksijos balai, gali padėti identifikuoti pacientus, kuriems yra didelė sisteminės mastocitozės tikimybė ir kuriems reikalingas tolimesnis hematologinis ištyrimas.
5. Sisteminės mastocitozės diagnozė nustatoma remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos diagnostiniais kriterijais, įvertinant klinikinius, laboratorinius, genetinius ir histologinius duomenis.
6. Pacientams, sergantiems mastocitoze ir alergija plėviasparnių vabzdžių nuodams, nuodų specifinė imunoterapija išlieka pagrindinis ir efektyviausias gydymo metodas, galintis reikšmingai sumažinti gyvybei pavojingos anafilaksijos riziką.
7. Klinikinis atvejis ir literatūra rodo, kad net ir esant padidėjusiai sisteminių reakcijų rizikai imunoterapijos metu, tinkamai koreguojant gydymo schemą, palaikomąją dozę ar pridodant premedikaciją, nuodų imunoterapija gali būti sėkmingai tęsiama.

9. NAUDOTA LITERATŪRA

1. Wilson JL, Wilson B. Venom Hypersensitivity. Prim Care Clin Off Pract. 2023;50(2):305–24. doi:10.1016/j.pop.2023.01.005
2. Arif F, Williams M. Hymenoptera Stings. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518972/> PubMed PMID: 30085514.
3. Černiauskas K, Malinauskienė L. Alergija plėviasparnių vabzdžių nuodams: paciento tyrimas ir gydymas. Pulmonol Allergol. 2020;4(1). doi:10.37499/PIA.56
4. Jackson CW, Pratt CM, Rupprecht CP, Pattanaik D, Krishnaswamy G. Mastocytosis and Mast Cell Activation Disorders: Clearing the Air. Int J Mol Sci. 2021;22(20):11270.

doi:10.3390/ijms222011270 PubMed PMID: 34681933; PubMed Central PMCID: PMC8540348.

5. Siebenhaar F, Nojarov N, Pyatlova P. Mastocytosis and insect venom allergy: a special relationship. *Allergo J Int*. 2025. doi:10.1007/s40629-025-00361-9
6. González-de-Olano D, Álvarez-Twose I. Hymenoptera anaphylaxis and mast cell activation disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2025;25(5):303–8. doi:10.1097/ACI.0000000000001088
7. Perez-Riverol A, Justo-Jacomini D, Zollner R, Brochetto-Braga M. Facing Hymenoptera Venom Allergy: From Natural to Recombinant Allergens. *Toxins*. 2015;7(7):2551–70. doi:10.3390/toxins7072551
8. Bilò M, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Mauro M, Novembre E, et al. Hymenoptera Venom Allergy: Management of Children and Adults in Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(3):180–205. doi:10.18176/jiaci.0310
9. Bilò BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(4):330–7. doi:10.1097/ACI.0b013e32830638c5
10. Antonicelli L, Bilò MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy: *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2(4):341–6. doi:10.1097/00130832-200208000-00008
11. Moffitt JE, Golden DBK, Reisman RE, Lee R, Nicklas R, Freeman T, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):869–86. doi:10.1016/j.jaci.2004.07.046
12. Bilò MB, Danieli MG, Moroncini G, Martini M. Hymenoptera Venom Allergy and Anaphylaxis. *Curr Pharm Des*. 2023;29(3):165–77. doi:10.2174/1381612828666220817091039
13. Feás X, Vidal C, Remesar S. What We Know about Sting-Related Deaths? Human Fatalities Caused by Hornet, Wasp and Bee Stings in Europe (1994–2016). *Biology*. 2022;11(2):282. doi:10.3390/biology11020282
14. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, Sturm EM, Bokanovic D, Vollmann J, et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1635–1643.e1. doi:10.1016/j.jaci.2013.10.046 PubMed PMID: 24365141.
15. Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwiterovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(6 Pt 1):760–6. doi:10.1016/s0091-6749(97)70270-7 PubMed PMID: 9438483.
16. Blank S, Haemmerle S, Jaeger T, Russkamp D, Ring J, Schmidt-Weber CB, et al. Prevalence of Hymenoptera venom allergy and sensitization in the population-representative German KORA cohort. *Allergo J Int*. 2019;28(6):183–91. doi:10.1007/s40629-018-0089-4

17. Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(10):1467–76. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03324.x
18. Bergmann-Hug K, Fricker M, Hausmann O, Helbling A, Jörg L. Sensitization to Hymenoptera venom in pollen allergic patients: Frequency and involvement of cross-reacting carbohydrate determinants (CCD). Szecsi PB, editor. *PLOS ONE*. 2020;15(9):e0238740. doi:10.1371/journal.pone.0238740
19. Hemmer W, Altmann F, Holzweber F, Gruber C, Wantke F, Wöhrl S. ImmunoCAP cellulose displays cross-reactive carbohydrate determinant (CCD) epitopes and can cause false-positive test results in patients with high anti-CCD IgE antibody levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):372-381.e3. doi:10.1016/j.jaci.2017.04.028 PubMed PMID: 28506851.
20. Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, Wiednig M, Groselj-Strele A, Aberer W. Asymptomatic sensitization to hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;148(3):261–4. doi:10.1159/000161586 PubMed PMID: 18849617.
21. Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, Wiednig M, Groselj-Strele A, Aberer W. Asymptomatic Sensitization to Hymenoptera Venom Is Related to Total Immunoglobulin E Levels. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;148(3):261–4. doi:10.1159/000161586
22. Zink A, Schuster B, Winkler J, Eyerich K, Darsow U, Brockow K, et al. Allergy and sensitization to Hymenoptera venoms in unrefereed adults with a high risk of sting exposure. *World Allergy Organ J*. 2019;12(7):100039. doi:10.1016/j.waojou.2019.100039 PubMed PMID: 31312341; PubMed Central PMCID: PMC6610241.
23. Alvela-Suarez L, Campos J, Carballo I, Gomez-Rial J, Vidal C, Lombardero M, et al. False-Positive Results of Serological Tests for Allergy in Alcoholic Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(3):213–21. doi:10.18176/jiaci.0309 PubMed PMID: 30183656.
24. Blank S, Korošec P, Slusarenko BO, Ollert M, Hamilton RG. Venom Component Allergen IgE Measurement in the Diagnosis and Management of Insect Sting Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(1):1–14. doi:10.1016/j.jaip.2024.07.023
25. Severino M, Bonadonna P, Passalacqua G. Large local reactions from stinging insects: from epidemiology to management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(4):334–7. doi:10.1097/ACI.0b013e32832d0668
26. Mingomataj EÇ, Bakiri AH, Ibranjic A, Sturm GJ. Unusual Reactions to Hymenoptera Stings: What Should we Keep in Mind? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;47(1):91–9. doi:10.1007/s12016-014-8434-y
27. Ruëff F, Bauer A, Becker S, Brehler R, Brockow K, Chaker AM, et al. Diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy. *Allergol Sel*. 2023;7(1):154–90. doi:10.5414/ALX02430E

28. Solley GO, Gleich GJ, Jordon RE, Schroeter AL. The late phase of the immediate wheal and flare skin reaction. Its dependence upon IgE antibodies. *J Clin Invest.* 1976;58(2):408–20. doi:10.1172/JCI108485
29. Umemoto L, Poothullil J, Dolovich J, Hargreave FE. Factors which influence late cutaneous allergic responses. *J Allergy Clin Immunol.* 1976;58(1):60–8. doi:10.1016/0091-6749(76)90107-X
30. Bilò MB, Martini M, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Cortellini G, et al. Large local reactions to Hymenoptera stings: Outcome of re-stings in real life. *Allergy.* 2019;74(10):1969–76. doi:10.1111/all.13863
31. Cardona V. Overview of allergic disease: Anaphylaxis – WAO White Book on Allergy 2026 – 2.11. *World Allergy Organ J.* 2026;19(3):101338. doi:10.1016/j.waojou.2026.101338
32. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. doi:10.1016/j.waojou.2020.100472
33. Ring J, Messmer K. INCIDENCE AND SEVERITY OF ANAPHYLACTOID REACTIONS TO COLLOID VOLUME SUBSTITUTES. *The Lancet.* 1977;309(8009):466–9. doi:10.1016/S0140-6736(77)91953-5
34. Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy.* 2020;75(3):535–45. doi:10.1111/all.13945
35. Navalpakam A, Thanaputkaiporn N, Poowuttikul P. Management of Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2022;42(1):65–76. doi:10.1016/j.iac.2021.09.005
36. Boggs NA, Tanasi I, Hartmann K, Zanotti R, Gonzalez-de-Olano D. Mast Cell Disorders and Hymenoptera Venom-Triggered Anaphylaxis: Evaluation and Management. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025;13(1):40–8. doi:10.1016/j.jaip.2024.08.034
37. Mullins RJ, Wainstein BK, Barnes EH, Liew WK, Campbell DE. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(8):1099–110. doi:10.1111/cea.12748
38. Cisneros N. Insect Sting Hypersensitivity. *Can Allergy Immunol Today.* 2021. doi:10.58931/cait.2021.1218
39. Fellinger C, Hemmer W, Wöhrl S, Sesztak-Greinecker G, Jarisch R, Wantke F. Clinical characteristics and risk profile of patients with elevated baseline serum tryptase. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(6):544–52. doi:10.1016/j.aller.2014.05.002
40. Ruëff F. Natural history and long-term follow-up of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(5):445–51. doi:10.1097/ACI.0000000000000671
41. Fehr D, Micaletto S, Moehr T, Schmid-Grendelmeier P. Risk factors for severe systemic sting reactions in wasp (*Vespula* spp.) and honeybee (*Apis mellifera*) venom allergic patients. *Clin Transl Allergy.* 2019;9(1):54. doi:10.1186/s13601-019-0292-5

42. Chapsa M, Roensch H, Langner M, Beissert S, Bauer A. Predictors of severe anaphylaxis in Hymenoptera venom allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(1):72–7. doi:10.1016/j.anai.2020.03.007
43. Stoevesandt J, Trautmann A. Risk factors in bee and *Vespula* venom allergy: state of the art. *Allergo J Int.* 2022;31(1):1–10. doi:10.1007/s40629-021-00187-1
44. Sturm GJ, Herzog SA, Aberer W, Alfaya Arias T, Antolín-Amérigo D, Bonadonna P, et al. β -blockers and ACE inhibitors are not a risk factor for severe systemic sting reactions and adverse events during venom immunotherapy. *Allergy.* 2021;76(7):2166–76. doi:10.1111/all.14785
45. Tejedor-Alonso MA, Farias-Aquino E, Pérez-Fernández E, Grifol-Clar E, Moro-Moro M, Rosado-Ingelmo A. Relationship Between Anaphylaxis and Use of Beta-Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):879–897.e5. doi:10.1016/j.jaip.2018.10.042
46. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1169–78. doi:10.1016/j.jaip.2017.06.031
47. Siebenhaar F, Brehler R, Christen D, Hartmann K, Altrichter S, Joest M, et al. Mastocytosis in the age of precision medicine: Position paper of the German Society of Allergy (AeDA) on the management of indolent systemic mastocytosis. *Allergo J Int.* 2025;34(3):57–68. doi:10.1007/s40629-025-00327-x
48. Abid A, Malone MA, Curci K. Mastocytosis. *Prim Care Clin Off Pract.* 2016;43(3):505–18. doi:10.1016/j.pop.2016.04.007
49. Mesa RA, Sullivan EM, Dubinski D, Carroll B, Slee VM, Jennings SV, et al. Patient-reported outcomes among patients with systemic mastocytosis in routine clinical practice: Results of the TouchStone SM Patient Survey. *Cancer.* 2022;128(20):3691–9. doi:10.1002/cnrc.34420 PubMed PMID: 35996873; PubMed Central PMCID: PMC9804682.
50. Kaakati RN, Khokhar D, Akin C. Demographics, Types of Patient-Reported Allergic Diseases, and Anaphylaxis in Mastocytosis: A Single-Center US Experience. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025;13(2):398–406. doi:10.1016/j.jaip.2024.10.039
51. Korošec P, Sturm GJ, Lyons JJ, Marolt TP, Svetina M, Košnik M, et al. High burden of clonal mast cell disorders and hereditary α -tryptasemia in patients who need *Hymenoptera* venom immunotherapy. *Allergy.* 2024;79(9):2458–69. doi:10.1111/all.16084
52. Golden DBK, Carter MC. Insect Sting Anaphylaxis—Or Mastocytosis—Or Something Else? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(4):1117–23. doi:10.1016/j.jaip.2019.01.014
53. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):680–6. doi:10.1016/j.jaci.2008.11.018

54. Álvarez-Twose I, Zanotti R, González-de-Olano D, Bonadonna P, Vega A, Matito A, et al. Nonaggressive systemic mastocytosis (SM) without skin lesions associated with insect-induced anaphylaxis shows unique features versus other indolent SM. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):520-528.e5. doi:10.1016/j.jaci.2013.06.020
55. Bonadonna P, Lombardo C, Zanotti R. Mastocytosis and allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(5):288–97; quiz 3 p preceding 297. PubMed PMID: 25345299.
56. Giannetti MP, Nicoloso-SantaBarbara J, Godwin G, Middlesworth J, Espeland A, Castells MC. Drug and Venom Allergy in Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43(4):699–710. doi:10.1016/j.iac.2023.04.002
57. Strohmeier B, Aberer W, Bokanovic D, Komericki P, Sturm GJ. Simultaneous intradermal testing with hymenoptera venoms is safe and more efficient than sequential testing. *Allergy*. 2013;68(4):542–4. doi:10.1111/all.12123
58. Möbs C, Wiedemann D, Pfützner W. Evaluation of a modified skin prick test for diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergo J Int*. 2019;28(2):43–9. doi:10.1007/s40629-018-0073-z
59. Eberlein B, Brockow K, Darsow U, Biedermann T, Blank S. Basophil activation test in Hymenoptera venom allergy. *Allergol Sel*. 2024;8(01):293–8. doi:10.5414/ALX02522E
60. Malinauskienė L, Černiauskas K, Chomičienė A. Mastocitozė – kas tai? *Pulmonol Allergol*. 2022;6(2):129–37. doi:10.37499/PIA.1014
61. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Arock M, Metcalfe DD, et al. New Insights into the Pathogenesis of Mastocytosis: Emerging Concepts in Diagnosis and Therapy. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2023;18(1):361–86. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042618
62. Li Z. New Insights into the Pathogenesis of Systemic Mastocytosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4900. doi:10.3390/ijms22094900
63. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2023;98(7):1097–116. doi:10.1002/ajh.26962
64. Hoermann G, Sotlar K, Jawhar M, Kristensen T, Bachelot G, Nedoszytko B, et al. Standards of Genetic Testing in the Diagnosis and Prognostication of Systemic Mastocytosis in 2022: Recommendations of the EU-US Cooperative Group. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(8):1953–63. doi:10.1016/j.jaip.2022.03.001
65. Niedozytko M, Gorska A, Brockow K, Bonadonna P, Lange M, Kluin-Nelemans H, et al. Prevalence of hypersensitivity reactions in various forms of mastocytosis: A pilot study of 2485 adult patients with mastocytosis collected in the ECNM registry. *Allergy*. 2024;79(9):2470–81. doi:10.1111/all.16132
66. Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):181–96. doi:10.1016/j.iac.2013.09.001 PubMed PMID: 24262698; PubMed Central PMCID: PMC3863935.

67. Schuch A, Brockow K. Mastocytosis and Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(1):153–64. doi:10.1016/j.iac.2016.08.017 PubMed PMID: 27886904.
68. Akdis CA, Jutel M, Akdis M. Regulatory Effects of Histamine and Histamine Receptor Expression in Human Allergic Immune Responses. In: Blaser K, editor. *Chemical Immunology and Allergy* [Internet]. Basel: KARGER; 2008 [cited 2026]. p. 67–82. Available from: <https://karger.com/chapter/doi/10.1159/000154858> doi:10.1159/000154858
69. Jennings SV, Finnerty CC, Hobart JS, Martín-Martínez M, Sinclair KA, Slee VM, et al. Mast Cell Diseases in Practice and Research: Issues and Perspectives Raised by Patients and Their Recommendations to the Scientific Community and Beyond. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(8):2039–51. doi:10.1016/j.jaip.2022.06.018
70. Ballul T, Sabato V, Valent P, Hermine O, Lortholary O, Rossignol J, et al. Characterization of patients with clonal mast cells in the bone marrow with clinical significance not otherwise specified. *eClinicalMedicine.* 2025;80:103043. doi:10.1016/j.eclinm.2024.103043
71. Akin C. Mast Cell Activation Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):252–257.e1. doi:10.1016/j.jaip.2014.03.007
72. Ruëff F, Mastnik S, Oppel EM. Mast cell diseases in patients with insect venom allergy: implications for diagnosis and therapy. *Allergo J Int.* 2017;26(4):137–45. doi:10.1007/s40629-017-0023-1
73. Niedoszytko M, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Golden DBK. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Hymenoptera venom allergy in mastocytosis patients. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(2):365–81. doi:10.1016/j.iac.2014.02.004 PubMed PMID: 24745680.
74. Leguit RJ, Wang SA, George TI, Tzankov A, Orazi A. The international consensus classification of mastocytosis and related entities. *Virchows Arch.* 2023;482(1):99–112. doi:10.1007/s00428-022-03423-3
75. Di Raimondo C, Del Duca E, Silvaggio D, Di Prete M, Lombardo P, Mazzeo M, et al. Cutaneous mastocytosis: A dermatological perspective. *Australas J Dermatol.* 2021;62(1). doi:10.1111/ajd.13443
76. Brockow K, Plata-Nazar K, Lange M, Nedoszytko B, Nedoszytko M, Valent P. Mediator-Related Symptoms and Anaphylaxis in Children with Mastocytosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2684. doi:10.3390/ijms22052684
77. Heinze A, Kuemmet TJ, Chiu YE, Galbraith SS. Longitudinal Study of Pediatric Urticaria Pigmentosa. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(2):144–9. doi:10.1111/pde.13066
78. Veitch S, Radia DH. Mastocytosis demystified. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2023;2023(1):396–406. doi:10.1182/hematology.2023000505 PubMed PMID: 38066855; PubMed Central PMCID: PMC10727054.
79. Sangalli A, Pravettoni V, Sciumè M, Consonni D, Sartorio S, Montano N, et al. Pre-diagnostic and non-advanced systemic mastocytosis without cutaneous involvement

- have an increased risk of anaphylaxis. *Front Allergy*. 2025;6:1681051. doi:10.3389/falgy.2025.1681051
80. Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *J Intern Med*. 2016;279(3):211–28. doi:10.1111/joim.12410
 81. Akin C, Arock M, Carter MC, George TI, Valent P. Mastocytosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2025;11(1):30. doi:10.1038/s41572-025-00611-8
 82. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med*. 2015;373(2):163–72. doi:10.1056/NEJMr1409760
 83. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):35–45. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.034
 84. Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. Validation of the REMA Score for Predicting Mast Cell Clonality and Systemic Mastocytosis in Patients with Systemic Mast Cell Activation Symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(3):275–80. doi:10.1159/000329856
 85. Carter MC, Desai A, Komarow HD, Bai Y, Clayton ST, Clark AS, et al. A distinct biomolecular profile identifies monoclonal mast cell disorders in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):180-188.e3. doi:10.1016/j.jaci.2017.05.036
 86. Beyens M, Elst J, Van Der Poorten ML, Van Gasse A, Toscano A, Verlinden A, et al. Mastocytosis and related entities: a practical roadmap. *Acta Clin Belg*. 2023;78(4):325–35. doi:10.1080/17843286.2022.2137631
 87. Farmer I, Radia DH. Systemic Mastocytosis: State of the Art. *Curr Hematol Malig Rep*. 2024;19(5):197–207. doi:10.1007/s11899-024-00737-8
 88. Von Bubnoff D, Koch D, Stocker H, Ludwig RJ, Wortmann F, Von Bubnoff N. The clinical features of hereditary alpha-tryptasemia. *Dtsch Ärztebl Int*. 2024. doi:10.3238/arztebl.m2023.0287
 89. Giannetti MP, Nicoloso-SantaBarbara J, Godwin G, Middlesworth J, Espeland A, Douvas JL, et al. Challenges in Drug and Hymenoptera Venom Hypersensitivity Diagnosis and Management in Mastocytosis. *Diagnostics*. 2024;14(2):123. doi:10.3390/diagnostics14020123
 90. Bonadonna P, Nalin F, Olivieri F. Hereditary alpha-tryptasemia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022;22(5):277–82. doi:10.1097/ACI.0000000000000849
 91. Moran CA, Petty AJ, Sizemore JA, Hansen S, Rein LAM, Jamison MO, et al. Mastocytosis: Part II: Diagnosis and Management of Mastocytosis through a

- Multidisciplinary Lens. *J Am Acad Dermatol*. 2025;S0190962225023655. doi:10.1016/j.jaad.2025.06.038
92. Fradet M, Negretto M, Tournier E, Laurent C, Apoil PA, Evrard S, et al. Frequency of isolated cutaneous involvement in adult mastocytosis: a cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1713–8. doi:10.1111/jdv.15638
 93. Berezowska S, Flaig MJ, Ruëff F, Walz C, Haferlach T, Krokowski M, et al. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol*. 2014;27(1):19–29. doi:10.1038/modpathol.2013.117
 94. Gülen T. A Puzzling Mast Cell Trilogy: Anaphylaxis, MCAS, and Mastocytosis. *Diagnostics*. 2023;13(21):3307. doi:10.3390/diagnostics13213307
 95. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, Van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Gorska A, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2019;6(12):e638–49. doi:10.1016/S2352-3026(19)30166-8
 96. Li LDX, Abrams EM, Lavine E, Hildebrand K, Mack DP. CSACI position statement: transition recommendations on existing epinephrine autoinjectors. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):130. doi:10.1186/s13223-021-00634-2
 97. González-de-Olano D, Álvarez-Twose I, Vega A, Orfao A, Escribano L. Venom Immunotherapy in Patients with Mastocytosis and Hymenoptera Venom Anaphylaxis. *Immunotherapy*. 2011;3(5):637–51. doi:10.2217/imt.11.44
 98. Sturm GJ, Varga E -M., Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018;73(4):744–64. doi:10.1111/all.13262
 99. Sturm GJ, Schadelbauer E, Marta G, Bonadonna P, Kosnik M. Risk Factors for Severe Sting Reactions and Side Effects During Venom Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(1):17–23. doi:10.1016/j.jaip.2024.08.025
 100. Selcuk A, Baysan A. Venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis with high serum tryptase level. *Hum Vaccines Immunother*. 2021;17(6):1599–603. doi:10.1080/21645515.2020.1846398
 101. Gruzelle V, Ramassamy M, Bulai Lidiveanu C, Didier A, Mailhol C, Guilleminault L. Safety of ultra-rush protocols for hymenoptera venom immunotherapy in systemic mastocytosis. *Allergy*. 2018;73(11):2260–3. doi:10.1111/all.13557
 102. Oude Elberink JNG, De Monchy JGR, Kors JW, Van Doormaal JJ, Dubois AEJ. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(1):153–4. doi:10.1016/S0091-6749(97)70314-2
 103. Wagner N, Fritze D, Przybilla B, Hagedorn M, Ruëff F. Fatal Anaphylactic Sting Reaction in a Patient with Mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;146(2):162–3. doi:10.1159/000113520

104. Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, Bonifacio M, Scaffidi L, Olivieri E, et al. Anaphylactic Reactions After Discontinuation of Hymenoptera Venom Immunotherapy: A Clonal Mast Cell Disorder Should Be Suspected. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1368–72. doi:10.1016/j.jaip.2017.11.025
105. Sahiner UM, Durham SR. Hymenoptera Venom Allergy: How Does Venom Immunotherapy Prevent Anaphylaxis From Bee and Wasp Stings? *Front Immunol*. 2019;10:1959. doi:10.3389/fimmu.2019.01959
106. Gülsen A, Rüeff F, Jappe U. Omalizumab ensures compatibility to bee venom immunotherapy (VIT) after VIT-induced anaphylaxis in a patient with systemic mastocytosis. *Allergol Sel*. 2021;5:128–32. doi:10.5414/ALX02196E PubMed PMID: 33733040; PubMed Central PMCID: PMC7962470.
107. González-de-Olano D, Padial-Vilchez M, Núñez-Acevedo B, de-Calzada-Bustingorri M, de-Andrés-Martín A, Caldas C, et al. Usefulness of Omalizumab and Sting Challenge Test in Hymenoptera Venom Allergy and Mastocytosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(4):318–20. doi:10.18176/jiaci.0395
108. Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, Riccio A, De Ferrari L, Lombardo C, et al. Venom Immunotherapy in Patients with Clonal Mast Cell Disorders: Efficacy, Safety, and Practical Considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):474–8. doi:10.1016/j.jaip.2013.06.014
109. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med*. 2021;27(12):2183–91. doi:10.1038/s41591-021-01538-9
110. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med*. 2021;27(12):2192–9. doi:10.1038/s41591-021-01539-8
111. Gotlib J, Castells M, Elberink HO, Siebenhaar F, Hartmann K, Broesby-Olsen S, et al. Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis. *NEJM Evid*. 2023;2(6). doi:10.1056/EVIDoa2200339
112. Reiter A, Schwaab J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Deininger MW, Pettit KM, et al. Efficacy and safety of avapritinib in previously treated patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood Adv*. 2022;6(21):5750–62. doi:10.1182/bloodadvances.2022007539
113. Depina L, Karmarkar SN, Moeller S, Lazarovich M, De Magalhães AR, Castells M, et al. Successful venom immunotherapy with avapritinib in a patient with systemic mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2025;135(3):343–4. doi:10.1016/j.anai.2025.06.015
114. Spolak-Bobryk N, Niekoszko M, Jassem E, Chełmińska M, Lange M, Majkiewicz M, et al. The role of the clinical and psychological symptoms of mastocytosis in the patient's quality of life. *Adv Dermatol Allergol*. 2022;39(4):688–96. doi:10.5114/ada.2021.108433

PRIEDAI

INFORMATIKOS KATEDRA



Vilniaus universiteto ligoninė
SANTAROS KLINIKOS



Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2026-02-06 Nr. SR- *MO*
| 2026-02-04 Nr. 26GR-1171

Kopija
Gabijai Gečaitė
El. paštu: gabija.gecaite@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto V kurso studentė **Gabija Gečaitė** rengdama mokslinį darbą „Alergija vabzdžių nuodams ir putliųjų ląstelių ligos. Klinikinio atvejo pristatymas ir literatūros analizė“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateiktų pacientų duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovas Kęstutis Černiauskas.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė valdymui

Jolita Jakutienė

A. Čiužauskaitė airida.ciuzauskaite@santa.lt



Viešoji įstaiga
Santariškių g. 2,
LT-08406 Vilnius
Tel. +370 5 236 5000

El.p. info@santa.lt
www.santa.lt
E. pristatymo dėžutės
adresas 124364561

Duomenys kaupiami
ir saugomi Juridinių
asmenų registre
Kodas 124364561



1 priedas. VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų sutikimas klinikinio atvejo duomenų naudojimui