

PROBLEMÁTICA MÉDICO LEGAL DEL SHOCK ANAFILÁCTICO. MEDICO LEGAL PROBLEMS OF ANAPHYLACTIC SHOCK.

COSTAS COSTAS EJ¹, FERNÁNDEZ LISTEA¹.

RESUMEN.

Se presenta el caso de un varón de edad avanzada, con antecedentes de cardiopatía, fallecido por reacción anafiláctica secundaria a picaduras de abejas. En el caso actual los datos de levantamiento (testigos) orientaban a la causa de la muerte. Sin embargo estos fallecimientos se pueden producir sin testigos y sin datos significativos, tanto en el examen externo como en el examen interno, lo que puede llevar, de no realizar los exámenes complementarios necesarios, como la determinación de la triptasa sérica o los estudios histopatológicos, a un incorrecto diagnóstico de la causa de la muerte y de su etiología médico-legal.

PALABRAS CLAVES: Reacción anafiláctica, anafilaxia, triptasa.

ABSTRACT.

We present the case of an elderly male with a history of heart disease, which died of anaphylactic reaction secondary to bee stings. In this case, witnesses helped determine the cause of death. However, death due to this cause can occur without the presence of witnesses and without significant data, both in external and internal examination. This can lead to the non-realization of complementary exams such as the use of tryptase or histopathological study which may therefore, end in an incorrect diagnosis of the cause as well as the manner of death.

KEYWORDS: Anaphylactic reaction, anaphylaxia, tryptase.

CONTACTO: Eduardo José Costas Costas, Instituto de Medicina Legal de Galicia, r/ Viena, s/n, 15707, Santiago de Compostela eduardoj.costas@justicia.es

INTRODUCCIÓN.

Podemos definir la anafilaxia como una reacción alérgica, severa e inesperada, de comienzo rápido, que puede causar la muerte de una persona tras el contacto con un alérgeno. El diagnóstico de anafilaxia es esencialmente clínico, destacando el compromiso de varios sistemas: cardiovascular, cutáneo, respiratorio y gastrointestinal [1].

La reacción anafiláctica puede provocar el fallecimiento del paciente, muerte que debe ser clasificada como violenta, de etiología médico-legal más habitual accidental. Esta causa de muerte es origen frecuente de frustración del patólogo forense, dados los hallazgos inespecíficos del estudio postmortem, especialmente en los casos sin asistencia médica, sin antecedentes de alergia, sin testigos, o con lisis/putrefacción acentuada [2]. La existencia de parámetros analíticos que

ayudan a confirmar dicha posibilidad, o evitar un infradiagnóstico, son de gran utilidad en el correcto trabajo del médico forense.

2. RESUMEN DEL CASO:

En el caso actual nos encontramos ante un paciente de 80 años de edad, con antecedentes de importantes patologías previas: infarto agudo de miocardio, accidente cerebro-vascular, hepatopatía e infección articular a tratamiento hacía unos meses. No constaban antecedentes de reacción alérgica a picaduras de abeja, verbalizando la familia un episodio anterior, con significativa reacción inflamatoria local, sin haber llegado a requerir asistencia facultativa. Según la información facilitada, el paciente abandonó el domicilio en un tractor, dirigiéndose a un campo cercano. A los pocos minutos unos vecinos lo oyeron gritar, acercándose y hallándolo rodeado de abejas. Las ahuyentaron con el humo de unos periódicos. En ese

1 Médico Forense. Dirección de Santiago de Compostela. Instituto de Medicina Legal de Galicia.

momento el fallecido llegó a hablar con los vecinos, solicitando una silla, con progresivo deterioro de la conciencia y dificultad respiratoria. A los 23 minutos fue asistido por efectivos del 061, diagnosticándose el éxitus tras el fracaso de las maniobras de RCP.

El levantamiento se inició unos 135 minutos tras los hechos. A la exploración el fallecido

presentaba lesiones por picadura, con el aguijón in situ, en número de seis en la región facial (fotografía 1), y otra en el antebrazo derecho. Se hallaron además otras lesiones compatibles con picadura, sin aguijón, en número de 2 en la región supraescapular izquierda y otras 2 en el brazo derecho.

Fotografía 1: Lesión por picadura en región submandibular izquierda, con aguijón in situ.



Lesión abrasiva en la región preesternal (en paciente sometido a maniobras de RCP), y pequeñas equimosis y excoriaciones en antebrazo-mano izquierdas. No se evidenciaron otras lesiones externas significativas de violencia. Entre la ropa se halló una abeja muerta. A los 148 minutos del fallecimiento se procedió a la obtención de sangre de subclavia izquierda (tubo con EDTA).

La autopsia se realizó a la mañana siguiente (transcurridas unas 17:30 horas tras los hechos). En el examen interno destacó

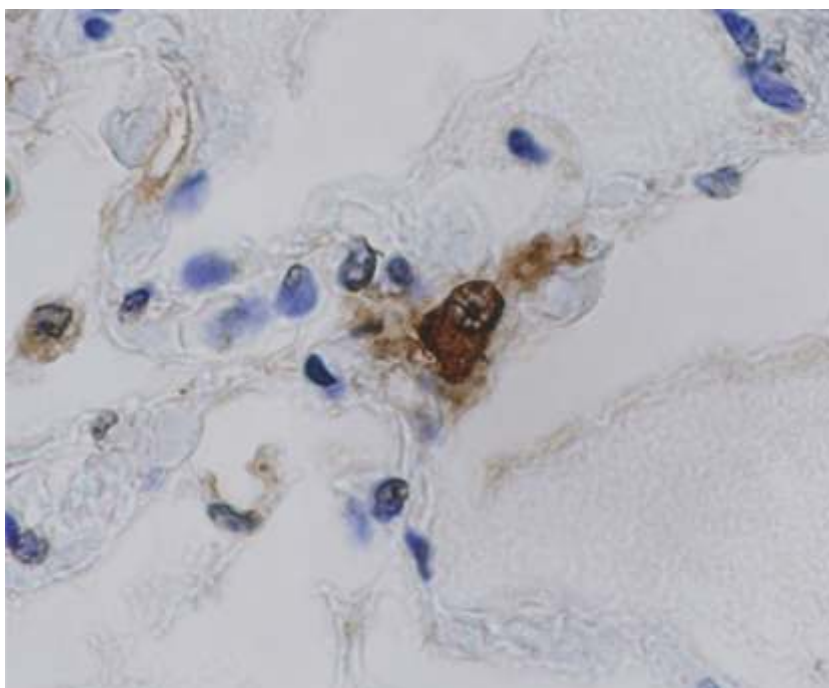
congestión visceral generalizada. Datos de ligera atrofia cortical encefálica, así como foco de coloración amarillenta en el tercio posterior del lóbulo parietal izquierdo (compatible con infarto antiguo). Importantes adherencias pleurales bilaterales, así como paquipleuritis calcificada bilateral. Fractura no desplazada de tercio medio de cuerpo esternal y en el tercio anterior de varios arcos costales izquierdos, que se asumieron como secundarios a RCP. Pulmones ligeramente edematosos, sin significativo aumento de peso. Cardiomegalia (730gr) con importante coronariopatía

(obstrucción de un 75% en los tres vasos principales en porciones distales). Importantes placas de ateroma, calcificadas y ulceradas, en aorta y ramas. No datos macroscópicos de edema en cuerdas vocales. Se obtuvo sangre de femoral derecha (tubo con separador de gel) para la realización de estudios toxicológicos y biológicos. Igualmente se obtuvieron muestras para su estudio histopatológico.

Los estudios bioquímicos realizados evidenciaron en ambas muestras (tubo de sangre con EDTA obtenido de subclavia izquierda en el levantamiento y tubo de sangre con separador de gel, obtenido de femoral derecha en el momento de la autopsia), niveles de IgE superiores a los 100kUI/L (104 y 107 kUI/L respectivamente). Los niveles de triptasa superaron los 200ng/ml (máximo cuantificado por laboratorio), con niveles de referencia inferiores a 13,5ng/ml.

Los estudios histopatológicos evidenciaron datos de un infarto antiguo en lóbulo parietal izquierdo, cambios asociados a la edad en corazón, cuadro compatible con reacción alérgica a nivel pulmonar (ocasionales eosinófilos en la pared de los bronquios y en la luz de los vasos; infiltrado linfocítico peribronquial leve, sin remodelación bronquial), pleuritis fibrinosa, cambios hepáticos inflamatorios mínimos, y nefritis túbulo-intersticial crónica. El estudio histopatológico de una de las picaduras tan sólo mostró un leve infiltrado linfocítico. Usando el marcador de la triptasa de mastocitos (MCT) se evidencia un marcaje importante a nivel central y periférico pulmonar y en picadura, observándose incluso la degranulación (fotografía 2)

Fotografía 2: Mastocito marcado con MCT en parénquima pulmonar periférico en el que se observa degranulación.



3. REACCIÓN ANAFILÁCTICA.

La prevalencia de la anafilaxia se estima en un 0,05-2%, incluyendo todas las etiologías [1]. Debido a su rareza y naturaleza no predecible, la verdadera incidencia de la muerte por anafilaxia no se conoce con exactitud. Algunos autores estiman que es causa de muerte en el 0.65-2% de reacciones anafilácticas, produciendo entre 0.5-3 millones de muertes al año [3].

La mayoría de las reacciones anafilácticas son mediadas por IgE. En este proceso intervienen fundamentalmente tres elementos: alérgeno, IgE específica y células diana (mastocitos y basófilos) [4]. Aunque también hay otros mecanismos de producción: IgG, activación del complemento, activación de la cascada de coagulación, citotoxicidad o la activación directa de mastocitos y basófilos [5].

El alérgeno es procesado por las células presentadoras de antígeno. Éstas los muestran a subgrupos de linfocitos T cooperadores específicos, que activan células B, las cuales sintetizan y liberan al suero IgE específica. La interacción entre el alérgeno y esta IgE induce la degranulación de mastocitos y la liberación de mediadores. También degranulan los basófilos, aunque éstos contienen tan sólo 1/500 de la cantidad de triptasa total [6].

Degranulación de mastocitos y basófilos destacan:

- **Histamina:** los niveles plasmáticos de histamina se han correlacionado con la gravedad del cuadro [7-9]. Sin embargo, su uso se encuentra limitado por una vida media muy corta. En la reacción anafiláctica se han observado picos de histamina tras los primeros 5 minutos, los cuales se mantienen altos durante 15-30 minutos [9,10]. Por ello algunos autores han limitado su utilidad a aquellos casos de poco tiempo de evolución entre el contacto con el desencadenante del shock y la muerte, y con un intervalo postmortem de toma de muestra muy corto [11]. Sin embargo, la metilhistamina en orina, metabolito de la histamina, puede ser detectada por encima de las 24 horas tras la

reacción anafiláctica, habiendo sido propuesta su utilidad en el estudio de una posible reacción anafiláctica [12].

- **Triptasa:** la triptasa es una endoproteasa presente de forma casi exclusiva en los mastocitos, pudiendo ser utilizada para detectar la actividad de estas células. Además tiene una prolongada vida media en sangre, con una concentración máxima a los 45-90 minutos de haberse iniciado la reacción, y permanece elevada más allá de las 4-6 horas. Por ello, no se recomienda la toma de la muestra antes de transcurrida una hora desde el inicio de los síntomas [1,4,13]. Así mismo, los niveles plasmáticos de triptasa se correlacionan con la gravedad clínica de la anafilaxia [7-9].
- **Otros:** Hay otros factores en estudio que prometen buenos resultados, aunque aún no están totalmente testados, como la carboxipeptidasa A3, la quimasa o el factor activador de plaquetas [11,14].

Son múltiples los agentes que se han descrito como desencadenantes de reacciones anafilácticas, pudiendo destacar por su importancia los alimentos (1ª causa en niños y 2ª en adultos), fármacos, picaduras de insectos o látex, entre otros. Debe prestarse especial atención a las posibles reacciones cruzadas. Igualmente, estímulos físicos, como el ejercicio o el aire frío pueden producir una activación directa de los mastocitos, y desencadenar una reacción anafiláctica.

Desde el punto de vista médico forense adquiere una especial importancia la anafilaxia perioperatoria. Se ha estimado su prevalencia en 1 de cada 5000-10000 anestésias [1], produciendo una mortalidad de entre el 3 y el 6% [15]. En estos casos las características de la reacción anafiláctica pueden ser confundidas con efectos dosis dependientes de los fármacos administrados.,

Los síntomas suelen iniciarse dentro de los 5-30 minutos tras la exposición [16] pero pueden durar más de una hora. Sin embargo, la velocidad de aparición y las características

clínicas varían en función de la sensibilización del sujeto, y de la concentración y vía de entrada del alérgeno. De forma genérica, a menor período de latencia entre el contacto con el alérgeno y el desencadenamiento de la reacción, suelen presentar una mayor gravedad [4].

Sin embargo, se han descrito cuadros de anafilaxia que pueden producirse con un inicio retardado (después de 30-60 minutos) y cuadros bifásicos, en los que existe una recurrencia de los síntomas entre 1 y 72 horas tras la resolución de un primer cuadro anafiláctico (generalmente unas 8-12 horas después), a pesar de no estar nuevamente expuesto al agente desencadenante [1,13].

El diagnóstico de la anafilaxia es fundamentalmente clínico. Se debe recoger información detallada acerca de los acontecimientos inmediatamente anteriores al inicio del cuadro [4]. Dados los múltiples posibles desencadenantes de la reacción anafiláctica, es importante la recogida variada de muestras, tanto de contenido gástrico e intestinal, como de sangre, bilis y orina, con el fin de identificar la posible etiología [17].

Las primeras manifestaciones de la anafilaxia se producen en las zonas con mayor concentración de mastocitos, como es el caso de la piel y mucosas, los pulmones, corazón y el tracto gastrointestinal. En las formas menos graves predomina la taquicardia con hipotensión más o menos intensa y los signos cutáneos, principalmente en tronco que pueden generalizarse rápidamente. En las formas más graves la reacción conduce al shock anafiláctico y paro cardíaco, o a la asfixia secundaria a la obstrucción de las vías respiratorias [15].

Las causas inmediatas de muerte son variadas, estableciéndose de forma más frecuente la asfixia en los casos secundarios a contacto con comida y shock en los casos relacionados con animales y reacciones iatrogénicas [17].

En los casos fatales, con obstrucción bronquial clínica, los pulmones muestran una

importante hiperinsuflación en el examen macroscópico y microscópico. El enfisema agudo se atribuye a un broncoespasmo incoercible, que desaparece tras la muerte. El edema laríngeo se halla en la mitad de los casos y la eosinofilia en el tracto respiratorio en el 64.3% de los casos [18]. Este edema puede afectar a epiglotis e hipofaríngeo, así como, en cierto grado, a la tráquea. En el examen microscópico se muestra una amplia separación entre las fibras de colágena y los elementos glandulares, así como congestión vascular e infiltración de eosinófilos, muy significativos en estas áreas.

Los hallazgos pulmonares macroscópicos e histológicos deben diferenciar tres situaciones:

- 1) En los casos de anafilaxia con oclusión laríngeo se observará edema de la mucosa de la vía respiratoria superior, edema laríngeo con total o casi total obstrucción de la vía aérea, congestión de la mucosa laríngeo con eosinofilia, sin cambios epiteliales ni tapones mucosos en bronquios
- 2) En los casos asma alérgico fatal con niveles de IgE elevados en sangre no encontraremos edema de la mucosa de la vía respiratoria superior, ni edema laríngeo con obstrucción total o casi total de la vía aérea, pero sí congestión de la mucosa bronquial con eosinofilia, cambios epiteliales y tapones mucosos en bronquios.
- 3) En los casos de asma idiopático fatal sin niveles de IgE elevados en sangre se observarán signos específicos de remodelación bronquial, ectasia de las ductos glandulares bronquiales, espirales de Curshmann y cristales de Charcot-Leyden [19].

Esto nos permite distinguir cuándo una muerte debe ser clasificada como anafiláctica y cuándo como asmática. Además, debemos recordar que las reacciones anafilácticas son agudas, severas y generalizadas. Las reacciones asmáticas resultado de un alérgeno inhalado son el resultado de una reacción local, pero no presentarán reacciones sistémicas

secundarias a dicho alérgeno [17].

En cuanto al uso de la inmunohistoquímica, ya que las tinciones convencionales no son específicas, el marcador de elección será el de triptasa de mastocitos (MCT), pudiendo emplearse también el CD117. Teóricamente, el hallazgo fundamental consistirá en observar a mastocitos con marcaje pericelular, que nos indicará la presumible degranulación. Es útil encontrar mastocitos en el parénquima pulmonar alejado de los bronquios [16,18] para diferenciarlo de posibles casos de asma. Aunque Fineschi afirma que es útil el conteo de células positivas al marcador [20], no propone una cifra que se deba alcanzar para confirmar el diagnóstico. Un importante marcaje con MCT es un hallazgo muy sugestivo de anafilaxia pero, por sí mismo, no es diagnóstico.

En cuanto a la autopsia cardíaca, recordar que el corazón sano presenta mastocitos en el miocardio y la íntima de las arterias coronarias. Así mismo, se ha evidenciado la presencia de mastocitos en las lesiones ateroscleróticas, contribuyendo a la aterogénesis. Algunos autores han propuesto que los mediadores liberados en la degranulación de mastocitos y basófilos podrían producir un espasmo coronario que provocaría un infarto de miocardio y/o arritmia [13].

El estudio histológico se complementará con los estudios bioquímicos. La determinación de triptasa en plasma, y de metilhistamina en orina se han evidenciado de gran importancia [12] hasta el punto de que algunos autores han recomendado la determinación del nivel sérico de triptasa para confirmar el diagnóstico de anafilaxia [21,22] El estudio de estos parámetros es clave en los casos peri-operatorios, ya que nos permite descartar los efectos adversos asociados a sobredosificación de fármacos [1].

La IgE tiene menor importancia en cuanto al diagnóstico, especialmente en los casos con escasa evolución, ya que es menos reactiva, aunque es estable durante varias semanas [23]. Sin embargo, en los casos en los que exista un alérgeno conocido o sospechado, nos permite

filiar el origen de la reacción, al detectar los niveles de la IgE específica de ese antígeno, mediante un test RAST (radioalergosorbent test) [24]. Un aumento de la IgE específica sí nos orientará hacia la existencia de una reacción anafiláctica. El resto de IgE, o el valor global de IgE, simplemente nos orientará hacia la existencia de una sensibilización a uno o varios alérgenos, sin implicar necesariamente su participación en el cuadro [13].

Ambos parámetros (IgE y triptasa) se estudian en suero o plasma, por lo que el recipiente de elección es un tubo separador de gel, si bien, de no disponer de éstos, la toma se podrá realizar en un tubo con EDTA o similar, con posterior centrifugado.

4. DISCUSIÓN.

Como hemos comentado, no hay hallazgos macro o microscópicos específicos de la muerte secundaria a una reacción anafiláctica, especialmente por la rapidez con la que sobreviene la muerte [17,25].

Se ha propuesto la determinación de la triptasa sérica como diagnóstico de muerte por anafilaxia [23]. Sin embargo, aunque es una ayuda muy importante, no puede ser el único hallazgo positivo en la autopsia, ya que puede encontrarse igualmente elevado en casos no alérgicos [26], como traumatismos [27], infarto de miocardio [28] y en formas de mastocitosis, leucemia mielocítica o síndromes mielodisplásicos [29]. No siempre se encuentra elevado en niños cuando el alérgeno es comida, o cuando la alteración es fundamentalmente respiratoria [30]. Sin embargo, si bien la elevación no es patognomónica, la ausencia sí descartará esta causa [28].

Distintos estudios han correlacionado la severidad de la reacción alérgica en humanos con la degranulación temprana de las células mastoideas y la correspondiente elevación de la triptasa [7-9]. Esta elevación es más acusada en casos por drogas, anestésicos y picaduras de insectos, y más moderada en reacciones a los alimentos [8,9,31].

La muestra para la determinación de la triptasa debe de ser obtenida de los vasos femorales, ya que la sangre cardíaca puede dar falsos positivos [26]. Una alternativa podría ser el líquido pericárdico, que ha demostrado dar resultados positivos, aunque los niveles son mucho menores que en sangre. La orina y el humor vítreo no son muestras aptas para esta determinación [32].

El punto de corte diagnóstico es controvertido. Se ha propuesto el de 10 ng/ml y el de 11.40 ng/ml, en base al valor de referencia normal (4.5 ± 2.1 ng/ml) [23,26,33]. Debemos recordar que estos valores de referencia son válidos a partir de los 6 meses de edad [34]. Antes de esa edad el valor de referencia normal será de 6.1 ng/ml [35]. En mayores de 80 años este valor de referencia será de 6.6 ng/ml [36]. Otros autores proponen un punto de corte más elevado, y por lo tanto más conservador, que entendemos como más acertado, situándolo en 44.3 ng/ml [20,37,38]. Aún así se han encontrado casos de muerte natural de origen cardíaco con triptasa por encima de este valor de corte [39]. El situar el límite en 110 ng/ml tal como propone McLean [3] parece excesivo ya que debe de tenerse en cuenta que, según el tiempo de evolución, si el mismo es corto, pueden considerarse valores pequeños como negativos cuando no lo son [34]. El uso de valores relativos de triptasa según la evolución temporal, tan usado en la clínica, no es una opción en nuestro campo [40].

Algunos autores han recomendado la determinación de la metilhistamina en orina como hallazgo con gran relevancia diagnóstica, si bien dicho parámetro no ha sido estudiado en nuestro caso [12].

La histología convencional es orientativa pero inespecífica, por lo que recomendamos el uso de MCT. Si el marcaje es abundante, será un indicio importante, pero por el momento no están definidos los límites diagnósticos, por lo que será únicamente un dato de apoyo al diagnóstico final.

El diagnóstico correcto de muerte por reacción anafiláctica deberá emitirse con una

comparación prudente de los datos extraídos del levantamiento de cadáver, información clínica, necrópsica y de pruebas de laboratorio, y excluir otras posibles causas de muerte distintas a la anafilaxia [17,41].

En el caso que presentamos, la información recogida en el levantamiento del cadáver fue clave en su orientación, a partir tanto de las manifestaciones de los testigos, como del examen externo, en el que se evidenciaron 7 picaduras de abeja, con el aguijón aún presente. Sin embargo, en el caso actual no existía constancia médica de antecedentes de alergia, presentando antecedentes de cardiopatía que podrían haber justificado una descompensación a raíz de episodio estresante. En otras ocasiones, los datos de levantamiento pueden ser inespecíficos o puede ser necesario descartar otras causas. Un estudio de la triptasa sérica, en la que se evidencie, un aumento de este parámetro; así como un estudio histopatológico que permita mostrar una importante degranulación de estas células, orientarán el diagnóstico. Así mismo, de obtener un correcto diagnóstico de muerte secundaria a reacción anafiláctica, se podrá proceder a intentar identificar el probable desencadenante a partir del estudio de IgE específicas (RAST), o a descartar posibles alérgenos de interés en el caso concreto.

5. CONCLUSIONES.

La muerte secundaria a reacción anafiláctica presenta una gran dificultad en su correcto diagnóstico. Por ello recomendamos que se tenga en consideración esta posible causa, no sólo en aquellos casos con testimonios que puedan orientar hacia ésta, si no en todos aquellos casos con una historia clínica y datos sugestivos, en los que no existan hallazgos específicos en la autopsia; y en aquellos de muerte súbita inesperada con autopsia no concluyente. Para ello el patólogo forense deberá recoger sangre, preferentemente en un tubo separador de gel, para permitir el estudio de la triptasa e IgE. Puede resultar igualmente de interés la determinación de metil-histamina en orina. Estos estudios deberán ir acompañados

de los correspondientes estudios histológicos, entre los que destacamos el marcador MCT.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1 Toche P. Anafilaxia. *Rev Med Clin Condes* 2011;22(3):265-269.
- 2 Da Broi U, Moreschi C. Post-mortem diagnosis of anaphylaxis: A difficult task in forensic medicine. *Forensic Sci Int* 2011 Jan 30;204(1-3):1-5.
- 3 McLean-Tooke A, Goulding M, Bundell C, White J, Hollingsworth P. Postmortem serum tryptase levels in anaphylactic and non-anaphylactic deaths. *J Clin Pathol* 2014 Feb;67(2):134-138.
- 4 Rubio C, Lasa E, Arroabarren E, Garrido S, Garcia BE, Tabar AI. Anaphylaxis. *An Sist Sanit Navar* 2003;26 Suppl 2:103-110.
- 5 Lockey R. Anaphylaxis: Synopsis. World Allergy Organization 2012.
- 6 Jogie-Brahim S, Min HK, Fukuoka Y, Xia HZ, Schwartz LB. Expression of alpha-tryptase and beta-tryptase by human basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Jun;113(6):1086-1092.
- 7 Stone SF, Cotterell C, Isbister GK, Holdgate A, Brown SG, Emergency Department Anaphylaxis Investigators. Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: Identification of potential mediators of acute allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Oct;124(4):786-92.e4.
- 8 Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Jan;131(1):144-149.
- 9 Van der Linden PW, Hack CE, Poortman J, Vivie-Kipp YC, Struyvenberg A, van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 138 patients: relation between clinical severity of anaphylaxis and mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 1992 Jul;90(1):110-118.
- 10 Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989 May;83(5):1551-1555.
- 11 Nishio H, Suzuki K. Serum tryptase levels in sudden infant death syndrome in forensic autopsy cases. *Forensic Sci Int* 2004 Jan 6;139(1):57-60.
- 12 Simons FE. 9. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Feb;121(2 Suppl):S402-7; quiz S420.
- 13 Brazilian Association of Allergy and Immunopathology (Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia), Brazilian Society of Anesthesiology (Sociedade Brasileira de Anestesiologia). Anaphylaxis: diagnosis. *Rev Assoc Med Bras* 2013 Jan-Feb;59(1):7-13.
- 14 Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008 Jan 3;358(1):28-35.
- 15 Llanos Palmira, Lisette Elena et al. Anafilaxia y anestesia en la paciente Obstétrica. A propósito de un caso. *Rev cuba anestesiol reanim* 2011;10(1):52-59.
- 16 Perskvist N, Edston E. Differential accumulation of pulmonary and cardiac mast cell-subsets and eosinophils between fatal anaphylaxis and asthma death: a postmortem comparative study. *Forensic Sci Int* 2007 Jun 14;169(1):43-49.
- 17 Pumphrey RS, Roberts IS. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol* 2000 Apr;53(4):273-276.
- 18 Shen Y, Li L, Grant J, Rubio A, Zhao Z, Zhang X, et al. Anaphylactic deaths in Maryland (United States) and Shanghai (China): a review of forensic autopsy cases from 2004 to 2006. *Forensic Sci Int* 2009 Apr 15;186(1-3):1-5.
- 19 M. Tsokos. Asthma deaths. Phenomenology, pathology and medicolegal aspects. In: M. Tsokos, editor. *Forensic Pathology Reviews vol 4* Totowa, NJ: Humana Press; 2005. p. 107-141.
- 20 Fineschi V, Cecchi R, Centini F, Reattelli LP, Turillazzi E. Immunohistochemical quantification of pulmonary mast-cells and post-mortem blood dosages of tryptase and eosinophil cationic protein in 48 heroin-related deaths. *Forensic Sci Int* 2001 9/1;120(3):189-194.
- 21 Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol* 2010 9;126(3):477-480.e42.
- 22 Cichocka-Jarosz E, Sanak M, Szczeklik A, Brzyski P, Gielicz A, Pietrzyk JJ. Serum tryptase level is a better predictor of systemic side effects than prostaglandin D2 metabolites during venom immunotherapy in children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21(4):260-269.
- 23 Yunginger JW, Nelson DR, Squillace DL, Jones RT, Holley KE, Hyma BA, et al. Laboratory investigation of deaths due to anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1991 May;36(3):857-865.
- 24 Horn KD, Halsey JF, Zumwalt RE. Utilization of serum tryptase and immunoglobulin e assay in the postmortem diagnosis of anaphylaxis. *Am J Forensic Med Pathol* 2004 Mar;25(1):37-43.
- 25 Bury D, Langlois N, Byard RW. Animal-related fatalities--part II: characteristic autopsy findings and variable causes of death associated with envenomation, poisoning, anaphylaxis, asphyxiation, and sepsis. *J*

- Forensic Sci 2012 Mar;57(2):375-380.
- 26 Edston E, van Hage-Hamsten M. beta-Tryptase measurements post-mortem in anaphylactic deaths and in controls. *Forensic Sci Int* 1998 May 11;93(2-3):135-142.
- 27 Edston E, van Hage-Hamsten M. Mast cell tryptase and hemolysis after trauma. *Forensic Sci Int* 2003 Jan 9;131(1):8-13.
- 28 Randall B, Butts J, Halsey JF. Elevated postmortem tryptase in the absence of anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1995 Mar;40(2):208-211.
- 29 Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006 Aug;26(3):451-463.
- 30 National Institute for Health and Clinical Excellence. Anaphylaxis: assessment to confirm an anaphylactic episode and the decision to refer after emergency treatment for a suspected anaphylactic episode. December 2011(NICE clinical guideline 134).
- 31 Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Estes O, Garriga T, et al. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160(2):192-199.
- 32 Comment L, Reggiani Bonetti L, Mangin P, Palmiere C. Measurement of beta-tryptase in postmortem serum, pericardial fluid, urine and vitreous humor in the forensic setting. *Forensic Sci Int* 2014 Jul;240:29-34.
- 33 Fellingner C, Hemmer W, Wohrl S, Sesztak-Greinecker G, Jarisch R, Wantke F. Clinical characteristics and risk profile of patients with elevated baseline serum tryptase. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014 Sep 12.
- 34 Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Mol Immunol* 2015 Jan;63(1):18-24.
- 35 Belhocine W, Ibrahim Z, Grandne V, Buffat C, Robert P, Gras D, et al. Total serum tryptase levels are higher in young infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2011 Sep;22(6):600-607.
- 36 Gonzalez-Quintela A, Vizcaino L, Gude F, Rey J, Meijide L, Fernandez-Merino C, et al. Factors influencing serum total tryptase concentrations in a general adult population. *Clin Chem Lab Med* 2010 May;48(5):701-706.
- 37 Edston E, Eriksson O, van Hage M. Mast cell tryptase in postmortem serum-reference values and confounders. *Int J Legal Med* 2007 Jul;121(4):275-280.
- 38 Mayer DE, Krauskopf A, Hemmer W, Moritz K, Jarisch R, Reiter C. Usefulness of post mortem determination of serum tryptase, histamine and diamine oxidase in the diagnosis of fatal anaphylaxis. *Forensic Sci Int* 2011 Oct 10;212(1-3):96-101.
- 39 Palmiere C, Comment L, Vilarino R, Mangin P, Reggiani Bonetti L. Measurement of beta-tryptase in postmortem serum in cardiac deaths. *J Forensic Leg Med* 2014 Mar;23:12-18.
- 40 Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Nov;132(5):1141-1149.e5.
- 41 Low I, Stables S. Anaphylactic deaths in Auckland, New Zealand: a review of coronial autopsies from 1985 to 2005. *Pathology* 2006 Aug;38(4):328-332.

