

Diagnóstico *post mortem* de anafilaxia alimentar: uma revisão sistemática

Gleisse Licene Neves^a, Glenda Liege Neves^a, Ariadne de Andrade Costa^{a,b,*}

^a Liga Acadêmica de Ciências Forenses, Instituto de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Federal de Jataí, Jataí (GO), Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia, Departamento de Física, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP), Brasil

*Endereço de e-mail para correspondência: ariadne.costa@ufj.edu.br. Tel.: +55-16-988267432.

Recebido em 22/03/2024; Revisado em 05/08/2024; Aceito em 08/08/2024

Resumo

A anafilaxia alimentar é um tipo de reação alérgica grave e potencialmente fatal. Seu mecanismo imunológico clássico é dependente de IgE, com participação de mastócitos e basófilos. A ocorrência da reação anafilática requer sensibilização prévia e contato subsequente com o alérgeno, ativando a desgranulação das células envolvidas. O conteúdo granular secretado é responsável pelas manifestações clínicas apresentadas pelas vítimas acometidas por esse evento patológico. As mortes causadas por anafilaxia alimentar são difíceis de serem diagnosticadas pelos patologistas forenses devido a muitos fatores, como a falta de manifestações patológicas específicas que permitam sua identificação. Nesta revisão sistemática, tem-se como objetivo destacar os principais métodos usados nas Ciências Forenses para o diagnóstico *post mortem* de anafilaxia alimentar. Para tanto, realizou-se buscas no Google Acadêmico entre novembro de 2023 e janeiro de 2024. Foram aplicados filtros de tempo, delimitando-se o período de publicação entre 2018 e 2023. Os critérios de inclusão usados foram: ser publicado em inglês e abordar o diagnóstico *post mortem* de anafilaxia e/ou anafilaxia alimentar. Já os de exclusão foram: não mencionar o tipo de alérgeno causador da reação anafilática ou detalhar apenas um teste para diagnóstico. Todos os artigos foram lidos separadamente, analisando-se o risco de viés. Ao todo, foram selecionados 9 artigos para compor a revisão. As principais técnicas realizadas nos estudos compreendiam uma abordagem integrada de dados anamnésicos e circunstanciais associados à necropsia e a exames laboratoriais. Mais estudos são necessários acerca do fluxo de diagnóstico em casos de mortes anafiláticas provocadas pela ingestão de alimentos.

Palavras-Chave: Anafilaxia Alimentar; Diagnóstico *Post Mortem*; Patologia Forense.

Abstract

Food anaphylaxis is a type of severe and potentially fatal allergic reaction. Its classical immunological mechanism is IgE-dependent, with the involvement of mast cells and basophils. The occurrence of anaphylactic reaction requires prior sensitization and subsequent contact with the allergen, triggering the degranulation of the involved cells. The secreted granular content is responsible for the clinical manifestations presented by victims affected by this pathological event. Deaths caused by food anaphylaxis are difficult to diagnose by forensic pathologists due to various factors, such as the lack of specific pathological manifestations that allow for identification. In this systematic review, the aim is to highlight the main methods used in Forensic Sciences for the post-mortem diagnosis of food anaphylaxis. To do so, searches were conducted on Google Scholar between November 2023 and January 2024. Time filters were applied, delimiting the publication period between 2018 and 2023. The inclusion criteria used were: being published in English and addressing post-mortem diagnosis of anaphylaxis and/or food anaphylaxis. Exclusion criteria were: not mentioning the type of allergen causing the anaphylactic reaction or detailing only one test for diagnosis. All articles were read separately, analyzing the risk of bias. In total, 9 articles were selected for the review. The main techniques performed in the studies comprised an integrated approach of anamnestic and circumstantial data associated with autopsy and laboratory tests. Further studies are needed regarding the diagnostic flow in cases of anaphylactic deaths caused by food ingestion.

Keywords: Food Anaphylaxis; Post-mortem Diagnosis; Forensic Pathology.

1. INTRODUÇÃO

A anafilaxia pode ser entendida como uma reação alérgica ou de hipersensibilidade grave que se inicia rapidamente, ocorrendo de maneira sistêmica e potencialmente fatal [1]. Geralmente, as alterações observadas nessa condição afetam sobretudo a pele e os sistemas respiratório, gastrointestinal e cardiovascular. Entre os principais sintomas, podem-se citar prurido, urticária, rouquidão, estridor, vômito, diarreia, queda da pressão [2,3]. Assim, as manifestações clínicas da hipersensibilidade imediata (tipo I) são resultado principalmente da liberação de mediadores biologicamente ativos provenientes da desgranulação de células envolvidas nesse processo, como mastócitos e basófilos [1,4].

Para que ocorram as reações alérgicas sistêmicas, é necessário que haja sensibilização e, conseqüentemente, produção de imunoglobulina E (IgE) específica [2]. A elicitação dos sintomas ocorre após a reexposição aos alérgenos [2], que podem ser, por exemplo, picadas de insetos, látex, medicamentos e alimentos [3,5,6].

No âmbito forense, é possível destacar que as mortes causadas por anafilaxia alimentar não são observadas com tanta frequência, afetando majoritariamente indivíduos jovens [7]. Os principais alimentos relacionados à mortes anafiláticas são amendoim, nozes, leite de vaca, crustáceos, peixe e ovo de galinha [8].

O diagnóstico *post mortem* tanto da anafilaxia, de modo geral, quanto da anafilaxia alimentar, continua sendo um desafio para os patologistas forenses, haja vista que suas manifestações patológicas não são patognomônicas e seus fatores patogênicos são complexos [9]. Além disso, os níveis séricos de triptase elevados, um dos principais métodos utilizados atualmente para a investigação de mortes suspeitas de anafilaxia [10], não são específicos para eventos anafiláticos fatais, podendo ocorrer também em outros tipos de morte, como as causadas por traumas [11], doenças ateroscleróticas coronarianas [12] e mastocitose sistêmica [13]. Tais fatores dificultam a determinação da causa da morte, interferindo, assim, no diagnóstico *post mortem* da anafilaxia alimentar.

Logo, neste trabalho, tem-se como objetivo destacar as principais técnicas de diagnóstico *post mortem* usadas atualmente nas Ciências Forenses para a identificação de mortes por anafilaxia alimentar, auxiliando as investigações policiais e a resolução de casos em que alimentos podem ter sido utilizados como armas de crimes.

2. METODOLOGIA

Neste artigo, utilizou-se uma revisão sistemática da literatura, baseada nos padrões da declaração PRISMA

(do inglês *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*) 2020 [14]. Para obtenção dos resultados, foram realizadas buscas na plataforma Google Acadêmico de novembro de 2023 a janeiro de 2024, usando-se os termos “post-mortem diagnosis of food anaphylaxis”, “death from food anaphylaxis” e “forensic pathology”, buscando referências publicadas em inglês. Em seguida, foram aplicados filtros de tempo, delimitando-se o período de publicação entre 2018 e 2023.

Analogamente, repetiu-se o procedimento na base de dados PubMed, pesquisando-se as mesmas palavras-chave. Nessa primeira etapa, foram identificados somente 2 artigos. Por sua vez, com a aplicação do filtro de tempo desejado (2018 a 2023), nenhum resultado foi encontrado.

Inicialmente, os resultados obtidos foram avaliados por título e resumo. Depois de separados, duas pessoas leram individualmente os textos completos, avaliando-se, inclusive, o risco de viés.

Devido à baixa quantidade de artigos selecionados, foram analisadas também as referências citadas nos referidos artigos. Tal análise se restringiu aos artigos publicados entre 2010 e 2023, observando-se o título e o resumo. A coleta de dados foi feita selecionando materiais que atendiam aos critérios de inclusão, ou seja, que tratassem sobre o diagnóstico *post mortem* de anafilaxia e/ou anafilaxia alimentar, publicados em inglês. Os dados coletados incluíam o tipo de alérgeno responsável por desencadear a reação anafilática fatal, bem como a metodologia de diagnóstico utilizada por diferentes autores.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

As buscas iniciais, usando-se apenas as palavras-chave, resultaram em 1.030 referências. Posteriormente, com a aplicação de filtro do período da publicação, foram obtidos 331 resultados, incluindo artigos científicos, monografias, dissertações, anais de congressos, entre outros.

O fluxograma com a metodologia seguida para a seleção dos artigos foi construído de acordo com a declaração PRISMA 2020 [14], conforme a **Figura 1**. Após nova triagem, baseada nos títulos e resumos, selecionaram-se 19 referências e 2 artigos adicionais citados nestes artigos. Assim, 21 artigos foram submetidos à leitura do texto completo.

Após a análise, as referências que inicialmente pareciam atender ao critério de inclusão por tratarem sobre o diagnóstico *post mortem* de anafilaxia, mas não mencionavam o tipo de alérgeno que desencadeou a reação anafilática ou detalhavam somente um teste para diagnóstico, foram desconsideradas. Ou seja, essas especificações foram definidas como critérios de

exclusão. A seleção resultou em 9 publicações incluídas na revisão sistemática, que compreendem artigos de pesquisas originais (2), revisão de literatura (1) e relatos de casos (6).

3.1. Mecanismo imunológico e fisiopatologia da reação de hipersensibilidade imediata

As reações anafiláticas clássicas são mediadas por IgE e possuem envolvimento de mastócitos e basófilos, embora também possam ser induzidas por IgG e

anafilatoxinas C3a, C4a e C5a, derivadas do sistema complemento na anafilaxia independente de IgE [15]. Os mastócitos são células granulares relacionadas à resposta imune inata [16,17], provenientes de um precursor dotado de grânulos citoplasmáticos, que é gerado na medula óssea. Essas células são residentes nos tecidos, sendo encontradas, principalmente, em regiões perivascularares e próximas a nervos [18]. Já os basófilos são leucócitos granulócitos circulantes no sangue, com ativação complementar à dos mastócitos em reações de hipersensibilidade do tipo I [15].

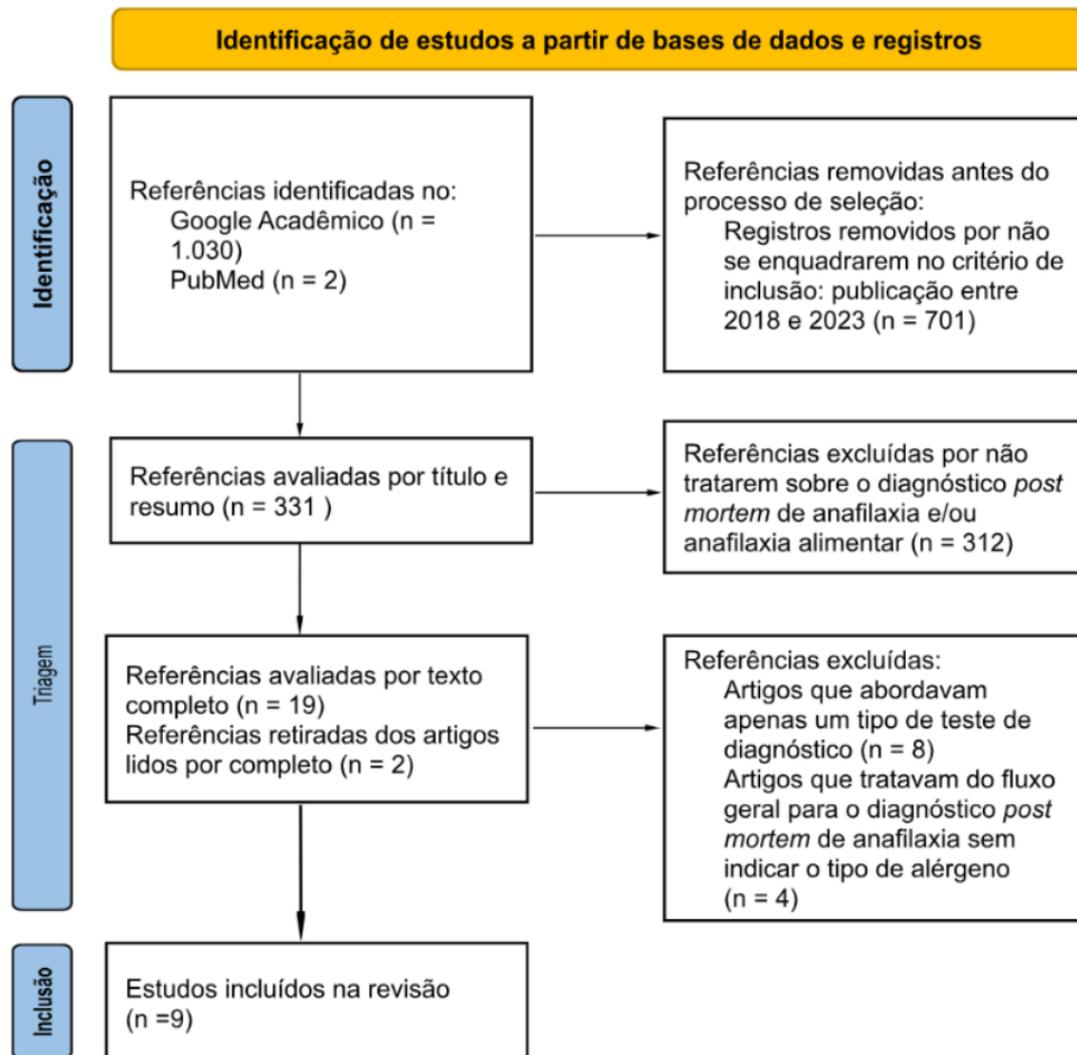


Figura 1. Fluxo para seleção de referências, segundo declaração PRISMA 2020 [14].

O desenvolvimento da anafilaxia requer a sensibilização [2,19], processo que geralmente é adquirido depois do primeiro contato do organismo com o alérgeno (antígeno) [2,15]. A substância alergênica é capturada por células apresentadoras de antígenos (APCs) em seu sítio de entrada e apresentada a linfócitos T CD4⁺ naive [15] em órgãos linfóides secundários, como os linfonodos. Após o contato com o antígeno, as células T diferenciam-se em efetoras Th2, que liberam

citocinas, como IL-4, estimulando a troca de classe do isotipo IgM para IgE nos linfócitos B [18] e a secreção de anticorpos IgE específicos para o alérgeno [15]. As imunoglobulinas recém secretadas ligam-se ao receptor de alta afinidade FcεRI, presente na superfície de mastócitos e basófilos [18], sensibilizando-os.

Posteriormente, exposições subsequentes ao mesmo antígeno podem desencadear a ligação cruzada de complexos alérgeno-IgE ligados ao FcεRI e, por

consequente, a ativação e a desgranulação de mastócitos e basófilos, que liberam o conteúdo de seus grânulos citoplasmáticos [15] ricos em mediadores pré-formados, como histamina, triptase e quimase (proteases), bem como sintetizam mediadores lipídicos e citocinas [18,19].

Os mediadores liberados durante a desgranulação dos mastócitos e dos basófilos geram manifestações fisiopatológicas sistêmicas e potencialmente fatais que se refletem nos sintomas clínicos característicos das reações anafiláticas [20]. Entre os mediadores pré-formados, a histamina contribui para o desenvolvimento de eventos patológicos críticos, tais como a intensa contração de músculos lisos, o aumento da permeabilidade vascular (levando à urticária e ao angioedema), além do aumento tanto da frequência cardíaca quanto da atividade de glândulas [20,21] nasais, brônquicas e gástricas secretoras de muco [21].

Os leucotrienos são exemplos de mediadores lipídicos provenientes do ácido araquidônico, que provocam elevada secreção de muco e contração da musculatura lisa, bem como recrutamento de células inflamatórias, como eosinófilos, monócitos e neutrófilos [20, 21], favorecendo a inflamação.

As citocinas (incluindo TNF- α) e quimiocinas secretadas pelos mastócitos desempenham papel importante, sobretudo na reação anafilática de fase tardia, promovendo ativação e quimiotaxia de leucócitos, bem como amplificação da resposta de células Th2 [20,21], que passam a sintetizar novas citocinas [20].

3.2. Métodos para diagnóstico post mortem de anafilaxia alimentar

O diagnóstico *post mortem* de anafilaxia alimentar, bem como de reações anafiláticas desencadeadas por outros tipos de alérgenos, se configura, atualmente, como um desafio nas Ciências Forenses, haja vista que não existe um fluxo certo a ser seguido para a sua identificação [22]. Assim, muitas vezes, o diagnóstico é feito com o auxílio de exclusão e de dados circunstanciais [23,24].

A Tabela 1 indica a metodologia de diagnóstico *post mortem* utilizada por diferentes autores. É possível observar que este é feito realizando-se uma combinação de exames que podem ser gerais e/ou específicos, a depender do caso estudado.

O diagnóstico de anafilaxia alimentar fatal é comumente apoiado por dados anamnésicos (histórico clínico de alergias) [23,25-27] e evidências circunstanciais [9,22,23,27,28] que correlacionem a morte da vítima à ingestão de alimentos [23]. Em um caso de suicídio [23], um presidiário albanês de 30 anos, detido em Milão, na Itália, consciente de sua condição alérgica, autoinduziu uma reação anafilática, alimentando-se com pêssego. Restos da fruta foram

encontrados ao lado de seu corpo e um bilhete de despedida foi achado em sua roupa, contendo a frase: "... Cansei disso!... Sou alérgico...comi algo que sei que me matará..." (tradução nossa) [23]. Tais informações circunstanciais foram importantes para o esclarecimento do caso e para a determinação do diagnóstico, que, posteriormente, foi corroborado por achados de necropsia, exames laboratoriais e a comparação entre a caligrafia já conhecida do homem e a contida no bilhete manuscrito deixado por ele. A análise comparativa confirmou correspondência, excluindo possível homicídio.

A necropsia foi usada por todos os autores das referências selecionadas no presente trabalho e frequentemente é realizada em casos de investigações forenses, podendo ser feita quando há suspeita de morte por reação anafilática relacionada à ingestão de alimentos. Para evitar a perda de vestígios relevantes, propiciando condições favoráveis ao diagnóstico correto, a necropsia deve ser realizada logo após a morte [24]. No entanto, os achados macroscópicos sugestivos de reações de hipersensibilidade imediata, tais como presença de tampão de muco nas vias aéreas [22,31], edema laríngeo, congestão e edema pulmonar [22,32], são inespecíficos e, algumas vezes, inexistentes, tornando-se, portanto, inconclusivos e insuficientes para a determinação da causa da morte [23]. Dessa forma, a necropsia precisa ser feita juntamente com outras técnicas para auxiliar o diagnóstico.

Os exames toxicológicos [23,25-27,29] constituem o grupo de testes laboratoriais que podem ser realizados por patologistas forenses para auxiliar o diagnóstico *post mortem* de anafilaxia alimentar, sendo geralmente empregados a fim de verificar a presença de drogas ilícitas, álcool [22,23,25], medicamentos [22,26] e toxinas [27] em amostras biológicas coletadas durante a necropsia. Desse modo, as investigações toxicológicas podem contribuir significativamente para descartar a possibilidade de ingestão de substâncias não-alimentares potencialmente capazes de ocasionar reações de hipersensibilidade imediata (alérgenos).

Os testes histológicos [9,22,23,25-28,30] incluem técnicas de pós-fixação e coloração com Hematoxilina-Eosina (H&E) de amostras teciduais, por exemplo, de pulmão e glote, com posterior observação por microscopia óptica [23], permitindo identificação de possíveis alterações patológicas, como edema e inflamação. Além disso, utiliza-se coloração com Giemsa para visualizar o conteúdo dos grânulos presentes nos mastócitos [28]. Por sua vez, a imunohistoquímica [22,23,25,26,29,30] é usada para auxiliar a visualização da desgranulação dessas células, haja vista que este é um importante evento que inicia a anafilaxia [25]. Dessa forma, são realizadas colorações, utilizando-se marcadores, como anti-CD117 e principalmente anti-

triptase, a fim de detectar a desgranulação aguda de mastócitos nos tecidos [23], indicando, assim, uma possível reação anafilática.

A concentração de triptase no sangue é uma importante ferramenta para o diagnóstico *post mortem* de morte anafilática, sendo utilizada por quase todos os estudos contidos na Tabela 1. Isso porque esta protease se encontra em níveis elevados na maior parte desses casos e é um indicativo para a desgranulação de mastócitos [20]. Além disso, sua considerável

estabilidade *post mortem*, apesar de sofrer influência de processos citolíticos [33], permite sua dosagem mesmo decorridos alguns dias da morte [34]. Ademais, é recomendado que a amostra de sangue usada para a análise da triptase seja obtida por meio do clampamento e aspiração das veias femorais/ilíacas externas, pois quando retirado dos vasos centrais, como a artéria aorta, o sangue pode apresentar níveis atípicos e esporádicos da enzima [35].

Tabela 1. Métodos de diagnóstico *post mortem* de anafilaxia alimentar relatados por diferentes autores.

Referência	Alérgeno	Metodologia utilizada para o diagnóstico <i>post mortem</i>
[9]	Proteína do leite	Dados circunstanciais, necropsia, preparações histológicas, ensaio de triptase e imunoglobulina E
[22]	Alimento indeterminado	Evidências circunstanciais (histórico de exposição a um alérgeno suspeito), exames histológicos e imunohistoquímicos (anticorpos anti-triptase), concentração de triptase, bem como achados <i>post-mortem</i> sugestivos de morte anafilática (como edema laríngeo e congestão pulmonar)
[23]	Antígenos de pêssago e bétula	Dados circunstanciais, informações anamnésicas, necropsia, exames sorológicos (ensaio de IgE e concentrações séricas de triptase), toxicológicos, histológicos (técnicas de pós-fixação e coloração com H&E, análise microscópica do conteúdo gástrico), imunohistoquímicos (anticorpos anti-CD117 e anti-triptase) e análise de caligrafia
[25]	Alimento indeterminado	Dados anamnésicos, necropsia, exames histológicos, exames toxicológicos, concentrações de triptase e IgE e imunohistoquímica (CD-117 e anticorpos anti-triptase)
[26]	Trigo	Dados anamnésicos, necropsia, exames histológicos, imunohistoquímica, exames toxicológicos, dosagem sérica de triptase e determinação de IgE específica
[27]	Alimento indeterminado	Dados anamnésicos, circunstâncias do evento, necropsia, exames histológicos e toxicológicos, IgE específica e IgE total
[28]	Proteínas de peixe enlatado (arenque)	Circunstâncias, necropsia, teste histológico (coloração de H&E, Giemsa e CD-117) e exames laboratoriais (níveis de IgE total, identificação de IgE específica, concentração de triptase, testes químicos e toxicológicos)
[29]	Crustáceos	Necropsia, análises imunohistoquímicas (anti-triptase e anti-CD117), níveis de triptase, concentração de IgE no soro <i>ante mortem</i> e no fluido pericárdico, exames toxicológicos e exames genéticos (presença de crustáceos no conteúdo gástrico)
[30]	Proteínas de leite e ovo	Necropsia, análises histológicas, imunohistoquímica (anticorpo anti-triptase), tomografia computadorizada, ensaio de triptase, detecção de IgE específico, análise de alimentos e conteúdo gástrico

Todavia, existem limitações envolvendo o uso da triptase nas investigações forenses, visto que não há um intervalo de referência confiável definido na literatura [24] que permita diferenciar o alérgeno desencadeador da morte anafilática. Apesar disso, estudos revelam que os níveis dessa enzima encontram-se duas vezes mais elevados em mortes ocasionadas por drogas e picadas de insetos himenópteros do que quando causadas pela ingestão de alimentos [27,36]. Além disso, as altas concentrações da protease não acontecem apenas na anafilaxia alimentar, podendo ser observadas em outros tipos de eventos, como mastocitoses [13] e traumas [11]. Por isso, o ensaio de triptase deve ser associado a outros métodos de diagnóstico *post mortem*.

A concentração de IgE total e/ou específica foi utilizada por todos os autores apresentados e é amplamente usada nas investigações forenses associadas às mortes envolvendo anafilaxia alimentar, uma vez que a concentração total deste anticorpo no sangue permanece relativamente estável no período *post mortem* [37]. Ademais, a dosagem de IgE específica, quando se tem um alérgeno suspeito, possibilita a comprovação da sensibilização *ante mortem*, além de permitir a determinação do antígeno contido nos alimentos consumidos antes da morte [10]. No caso relatado por [26], em que a vítima era polialérgica, o ensaio de IgE específico foi fundamental para a confirmação da sensibilização para vários alérgenos, inclusive o trigo, substância presente na última refeição ingerida antes do início dos sintomas e atribuída como causadora do evento anafilático fatal.

Vale-se destacar que o presente trabalho apresenta uma limitação associada ao tamanho da amostra, visto que, na literatura, faltam artigos que tratam sobre o tema específico, além de, algumas vezes, serem antigos. Dessa maneira, faz-se necessário que mais estudos sejam realizados acerca do fluxo a ser seguido para diagnosticar mortes causadas por anafilaxia alimentar.

4. CONCLUSÕES

O diagnóstico *post mortem* de anafilaxia alimentar constitui-se como uma tarefa desafiadora nas Ciências Forenses devido à ausência de manifestações patológicas específicas e a complexidade de seus fatores patogênicos. Somando-se a isso, na literatura não há um fluxo consensual que permita o diagnóstico correto em casos de mortes relacionadas à ingestão de alimentos. No entanto, uma abordagem integrada de dados anamnésico-circunstanciais associados à necropsia e a exames laboratoriais pode ajudar a identificar o tipo de alérgeno que desencadeou a reação anafilática fatal, contribuindo para a determinação do diagnóstico e, conseqüentemente, para a resolução de investigações policiais em que substâncias alimentares podem ter sido usadas como armas de crimes.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Jataí pelo apoio financeiro concedido por meio de Bolsa de Iniciação Científica à Glenda Liege Neves.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] L.L. Reber; J.D. Hernandez; S.J. Galli. The pathophysiology of anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **140**: 335-348 (2017).
- [2] H.C.H. Broekman; T. Eiwegger; J. Upton; K.L. Bøgh. IgE - the main player of food allergy. *Drug Discov. Today Dis. Models* **17**: 37-44 (2015).
- [3] A.C. Pastorino; M.C.F.V. Rizzo; N.P.M. Rubini; G.W.S. Di Gesu; G.M.S. Di Gesu; N.A.R. Filho; J.N. Tebyriça; D. Solé; L.A.G. Bernd; M.A.C. Spindola; R.S. Simões. Anaphylaxis: diagnostic. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **59**: 7-13 (2013).
- [4] S.F. Kemp; R.F. Lockey. Anaphylaxis: A review of causes and mechanisms. *J. Allergy Clin. Immunol.* **110**: 341-348 (2002).
- [5] A. González-Pérez; Z. Aponte; C.F. Vidaurre; L.A.G. Rodríguez. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: A United Kingdom database review. *J. Allergy Clin. Immunol.* **125**: 1098-1104 (2010).
- [6] R.A. Wood; C.A. Camargo; P. Lieberman; H.A. Sampson; L.B. Schwartz; M. Zitt; C. Collins; M. Tringale; M. Wilkinson; J. Boyle; F.E.R. Simons. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J. Allergy Clin. Immunol.* **133**: 461-467 (2014).
- [7] T. Umasunthar; J. Leonardi-Bee; M. Hodes; P.J. Turner; C. Gore; P. Habibi; J.O. Warner; R.J. Boyle. Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy* **43**: 1333-1341 (2013).
- [8] K. Brockow; J. Ring. Food Anaphylaxis. *Anal. Bioanal. Chem.* **395**: 17-23 (2009).
- [9] I. Mercurio; F. Cornacchia; D. Capano; L. Ricci; D. Piergiovanni; M. Gabbrielli. Serum tryptase, Immunoglobuline E assay and circumstantial data are fundamental tools for the post-mortem diagnosis of food anaphylaxis: a case report and literature review. *Rom. J. Leg. Med.* **26**: 47-50 (2018).
- [10] J.W. Younginger; D.R. Nelson; D.L. Squillace; R.T. Jones; K.E. Holley; B.A. Hyma; L. Biedrzycki; K.G. Sweeney; W.Q. Sturner; L.B. Schwartz. Laboratory investigation of deaths due to anaphylaxis. *J. Forensic Sci.* **36**: 857-865 (1991).

- [11] E. Edston; M. Van Hage-Hamsten. Mast cell tryptase and hemolysis after trauma. *Forensic Sci. Int.* **131**: 8-13 (2003).
- [12] C. Palmiere; L. Comment; R. Vilarino; P. Mangin; L.R. Bonetti. Measurement of β -tryptase in postmortem serum in cardiac deaths. *J. Forensic Leg. Med.* **23**: 12-18 (2014).
- [13] L.B. Schwartz; A.A. Irani. Serum tryptase and the laboratory diagnosis of systemic mastocytosis. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **14**: 641-657 (2000).
- [14] M.J. Page; J.E. McKenzie; P.M. Bossuyt; I. Boutron; T.C. Hoffmann; C.D. Mulrow; L. Shamseer; J.M. Tetzlaff; E.A. Akl; S.E. Brennan; R. Chou; J. Glanville; J.M. Grimshaw; A. Hróbjartsson; M.M. Lalu; T. Li; E.W. Loder; E. Mayo-Wilson; S. McDonald; L.A. McGuinness; L.A. Stewart; J. Thomas; A.C. Tricco; V.A. Welch; P. Whiting; D. Moher. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Int. J. Surg.* **88**: 105906 (2021).
- [15] E. Nuñez-Borque; S. Fernandez-Bravo; A. Yuste-Montalvo; V. Esteban. Pathophysiological, cellular, and molecular events of the vascular system in anaphylaxis. *Frontiers in Immunology* **13**: 836222 (2022).
- [16] T. Waterfield; E. Dyer; K. Wilson; R. Boyle. How to interpret mast cell tests. *Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed.* **101**: 246-251 (2016).
- [17] S.E. Turvey; D.H. Broide. Innate immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* **125**: S24-S32 (2010).
- [18] D.E.A. Komi; S. Wöhrle; L. Bielory. Mast cell biology at molecular level: a comprehensive review. *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.* **58**: 342-365 (2020).
- [19] C. Cingi; N.B. Muluk. *Quick Guide to Anaphylaxis*, Springer, Turkey (2020) 163-164.
- [20] Y. Ogawa; J.A. Grant. Mediators of anaphylaxis. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* **27**: 249-260 (2007).
- [21] V. Kumar; A.K. Abbas; J.C. Aster. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th edition*, Elsevier, United States of America (2016) 322-327.
- [22] M. Esposito; A. Montana; A. Liberto; V. Filetti; N.D. Nunno; F. Amico; M. Salerno; C. Loreto; F. Sessa. Anaphylactic death: a new forensic workflow for diagnosis. *Healthcare* **9**: 117 (2021).
- [23] S. Tambuzzi; G. Gentile; M. Boracchi; D.D. Candia; R. Bianchi; R. Zoja. Postmortem diagnostics of assumed suicidal food anaphylaxis in prison: a unique case of anaphylactic death due to peach ingestion. *Forensic Sci. Med. Pathol.* **17**: 449-455 (2021).
- [24] N. Heldring; L. Kahn; B. Zilg. Fatal anaphylactic shock: A review of postmortem biomarkers and diagnostics. *Forensic Sci. Int.* **323**: 110814 (2021).
- [25] S. Unkrig; L. Hagemeyer; B. Madea. Postmortem diagnostics of assumed food anaphylaxis in an unexpected death. *Forensic Sci. Int.* **198**: e1-e4 (2010).
- [26] S. D'Errico; A. Santurro; M. Scopetti; P. Frati; V. Fineschi. Fatal food-induced anaphylaxis: Determination of tryptase and specific IgE on cadaveric blood samples. What else for a better methodological standard?. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* **34**: 2058738420950579 (2020).
- [27] P. Martínez-Fernandez; G. Vallejo-de-Torres; M.S. Sánchez-de-León-Robles; E. Navarro-Escayola; M. Moro-Moro; N. Alberti-Masgrau; M.A. Tejedor-Alonso. Medical and pathologic characteristics of fatal anaphylaxis: a Spanish nationwide 17-year series. *Forensic Sci. Med. Pathol.* **15**: 369-381 (2019).
- [28] V. Sterzik; V. Drendel; M. Will; M. Bohnert. Suicide of a man with known allergy to fish protein by ingesting tinned fish. *Forensic Sci. Int.* **221**: e4-e6 (2012).
- [29] S. Burkhardt; P. Genet; S. Sabatasso; R.L. Harpe. Death by anaphylactic shock in an institution: an accident or negligence?. *Int. J. Legal Med.* **133**: 561-564 (2019).
- [30] F. Colombo; P. Restani; C.D. Lorenzo; S. Biella; E. Turillazzi; M.D. Paolo. Sudden anaphylactic death: new insights to identify allergens involved. *J. Clin. Pathol.* **73**: 777-780 (2020).
- [31] R. Cecchi. Diagnosis of anaphylactic death in forensics: Review and future perspectives. *Leg. Med.* **22**: 75-81 (2016).
- [32] I. Low; S. Stables. Anaphylactic deaths in Auckland, New Zealand: a review of coronial autopsies from 1985 to 2005. *Pathology* **38**: 328-332 (2006).
- [33] A. McLean-Tooke; M. Goulding; C. Bundell; J. White; P. Hollingsworth. Postmortem serum tryptase levels in anaphylactic and non-anaphylactic deaths. *J. Clin. Pathol.* **67**: 134-138 (2014).
- [34] D.E. Mayer; A. Krauskopf; W. Hemmer; K. Moritz; R. Jarisch; C. Reiter. Usefulness of post mortem determination of serum tryptase, histamine and diamine oxidase in the diagnosis of fatal anaphylaxis. *Forensic Sci. Int.* **212**: 96-101 (2011).
- [35] J. Garland; B. Ondruschka; U. Da Broi; C. Palmiere; C. Glenn; P. Morrow; K. Kesha; S. Stables; R. Tse. Differences between central and peripheral postmortem tryptase levels. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* **42**: 125-129 (2021).
- [36] M.A. Tejedor-Alonso; G. Vallejo-de-Torres; E.N. Escayola; P. Martínez-Fernandez; M. Moro-Moro; N.A. Masgrau. Postmortem tryptase cutoff points and main causes of fatal anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **8**: 761-763 (2020).
- [37] L. Tran; C. Palmiere. Postmortem serum levels of total IgE. *Int. J. Legal Med.* **130**: 1567-1573 (2016).