



Tryptase:

Von der Anaphylaxie zum Mastzellaktivierungssyndrom

Das wichtigste Element bei der Behandlung einer Anaphylaxie, wozu auch die Behandlung einer Synkope nach Allergenexposition zählt, besteht neben der schnellen intramuskulären Gabe von Adrenalin in der Bestimmung der Serumtryptase. Notärzte, Anästhesisten oder andere Ärztinnen und Ärzte sind bei Reanimationen regelmässig mit der Möglichkeit einer Anaphylaxie konfrontiert, weshalb im Hinblick auf etwaige Rezidive weitere Untersuchungen in Betracht gezogen werden müssen.

Bei der Erstversorgung einer Anaphylaxie ist es wichtig, in der akuten Phase (innerhalb von 15 Minuten bis 4 Stunden nach dem auslösenden Ereignis) Blut zu entnehmen, um die Ursache zu bestätigen. Die Messung der Tryptase auf dem Höhepunkt der Mastzelldegranulation und der Vergleich mit dem Basalwert der Tryptase (Bestimmung mehr als 24 Stunden nach dem Schock) ermöglicht die Diagnose eines Mastzellaktivierungssyndroms (MCAS, Mast Cell Activation Syndrome).

Der Nachweis von biologischen Anzeichen einer Mastzellaktivierung bestätigt die Anaphylaxie und muss Untersuchungen zu spezifischen Ursachen nach sich ziehen, um Rezidive zu verhindern oder prädisponierende Faktoren auszuschliessen.

Bei Vorliegen eines MCAS mit einer signifikanten Veränderung der Serum-Tryptase-Werte erreicht die Definition von Anaphylaxie der World Allergy Organization (WAO 2020) ihre volle Bedeutung, da sie nun auch isolierte Manifestationen einer auffälligen Hypotonie mit breiter Differenzialdiagnose einschliesst. Bei anderen Biomarkern, insbesondere im 24-Stunden-Urin (Methylhistamin, Prostaglandin D oder Leukotrien C4), besteht kein wirklicher Konsens in wie weit sie massgebend sind, sie können aber in bestimmten Situationen hilfreich sein. Eine Bestimmung des Histamins im Plasma wird nicht empfohlen.

Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS)

Das MCAS ist durch einschlägige klinische Manifestationen und eine einfache Gleichung definiert:

ERHÖHTE TRYPTASE > 120 % des BASALWERTS DER TRYPTASE + 2 µg/l

Das MCAS wird je nach prädisponierenden Faktoren oder objektivierbaren auslösenden Allergenen in 4 Subtypen unterteilt. Diese müssen von Fachleuten beurteilt werden, damit die Überwachung und die geeignete Behandlung festgelegt werden können.



Subtypen des Mastzellaktivierungssyndroms (MCAS)	
1. Primäres, klonales MACS	Klonales MCAS (clonal mast cell disease, CMD): CKIT D816V + (positiv)
2. Primäres, hereditäres MCAS	MCAS (nicht klonal = non clonal mast cell disease, CMD), Hereditäre Alpha Hypertryptasämie (HαT)
3. Sekundäres MCAS	IgE Hypersensitivität oder andere Auslöser assoziiert mit einem MACS, aber ohne Klonalität der Mastzellen oder Vorliegen einer HαT
4. Idiopathisches MCAS	Keine Auslöser eruierbar, nicht klonal, keine HαT

1. Das primäre klonale MCAS ist der erste Risikofaktor für eine klonale Mastzellerkrankung (CMD) oder eine manifeste Mastozytose. Der Nachweis der **c-KIT-Mutation D816V** im peripheren Blut kann bei der Erstbeurteilung erfolgen und ist in den meisten Fällen diagnostisch (Sensitivität ~ 80 %). Bei isolierten Synkopen (Anaphylaxie Stadium 4) mit einem auslösenden Allergen ist eine Testung auf die c-KIT-Mutation D816V angezeigt, auch wenn keine erhöhte Tryptasekonzentration oder andere Anzeichen einer Mastozytose vorliegen.

2. Die zweite Form des primären MCAS ist mit der **hereditären (oder familiären) Hypertryptasämie (HαT)** assoziiert. Sie beruht auf einer Duplikation oder Triplikation der Alpha-Kette der Tryptase auf dem TPSAB1-Gen, die zu mässig erhöhten Tryptasewerten im Blut führt und ein Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen mit sich bringt. Die Bestätigung einer HαT erfolgt molekularbiologisch mit einer spezifischen ddPCR (digital droplet quantitative PCR).

3-4. Zu den anderen MCAS-Typen gehören Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp auf Allergene oder nicht identifizierbare (idiopathische) Auslöser. Bei einem und demselben Patienten bzw. Patientin können mehr als eine Mastzellanomalien vorliegen.

Klonale Mastzellerkrankung (CMD) und/oder systemische Mastozytose (SM)

Wenn beide **Serumtryptasewerte (Akutsituation und 24h später) um > 20 µg/l** erhöht sind, ist ein diagnostisches Nebenkriterium für eine systemische oder kutane Mastozytose erfüllt. Das Management beinhaltet die Zusammenarbeit mit einem Hämatologen bzw. einer Hämatologin, um das Vorliegen einer systemischen Mastozytose gemäss den WHO-Kriterien 2021 zu bestätigen oder zu widerlegen. Die klinischen Symptome und Zeichen, die Knochenmarkbiopsie mit Immunphänotypisierung der Mastzellen (MC) und die Testung auf aktivierende c-KIT- Mutationen (D816V oder andere) sind entscheidend für die Diagnose einer systemischen Mastozytose, ebenso wie die Suche nach anderen genetischen onkohämatologischen Markern, sog. «DRIVER»-Mutationen, aus denen sich die Behandlung und Prognose ableiten lassen.

Systemische Mastocytose 2021 Kriterien	1 Major oder 3 von 4 Minorkriterien
Major Kriterium	Multifokale dichte Mastzellinfiltrate (> 15 Mastzellen in Aggregaten) im Knochenmark und/oder anderen Geweben
Minor Kriterien (3 von 4 erforderlich)	1 > 25% der Mastzellen im Knochenmark oder anderen Geweben sind atypisch*
	2 KIT- aktivierende KIT* Punktmutation(en), Codon D816V oder andere im Blut, Knochenmark oder anderen Geweben*
	3 Nachweis CD25 positiver Mastzellen mit oder ohne CD2- oder CD30-Positivität*
	4 Basalwert der Tryptasekonzentration >20 µg/L, ausser wenn eine myeloide Neoplasie vorliegt oder Adaptation im Falle einer HαT (+ 9 µg/l* pro zusätzliche alpha-Tryptase Kopienzahl)

• In der neuesten Überarbeitung hinzugefügt

Speziell die **c-KIT-Mutation D816V** induziert einen Funktionsgewinn oder Aktivitätssteigerung des betroffenen Signalwegs: Vermittelt durch Tyrosinkinase (TK) führt sie zu einem verstärkten Signal für die Differenzierung, das Überleben und die Proliferation von Mastzellen. Dabei sind die gemessenen Tryptasewerte meistens individuell sehr unterschiedlich.



Die Manifestationen einer präklinischen oder indolenten Mastozytose werden heute unter dem nosologischen Begriff **klonale Mastzellerkrankung** (CMD) zusammengefasst. Diese ist durch eine genetische Mutation definiert, die u. a. die symptomarmen Formen und das Risiko von Osteoporose oder ausgeprägten Überempfindlichkeitsreaktionen, insbesondere auf Hymenopteren, erklärt.

Klinischer REMA-Score und Vorbeugung von MACS-Rezidiven

Im Fall eines anaphylaktischen Schocks ohne allergische Haut- und Schleimhautmanifestationen (isolierte Synkope mit auslösendem Faktor) hilft der klinische REMA-Score bei der Ermittlung von Personen, bei denen zur Bestätigung einer CMD eine Testung auf die c-KIT-Mutation D816V empfohlen wird.

Klinischer REMA- Score		Falls > 2 positiv = c-KIT D816V Mutation empfohlen
	Score	Charakteristikum/ Parameter
Geschlecht	+1	Männlich
	-1	Weiblich
Klinische Symptome	+1	Abwesenheit von Urtikaria, Pruritus und Angioödem
	-2	Urtikaria, Pruritus und Angioödem
	+3	Prä- / Synkope
Basalwert der Tryptase	-1	<15 ug/l
	+1	>25 ug/l

Diese Diagnose ist wichtig, da Fachleute im Fall einer Überempfindlichkeit gegen Hymenopteren mit dem Risiko systemischer Reaktionen eine angemessene Behandlung oder eine lebenslange Immuntherapie vorschlagen können. Während Imatinib bei Patienten und Patientinnen mit der c-KIT-Mutation D816V in den Zellen des Knochenmarks und/oder der Haut unwirksam ist, stellen andere spezifische Tyrosinkinase-Inhibitoren (Midostaurin oder Avapritinib) neue Optionen dar, die fallweise und je nach Komplikationen mit den Spezialisten zu besprechen sind.

Untersuchungen aus der Analysenliste für die Praxis:

1. Serumtryptase, Serum: 25.2 Taxpunkte, Resultat nach 1 Tag
2. c-KIT-Mutation D816V, EDTA-Blut: 228.60 Taxpunkte, Resultat nach 10 Tagen
3. Hereditäre Alpha-Hypertryptasämie (HαT) (ddPCR): Extern: Unispital Basel, Resultat nach 14 Tagen

Lausanne, Juli 2023

Autoren und verantwortliche Personen



Dr. med. Eric Dayer, PD
FAMH Immunologie
FMH Innere Medizin



Ms. ès. Sc. Daichi Horiguchi
FAMH Klinische Chemie



Dr. sc. Biol. Viviana Rossi
FAMH Klinische Chemie, Hämatologie,
Mikrobiologie und Immunologie

Literatur

- 1 Rama T.A et al. J Allergy Clin Immunol Pract, 2023; <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.11.042>
- 2 Gülen T. et al., J Allergy Clin Immunol Pract 2021, <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.011>
- 3 El Hussein S.,et al. Cancers 2022, <https://doi.org/10.3390/cancers14143474>