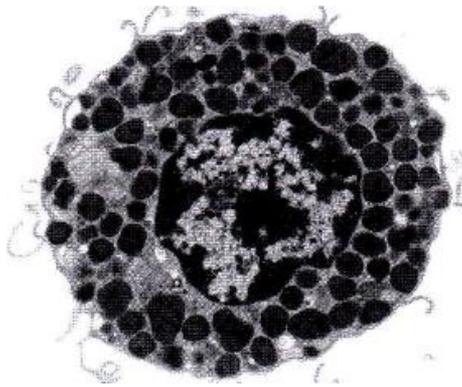


Das Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS)

Eine zunehmende Erkrankung der Moderne?



Wolfgang Taumann

14. Umweltmedizinische Jahrestagung, 14. November 2015, Berlin

- ❖ Reizdarm und Mastzellaktivierung
- ❖ Was ist das Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS)?
- ❖ Typische Erkrankungsformen und Häufigkeit
- ❖ Entstehungsfaktoren und Umweltfaktoren
- ❖ Herausforderungen in der Diagnostik
- ❖ Rolle der Genetik beim MCAS
- ❖ Therapiemöglichkeiten
- ❖ Lichtblick: Erforschung neuer Therapiemöglichkeiten

Zwischen Reizdarm und Mastzellaktivierung besteht ein Zusammenhang.

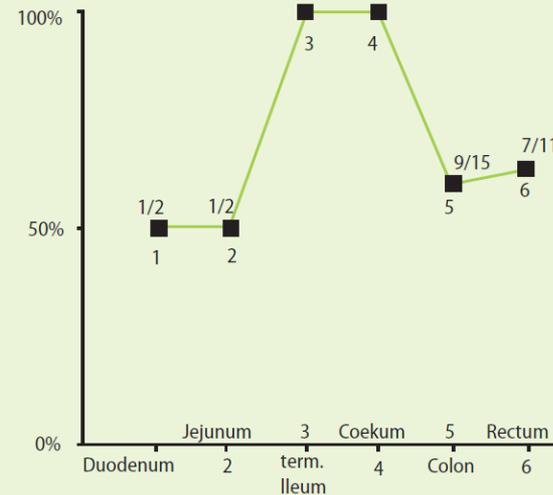


Abb. 1 Immunpathophysiologie beim Reizdarmsyndrom (RDS)

Häufigkeit von Studien mit Nachweis einer erhöhten Mastzellendichte entlang des GIT

Überblick zur Infiltration von Immunzellen beim Reizdarm

n/n = positive Studien/Gesamtzahl an Studien pro Lokalisation



Erhöhte quantitative Dichte von Immunzellen bei IBS

1. Mastzellen (73%)
2. Intraepitheliale Lymphocyten (IEL) & Lamina propria Lymphocyten (56%)

3. Enterochromaffine C-Zellen (nur Colon, dort ~ 50%)
4. Neuronale Strukturen

Keine erhöhte Anzahl bei Eosinophilen (?) & Neutrophilen

- Studien belegen, dass bei ca. 75% der Reizdarm Patienten (Irritable Bowel Syndrome - IBS), die **Anzahl und die Aktivität der Mastzellen im Magen-Darm-Trakt erhöht ist** – häufig diffus verteilt und morphologisch unauffällig.
- In Deutschland gibt es schätzungsweise 5 bis 15 Millionen Reizdarm Patienten.
- Der Absatz von Mastzellstabilisatoren, wie zum Beispiel die **Cromoglicinsäure**, ist in den vergangenen Jahren deutlich gestiegen.

Die Mastzelle hat eine zentrale Rolle in der Steuerung des Immunsystems – Störungen können krank machen.

Immunologische Funktionen

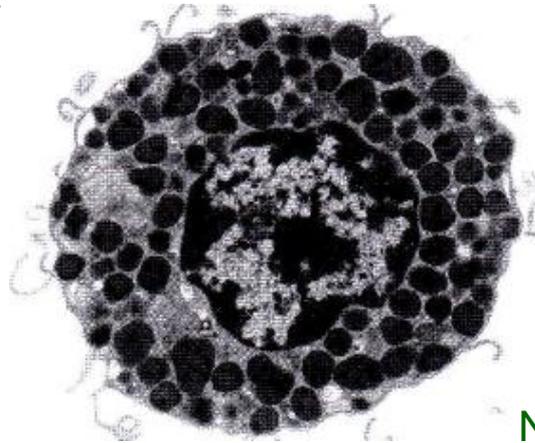
Angeborene Abwehr

Adaptive Abwehr

IgE-induzierte Allergie

Immuntoleranz

Autoimmunität



Nicht-immunologische Funktionen

Wundheilung

Gewebeentwicklung

Angiogenese Fibrose

Atherosklerose

Metabolismus des Fettgewebes

Neuroprotektion /Neuroinflammation

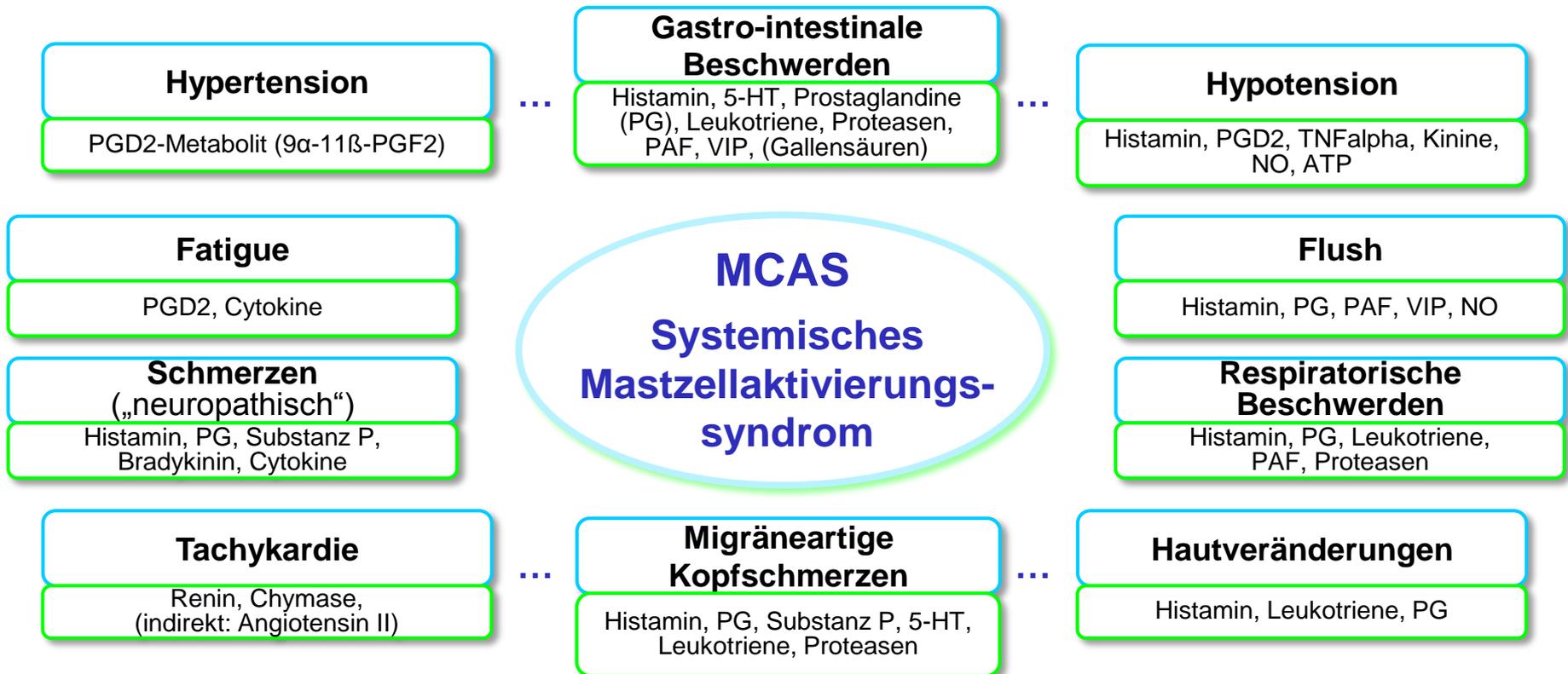
Kommunikations- und Steuerungszentrale

mit Hilfe von Rezeptoren und Mediatoren: Speicherung & Bildung und differenzielle Freisetzung von über 200 verschiedenen Botenstoffen.

Störungen der Mastzellfunktion können zu schwerwiegenden Erkrankungen des menschlichen Organismus führen!

Die unkontrollierte differenzielle Freisetzung von Botenstoffen führt zu unterschiedlichen Beschwerden.

BEISPIELE für Mastzellmediator-induzierte Symptome und beteiligte Mediatoren



Die Freisetzung der Botenstoffe erfolgt innerhalb von Sekunden (z.B. Histamin), Minuten bis wenige Stunden (z.B. Prostaglandine, Leukotriene) oder 6 bis 12 Stunden (z.B. Zytokine, Interleukine).

Das systemische Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS)

Das **systemische Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS)** ist charakterisiert durch eine **Anreicherung von krankhaft veränderten, (autonom) daueraktivierten Mastzellen in Organen und Geweben**, die unkontrolliert Mediatoren und Zytokine freisetzen.

Diese **unkontrollierte und unangemessene Freisetzung von Mediatoren** aus den daueraktivierten Mastzellen führt zu individuellen Beschwerden je nach Lokalisation und Art der freigesetzten Mediatoren und Zytokine.

Die langsame diffuse oder fokale Anreicherung der überaktiven Mastzellen in Organen und Geweben ist oft Folge des **Fehlens der Zellapoptose oder/und einer gesteigerten Zellproliferation**. Diese **kaskadenhafte systemische Ausbreitung** wird verstärkt durch die Aktivierung der noch gesunden Mastzellen durch die krankhaften daueraktivierten Mastzellen.



Sekundäre Mastzellaktivierung

Aktivierung von gesunden Mastzellen infolge einer induzierten Immunantwort, z.B. Allergien Typ I bis IV, Infektionen, Neuroinflammation, Lebendimpfstoffe.

Primäre systemische Mastzellaktivierung

Aktivierung von genetisch veränderten, kranken und dadurch daueraktivierten Mastzellen.

MCAS Patienten erfahren oft schubhafte Verschlechterungen mit zusätzlichen Beschwerden.

Rapide steigende Anzahl an Unverträglichkeiten gegenüber
Medikamenten und Nahrungsmittel

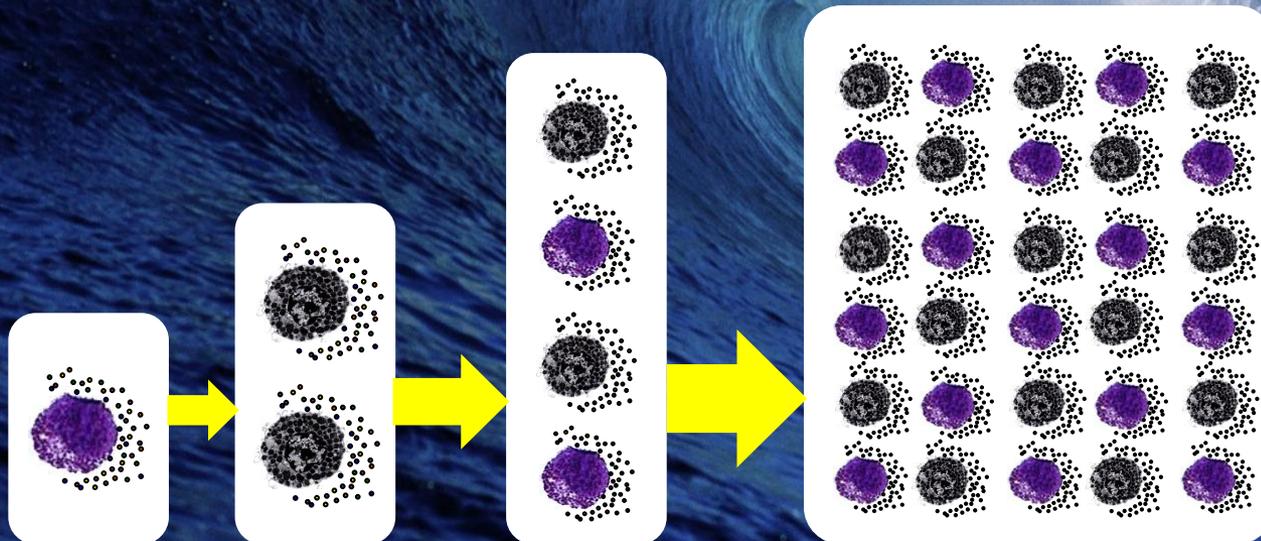
Mastzellmediatoren und Zytokine

Symptome und Beschwerden

Gelegentlich

Rezidivierend

Chronisch und Multiple



Ein Organ

Multiple Organe und Gewebe

Systemisch

Krankhafte Mastzellaktivierungen spielen bei vielen Erkrankungen eine wesentliche Rolle.

Mastzellaktivierungserkrankungen

Mastzelleukämie Prävalenz: Einzelfälle

Systemische Mastozytose Prävalenz: 1/364.000

Systemisches Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS)
Prävalenz: 5% bis 10%

*Erkrankungen, bei denen Störungen der Mastzellen
(Überaktivität) eine wesentliche Rolle spielen.*

Interstitielle
Cystitis

Reizdarm

Fibromyalgie

Histaminintoleranz

Chronique Fatigue
Syndrome (CFS)

Allergien &
Asthma

Nahrungsmittelallergien
/ unverträglichkeiten

Eosinophile
Gastroenteritis

Urtikaria

Autoimmun-
erkrankungen

Autismus

Weltweit schätzungsweise 100 Millionen Betroffene!

An der Entstehung des MCAS sind vermutlich vielseitige genetische und umweltbedingte Faktoren beteiligt.

Genetik



Keimbahnmutationen
Somatische Mutationen

Mikrobiom



Epigenetik

Umwelt



Die Diagnostik wird erschwert durch die hohe Individualität, das breite Spektrum und die eingeschränkte Routinelabordiagnostik.

„...seltsame, unerklärliche, bizarre Beschwerdebilder...“

Individuell unterschiedliche Symptome und Befundkonstellationen (potenziell jedes Körpergewebe kann betroffen sein).

Nur sehr wenige (5 bis 7) der freigesetzten Mediatoren und Zytokine (über 200) werden in der Routinelabordiagnostik erfasst.

Vielseitige Triggerfaktoren, z.B. Hitze/Kälte, Nahrungsmittel, Medikamente, Emotionen, mechanische Reizungen, die von Patient zu Patient variieren.

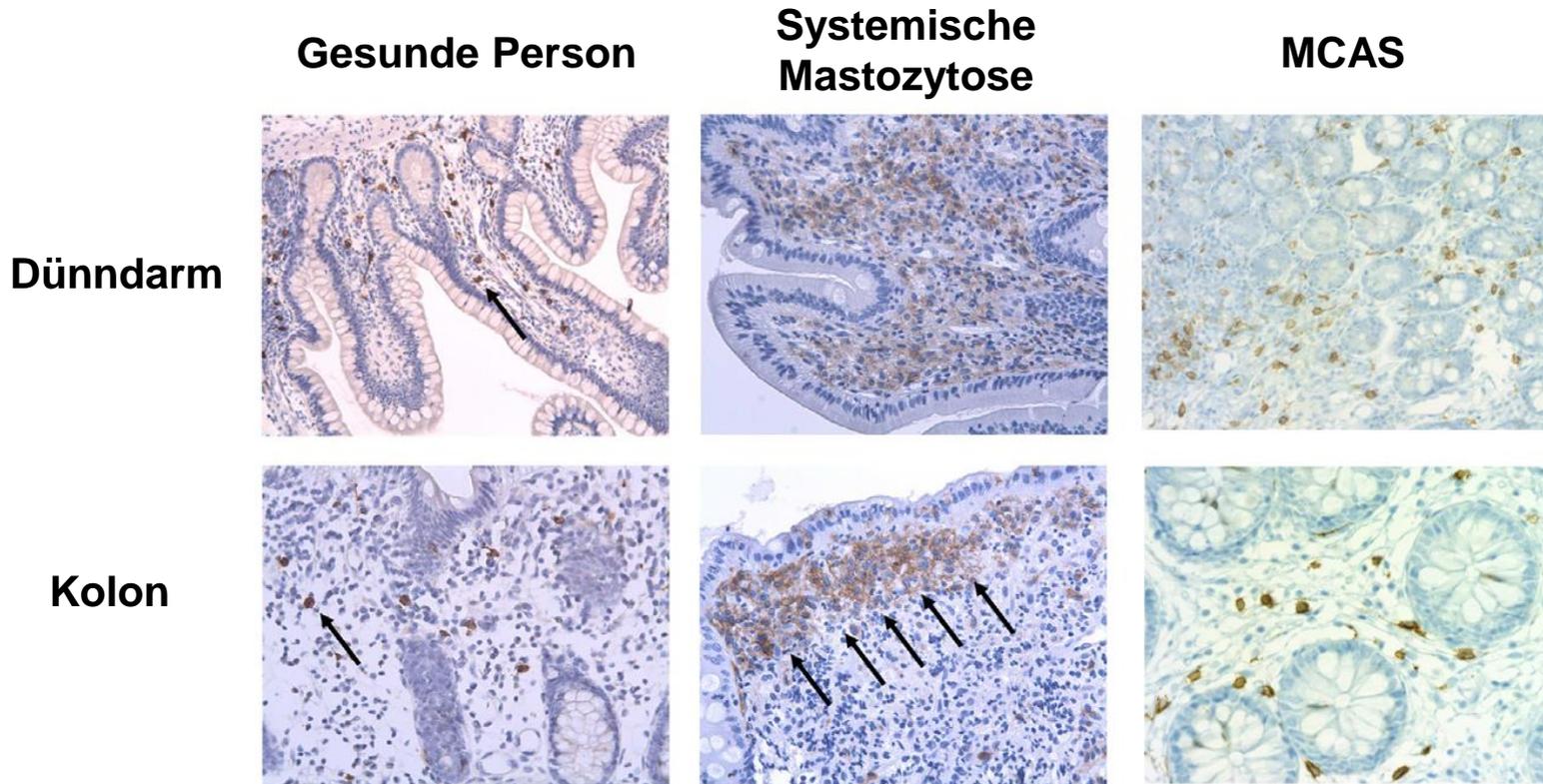
Symptome können akut, chronisch zu-/abnehmend oder episodisch („Schübe“) auftreten.

Mit der Basistherapie stellt sich Oft erst über einen Zeitraum von 1 bis 2 Monaten eine langsame Symptomverbesserung ein.

Patienten kommen oft mit einer Vielzahl an Diagnosen.



Die Biopsieuntersuchung aus dem Gastrointestinaltrakt gehört zur Diagnosefindung des MCAS.



Im Gegensatz zur systemischen Mastozytose sind beim MCAS die Mastzellen diffus verteilt und morphologisch unauffällig.

Die Differenz aus CD117-positiven und Tryptase-positiven Mastzellen erlaubt möglicherweise eine Abschätzung der Mastzellaktivität in gastrointestinalem Gewebe.

Die WHO Diagnosekriterien der systemischen Mastozytose grenzen MCAS Patienten aus.

Systemische Mastozytose

Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS)

Multifokale, dichte Mastzellinfiltrate

Multifokale oder diffuse Vermehrung der Mastzellen

Atypische, oft spindelförmige Mastzell-infiltrate

Morphologisch unauffällige Mastzellen

KIT-Punktmutation D816V

Oft keine Mutationen im KIT Gen (aber in anderen Genen!)

Serum-Tryptase > 20ng/ml

Tryptase fast nie über 20ng/ml (aber andere Mediatoren erhöht!)

Obwohl der aktuelle internistische MCAS Diagnoseleitfaden offiziell anerkannt ist (CME-zertifiziert), werden in der Praxis oft nur die WHO Kriterien angewendet und dadurch lediglich die weitaus seltenere Variante der systemischen Mastozytose erfasst. Dadurch bleibt der Mehrzahl an MCAS Patienten der Zugang zur richtigen Diagnose und Therapie verwehrt.

Was ist in der MCAS Diagnostik zu tun?

CME-zertifizierter MCAS Diagnoseleitfaden

1



CME-zertifizierte MCAS
Diagnose-Kriterien

Gezielte Anamnese mit
Hilfe eines standardisierten
Fragebogens.

2



Labordiagnostik Mediatoren:
Methylhistamin im Urin, Histamin,
Heparin, ECP, TNFalpha, IL-8, IL-6
und wenn möglich im Urin 11-beta-
Prostaglandin und Leukotriene C4.

3

Sonografie der inneren Organe,
insbesondere Abdomen.



Gastro-/Koloskopie mit
mastzellspezifischer immun-
histochemischer Untersuchung
von Gewebsbiopsien.

4

5



Gezielter Ausschluss
noch offener relevanter
Differenzialdiagnosen.



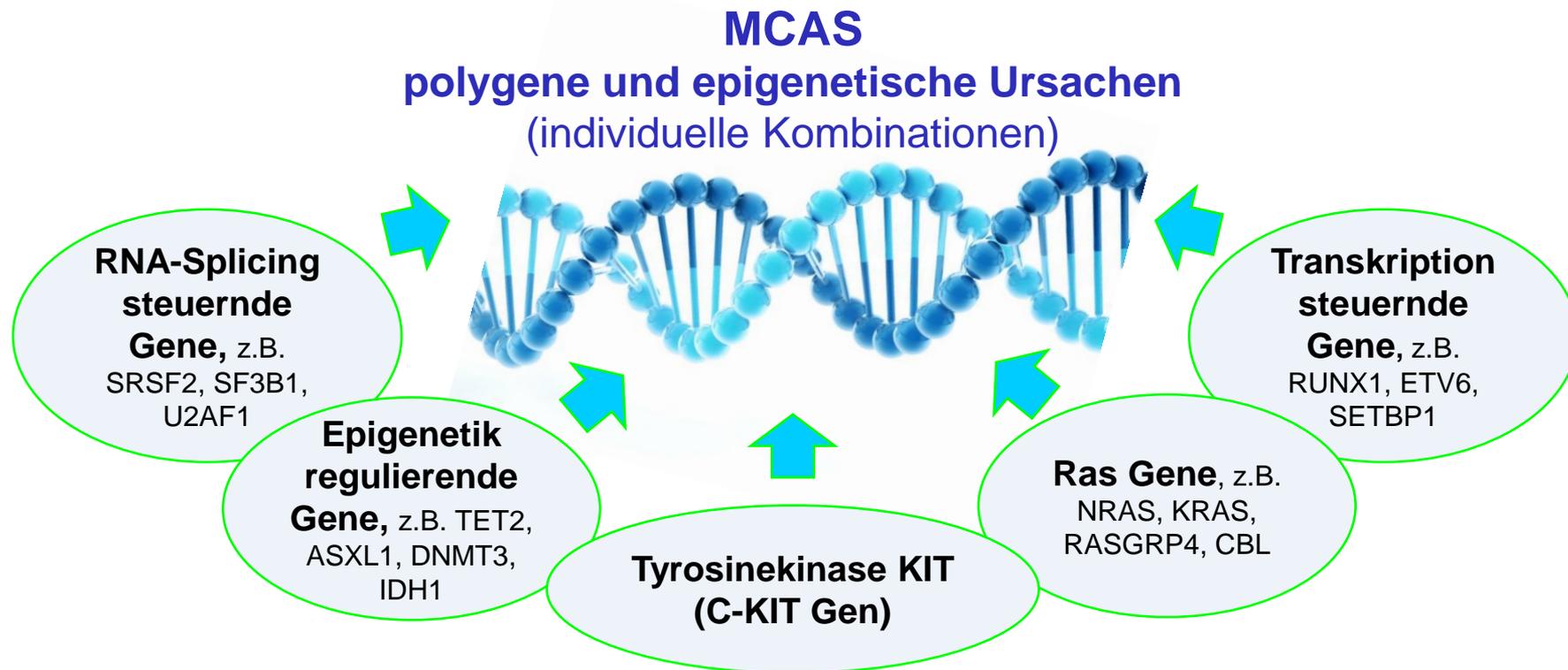
Genetische Analyse:
1) Heute: KIT 816V Punktmutation
2) Zukunft: Gesamtes Mastzellgenom

6

7

Knochenmarksbiopsie und -untersuchung obligat bei Verdacht auf
systemische Mastozytose und fakultativ bei MCAS.

Das primäre MCAS ist eine polygen determinierte Erkrankung.



Exemplarischer Befund MCAS Patient

- 1) **Keine** Mutation im KIT Gen, aber **KIT Splice Variant GNNK (-)** ¹⁾ in 100% der Transkripte.
- 2) **Aber Mutationen** in Epigenetik regulierenden Genen und Ras Genen = mit hoher Wahrscheinlichkeit ursächlich für daueraktivierte Mastzellen mit Fehlen der natürlichen Zellapoptose und möglicher Proliferationsneigung.

1) Fehlen der Tetrapeptide Sequenz Glycine-Asparagine-Lysine in den Positionen 510-513

Die Basistherapie hilft bereits einer Vielzahl von Patienten, muss aber individuell angepasst werden.

Basistherapie

- Cromoglicinsäure: 4 x 200mg bis 2.000mg Tagesdosis
- H1-Antihistaminikum, z.B. Rupafin (ggf. bis zur 4-fachen der Standarddosis)
- H2-Antihistaminikum: Ranitidin: 3 x 150 mg
- Vitamin C: Cetebe (slow release): 1 – 2 x 500mg / Tag
- Ggf. Montekulast (Leukotrieneninhibitor)
- Ggf. Ketitofen: 1 – 2 x 1mg/Tag

Symptomorientierte Therapie

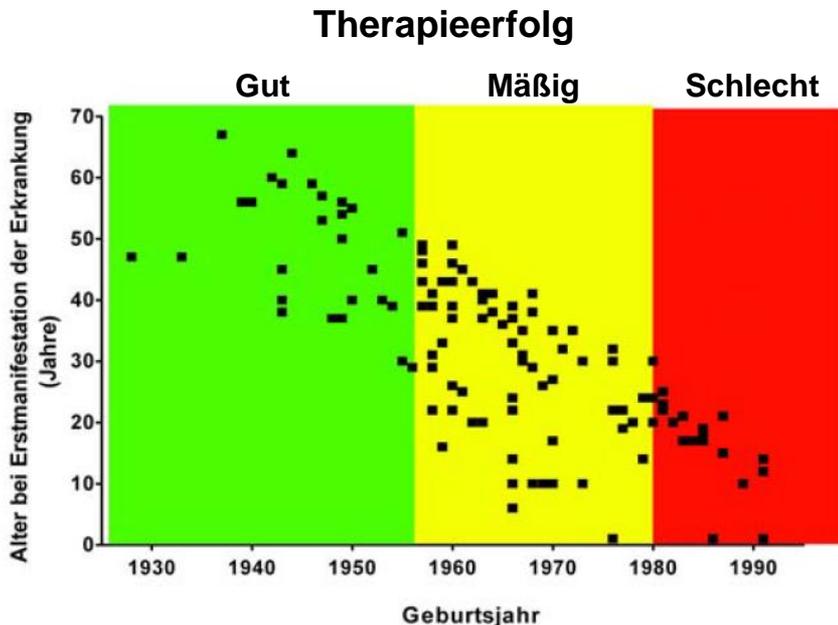
- Gastritis: Protonenpumpen-inhibitoren (PPI)
- Diarrhoe: Reduktion der Magensäure mit PPI, Nystatin, Colestyramin
- Darmkrämpfe: Buscopan
- Kopfschmerzen: Paracetamol, Metamizol
-

Weitere: siehe Therapieempfehlungen ¹⁾

Bei Therapieresistenz oder Krankheitsprogression sind bisher nur experimentielle Therapieoptionen verfügbar.

Therapieerfolg mit Standardmedikation

- Trotz personalisierter Therapie stellt sich bei einem beschwerdeintensiven MCAS bislang oft kein zufriedenstellender Erfolg ein.
- Eine Progression der Erkrankung kann trotz erfolgreicher Therapie auftreten.



Erweiterte Therapieoptionen

- Montekulast -> LTC₄ Inhibitor
- Topische Glucocorticoide (Budenofalk)
- Glucocorticoide oral / intravenös (v.a. zur akuten Symptomreduktion, Prävention)
- Etoricoxib (Acroxia) -> COX₂-Inhibitor
- Omalizumab (Xolair) -> Anti-IgE Antikörper
- Immunsuppressiva, z.B. Azathioprin, Cyclosporin A
- Tyrosinkinaseinhibitoren (Wirkung abhängig von der vorliegenden Kombination an Genmutationen)
- Interferon α
-

MCAS erfordert eine umfassende Lebensumstellung.



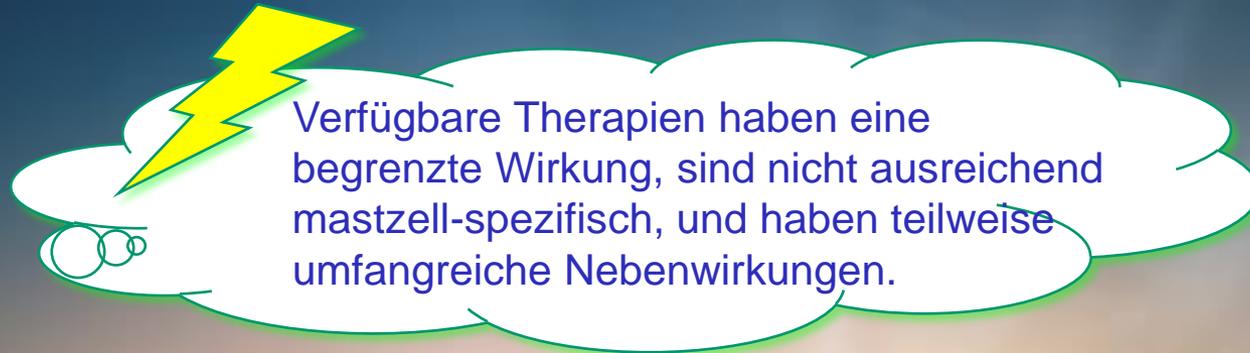
- Die medikamentöse Therapie muß wegen der **vielen Unverträglichkeiten und Allergien gegenüber Fremdstoffen** durch Ausprobieren angepasst werden.
- **Umstellung auf individuell verträgliche Nahrungsmittel.**
- **Striktes Vermeiden der individuellen Triggerfaktoren**, z.B. Hitze/Kälte, mechanische Reizungen, Rauchen, emotionale Stresssituationen etc.
- **Vermeidung von unverträglichen Zusatzstoffen** in Nahrungsmitteln und Medikamenten.
- Aufgrund der Unverträglichkeit gegenüber vielen Anästhesiemitteln muss **jeder operative Eingriff sorgfältig geplant sein mit MCAS-spezifischer Prämedikation** (siehe MCAS Leitlinien für operative Eingriffe), z.B. beim Zahnarzt.

Das MCAS erfordert eine umfassende Lebensumstellung und ist eine immense mentale Herausforderung! MCAS Patienten müssen die Erkrankung begreifen und sie als Bestandteil ihres Lebens akzeptieren, denn nur so finden sie wieder Lebensglück.

**It doesn't matter if you get knocked down...
...what matters is that you get up again!**



Die Erforschung neuer, mastzellspezifischer Therapien ist ein Lichtblick am Horizont!



3 Jahre

Selektive und kontrollierte Hemmung der Mastzellaktivität

7 Jahre

Quasi-kurative Therapie durch kontrollierte und selektive Reduktion der Mastzelllast
...und zielgerichtete Diagnose

ab 50 Jahre

Kurative Therapie der genetischen Grundursachen