

# Tryptase, ein diagnostischer Marker bei Verdacht auf Mastozytose

Mastozytose

# Mastozytose – eine Erkrankung mit vielen Gesichtern

Die Mastozytose ist eine seltene Erkrankung. Der Verdacht auf die Erkrankung und die Notwendigkeit der Abklärung einer möglichen Mastozytose ist jedoch weit verbreitet. Es gibt verschiedene Formen der Mastozytose, z. B. systemische Mastozytose (SM) oder kutane Mastozytose (CM).<sup>1-9</sup>

Wie kann Ihr Patient mit dem Verdacht auf eine Mastozytose von einer Tryptase-Bestimmung profitieren?

Der Tryptase-Basalwert reflektiert die Zahl der Mastzellen. In Zusammenhang mit den klinischen Symptomen kann der ImmunoCAP™ Tryptase-Test helfen,

- eine systemische Mastozytose zu bestätigen.
- eine systemische Mastozytose auszuschließen.

# Wie wird eine Mastozytose diagnostiziert?

Die Mastozytose ist charakterisiert durch eine Erhöhung der Mastzellen in verschiedenen Organen. Die Basal-Tryptase im Blut spiegelt die Zahl der Mastzellen wider. Es gibt verschiedene Formen der Mastozytose.

## Systemische Mastozytose (SM)

Bei der SM sind mehrere Organe betroffen. Die Krankheit verläuft schwerer und kommt häufiger bei Erwachsenen als bei Kindern vor. Es können viele verschiedene Symptome auftreten. Häufig ist die Haut betroffen. Außerdem kommt es zu diffusen Symptomen, wie Schmerzen in inneren Organen, Knochenschmerzen, Durchfall und Erbrechen, Gewichtsverlust und kardiovaskulären Symptomen. Der Tryptase-Wert ist in der Mehrzahl der verschiedenen Ausprägungen der SM erhöht.<sup>1-5</sup>

## Kutane Mastozytose (CM)

Die CM betrifft ausschließlich die Haut und kommt häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen vor. Sie ist häufig gutartig und wächst sich oft aus. Der Tryptase-Wert ist meist nicht oder nur leicht erhöht.<sup>1-5</sup>

## Definition der Mastozytose und diagnostische Kriterien

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat Leitlinien zur Definition verschiedener Formen der Mastozytose und der diagnostischen Kriterien veröffentlicht.<sup>1</sup> Die Klassifikation umfasst Haupt- und Nebenkriterien für SM. Eine persistent erhöhte Serum-Tryptase über 20 µg/l (1 µg/l = 1 ng/ml) ist ein Nebenkriterium.<sup>1</sup>

Die Bestimmung der Tryptase ist meist der erste Test bei Verdacht auf Mastozytose.

## Diagnostische Kriterien der WHO für systemische Mastozytose<sup>1,5</sup>

### Diagnose der SM

Vorhandensein des Hauptkriteriums und wenigstens eines Nebenkriteriums oder von wenigstens drei Nebenkriterien.

#### • Hauptkriterium

- Multifokale dichte Mastzellinfiltrate (≥ 15 Mastzellen in Aggregaten) in Proben aus dem Knochenmark und/oder anderen extrakutanen Organen.

#### • Nebenkriterien

- Mindestens 25 % der Mastzellen in Infiltraten in Knochenmarkbiopsien oder Biopsien aus anderen Organen (außer der Haut) müssen spindelförmig sein oder eine atypische Morphologie aufweisen, oder > 25 % der Mastzellen im Knochenmark sind unreif oder atypisch.
- Detektion einer aktivierenden Punktmutation bei Codon 816 von *KIT* im Knochenmark, Blut oder einem anderen extrakutanen Organ.
- Mastzellen im Knochenmark, Blut oder anderen extrakutanen Organen exprimieren CD25 mit oder ohne gleichzeitiger Expression von CD2 zusätzlich zu den normalen Mastzellmarkern.
- Persistent erhöhte Serumtryptase > 20 µg/l, außer bei Vorhandensein einer myeloiden Neoplasie. In diesem Fall ist dieser Parameter nicht gültig.

# Wie kann ein Tryptase-Test helfen?

Beispiel: Ein Patient hat in der Vergangenheit mehrfach anaphylaktisch auf Insektenstiche reagiert und zieht eine spezifische Immuntherapie (SIT) in Betracht.

## **Eine vorübergehende Erhöhung des Tryptase-Wertes während schwerer Reaktionen hilft, eine Mastzellaktivierung als Ursache für die Anaphylaxie zu bestätigen.**

Dieser Patient erlitt mehrfach bestätigte Anaphylaxien durch Mastzellaktivierung. Er leidet unter einer bestätigten IgE-vermittelten Allergie auf Wespen- und Bienengift und es wurde ihm empfohlen eine SIT durchzuführen. Die Basal-Tryptase war wiederholt bei 40 µg/l. Daher wurde er von einem Spezialisten auf das Vorliegen einer systemischen Mastozytose untersucht, bevor mit der SIT begonnen wurde.

## **Die Tryptase kann helfen, eine systemische Mastozytose zu bestätigen und zu entscheiden, wie eine SIT durchgeführt werden kann.**

In obigem Beispiel sind ein Haupt- und ein Nebenkriterium für SM erfüllt. Dies entspricht auch den klinischen Symptomen.

Der Spezialist diagnostiziert eine SM. Eine persistently erhöhte Basal-Tryptase über 20 µg/l ist laut WHO ein Nebenkriterium für eine SM.<sup>1</sup> Eine Knochenmarkbiopsie ist das wichtigste diagnostische Kriterium.

In den führenden Allergie-Organisationen besteht Konsens darüber, dass SM ein Risikofaktor für anaphylaktische Reaktionen ist,<sup>5,10-12</sup> und dass Insektengiftallergiker mit SM lebenslang eine SIT erhalten sollten.

Bei SM sind die Tryptasewerte meistens erhöht, können jedoch auch normal sein. Bei CM sind die Diagnosekriterien für SM nicht erfüllt. Es können jedoch ein oder zwei Nebenkriterien für SM vorliegen, wie z. B. ein erhöhter Tryptase-Wert.<sup>1</sup>



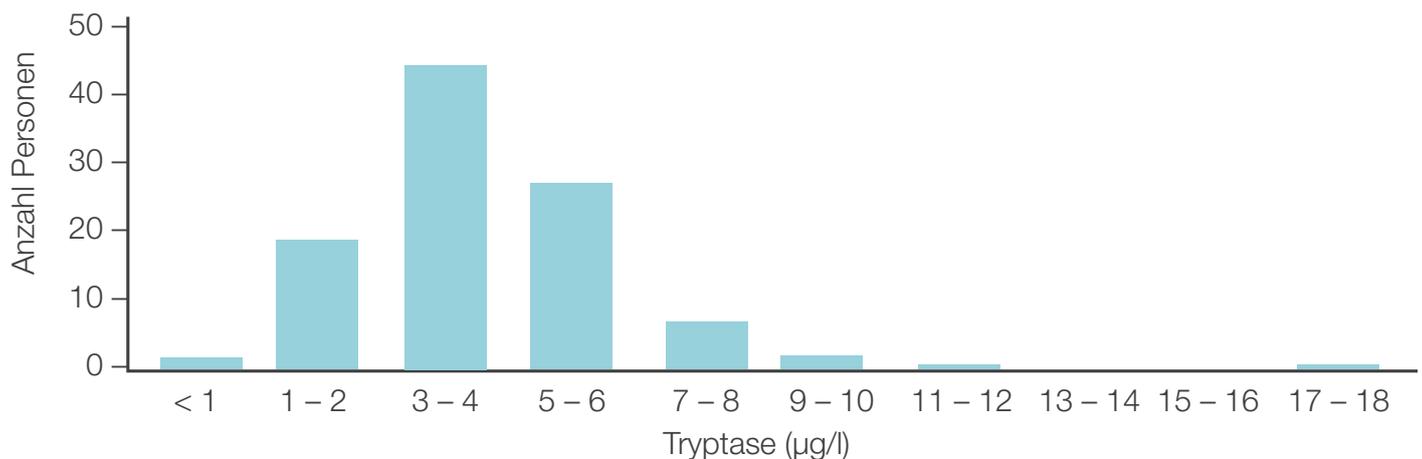
# Wie kann ein Tryptase-Test helfen?

Beispiel: Ein besorgter Patient sucht wegen Haut- und Magen-Darm-Problemen Hilfe in einer dermatologischen Klinik.

## Normale Tryptase-Werte helfen, eine systemische Mastozytose auszuschließen

Wenn die Anamnese und körperliche Untersuchung durch den Dermatologen nicht für eine Mastozytose, sondern für eine andere Diagnose sprechen, kann ein Tryptase-Test mit normalen Werten helfen eine Mastozytose auszuschließen.<sup>1</sup> Ein objektives Resultat kann auch helfen, den Patienten zu beruhigen.

Die Basal-Tryptase variiert zwischen einzelnen Personen und ist üblicherweise bei einer Person über die Zeit stabil.<sup>12,13</sup>



Verteilung der Tryptase-Konzentration in einer Population von 124 gesunden Personen, gemessen mit dem ImmunoCAP Tryptase-Test:<sup>14</sup>

- Geometrischer Mittelwert: 3,4 µg/l
- Obere 95. Perzentile: 11,0 µg/l

# Empfohlener Testalgorithmus als Leitfaden bei der Tryptase-Auswertung

## Wer

- Patienten mit Verdacht auf Mastozytose
- Patienten nach Anaphylaxie
- Patienten, bei denen eine Insektengift-Immuntherapie nach vorherigen Reaktionen auf Bienen- und/oder Wespenstiche in Erwägung gezogen wird

## Warum

- Die Tryptase ist ein Nebenkriterium für SM.<sup>1</sup>
- Die Bestimmung der Tryptase kann helfen die Mastzellaktivierung bei Anaphylaxie zu bestätigen.
- Eine Tryptase-Bestimmung sollte, zusammen mit einer sorgfältigen Patientenanamnese und Tests für relevante spezifische IgE-Antikörper, zur Abklärung der zugrunde liegenden Ursache einer Reaktion in Erwägung gezogen werden. Dies kann helfen eine potenziell lebensbedrohliche Exposition gegenüber der verantwortlichen Substanz zu verhindern.

## Wie

- Die Basal-Tryptase im Blut ist ein Maß für die Zahl der Mastzellen. Eine persistent erhöhte Basal-Tryptase über 20 µg/l kann ein Indiz für eine Mastzellerkrankung sein und wird von der WHO als Nebenkriterium für SM anerkannt.

# Was ist Tryptase?

Die Tryptase ist ein Enzym und das in den Mastzellen überwiegend vorkommende Protein. In der Mastzelle wird die reife Tryptase als aktives, Heparin-stabilisiertes Tetramer gespeichert.<sup>15,16</sup>

Vorstufen der α- und β-Tryptase werden kontinuierlich in den Blutkreislauf abgegeben und bilden die basale Tryptase-Konzentration im Plasma oder Serum. Der Basalwert der Gesamt-Tryptase ist individuell und normalerweise gleichbleibend über die Zeit.<sup>2,15,16</sup>

## Tryptase als diagnostisches Kriterium für die systemische Mastozytose

Die Basal-Tryptase im Blut spiegelt die Anzahl der Mastzellen wider. Eine persistente Erhöhung der Basal-Tryptase über 20 µg/l ist ein Hinweis auf eine mögliche Mastzellerkrankung und wird von der WHO als diagnostisches Nebenkriterium für die systemische Mastozytose anerkannt.<sup>1,5</sup>

## Tryptase als Marker für eine Mastzellaktivierung

Mastzellen spielen eine zentrale Rolle in entzündlichen Prozessen und bei schweren Reaktionen, wie Anaphylaxien. Bei einer Mastzellaktivierung, z. B. bei einer IgE-vermittelten allergischen Reaktion, setzen sie Substanzen wie Histamin und Tryptase in das umgebende Gewebe und das Blut frei. Histamin ist ein bekannter Auslöser allergischer Reaktionen.<sup>2,15,16</sup>

Aufgrund des schnellen Abbaus ist Histamin als Marker für die Mastzellaktivierung ungeeignet. Die Tryptase hingegen ist stabil und bleibt mehrere Stunden aktiv. Dadurch kann die Tryptase zum Nachweis einer Mastzellaktivierung im Rahmen einer schweren Reaktion, wie einer Anaphylaxie, verwendet werden. Da die Basal-Tryptase über die Zeit im Serum stabil ist, können Vergleiche zwischen dem Zeitpunkt der Reaktion und dem Basalwert vorgenommen werden.<sup>2,15,16</sup>

## Post mortem

Eine Erhöhung der Tryptase wurde auch bei Patienten, die aufgrund einer Anaphylaxie verstorben sind, beschrieben. In diesem Fall sollte die Tryptase kurz nach Eintritt des Todes und möglichst in bestimmten Abständen danach gemessen werden.<sup>17</sup>

# ImmunoCAP Tryptase-Test

Der ImmunoCAP™ Tryptase-Test misst die Gesamt-Tryptase, die von Mastzellen in den Blutkreislauf freigesetzt wird. Dies ermöglicht die Bestimmung des vorübergehenden Anstiegs der Tryptase-Konzentration nach einer anaphylaktischen Reaktion, sowie den individuellen Basalwert der Tryptase einer Person. Der ImmunoCAP Tryptase-Test misst alle Formen der Tryptase.

## Probengewinnung

Der Messbereich beträgt 1–200 µg/l. Zur Bestimmung werden 40 µl Serum oder Plasma benötigt. Es können venöses Serum oder Plasma verwendet werden. Ein spezielles Vorgehen bei der Blutgewinnung oder Probenvorbereitung ist nicht nötig.

## Vorgehen zur Bestimmung der Mastzellaktivierung

Eine Blutprobe sollte möglichst unmittelbar (zwischen 15 Minuten und 3 Stunden) nach Eintritt der anaphylaktischen Symptome entnommen werden. Erhöhte Tryptase-Werte können bis zu 6 Stunden nach einer Anaphylaxie nachgewiesen werden und kehren üblicherweise innerhalb von 24–48 Stunden nach Abklingen der klinischen Symptome auf den Basalwert zurück.<sup>2,18</sup>

## Vorgehen zur Bestimmung des Basalwertes

Blutproben zur Bestimmung des Basalwertes können jederzeit (vor oder nach) einer akuten Reaktion, wie oben beschrieben, gewonnen werden.<sup>3</sup>

*Grenzen des Verfahrens – bitte beachten Sie die Einschränkungen in der Gebrauchsanweisung.*



## Literatur:

1. Horny H-P et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon, 2017.
2. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006 Aug;26(3):451-63.
3. Valent P et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):215-25.
4. Akin C et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014 May;34(2):207-18.
5. Valent P et al. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017 Mar 16;129(11):1420-27.
6. Frieri M et al. Pediatric Mastocytosis: A review of the Literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2013 Dec 1;26(4):175-180.
7. Carter MC et al. Pediatric mastocytosis. *Arch Dis Child.* 2002 May;86(5):315-9.
8. Metcalfe DD. Regulation of normal and neoplastic human mast cell development in mastocytosis. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association.* 2005;116:185-203.
9. Sperr WR et al. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002 Jun;128(2):136-41.
10. Simons FE et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014 May 30;7(1):9.
11. Simons et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J.* 2015 Oct 28;8(1):32.
12. Schwartz LB et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol.* 1994 May;14(3):190-204.
13. Jones I et al. Normal day to day variations of tryptase in serum (abstr). *Allergy.* 2000;55(suppl 63):214-5.
14. Study performed at Phadia AB, Uppsala, Sweden. ImmunoCAP Tryptase Directions for Use.
15. Schwartz LB et al. Tryptase from human pulmonary mast cells. Purification and characterization. *J Biol Chem.* 1981 Nov 25;256(22):11939-43.
16. Pereira PJ et al. Human beta-tryptase is a ring-like tetramer with active sites facing a central pore. *Nature.* 1998 Mar 19;392(6673):306-11.
17. McLean-Tooke A et al. Postmortem serum tryptase levels in anaphylactic and non-anaphylactic deaths. *J Clin Pathol.* 2014 Feb;67(2):134-8.
18. Schwartz LB et al. The time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest.* 1989 May;83(5):1551-5.



Jetzt mehr erfahren unter [thermofisher.com/phadia](https://thermofisher.com/phadia)

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC