

Recente vorderingen in ons begrip van mestcel activering - of zouden het mestcel mediator stoornissen moeten zijn?

[Theoharis C. Theoharides](#),a,b,c,d

[Irene Tsilioni](#),a

[Huali Ren](#) e

a Molecular Immunopharmacology and Drug Discovery Laboratory, Department of Immunology, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

b Sackler School of Graduate Biomedical Sciences, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

c Department of Internal Medicine, Tufts University School of Medicine and Tufts Medical Center, Boston, MA, USA

d Department of Psychiatry, Tufts University School of Medicine and Tufts Medical Center, Boston, MA, USA

e Department of Otolaryngology, Beijing Electric Power Hospital, Beijing, China

CONTACT Theoharis C. Theoharides ude.stfut@sedirahoekt.sirahoekt MD Molecular Immunopharmacology and Drug Discovery Laboratory, Department of Immunology, Tufts University School of Medicine, 136 Harrison Avenue Boston, MA, 02111, USA

[Expert Rev Clin Immunol](#). Author manuscript; available in PMC 2020 Feb 6.

Published in final edited form as:

[Expert Rev Clin Immunol. 2019 Jun; 15\(6\): 639–656.](#)

Published online 2019 Apr 22. doi: [10.1080/1744666X.2019.1596800](https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1596800)

PMCID: PMC7003574

NIHMSID: NIHMS1035568

PMID: [30884251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30884251/)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7003574/>

Vertaling Lisa Goudzwaard, november 2020

Samenvatting

Introductie:

Een toenemend aantal patiënten presenteert zich met meerdere symptomen die veel organen aantasten, waaronder de hersenen, als gevolg van meerdere mediators die door mastcellen worden afgegeven.

Deze unieke weefsel immuuncellen die van cruciaal belang zijn voor allergische reacties veroorzaakt worden door immunoglobuline E (IgE), maar worden ook gestimuleerd (niet geactiveerd) door immuun-, medicijn-, omgevings-, voedsel-, infectie- en stress triggers, leiden tot de uitscheiding van meerdere mediators, vaak zonder histamine. en tryptase.

De presentatie, diagnose en behandeling van het spectrum van mastcel aandoeningen zijn erg verwarrend. Als gevolg hiervan hebben specialisten recent neuropsychiatrische symptomen uitgesloten en de diagnostische criteria aangescherpt, ten koste van de uitsluiting van de meeste patiënten.

Behandelde gebieden:

Er is een literatuuronderzoek uitgevoerd op artikelen die tussen januari 1990 en november 2018 zijn gepubliceerd met MEDLINE. Gebruikte termen waren activering, antihistaminica, atopie, autisme, hersenmist, heparine, KIT-mutatie, IgE, ontsteking, IL-6, IL-31, IL-37, luteoline, mastcellen, mastocytose, mediators, myalgische encefalomyelitis / chronisch vermoeidheidssyndroom , mycotoxinen, afgifte, afscheiding, tetramethoxyluteolin en tryptase.

Mening van een expert:

Aandoeningen die verband houden met verhoogde serum- of urine spiegels van een mastcel mediator, bij afwezigheid van enige comorbiditeit die anderszins dergelijke verhogingen zou kunnen verklaren, moeten worden beschouwd als mastcel activering stoornissen, of beter nog, gezamenlijk aangeduid als 'Mast Cell Mediator Disorders (MCMD). De nadruk moet worden gelegd op de identificatie van unieke mastcel mediators en de ontwikkeling van geneesmiddelen of supplementen die de afgifte ervan remmen.

Sleutelwoorden: activering, antihistaminica, autismspectrumstoornis, hersenmist, KIT-mutatie, cytokines, IgE, ontsteking, IL-6, IL-37, luteoline, mastcellen, mastocytose, mediators, myalgische encefalomyelitis / chronisch vermoeidheidssyndroom, mycotoxines, tetramethyl luteolin, tryptase

1. Introductie

In de afgelopen jaren is er een ongebruikelijke toename geweest van atopische ziekten, waaronder allergieën, astma, eczeem, rhinitis en voedsel-overgevoeligheden.

Bovendien zijn er talloze gevallen geweest van patiënten met symptomen die overeenkomen met allergieën en / of ontstekingen, die veel organen aantasten, maar geen herkenbare trigger of te veel niet-allergische triggers. Deze symptomen (tabel 1) zijn afkomstig van mediators die worden uitgescheiden (vrijgegeven) uit mestcellen en omvatten blozen, pruritus, hypotensie, gastro-intestinale klachten, hoofdpijn, prikkelbaarheid, malaise, geheugenverlies en neuropsychiatrische problemen.

Als resultaat is een aantal verschillende namen voorgesteld om deze symptomen vast te leggen, zoals mestcelziekten of mestcelaandoeningen (MCD) en mestcel activering ziekten (MCAD) of mestcel activering stoornissen (MCAS).

Tabel 1

Veel voorkomende symptomen bij patiënten met Mestcel Mediator Stoornissen

- Cardiovasculair: pijn op de borst, hypotensie, hypotensieve syncope, tachycardie
- Dermatologisch: angio oedeem, dermografisme, blozen, pruritus, urticaria pigmentosa
- Gastro-intestinaal: buikkrampen / pijn, opgeblazen gevoel, diarree, oesofagitis, misselijkheid, braken
- Naso-oculair: verstopte neus, pruritus, tranen
- Neurologisch: hoofdpijn, geheugen- en concentratieproblemen (hersennist), paresthesieën, perifere neuropathie
- Ademhaling: heesheid, keelpijn, stridor, zwelling van de keel, piepende ademhaling
- Systemisch: anafylaxie, vermoeidheid

Helaas zijn dit veel verwarrende aspecten, zowel bij de naamgeving als de diagnose van dergelijke aandoeningen.

- Ten eerste wordt de term 'activering' doorgaans gereserveerd voor activering van receptoren of enzymen, terwijl 'stimulatie' wordt gebruikt voor cellen.

- Ten tweede kan stimulatie van mestcellen proliferatie impliceren zonder secretie van alle of zelfs enige mestcel mediators, zoals in het geval van mestcelsarcoom.
- Vervolgens wordt de term 'secretie' meestal gereserveerd voor mediators die zijn opgeslagen in secretoire korrels, terwijl de term 'vrijgeven' wordt gebruikt voor zowel vooraf opgeslagen als nieuw gesynthetiseerde mediators.

Hoe het ook zij, afgifte van mestcel mediators kan in veel fysiologische en pathologische omgevingen voorkomen. Tot overmaat van ramp zijn er een aantal andere ziekten die nabootsen en / of comorbide zijn met ziekten waarbij mestcellen betrokken zijn (tabel 2). Dientengevolge gaan getroffen patiënten vaak 10-20 jaar en evenveel artsen van verschillende specialiteiten uit voordat een diagnose wordt gesteld, tegen die tijd hebben ze talloze medicijnen voorgeschreven gekregen, vaak met ernstige geneesmiddelinteracties die hun presentatie en het verloop van hun ziekte.

Tabel 2

Aandoeningen die vaak comorbide voorkomen met mestcelziekten

- Chronisch ontstekingsrespons syndroom (CIRS)
- Fibromyalgie syndroom(FMS)
- Ehlers Danlos (ED)
- Gulf War Illness(GWI)
- Interstitiële cystitis/blaaspijnsyndroom (IC/BPS)
- Prikkelbare darm syndroom (PDS)
- Kounis syndroom
- Multiple Chemical Sensitivity Syndroom (MCSS)
- Myalgisch encephalomyelitis/chronisch vermoeidheid syndroom(ME/CFS)
- Post Lyme Syndroom
- Posturaal orthostatisch tachycardie syndroom (POTS)
- Post-traumatisch stress disorder (PTSD)

Mestcel biologie

Mestcellen zijn immuuncellen die zijn afgeleid van hematopoëtische voorlopers en rijpen in weefsel micro-omgevingen [1].

Mestcellen zijn cruciaal voor de ontwikkeling van allergische reacties [2], maar fungeren ook als sensoren voor omgevings- en psychologische stress [3,4].

Van perivasculaire mestcellen is aangetoond dat ze huid bloedvaten onderzoeken door philo podia door endotheliale openingen te verlengen en immunoglobuline E (IgE) uit bloedvaten te vangen [4], een proces dat mestcellen ook in staat zou kunnen stellen om andere circulerende moleculen te detecteren en te vangen. Mestcellen nemen ook deel aan het aangeboren immuunsysteem (afweer van de gastheer tegen infectieuze pathogenen, neutralisatie van toxines) en aan de adaptieve immuunrespons [5-9], maar ook aan de antigeenpresentatie [10,11] regulatie van T-cel responsen [12- 14], zelfs in afwezigheid van antigeenpresentatie [15], auto-immuniteit [16] en ontsteking [17-19].

Mestcellen bevinden zich in weefsels die een interface hebben met de externe omgeving [20] en worden voornamelijk gestimuleerd door IgE-afhankelijke reacties (allergeen).

Naast allergenen worden mestcellen ook gestimuleerd door een verscheidenheid aan verschillende triggers (tabel 3), waaronder bacteriën, medicijnen, voedingsmiddelen, schimmels, zware metalen, organofosfaten, virussen en 'gevaarsignalen' [2], evenals bepaalde neuropeptiden waaronder corticotropine-releasing hormone (CRH) [21], neurotensine (NT) [22,23] en substantie P (SP). Van zowel NT [24,25] als SP [26-29] is bekend dat ze deelnemen aan ontstekingsprocessen.

Van veel kationische geneesmiddelen is nu aangetoond dat ze mestcellen stimuleren door activering van de G-proteïne-gekoppelde receptor MRGPRX2 met lage affiniteit [30].

Mestcellen reageren gewoonlijk op niet-allergische triggers, waardoor mediators ook selectief kunnen worden vrijgegeven zonder degranulatie, waardoor het moeilijk wordt om deze mestcellen te identificeren met routinematige histologie [31] (tabel 4).

Tabel 3

Cel Triggers van Mastcel Degranulatie

Acetylcholine

Complementaire fragmenten

- C3 α , C4 α , C5 α

Geneesmiddelen

- Lokale anesthesie
- β -lactam-antibiotica
- Neuromusculaire junctie blokkers
- Vancomycine (antibioticum)
- IgE
- IgG1
- IgG4
- Lysofosfatidylserine

Peptiden

- Adrenomedullin
- CGRP
- Endorfine
- Endotheline
- Eosinofiele granule proteïnen
- Hemokinine-1
- Leptine
- Mastparan
- Neurotensine
- NGF
- PTH
- Somatostatine

Fysieke condities

- koude
- warmte
- druk
- stress
- vibratie

Tabel 4

Triggers van mestcellen zonder degranulatie

Peptiden

Triggers	Mediatoren
CRH	VEGF
SCF	IL-6

Cytokinen

Triggers	Mediatoren
IL-1 β	IL-6
IL-33	IL-31
IL-33	CXCL8 (IL-8)
IL-33 + SP	TNG VEGF

Zware metalen

- Aluminium
- Cadmium
- Kwik

Herbiciden

- Atrazine (wordt vooral voor maïs gebruikt)
- Glyfosaat (Roundup)

Pathogenen

Pathoogeen	Mediator
Borrelia (de ziekte van Lyme)	TNF

LPS	TNF
Poly (I:C) (virussen)	IL-6, TNF
Sporothrix (schimmel mycotoxinen)	IL-6, TNF

Na stimulatie scheiden mestcellen voorgevormde mediators af (tabel 5) zoals β -hexosaminidase (β -hex), histamine, tumornecrosefactor (TNF) en tryptase door snelle (1-5 min) degranulatie.

Mestcellen zijn het enige celtype dat voorgevormde TNF [32] opslaat, dat snel wordt uitgescheiden en de rekrutering en activering van T-cellen beïnvloedt [33-35].

Mestcellen geven ook nieuw gesynthetiseerde fosfolipiden producten af, zoals prostaglandine D2 (PGD2) en leukotriënen [36-38].

Mestcellen scheiden ook talrijke de novo gesynthetiseerde eiwit mediators uit, doorgaans 6-24 uur na stimulatie, zoals cytokinen [39], chemokinen (TNF, CCL2, CCL8) en peptiden hemokine-1 (HK-1) en renine [19,40] (Tabel 4).

Uit mestcellen afkomstige CCL2 en CXCL8 versterken de rekrutering van andere immuuncellen naar de plaats van ontsteking [41].

Tabel 5

67 Mestcel mediatoren

Vooraf opgeslagen

Biogene aminen

- histamine
- dopamine
- 5-Hydroxytryptamine (5-HT, serotonine)

Polyaminen

- spermidine
- spermine

Cytokinen

- TNF

Enzymen

- Arylsulfatases A
 - Beta-hexosaminidase
 - Beta-glucuronidase
 - Beta-glucosaminidase
 - Beta-D-galactosidase
 - Carboxypeptidase A
 - Cathepsines B,C,D,E,L
 - Chymase
 - Granzyme B
 - Kinogenase
 - Fosfolipase
 - Renine
 - Tryptase
 - Metalloproteinase (CPA3, MMP9,ADAMTSS)

|

|

Groefactoren

- FGF
- NGF
- SC
- TGF β
- VEGF

Peptiden

- ACTH
- Angiogenine
- Angiopoietin
- Calcitonine gen-gerelateerd peptide
- Corticotropine-afgevend hormoon
- Endorfinen
- Endothelin
- Hemokinine-1
- Kininen (Bradykinine)
- Leptine
- Melatonine
- Neurotensine

RANKL

- Somatostatine
- Substantie P
- Urocortin
- Vasoactive intestinal peptide

Proteoglycanen

- Chondroitine sulfaat
- Heparansulfaat
- Heparine
- Hyaluronzuur
- Sergrline

De novo gesynthetiseerd

De-novo-synthese verwijst naar de organische synthese van complexe moleculen uit eenvoudige moleculen zoals suikers of aminozuren, in tegenstelling tot recyclage na gedeeltelijke degradatie.(wikipedia)

Chemokinen

- IL-8(CXCL8), MCP-1(CCL2), MCP-3(CCL7)
- MCP-4, RANTES(CCL5), Eotaxine(CCL11)

Cytokinen

- IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-15, IL-17, IL-31, IL-33, TNF

Groefactoren

- SCF, SCF, β -FGF, neurotrophin 3, NGF
- PDGF, TGF β , VEGF

Stikstofoxide (NO)

Fosfolipiden metabolieten

- Leukotriene B4
- Platelet activerende factor
- Prostaglandine D2

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7003574/>

Bovendien wordt corticotropine-afgevend hormoon (CRH of factor, CRF) ook gesynthetiseerd door mestcellen [42], wat impliceert dat het autocriene effecten zou kunnen hebben [17,43].

In het bijzonder wordt CRHR-1 tot expressie gebracht op humane gekweekte mestcellen, waarvan activering de productie van vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) induceert zonder tryptase [21].

Mestcellen kunnen IL-31 afscheiden, dat bijzonder pruritogeen is [44], evenals aanvullende 'gevaar' signalen [45] (tabel 4).

Mitochondriaal DNA (mtDNA) [34,46] kan leiden tot auto-inflammatoire reacties [47-50], allergische reacties versterken [51], en heeft directe neurotoxische effecten [52]. We hadden gemeld dat mtDNA verhoogd is in het serum van kinderen met autismespectrumstoornis (ASS) [53].

Een ander belangrijk gevaarsignaal is het alarm in IL-33 [54], dat wordt uitgescheiden door fibroblasten en endotheelcellen, en is betrokken bij veel allergische [55] en inflammatoire [56] ziekten.

IL-33 versterkt het effect van IgE op de uitscheiding van histamine uit mestcellen en basofielen [54,57].

Het is interessant dat het meest gebruikte herbicide glyfosaat IL-33-expressie en luchtwegontsteking induceert [58].

We toonden aan dat IL-33 het vermogen van SP vergroot om de secretie van VEGF uit menselijke mestcellen te stimuleren zonder degranulatie [59].

We hebben onlangs ook gemeld dat SP en IL-33, wanneer ze in combinatie worden toegediend, leiden tot een indrukwekkende toename van de genexpressie en secretie van TNF [60] en IL-1 β [61] uit gekweekte menselijke mestcellen.

Mestcellen kunnen IL-33 [62,63] uitscheiden, evenals het SP-gerelateerde peptide HK-1 [64], wat autocrine augmentatie impliceert.

Bovendien werkt tryptase dat wordt uitgescheiden door mestcellen op extracellulair IL-33 en genereert volwassen, actiever IL-33 [65], dat vervolgens mestcellen stimuleert om IL-1 β af te scheiden, wat op zijn beurt mestcellen stimuleert om IL-6 af te scheiden [66].

Bovendien bevordert TGF β afkomstig van mestcellen de ontwikkeling van Th17-cellen en kunnen mestcellen ook zelf IL-17 uitscheiden [67].

Gestimuleerde mestcellen kunnen hun talrijke bioactieve mediators [19,68,69] afscheiden door gebruik te maken van verschillende signaal- [70-73] en secretore [70,74] routes.

Een belangrijke route is die van zoogdier doelwit van rapamycine (mTOR) [75], waarvan we hebben aangetoond dat het wordt gestimuleerd door SP in humane gekweekte mestcellen [76].

Het vermogen om meerdere mediators uit te scheiden stelt mestcellen in staat actief te interageren met andere celtypen in hun omgeving, vooral T-cellen [77,78]. Het is interessant dat de secretie van mestcel mediators wordt gereguleerd door een circadiane klok [79,80].

Elke mediator kan leiden tot specifieke klinische kenmerken.

Histamine wordt bijvoorbeeld geassocieerd met hoofdpijn, hypotensie en pruritus;

Tryptase met ontsteking en fibrinogeen lysis;

Cytokines en chemokines met constitutionele symptomen van gegeneraliseerde ontsteking en vermoeidheid, PGD2 met blozen en leukotriënen met bronchoconstrictie.

Als gevolg hiervan kunnen mestcel-afgeleide mediators bijdragen aan de pathogenese van niet alleen allergische aandoeningen, astma en mastocytose [2], maar ook bij atopische dermatitis, psoriasis, myalgische encefalomyelitis / chronisch vermoeidheidssyndroom (ME / cvs) [81], fibromyalgie syndroom (FMS) [82], coronaire hartziekte en obesitas [83], evenals ASD [17,50,84].

De ernst van de symptomen hangt van veel factoren af, zoals het vermogen van mestcellen om mediators uit te scheiden, de niveaus van circulerend IgE, de aanwezigheid van cytokines en chemokines [85], vooral IL-33 [59], evenals de co-bestaan van risicovolle aandoeningen, zoals stimulatie door hymenoptera-gif (en), vooral bij patiënten die lijden aan mastocytose [86-89].

Reactiviteit op wespensteken kan leiden tot anafylaxie, gekenmerkt door het plotseling optreden van ernstige blozen, zwelling van de keel, bronchoconstrictie en hypotensie die tot de dood kan overgaan [90].

Basofielen nemen ook deel aan allergische en andere ontstekingsreacties op een manier die enigszins vergelijkbaar is met die van mestcellen, behalve dat hun belangrijkste trigger IgE is en ze geen tryptase bevatten [91,92].

Er zijn verschillende testen voorgesteld om de betrokkenheid van basofiele activering [93,94] te documenteren, via identificatie van CD63 en CD203c [93-95].

3. Classificatie en diagnostische kenmerken van mestcel aandoeningen

Dit onderwerp is nogal verwarrend vanwege het gebruik van verschillende terminologie door verschillende specialisten en consensus groepen.

De termen 'mestcelziekten', 'mestcelaandoeningen' en 'mestcelsyndromen' worden bijvoorbeeld vaak door elkaar gebruikt.

In dit review wordt de term 'mestcel aandoeningen' gebruikt omdat deze veel varianten of subtypen omvat.

Aandoeningen waarbij mestcellen betrokken zijn [96,97] worden traditioneel ingedeeld in drie algemene categorieën: primair, secundair en idiopathisch [98,99].

Nieuwe informatie over de genetische en epigenetische oorzaken van het optreden en de ernst van de symptomen [100] vereist echter een nieuwe

benadering voor het begrijpen en classificeren van deze aandoeningen, zoals weergegeven in tabel 6.

Historisch gezien is 'primair' gebruikt om te suggereren dat deze aandoeningen worden veroorzaakt door genetische en / of epigenetische veranderingen die leiden tot functionele gevolgen bij de proliferatie van mestcellen in het beenmerg, de huid of andere weefsels / organen.

Tabel 6

Classificatie van mestcel aandoeningen

Klonale mestcelproliferatiestoornissen

1. Systemische mastocytose (traag, agressief)
2. Cutane mastocytose (urticariële pigmentosa, diffuus, telangiectasia macularis eruptiva perstans)
3. Mestcelleukemie (MCL)
4. Mestcelsarcoom (MCS)
5. Extracutaan mastocytoom (goedaardig)
6. Monoklonaal mestcel activering syndroom (MMAS)

Mestcel Mediator Aandoeningen (idiopathisch)

1. Monoklonaal zonder abnormale clustering
2. Niet-klonaal
3. Idiopathische anafylaxie (IA)

Reactieve mestcelproliferatie / mediator afgifte stoornissen

1. IgE-gemedieerde overgevoeligheidsreacties (bijv. Voedsel, insecten anafylaxie)
2. Geneesmiddelgeïnduceerd (bijv. Vancomycine, opioïden, taxanen, spierverslappers, adenosine, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen)
3. Mestcelhyperplasie (gerelateerd aan chronische infecties, neoplasie, auto-immuunziekten als gevolg van een mogelijke overmaat aan stamcelfactor)

3.1. Stoornissen in de proliferatie van klonale mestcellen

3.1.1. Systemische mastocytose

Systemische mastocytose (SM) wordt gedefinieerd door de betrokkenheid van mestcellen van ten minste één extracutaan weefsel, typisch in het beenmerg, als aan bepaalde criteria is voldaan [101]: een belangrijk criterium voor mestcel clusters bij beenmergbiopsie en een ondergeschikt criterium (bijv. basale serum tryptase, spoelvormige mestcellen), of drie minder belangrijke criteria vastgesteld door de Wereldgezondheidsorganisatie (tabel 7) [102].

Deze criteria zijn echter sterk gebaseerd op de aanwezigheid van een 'gain-of-function' -mutatie in het gen KIT op codon 816 (D816V) of andere codons in de buurt.

Systemische mastocytose kan worden gekarakteriseerd als (a) indolent, (b) agressief, of (c) geassocieerd met een hematologische niet-mestcel afkomst ziekte. Soms kan een enkele beenmergbiopsie mestcel clusters missen.

In onze studie had slechts 17% van de patiënten bewijs in één biopsie, maar 83% van de patiënten had bewijs van mastocytose wanneer twee iliacale crestbiopsieën werden genomen [103].

Tabel 7

Diagnostische criteria voor systemische mastocytose

Belangrijk criterium

a. Multifocale, dichte infiltraten van mestcellen (≥ 15 mestcellen in aggregaten) gedetecteerd in intramedullaire biopsie coupes en / of extramedullaire organen.

Kleine criteria

a. In intramedullaire biopsie secties of andere extramedullaire secties is > 25% van de mestcellen in het infiltraat spoelvormig of hebben een atypische morfologie, of van alle mestcellen in beenmerg aspira piraat uitstrijkjes is > 25% onvolwassen of atypisch

b. Winst van functie puntmutatie van KIT op codon 816 (meestal KIT D816V) in beenmerg, bloed of ander extracutaan orgaan

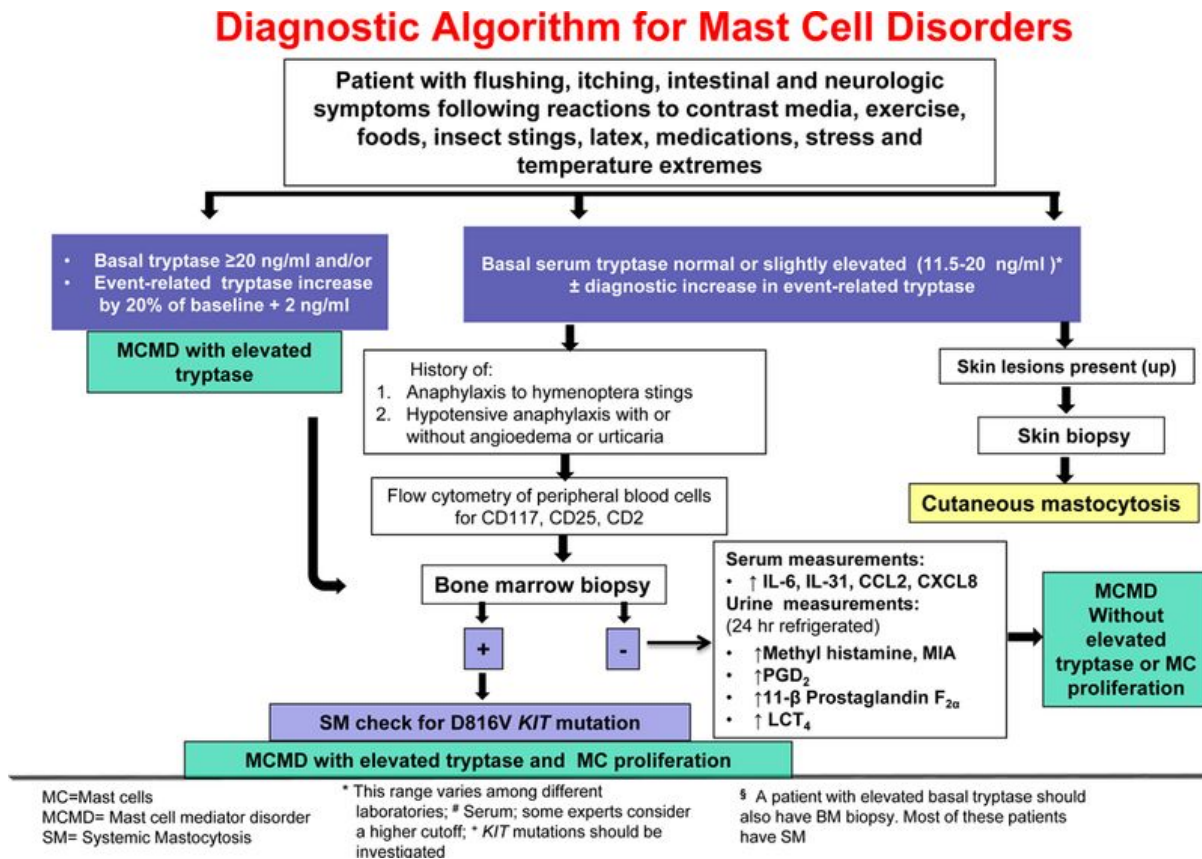
c. Afwijkend immunofenotype van mestcellen van CD2 en / of CD25 in beenmerg, bloed of ander extracutaan orgaan (naast normale mestcel markers)

d. Aanhoudend verhoogde serumtotaal tryptase bij baseline (> 20 ng / ml).

Mestcellen moeten worden geïdentificeerd door middel van immunohistochemie voor zowel tryptase als KIT (CD117), de oppervlak receptor voor stamcelfactor (SCF), omdat KIT de aanwezigheid van alle mestcellen aangeeft, ongeacht of ze gedegranuleerd zijn of niet, terwijl de aanwezigheid van tryptase of het ontbreken daarvan geeft de mate van degranulatie aan.

CD117 wordt beschouwd als de marker bij uitstek voor het maagdarmkanaal, vooral in de portaaltriaden. Flowcytometrische immunofenotypering met behulp van antilichamen tegen tryptase, CD117 (KIT) en CD25 kan in verdachte gevallen in perifeer bloed worden uitgevoerd voordat wordt overgegaan op beenmergbiopsien (Figuur 1).

Mestcellen bevatten weinig beenmerg uitstrijkjes en veel cellen zijn beschadigd, waardoor het moeilijk is om abnormale mestcellen te identificeren.



Figuur 1

Diagram representatie van een voorgestelde diagnostische rubriek voor mestcel mediator stoornissen met de nadruk op klonale en niet-klonale subtypes, en de aan- of afwezigheid van verhoogde serum tryptase.

Patiënten die doorgaans worden beschouwd als kandidaten voor beenmergbiopsie zijn:

- (a) Tryptase > 20 ng / ml;
- (b) in het verleden last heeft gehad van hypotensieve episodes en / of syncope;

- (c) diffuse cutane mastocytose (CM) bij volwassen patiënten;
- (d) onverklaarde anafylaxie of verklaarde anafylaxie uitgelokt met hymenoptera-steken, zelfs wanneer specifieke IgE-testen op hymenoptera negatief zijn [104-106]. Beenmerg of perifere mestcellen moeten vervolgens worden getest op de aanwezigheid van de KIT-mutatie D816V, die aanwezig is bij meer dan 90% van de patiënten met SM [107];
- (e) Door insecten geïnduceerde anafylaxie met andere symptomen dan die van SH [108];
- (f) Aanwezigheid van onverklaarde osteoporose, hepatomegalie en splenomegalie (vermoeden van een agressieve variant van SM) [104];
- (g) Afwijkingen van het aantal perifere bloedcellen bij patiënten met een MCAD (verschillende hematologische niet-mestcel afstamming, zoals chronische myelo monocytische leukemie en myelodysplastisch syndroom, maar ook andere myeloproliferatieve neoplasmata en lymfoproliferatieve ziekten) [109] (Figuur 1).

De meest voorkomende mutatie die wordt aangetroffen bij patiënten met SM is de puntmutatie op codon 816 van KIT die mestcellen aantast:

- (a) Het bevordert de autonome groei en expansie van de neoplastische mestcellen [110];
- (b) Het kan mestcellen triggeren om IL-6 af te geven bij hoge concentraties SCF [111].

De D816V-mutatie kan ook tot uiting komen bij personen bij wie niet aan de criteria voor SM wordt voldaan [86,99,106,112-114], in welke gevallen wordt aangenomen dat de patiënten het monoklonaal mestcel activering syndroom (MMAS) hebben (zie hieronder).

Er zijn enkele aanvullende, maar niet zo vaak voorkomende, functioneel activerende mutaties van KIT (bijv. D419H, V560G), die geen detecteerbare morfologische veranderingen van aangetaste mestcellen veroorzaken; deze mutaties kunnen nog steeds de evolutie van de ziekte en / of de manifestatie van bepaalde symptomen beïnvloeden [59].

Enkele andere genmutaties (bijv. FIP1L1-PDGFR α) resulteren in een constitutief geactiveerde van bloedplaatjes afgeleide groeifactor receptor- α (PDGFR α) en zijn in verband gebracht met een primaire eosinofiele aandoening.

In één onderzoek droegen 10 (56%) van de 19 patiënten met systemische mestcelziekte geassocieerd met eosinofilie deze specifieke mutatie, die, indien aanwezig, indicatief is voor onderliggende systemische mastocytose [115].

3.1.2. Cutane mastocytose

In deze subcategorie presenteert de aangetaste huid zich meestal als urticaria pigmentosa (UP) of diffuse CM, en minder vaak als bulleuze CM of solitair mastocytoom [96,116].

Anders dan bij volwassenen met CM, wordt beenmergbiopsie niet aanbevolen voor kinderen [117,118].

Algemeen wordt aangenomen dat CM bij de meeste kinderen achteruitgaat in de puberteit [116], maar er zijn geen systematische longitudinale onderzoeken geweest om dit punt te bewijzen.

Een verhoogde totale baseline-tryptase in het serum identificeert echter kinderen met een risico op SM [119], evenals de aanwezigheid van maculopapulaire cutane mastocytose [120] [121] of detectie van KIT D816V in perifeer bloed [122].

Het is interessant dat KIT D816V niet aanwezig is in de meeste huidlaesies, wat suggereert dat er mogelijk toegeweide stamcellen buiten het beenmerg zijn.

In dit geval kunnen de moleculen die mestcelproliferatie in de huid teweegbrengen NGF [123], RANTES [124] of zelfs CRH zijn die inwerkt op precursors in het haarzakje mesenchym [125].

Het is interessant dat nieuwe UP-laesies bij kinderen vaak voorkomen in gebieden met trauma.

Telangiectasia macularis eruptive persistans is een variant van CM, niet geassocieerd met urticaria [126].

3.1.3. Monoklonale activeringsstoornis van mestcellen

Deze subcategorie is beperkt tot patiënten met systemische reacties op hymenoptera-steken, die zelden een verhoogde baseline serum tryptase hebben, of bij patiënten met onverklaarde episodes van anafylaxie [127].

Bij deze patiënten detecteert beenmergbiopsie monoklonale mestcellen die de mutant KIT D816V dragen, ook detecteerbaar in beenmergaspiraats [128], en / of afwijkende expressie van CD2 of CD25.

Er wordt echter niet voldaan aan de criteria voor de diagnose van SM, aangezien slechts aan één of twee kleine criteria wordt voldaan [104].

Concluderend, hoewel symptomen als gevolg van het vrijkomen van mestcel mediators aanwezig zijn in de meeste primaire mestcel aandoeningen, verschillen ze ook aanzienlijk:

(a) Multifocale mestcel aggregaten van beenmerg en mogelijke UP worden alleen gevonden bij patiënten met SM;

(b) D816V KIT-mutatie en afwijkende CD25-expressie op beenmerg stamcellen karakteriseren patiënten met SM en monoklonale mestcel activering stoornis (MMAD);

(c) verhoogde baseline tryptase, en verhoogde baseline 24-uurs urine methylhistamine of PGD₂ / 11 β -PGF₂ α wordt gevonden bij de meeste getroffen patiënten;

(d) De respons op antimediatorthherapie is variabel en waarschijnlijk niet effectief bij patiënten met idiopathische anafylaxie (IA) [99].

3.2. Reactieve mestcel aandoeningen

Bij deze patiënten wordt geen mutatie van KIT D816V gevonden en flowcytometrie is vaak negatief voor de expressie van CD25 [98].

3.2.1. IgE-gemedieerde overgevoeligheidsreacties

Dit zijn typische reacties (bijv. voedsel, insecten), als gevolg van aggregatie van IgE-receptoren met hoge affiniteit (Fc ϵ RI) door allergeen gebonden IgE, zoals eerder besproken.

3.2.2. Door drugs veroorzaakt

Mestcellen kunnen op tal van geneesmiddelen reageren, zoals spierverslappers, niet-steroïde ontstekingsremmers, opioïden, taxanen en vancomycine. Dergelijke medicijnen kunnen mestcellen direct of indirect stimuleren via G-gekoppelde receptoren [129]. Onlangs werd ontdekt dat de MRGPR X2-receptor verantwoordelijk is voor pseudo-anafylactische reacties op veel kationische geneesmiddelen [30].

3.2.3. Hyperplasie van mestcellen

Hyperplasie kan in deze context worden gedefinieerd als verhoogde verspreide mestcel dichtheid.

Deze subvariant omvat verschillende ziekten zoals chronische infecties, neoplasie en auto-immuunziekten die mestcellen kunnen stimuleren via verschillende mechanismen [98].

Psoriasis wordt bijvoorbeeld gekenmerkt door afwijkend IFN- γ , dat mestcellen triggert door opregulatie van IgG-receptoren met hoge affiniteit [130].

Mestcellen bij patiënten met reumatoïde artritis worden gestimuleerd via C3a en C5a door te binden aan hun respectievelijke receptoren [130].

Bij patiënten met infectieziekten worden mestcellen gestimuleerd door de directe activering van Toll-like receptoren (TLR) [131] die moleculaire patronen herkennen die vaak voorkomen bij microbiële of virale pathogenen.

Er is echter een aantal meldingen geweest van een toegenomen aantal mestcellen in de darm van patiënten met SM [132], maar ook bij afwezigheid van SM, in welk geval ze 'intestinale mastocytose' kunnen worden genoemd [133].

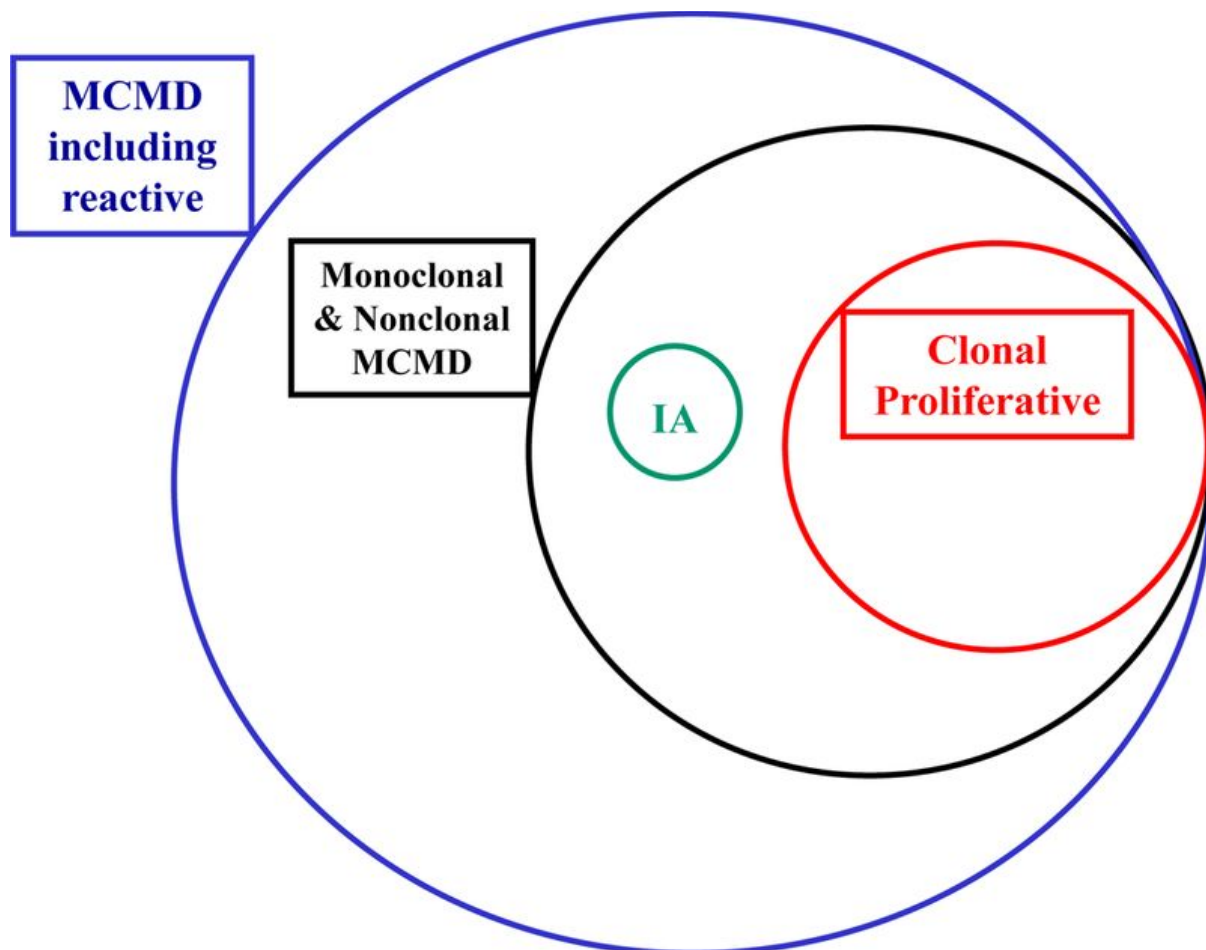
4. Mestcel Mediator Stoornissen

4.1. Stoornissen in de proliferatie van klonale mestcellen

De meeste van deze patiënten zouden symptomen kunnen hebben die consistent zijn met het vrijkomen van mestcel mediators.

4.2. Niet-klonale mestcel mediator stoornissen

De meeste patiënten vallen onder deze categorie die ook wel niet-klonale mestcel activering stoornis (nc-MCAS), mestcelactivatie syndroom (MCAS) of idiopathische MCAS [127] (Figuur 2) wordt genoemd, afhankelijk van of aan specifieke criteria is voldaan [99.134-136]:



IA=Idiopathic anaphylaxis; MCMD=mast cell mediator disorders

Figuur 2.

Geschatte voorkomen en overlappende aard van mestcel mediator stoornissen met betrekking tot klonale en niet-klonale subtypen:

- (a) klinische tekenen en symptomen;
- (b) documentatie van verhoogde serum- en / of 24-uurs urine mestcel mediators of hun metaboliëten; en
- (c) vermindering van symptomen na behandeling met geneesmiddelen die de stimulatie van mestcellen of de werking van hun mediators remmen.

Het tweede hierboven genoemde criterium werd onlangs gewijzigd [137,138] door neurologische symptomen uit te sluiten en de nadruk te leggen op de serum tryptase spiegels, wat stevast leidde tot twee subklassen van dergelijke patiënten, met of zonder serum tryptase verhogingen.

Daarentegen werd in de symptomen onderzoeken van de mastocytose-samenleving opgemerkt dat > 90% van de patiënten 'hersennist' [139] rapporteerde als hun belangrijkste klacht en 'stress' als een belangrijke trigger [140,141].

Neuropsychiatrische symptomen zijn bij veel gelegenheden gemeld [142-145]. Bovendien worden patiënten met mestcel aandoeningen sterk beïnvloed door emotionele stress via CRH [21,33,38,43].

In het ene geval groeide UP dramatisch na emotionele stress [146], terwijl in een ander beenmerg stamcellen CRHR-1 tot expressie brachten [147].

Naast de mogelijke triggers die al zijn besproken, moeten de effecten van schimmel en mycotoxines bij neuropsychiatrische ziekten worden meegenomen [148,149].

Gist stimuleert bijvoorbeeld mestcellen om IL-6 en TNF uit te scheiden zonder degranulatie [150], net als *Borrelia burgdorferi* spirochetes [151].

De aandoeningen in deze subcategorie hebben geen identificeerbare oorzaken, geen allergie specifiek IgE en geen detecteerbare klonale mestcellen, gebaseerd op D816V KIT-mutatie.

Omgevingsstimuli of endogene stimuli, intrinsieke mestcel defecten kunnen hierbij betrokken zijn.

De beste manier om de status van de mestcellen te beschrijven, is dat ze 'instabiel' zijn en afwijkende stimulatie vertonen [152].

Deze 'onstabiele' status van mestcellen kan worden beïnvloed door positieve en negatieve signalen [153], een lagere stimulatiëdrempel of zelfs 'normale' uitscheiding van mestcel mediators, maar met een abnormale reactie van de omliggende weefsels (bijv. tekort aan katabole enzymen zoals diamine oxidase en histamine N-methyltransferase).

Bovendien kunnen onstabiele mestcellen een 'metabool geheugen' van vroegere triggers behouden die mestcellen stimuleren om sneller en ernstiger te reageren op blootstelling aan dezelfde of verschillende triggers, ook al is de oorspronkelijke trigger mogelijk niet meer aanwezig.

Een voorbeeld hiervan is het vermogen van stress via CRH om mestcellen voor te bereiden op de werking van IgE [51] of NT [23].

Ziekten zoals carcinoïdsyndroom, feochromocytoom, gastrinoom en VIPoma, die veel van de symptomen zouden kunnen verklaren, moeten worden uitgesloten door middel van specifieke diagnostische tests.

Serum chromogranine A is bijvoorbeeld een biomarker voor carcinoïdsyndroom, maar niet voor SM [154].

Als mestcel klonaliteit ontbreekt, worden mestcel mediators (bijv. Serum Tryptase en 24-uurs urine N-methylhistamine, PGD₂, 11 β -PGF₂ α) gemeten bij symptomatische patiënten (Figuur 1).

Als deze niet verhoogd zijn, is verdere klinische evaluatie nodig [118]. Idiopathische MCAS kunnen een onderliggende oorzaak zijn van verschillende andere frequente klinische presentaties, zoals in subgroepen van patiënten met ME / CVS [81], fibromyalgiesyndroom [82] en IBS [155,156].

'Activering' wordt meestal afgeleid uit het vrijkomen van mestcel mediators [157], voornamelijk gericht op verhoogde serum tryptase spiegels.

Echter, serum tryptase spiegels kunnen zowel onvoldoende als misleidend zijn, aangezien mestcellen veel mediators kunnen uitscheiden, met name cytokines en chemokines, zonder enige tryptase [31,60,61].

Tryptase is een belangrijke specifieke mediator voor mestcellen en wordt aanbevolen als de merker bij uitstap, hoewel het ook in kleine hoeveelheden wordt afgegeven door basofielen [158,159].

Serum Tryptase wordt meestal gedetecteerd met het B12-monoklonale antilichaam (mAb), dat zowel alfa- als bèta tryptase bindt.

De G5mAb is gebonden met 10 × meer affiniteit voor beta-tryptase, dus de alfa-tryptase wordt berekend als het verschil tussen totale en beta-tryptase.

De minimale toename in serum tryptase die nodig is als indicatief voor mestcel activering is naar verluidt gedefinieerd aan de hand van de volgende vergelijking: 20% van het baseline-tryptase-niveau + 2 ng / ml + het baseline-tryptase-niveau = de waarde waarboven de definitie van mestcel aan activering wordt voldaan [98], gewoonlijk ≥ 20 ng / ml.

De gevoeligheid van dit algoritme neemt echter af met een groter interval tussen het verdwijnen van de symptomen en het afnemen van bloed [138];

Bovendien zijn er geen gepubliceerde gegevens die deze vergelijking ondersteunen, zoals in het verleden uitgebreid is besproken [160].

Bovendien kan de tryptase meting worden beïnvloed door verschillende omstandigheden die tot vals-positieve resultaten leiden:

- (a) aanwezigheid van reumafactor,
- (b) meting van serum tryptase binnen 0,2-4 uur na het optreden van symptomen [98] als een symptomatisch basisniveau van er is serum tryptase beschikbaar, waarna een snelle stijging als een betrouwbare index wordt beschouwd;
- (c) de basislijn moet worden beoordeeld nadat de patiënt volledig hersteld is of tijdens een symptoomvrij interval van ten minste 24-48 uur nadat alle

symptomen volledig zijn verdwenen [161-163]; en (d) de gevoeligheid van het tryptase-algoritme neemt af met afnemende klinische ernst [138].

Histamine is specifiek voor mestcellen, maar serum niveaus zijn niet bruikbaar omdat histamine zeer snel wordt gemetaboliseerd (<1 min).

Bovendien kunnen serum niveaus worden verhoogd door

- (a) afgifte uit basofielen [158,159];
- (b) weefselschade;
- (c) veneuze stasis, hemolyse of stolling tijdens bloedafname en monstervoorbereiding, of onjuiste centrifugatie / opslag;
- (d) een dieet rijk aan histamine [164].

De meest informatieve test is het meten van de metaboliet N-methylhistamine (30% van histamine) of 1-methylimidazole azijnzuur, MIA (60% van histamine) in 24 uur urine of de eerste ochtendurine, maar moet tijdens het verzamelen koud worden gehouden en koud worden verzonden naar het laboratorium;

Bovendien moet de patiënt de consumptie van voedingsmiddelen die biogene amines bevatten (bijv. bananen, kaas, spinazie, zuurkool, komijn en andere kruiden, 24 uur vóór de bloedafname) vermijden.

Serum PGD₂ kan nuttig zijn, maar de afgifte ervan kan afkomstig zijn van

- (a) cellulaire elementen door verwerking van perifere bloedmonsters;
- (b) als gevolg van een dieet dat rijk is aan niacine of niacine producten die worden gebruikt om atherosclerose te behandelen [165]; en
- (c) er zijn geen vastgestelde criteria voor de normale serum niveaus ervan.

Bovendien wordt PGD₂ snel gemetaboliseerd in bloed en kan het het beste worden opgespoord door het meten van de metaboliet 11β -PGF₂ α as, werd eerder besproken.

Een artikel meldde dat van de 25 patiënten die met MCAS werden bestudeerd, 24 urine 11β -PGF₂ α in de meeste gevallen verhoogd was en het best gecorreleerd met blozen en jeuk [166].

Heparine is een specifieke mestcel mediator en de toename van het serum van SM-patiënten is gedocumenteerd [167].

Bij afwezigheid van enige ontstekingsziekte is aangetoond dat serum IL-6 correleert met de ernst van de ziekte en de prognose bij SM [168-170]. Een recent artikel meldde dat verhoogde serumconcentraties van CCL2 sterk correleerden met agressieve SM [171].

We rapporteerden onlangs een indrukwekkende secretie van IL-31 uit gekweekte menselijke mestcellen gestimuleerd door IL-33 met of zonder SP of IgE [44]. Verhoogde SP-waarden werden gerapporteerd in het serum van SM-patiënten [172].

4.3. Idiopathische anafylaxie

Deze patiënten worden gekenmerkt door

- (a) levensbedreigende anafylactische reacties;
- (b) verhoogde basislijnniveaus van tryptase tussen de episodes; (c) afwezigheid van klonaliteit van mestcellen; en
- (d) acuut begin van de ziekte.

Anafylaxie kan verschillen bij patiënten met IA (urticaria is aanwezig en serum-IgE is significant verhoogd) en patiënten met indolente SM (urticaria is afwezig tijdens anafylactische episodes en serumtryptasespiegels zijn significant verhoogd) [112].

Recent bewijs geeft aan dat dendritische cellen allergenen kunnen afgeven aan mestcellen in de huid via extracellulaire microvesikels (exosomen) [173].

Blijkbaar kunnen mestcellen ook extracellulaire microvesikels afscheiden [174] die specifiek gericht kunnen zijn op T-cellen [175].

5. Histamine gevoeligheid

Men moet ook rekening houden met patiënten die ofwel gevoelig zijn voor histamine of die mutaties hebben in het gen diamine oxidase waardoor ze niet in staat zijn om histamine te metaboliseren.

6. Activeringsdrempel

Er kunnen veel redenen zijn waarom mestcellen kunnen worden gestimuleerd om hun mediators vrij te geven (tabel 8).

Combinatie van triggers is belangrijker dan individuele triggers, omdat ze de stimulatiedrempel van mestcellen kunnen verlagen en ze kunnen 'primen' voor extra triggers [176] (tabel 8).

Er zijn talloze voorbeelden van synergetische effecten van verschillende triggers. We rapporteerden dat de combinatie van CRH en NT een synergetische werking hebben bij het stimuleren van VEGF-secretie zonder tryptase [23], en ook de expressie van elkaars receptoren op humane gekweekte mestcellen induceren [177].

We toonden ook aan dat NT [177] en SP [178] de expressie van CRHR-1 op menselijke mestcellen verhogen. Bovendien verhoogt SP de expressie van de IL-33-receptor ST2 en verhoogt IL-33 de NK-1-receptor op menselijke mestcellen [60]. Stimulatie van mestcellen door SCF activeert ook ST2 [179].

Voorgestelde pathogene mechanismen voor mestcel mediator ziekten

Lagere activeringsdrempel als gevolg van verlaagde expressie/functie van inhiberende moleculen/paden

Intracellulair

PTEN↓

Chondroitin sulfate ↓

Sergylin ↓

Spermine/spermidine ↓

TNF beta ↓

Extracellulair

Deflisinc ↓

IL-10 ↓

IL-37 ↓

IL-38 ↓

Combinatie van niet-allergische triggers

Peptiden and Cytokinen

SP + IL-33

HK-1 + IL-33

NT + CRH

Niet-gewaardeerde triggers

CRH

Borrelia toxine (ziekte van Lyme)

Bradykinine

CGRP

RCAP

Mycotoxinen

NGF

Poly (Iic)

PTH (Parathormoon)

Stress

Autocriene effecten

Secretie van autocriene mediators

CRH

NK-1

Neurotensine

Tryptase

Autocriene receptor expressie

Secretie van autocriene mediators

NT → CRHR-1 ↑

SP → CRHR-1 ↑

CRH → NTR ↑

SP → STZ ↑

IL-33 → NK-1 ↑

7. Comorbiditeit

Symptomen alleen en de respons of het ontbreken daarvan op medicatie zijn niet voldoende voor de diagnose, aangezien veel van de symptomen kunnen worden veroorzaakt door andere pathologische entiteiten, of ze nu mestcellen impliceren of niet.

Niettemin is de aanwezigheid van multisystemische manifestaties van symptomen tegelijkertijd en bij afwezigheid van enige andere systemische ziekte zeer verdacht voor de aanwezigheid van een mestcel aandoening.

Symptomen die kunnen wijzen op mestcel aandoeningen die het gevolg kunnen zijn van andere aandoeningen zijn:

(a) 'blozen' gaat ook gepaard met menopauze, carcinoïdsyndroom, feochromocytoom, medullair carcinoom van de schildklier, evenals opname van niacine;

(b) cardiovasculaire stoornissen kunnen verband houden met een myocardinfarct, endocarditis, autonome disfunctie (dysautonomie) en posturaal orthostatisch tachycardie syndroom (POTS),

(c) gastro-intestinale problemen kunnen leiden tot prikkelbare darmsyndroom (IBS), voedsel toxiciteit, vooral van bedorven scombroid-vissen (bijv. tonijn) die grote hoeveelheden histamine genereert, of neuro-endocriene tumoren zoals VIPoma;

(d) neurologische symptomen kunnen gepaard gaan met paniekaanvallen, migraine, epilepsie en tumoren van het centrale zenuwstelsel (CZS);

(e) ademhalings symptomen kunnen een onderdeel zijn van astma, 'brandend maagzuur', angio-oedeem; en

(f) huidsymptomen kunnen worden geassocieerd met acute toxische dermatosen, psoriasis, hoog parathyroïd hormoon (PTH), pemphigus vulgaris en systemische lupus erythematosus (SLE).

Andere comorbide ziekten omvatten overgevoeligheid voor de kransslagader [180,181] en meervoudig chemisch gevoeligheidssyndroom (tabel 1) [182].

Twee bijzonder relevante ziekten zijn Myalgische Encefalomyelitis / Chronisch Vermoeidheidssyndroom (ME / CVS) en ASS [81], die beide recentelijk in verband zijn gebracht met focale ontsteking van de hersenen [183].

We hadden gemeld dat kinderen met mastocytose een 10 keer hoger risico hebben op het ontwikkelen van ASS [184].

ASS is een doordringende neurologische ontwikkelingsstoornis die wordt gekenmerkt door tekorten in de communicatie, evenals de aanwezigheid van beperkt, repetitief gedrag [185–187].

Allergische symptomen, veroorzaakt door mediators die worden uitgescheiden door mastcellen, zijn significant gecorreleerd met de ernst van ASS [183,188].

Een recent artikel meldde dat diffuse cutane mastocytose met de nieuwe somatische KIT-mutatie K509I geassocieerd was met tubereuze sclerose, waarvan de meeste van de mogelijk getroffen patiënten ASS hebben [189].

Grote epidemiologische studies hebben aangetoond dat allergieën en astma bij kleuters significant geassocieerd zijn met ASS [190–193].

Een vergelijkbare conclusie werd bereikt in een systematische review die een significant verband aantoonde tussen atopische dermatitis en ASS [194].

Bovendien was de aanwezigheid van allergische symptomen sterk gecorreleerd met de aanwezigheid van auto-antilichamen in het serum tegen hersenpeptiden [195,196] bij kinderen met ASS [197].

Ontsteking is een gecompliceerd immuunproces dat talrijke componenten omvat, afhankelijk van het weefsel en de trigger [198].

De specifieke rol van cytokines bij hersenontsteking wordt nog steeds slecht begrepen, aangezien deze 'gevaarssignalen' [45] nu zijn onderverdeeld in drie verschillende groepen:

(a) inflammatoire cytokines,

(b) alarmines en

(c) stressorines, met verschillende patronen van afscheiding en biologische eigenschappen [199].

De aangeboren immuniteit van de hersenen betreft voornamelijk microglia [200], die communiceren met mestcellen [201,202].

Mediatoren afgeleid van mestcellen, zoals histamine en tryptase, kunnen microglia activeren [203], wat leidt tot uitscheiding van pro-inflammatoire mediators, waaronder interleukinen IL-1 β , IL-6 en TNF, waarvan bekend is dat ze verhoogd zijn in de hersenen van kinderen met ASS [204].

Mestcellen worden gevonden in de hersenen [205], vooral in de hypothalamus, thalamus en het derde ventrikel [206,207].

Mestcellen worden ook aangetroffen in de pijnappelklier, de hypofyse en de schildklier [3].

Mestcellen kunnen functioneren als de 'immunpoort naar de hersenen' [208], aangezien ze de permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière (BBB) [209-211] kunnen reguleren en betrokken zijn bij neuro-inflammatie en hersenaandoeningen [76,212].

Daarom is een gedetailleerde medische geschiedenis inclusief type, duur en triggers van symptomen, zorgvuldig en gericht lichamelijk onderzoek en specifieke laboratoriumtesten noodzakelijk voor een goede klinische evaluatie. Familiegeschiedenis is van groot belang omdat de prevalentie van MCD onder familieleden van MCD-patiënten hoger is dan bij toeval zou worden verwacht [213].

8. Aanpak voor behandeling

8.1 Disclaimer: hoewel behandelingen worden besproken, wordt geen goedkeuring of verklaring van veiligheid geïmpliceerd.

Helaas zijn de genetische oorzaak van proliferatieve mestcel aandoeningen en de effecten van de meerdere vrijgekomen mediators redenen voor het ontbreken van genezende behandelingen [214-216].

Het beperken van blootstelling aan triggers en het verminderen van symptomen is het belangrijkste doel van de behandeling.

Het zou wenselijk zijn om de secretie van mediators, vooral cytokines, te remmen [39].

Veel voorkomende triggers zijn onder meer alcohol, conserveermiddelen, specerijen, hitte, koude, medicijnen [antibiotica, niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's), opioïden, blokkerende middelen voor neuromusculaire juncties], radiocontrastmedia, hymenoptera-steken, fysieke stimuli (druk, wrijving), oestrogeen, en stressvolle omstandigheden [113].

Reacties op hymenoptera kunnen de manifestatie zijn van nc-MCAD [217], en deze patiënten moeten diphenhydramine (Benadryl, bij voorkeur vloeibare gels) en zelf-toegediende intramusculaire epinefrine (EpiPen of AnaPen) bij zich hebben.

Patiënten krijgen gewoonlijk antihistaminica, montelukast en cromolyn toegediend (tabel 9).

Tabel 9

Behandeling voor Mastcel Mediator Stoornissen

1. Antihistaminen (cetirizine, diphenhydramine, hydroxyzine)
2. Antihistaminen met anti-eosinophilische actie (ketotifen, rupatadine)
3. Antihistamine met anti-serotonine actie (cyproheptadine)
4. Tricyclische antidepressiva met gecombineerde antihistamine actie (doxepin)
5. Flavonoiden (luteoline, quercetine van hoge puurheid of verhoogde opname)
6. Antileukotriënen (montelukast)
7. Cromolyn natrium
8. Steroïden (methylprednisolone)
9. Epinephrine (EpiPen, AnaPen)
10. Anti-IgE (omalizumab)
11. TK inhibitor (imatinib)
12. Kinase inhibitors voor mastcel uitscheidende mutant *KIT* (mitostaurine, avapritinib)

8.2. Antihistaminica

Het voorkomen van mestcelproliferatie en uitscheiding van mestcel mediators is het uiteindelijke doel.

Patiënten worden doorgaans behandeld met histamine (H1, H2)-receptorantagonisten (antihistaminica) (tabel 9).

Antihistaminica van de tweede generatie hebben de voorkeur (loratadine, cetirizine, fexofenadine) vanwege minder sedatie en afwezigheid van enig effect op cardiale excitatie [218].

Echter, voor of tijdens invasieve procedures (bijv. Radiologische onderzoeken), zou de eerste generatie difenhydramine of hydroxyzine het beste zijn. Ketotifen, een H1-receptor antagonist, is ook een zwakke oculaire mestcel remmer en kan als derde optie worden gebruikt [219].

Een aantal patiënten met eosinofiele oesofagitis of gastro-enteritis kan het beste worden behandeld met rupatadine, dat ook een anti bloedplaatjes activerende factor (PAF) en anti-eosinofiele eigenschappen heeft [220]; rupatadine kan ook gekweekte mestcellen remmen [220,221].

De H2-antihistaminica (ranitidine, famotidine) worden gebruikt om maag hypersecretie te blokkeren [117].

Histamine-1-receptor antagonisten hebben echter ook anticholinerge effecten [222], en overmatige doses kunnen in verband worden gebracht met urineretentie [223] en een negatieve invloed hebben op de mentale toestand [224,225].

8.3. Mestcelremmers

Ondanks het algemeen gebruik van de term 'mestcelstabilisatoren' [226], zijn er geen dergelijke klinisch effectieve geneesmiddelen.

Dinatriumcromoglycaat (cromolyn-natrium), bekend als een 'mestcelstabilisator', vermindert voornamelijk GI-symptomen, zoals opgeblazen gevoel in de buik en pijn.

Cromolyn wordt oraal toegediend en is verdeeld in doses [117].

Cromolyn veroorzaakt tachyfylixie [227], waardoor het nodig is de dosis in de loop van een jaar te verhogen van 100 mg driemaal daags naar 400 mg driemaal daags.

Cromolyn is echter moeilijk op te lossen, minder dan 5% wordt oraal geabsorbeerd en kan bij ongeveer 15% van de patiënten ernstige diarree veroorzaken.

Cromolyn kan ook alopecia veroorzaken bij ongeveer 10% van de patiënten. Recente gegevens hebben zelfs enige twijfel doen rijzen over het vermogen van cromolyn om menselijke mestcellen te stabiliseren [228], en het gunstige effect ervan op jeuk zou kunnen worden gemedieerd door remming van de perifere sensorische zenuwen van C-vezels, in plaats daarvan [229].

8.4. Leukotriëenreceptorantagonist

Een verhoogde secretie van leukotriënen E₄ is gemeld bij mastocytose [230]. De cysteinyl leukotriëenreceptorantagonist montelukast kan worden gebruikt bij patiënten met refractaire symptomen, in het bijzonder bij patiënten met pulmonale betrokkenheid (astma, piepende ademhaling).

8.5. Acetylsalicylzuur

Sommige patiënten met refractair blozen en verhoogde urinaire 11 β -PGF₂a hebben overproductie van prostaglandines [230]. Deze patiënten kunnen baat hebben bij acetylsalicylzuur (ASA) voor klinische verbetering [117,231,232].

Anderen kunnen echter overgevoelighedsreacties krijgen en een desensibilisatiebehandeling nodig hebben [230,233].

8.6 Omalizumab

Of patiënten nu een verhoogd serum-IgE hebben of niet, ze kunnen aanzienlijk profiteren van frequent gebruik van omalizumab, een anti-IgE gehumaniseerd muizen-mAb, goedgekeurd voor allergisch astma en chronische urticaria.

Omalizumab verbetert ook patiënten bij wie de IgE-spiegels niet pathologisch verhoogd zijn [234].

Omalizumab bindt reversibel aan het Fc-gedeelte van de vrije serum-IgE-moleculen, vormt circulerende immuuncomplexen en vermindert de IgE-binding aan Fc ϵ RI op mestcellen en basofielen.

Als gevolg hiervan wordt de Fc ϵ RI-expressie neerwaarts gereguleerd en, verrassend genoeg, wordt ook de reactiviteit van deze cellen op andere triggers (bijv. Druk) verminderd [235]. Een nieuwere versie van omalizumab, mepolizumab, kan even geschikt zijn.

Omalizumab kan echter ook complement-fixerende immuuncomplexen vormen die kunnen leiden tot ernstige overgevoelighedsreacties, waaronder ernstige 'serumziekte-achtige' reacties, en moeten onder toezicht in een kliniek worden toegediend.

Zowel de Amerikaanse FDA als de EU EMA hebben ervoor gezorgd dat deze mogelijke ernstige bijwerkingen worden opgenomen in de gespecialiseerde informatie die bij dit medicijn wordt geleverd.

Aangezien omalizumab zich richt op componenten van het immuunsysteem, kan het mogelijk het risico op infecties of neoplasmata verhogen.

8.7. Corticosteroiden

Corticosteroiden zouden van groot nut kunnen zijn bij patiënten met refractaire symptomen, vooral na reanimatie na een acute episode van anafylaxie samen met het gebruik van subcutaan epinefrine (EpiPen) en β -agonisten [117].

Er zijn echter gevallen gemeld van gevoeligheid voor steroiden, en hun langdurig gebruik wordt in verband gebracht met osteoporose en depressie.

8.8. Gif immunotherapie

Behandeling met levenslange immunotherapie voor gif (VIT) is noodzakelijk voor patiënten met MMCAS na hymenoptera-steken, vooral als ze positief testen op gif-specifiek IgE [236].

Deze behandeling kan levensbedreigende bijwerkingen hebben en moet met voorzichtigheid worden uitgevoerd in een kliniek onder toezicht, na afweging van de risico's en voordelen voor de individuele patiënt.

8.9. Immune Ig

In bepaalde gevallen, waar al het andere heeft gefaald, kunnen patiënten worden behandeld met immuun-Ig (ivIg).

8.10. Specifieke stoffen

Patiënten met gevorderde SM zonder de D816V KIT-mutatie kunnen worden behandeld met de tyrosinekinaseremmer (TKI), imatinib.

Een andere TKI, dasatinib, remt in vitro mestcellen die D816V KIT tot expressie brengen, maar is niet succesvol gebleken in klinische onderzoeken.

Een onlangs goedgekeurde proteïne kinase C (PKC) -remmer (voorheen bekend als PKC 412), midostaurine, kan mestcellen remmen die D816V KIT tot expressie brengen en werd onlangs goedgekeurd voor geavanceerde vormen van klonale

proliferatieve mestcel aandoeningen zoals agressieve SM en mestcelleukemie [237].

PKC is echter een belangrijk enzym dat in de meeste cellen aanwezig is, niet alleen in mestcellen; daarom moet de baten-risicobeoordeling zorgvuldig worden afgewogen.

Een experimentele TKI, avapritinib (voorheen bekend als BLU-285), lijkt een nog groter vermogen te hebben om gemuteerde KIT-mestcellen te verminderen [238].

8.11. Flavonoïden

Flavonoïden zoals quercetine (3', 4', 5, 7, 9-penta hydroxy flavon) en luteoline (3', 4', 5, 7-tetrahydro flavon-NIET luteïne, wat een carotenoïde is) zijn van nature voorkomende polyfenolische verbindingen met krachtige -oxiderende, ontstekingsremmende en neuroprotectieve acties die werken door meerdere doelwitten te remmen [239-241].

Eerder werd aangetoond dat flavonolen die meer hydroxylgroepen bevatten, een grotere antioxiderende en ontstekingsremmende activiteit hebben [19,209,242], evenals anti-astmatische effecten [218].

8.11.1. Luteoline

Luteoline remde mestcellen [76,243-245] en verminderde de histamine secretie in bronchoalveolaire lavage vloeistof van bewuste ovalbumine-geïmmuniseerde cavia's die waren blootgesteld aan aerosolized ovalbumine [246]. Luteolin-7-O-glucoside remde degranulatie en leukotriëenproductie uit beenmergmestcellen [247].

Luteoline remde ook de stimulatie van menselijke T-cellen [78], keratinocyten [248] en astrocyten [249].

Luteoline remde microgliale activering en proliferatie [250-254].

Onlangs is aangetoond dat een luteoline-bevattende formulering een significant voordeel heeft bij kinderen met ASS [242,255].

Luteoline heeft ook neuroprotectieve werkingen [256-258] en beschermt tegen door thimerosal geïnduceerde inflammatoire mediator secretie uit menselijke mestcellen [244] en tegen door methylkwik geïnduceerde mitochondriale schade [259].

Door luteoline geïnduceerde synthese en secretie van neurotrofe factoren, waaronder zenuwgroeifactor (NGF), van Glia afgeleide groeifactor (GDGF) en van hersenen afgeleide neurotrofe factor (BDNF) [260].

Luteoline is structureel verwant aan 7,8-dihydro flavon, waarvan werd aangetoond dat het BDNF-activiteit heeft [261], en vermindert de symptomen in

een muismodel van het Rett-syndroom, waarbij de meeste patiënten symptomen van ASS hebben [262].

Bovendien bleek 3, 4'-dimethoxyflavon beschermend te zijn tegen parthanatos [263].

Zowel luteoline als tetramethoxyluteoline blokkeerden gestimuleerde intracellulaire calcium verhoging [245] en activering van NF-KB in menselijke leukemische HMC-1 mestcellen [264]. Bovendien is gemeld dat polyfenolen de uitscheiding van mestcellen remmen door te interfereren met de secretoire vesikel fusie [265]. De vervanging van de vier hydroxygroepen van luteoline door methoxygroepen verhoogt blijkbaar de ontstekingsremmende werking en het voordeel ervan bij neurodegeneratieve ziekten [266-268].

Flavonoïden zijn moeilijk te absorberen (<10%) na orale toediening [269,270] en worden uitgebreid gemetaboliseerd [270-272].

We hebben de structurele analoog van luteoline 3', 4', 5,7-tetramethoxyflavone (tetramethoxyluteoline) onderzocht, het is een krachtigere remmer dan luteoline op menselijke gekweekte microglia [251] en mestcellen [76].

Methylering van voedings flavonen verbeterde de metabolische stabiliteit en intestinale absorptie aanzienlijk [273].

Flavonoïden worden over het algemeen als veilig beschouwd [274-277] en kunnen zelfs bescherming bieden tegen chemisch geïnduceerde levertoxiciteit, een veelvoorkomend gevolg van veel geneesmiddelen [278].

Bovendien beïnvloedt noch luteoline noch tetramethoxyluteoline de levensvatbaarheid van gekweekte menselijke mestcellen [245], T-cellen [78] of keratinocyten [279].

Luteoline verbeterde ook de symptomen van ASS [242,280], post-Lyme-syndroom [281] en hersenmist [139] zonder grote nadelige effecten.

Er moet echter voorzichtigheid worden betracht tegen het gebruik van flavonoïde preparaten van onbekende oorsprong en zuiverheid, omdat de goedkoopste bronnen pindacellen en tuinbonen zijn die respectievelijk kunnen leiden tot anafylaxie of hemolytische anemie bij G6PD-individuen.

Behandeling met luteoline kan het beste worden gebruikt in combinatie met een huidlotion die tetramethoxyluteoline bevat [282], en het duurt enkele weken voordat mestcellen voldoende geremd zijn.

Luteoline kan ook worden gecombineerd met vitamine D3, waarvan is gemeld dat het een anti-allergische werking heeft [283].

9. Samenvatting

Een mogelijke aanpak van behandeling van patiënten met stoornissen in de afgifte van mestcel mediators zou als volgt zijn (Tabel 9):

- (1) antihistaminica (cetirizine, diphenhydramine, hydroxyzine);
- (2) antihistaminica met anti-eosinofiele werking (ketotifen, rupatadine);
- (3) antihistaminicum met anti serotonine-werking (cyproheptadine);
- (4) tricyclische antidepressiva met gecombineerde antihistaminische werking (doxepin);
- (5) flavonoïden (luteoline, quercetine met een hoge zuiverheid en verhoogde absorptie);
- (6) antileukotriënen (montelukast);
- (7) cromolyn-natrium;
- (8) steroïden (methylprednisolon);
- (9) epinefrine (EpiPen, AnaPen);
- (10) anti-IgE (omalizumab), kinaseremmers (imatinib, mitostaurine, avapritinib) moeten worden gereserveerd voor agressieve SM- of mestcelleukemie.

Botpijn komt vrij vaak voor bij patiënten met mestcel aandoeningen en moet worden aangepakt [160,216].

In tegenstelling tot morfine, dat een sterke trigger is voor mestcellen, lijken de synthetische opioïden tramadol en piritramide (niet verkrijgbaar in de VS) te worden verdragen.

Ketamine en / r propofol, alleen of met loratadine, kunnen worden gebruikt voor anesthesie.

Sommige patiënten konden ook transdermale fentanyl verdragen.

Een lage dosis naltrexon, een opioïde receptor antagonist, kan ook nuttig zijn.

Patiënten met migraine kunnen profylactisch worden geholpen met cyproheptadine of met prochlorperazine, die beide ook menselijke mestcellen remmen [284].

10. Deskundig advies

Recente recensies benadrukken de rol van mestcellen bij gezondheid [285] en ziekte [215,286], vooral hun reactievermogen op niet-allergische triggers [286,287]. Er is aanzienlijke vooruitgang geboekt bij het definiëren van KIT-mutaties en het ontwikkelen van geneesmiddelen die tyrosine kinasen (TK) blokkeren die betrokken zijn bij de proliferatie van mestcellen [288].

Het is echter duidelijk geworden dat KIT-mutaties alleen niet in staat zijn om een mestcel proliferatieve aandoening te induceren; als gevolg daarvan is het doel van recent onderzoek naar therapeutische middelen de ontwikkeling van multi targeting-geneesmiddelen.

Bovendien blijft ons begrip van mestcel stimulatie door niet-IgE-gemedieerde triggers slecht, en zijn er nog steeds geen klinisch effectieve remmers van de afgifte van mestcel mediator.

Een van de mogelijke redenen voor dit probleem is de overmatige afhankelijkheid van het gebruik van mestcellen van knaagdieren, waarvan in toenemende mate is aangetoond dat ze geen weerspiegeling zijn van menselijke ontstekingsziekten [289].

Bovendien hebben zowel geïmmortaliseerde als primaire normale mestcellen gekweekt uit perifere bloed of navelstrengbloed 8-12 weken groei nodig en zijn ze 'onvolwassen' met slecht ontwikkelde secretoire korrels [60].

Wat nog belangrijker is, mestcellen uit verschillende weefsels zijn fenotypisch zeer verschillend [290].

Hersenmestcellen brengen bijvoorbeeld geen FcεRI [207] tot expressie, huidmestcellen worden getriggerd door morfine, terwijl hartmestcellen dat niet zijn.

Bovendien kennen we nog steeds geen verschillen in de afgifte van cytokine / chemokinen of andere mediators.

Het zou wenselijk zijn om mechanismen en mediators te identificeren die kunnen bijdragen aan nuttige fysiologie in vergelijking met pathologische functie, en deze aldus te stimuleren of te remmen.

Er is bijvoorbeeld gemeld dat mestcellen wondgenezing reguleren bij diabetes [291], maar bijdragen aan de groei en metastase van kanker [292].

Ten slotte is er het mysterie van de aanwezigheid van mestcellen in neuro-endocriene organen, zoals de pijnappelklier, hypothalamus, hypofyse, schildklier en de baarmoeder [3], waar de pathofysiologische functie van de mestcellen onbekend blijft.

Deze bevindingen kunnen mogelijk onze observatie verklaren dat veel vrouwen met MCMD een verhoogd libido en een verhoogd orgasme rapporteren [3]. Een intrigerende relevante waarneming was de toename van het aantal mestcellen in de habenula van vrouwelijke duiven tijdens het hof maken [293], en de ontwikkeling van een vrouwelijk 'fenotype' bij pasgeboren vrouwelijke ratten waarin mestcellen werden gestimuleerd [294].

Onderzoeksinspanningen moeten gericht zijn op

- (a) het tot stand brengen van normale mestcel culturen die die in verschillende weefsels nabootsen;
- (b) het onderzoeken van het vermogen van mestcellen om te reageren op verschillende triggers met selectieve afgifte van mediators;
- (c) het identificeren van de moleculaire gebeurtenissen die betrokken zijn bij het vrijkomen van mestcellen van inflammatoire mediators;
- (d) het bestuderen van de rol van andere groeifactoren dan SCF, zoals NGF en van plaatjes afgeleide groeifactor (PDGF);
- (e) het onderzoeken van de synergetische acties van triggers, zoals SP en IL-33;

(f) het bepalen van de rol van extracellulaire microvesikels [295];
(g) evenals het identificeren van aangeboren remmers zoals de polyaminen agmatine (het product van de decarboxylering van arginine) [296] of spermidine en spermine (de producten van de decarboxylering van ornithine) [297,298], evenals heparine en chondroitine sulfaat [299].

Een artikel rapporteerde over een prototype remmende receptor (mestcel functioneel geassocieerd antigeen, MAFA), die selectief Fc ϵ RI-gestimuleerde mestcel secretie van IL-1 β en CXCL8 reguleert, maar niet TNF of MCP-1 [300], maar dat is niet het geval. enige duidelijke verdere ontwikkeling geweest.

Er is recentelijk belangstelling geweest voor het potentiële remmende vermogen van mestcellen van het ontstekingsremmende cytokine IL-37 [301-303], althans voor ziekten waarbij mestcellen zijn betrokken [303,304], maar directe remming van menselijke mestcellen is niet tot dusver gerapporteerd.

Artikel hoogtepunten

De term MCMD moet worden gebruikt bij specifieke criteria.

Tryptase is specifiek voor mestcellen en wordt gebruikt voor diagnose, maar wordt vaak niet uitgescheiden en de functie is nog niet bekend. Meting van andere serum mestcel mediators, met name IL-6 en IL-31, evenals CCL2 en CXCL8, en urine (24 uur) histamine metabolieten (methylhistamine, MIA), de PGD2-metaboliet (11 β -PGF2 α) en LTE4 moet worden overwogen bij afwezigheid van andere ontstekingsaandoeningen.

Het screenen van weefselcoupes op mestcellen moet immunohistochemie combineren voor CD117 (identificeert alle mestcellen) en tryptase (identificeert gedegranuleerde mestcellen).

Eencellige laser-micro capture en qRT-PCR moeten worden gebruikt om de variabiliteit van het mest cel fenotype en mediator synthese / afgifte in situ te identificeren.

Speciale aandacht moet worden besteed aan de timing van de meting van mestcel mediators en patiënt symptomen, aangezien is aangetoond dat mestcellen worden gereguleerd door een circadiane klok.

Er is momenteel geen genezende behandeling voor MCMD's. Het voorkomen van stimulatie van mestcellen en het verminderen van de effecten van hun mediators zijn noodzakelijk. Een stapsgewijze verhoging van de behandeling wordt aanbevolen zoals aangegeven en wordt verdragen.

De ontwikkeling van effectieve mestcel remmers moet een topprioriteit zijn.

Recente veelbelovende resultaten van het gebruik van tetramethyl luteoline en IL-37 zouden in geschikte formuleringen moeten worden uitgebreid.

Financiering

Aspecten van het hier besproken werk werden gedeeltelijk ondersteund door de Amerikaanse National Institutes of Health (NIH) -beurzen NS055681; DK062861; AR47652; NS66205; NS71361, van Pfizer en de National Psoriasis Foundation en van Theta Biomedical Consulting and Development Co., Inc. (Brookline, MA).

Voetnoten

Verklaring van belangstelling

TC Theoharides is lid van de Wetenschappelijke Adviesraad van The Mastocytosis Society (TMS, www.tmsforacure.org) TC Theoharides is de wetenschappelijk directeur van Algonot, LLC, dat flavonoïde-bevattende voedingssupplementen heeft ontwikkeld. TC Theoharides is de uitvinder van Amerikaanse patentnummers. 6.635.625; 6.641.806; 6.645.482; 6.689.748; 6.984.667; 7.906.153; 8.268.365; 9.050.275; en 9,76,146, evenals EPO 1365777 dat het gebruik van proteoglycanen en flavonoïden voor de behandeling van mestcel gerelateerde en ontstekingsziekten behandelt.

De auteurs hebben geen andere relevante banden of financiële betrokkenheid bij een organisatie of entiteit met een financieel belang in of financieel conflict met het onderwerp of materiaal dat in het manuscript wordt besproken, afgezien van de openbaar gemaakte zaken. Er werd geen hulp bij het schrijven gebruikt bij de productie van dit manuscript.

Bekendmakingen van recensenten

Peer reviewers op dit manuscript hebben geen relevante financiële of andere relaties om bekend te maken.

Referenties

De referenties zijn na te lezen op het originele artikel op [US National Library of Medicine National Institutes of Health](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4111111/)

histamine-intolerantie.nl

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7003574/>

Dit artikel is vertaald door Lisa Goudzwaard, november 2020
Histamine-intolerantie.nl

