

# Die systemische Mastzellerkrankung mit gastrointestinal betonter Symptomatik – eine Checkliste als Diagnoseinstrument

Systemic mast cell disease with gastrointestinal symptoms – a diagnostic questionnaire

## Autoren

G. J. Molderings<sup>1</sup> U. Kolck<sup>2</sup> C. Scheurle<sup>2</sup> M. Brüss<sup>1</sup> T. Frieling<sup>3</sup> M. Raithel<sup>4</sup> J. Homann<sup>2</sup>

## Institut

<sup>1</sup> Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsklinikum Bonn

<sup>2</sup> Evangelische Kliniken Bonn gGmbH, Betriebsstätte Waldkrankenhaus

<sup>3</sup> Klinikum Krefeld, Medizinische Klinik II

<sup>4</sup> Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik I

## Einleitung

Mastzellerkrankungen sind eine unterschätzte Differenzialdiagnose bei chronischen krampfartigen und/oder brennenden abdominalen Schmerzen mit oder ohne begleitender Diarrhoe, Übelkeit und erheblichem Meteorismus ([23]; **Tab. 1**). Sie sind eine heterogene Gruppe von Krankheiten, denen ein abnormales Wachstumsverhalten und eine Anreicherung von Gewebsmastzellen in Organen gemeinsam ist. Eine Ursache hierfür sind nach aktuellen Erkenntnissen Mutationen in den Tyrosinkinasen „c-kit“ oder „platelet-derived growth factor receptor“, die zu einer ligandenunabhängigen Daueraktivierung der Kinasen und damit der betroffenen Mastzellen führen [2, 23]. In welcher Intensität die Daueraktivierung von Mastzellen Beschwerden verursacht, scheint von noch unbekanntem Begleitfaktoren abzuhängen. Die vielfältigen klinischen Symptome resultieren aus der Freisetzung von bis zu über 40 biologisch aktiven Mediatoren [4, 12, 23], die in Mastzellen gespeichert sind bzw. auf einen Reiz hin neu gebildet werden können. Daneben kann die pathologische Infiltration von Geweben und Organen zu Verdrängungserscheinungen und Dysfunktionen führen.

Ihre bevorzugte Lokalisation in der unmittelbaren Nähe von Gefäßen, Nerven und Schleimhautoberflächen [3, 4, 19, 24, 30, 32] befähigt Mastzellen besonders zur Kommunikation mit dem peripheren und dem enterischen Nervensystem sowie zur Auseinandersetzung mit Umweltfaktoren, indem die freigesetzten Mediatoren spezifische Rezeptoren wie Histamin-H<sub>1</sub>-, -H<sub>2</sub>- oder -H<sub>3</sub>-Rezeptoren auf den enterischen Nervenzellen oder dem Darmepithel aktivieren [9, 10, 20, 28]. Die Mediatoren beeinflussen auf diese Weise die gastrointestinale Sekretion, Absorption, Motilität und Schmerzperzeption, was klinisch als Nahrungsmittelunverträglichkeit, *Helicobacter pylori*-negative Ulkuskrankheit, entzündliche Darmerkrankung, mikroskopische Kolitis oder

Reizdarm imponieren kann [15, 22, 37]. Obwohl die Patienten in ihrem Allgemeinbefinden bis hin zur Invalidität beeinträchtigt sein können, finden sich in der Regel keine oder allenfalls geringgradige pathologische Veränderungen von Routinelaborparametern und bei bildgebenden Verfahren. Das Spektrum der Erkrankungen mit Mastzellbeteiligung, insbesondere der des Gastrointestinaltrakts (GIT), ist mit der Erkenntnis gewachsen, dass Mastzellen nicht nur in allergische Geschehnisse einbezogen, sondern zentrale Schaltstellen des Immunsystems sind [4, 12, 32].

## kurzgefasst

**Eine gesteigerte Aktivität von Mastzellen kann wegen der Vielzahl der aus ihnen freisetzbaren Mediatoren eine Vielfalt von Beschwerden hervorrufen, ohne dass gleichzeitig Laborparameter wesentlich pathologisch verändert sind.**

In dieser Arbeit sollen aus interdisziplinärer Sicht die Mediatorsymptome als klinische Manifestationen einer systemischen Mastzellerkrankung im Hinblick auf die Diagnosefindung (► **Abb. 1**) diskutiert und in einer Checkliste zusammengeführt werden (**Tab. 2**).

## Zusammenstellung, Validität und Anwendung der Checkliste

Die Befunde wurden auf Grundlage der Auswertung der umfangreichen Literatur zur Symptomatik systemischer Mastzellerkrankungen [7, 8, 13, 15, 25, 26, 29, 33, 36] sowie eigener Untersuchungen ([22, 23] Befunde aus dem Erlanger Interdisziplinären Datenregister, vorliegende Arbeit) zusammengestellt. Der in der Checkliste angegebene Punktwert reflektiert die Aussagekraft des je-

## Innere Medizin, Immunologie

### Schlüsselwörter

- systemische Mastzellerkrankung
- Mastzellmediatoren
- Checkliste

### Key words

- systemic mast cell disease
- mast cell mediators
- diagnostic questionnaire

eingereicht 10.1.2006

akzeptiert 3.8.2006

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-951337  
Dtsch Med Wochenschr 2006;  
131: 2095–2100 · © Georg  
Thieme Verlag KG Stuttgart ·  
New York · ISSN 0012-0472

### Korrespondenz

**Prof. Gerhard J. Molderings**  
Institut für Pharmakologie und  
Toxikologie  
Universitätsklinikum Bonn  
Reuterstraße 2b  
53113 Bonn  
Tel. 0228/735421  
Fax 0228/735404  
eMail molderings@uni-bonn.de

**Tab. 1** Differenzialdiagnosen der systemischen Mastzellerkrankung mit gastrointestinaler betonter Symptomatik.

<b>endokrine Erkrankungen</b>
▶ Diabetes mellitus
▶ Porphyrie
▶ hereditäre Hyperbilirubinämien
▶ Schilddrüsenerkrankungen
▶ hereditäres Angioödem
<b>gastrointestinale Erkrankungen</b>
▶ Helicobacter-positive Gastritis
▶ infektiöse Enteritis
▶ Parasitosen
▶ chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
▶ Zöliakie
▶ Laktoseintoleranz
▶ mikroskopische Colitiden
▶ Amyloidose
▶ mechanische Darmirritationen wie Briden und Volvulus
▶ Hepatitis
▶ Cholecystolithiasis
<b>Immunologische/neoplastische Erkrankungen</b>
▶ Karzinoidtumor
▶ Phäochromozytom
▶ pankreatische endokrine Tumoren (Gastrinom, Insulinom, Glukagonom, Somatostatinom, VIPom)
▶ gastrointestinal vermittelte Allergien
▶ hypereosinophiles Syndrom
▶ Vaskulitis
▶ intestinale Lymphome

weiligen Einzelbefundes als Bestandteil der typischen mediatorbedingten Befundkonstellation. Als Voraussetzung für den sinnvollen Einsatz der Checkliste sind zunächst Differenzialdiagnosen auszuschließen, die im Gegensatz zur Mediatorsymptomatik eindeutig durch pathologisch veränderte Laborparameter und/oder bildgebende Verfahren erkannt werden können (Tab. 1).

Die Validität der Checkliste ergibt sich daraus, dass die aufgeführten Symptome in vielen früheren Untersuchungen als typische Mediatorsymptome einer systemischen Mastzellerkrankung beschrieben und validiert wurden (aus Platzgründen werden nur wenige ausgewählte Arbeiten zitiert). In unserer prospektiv durchgeführten Untersuchung an 16 von uns betreuten Patienten mit mastozytoseverdächtigen gastrointestinalen Beschwerden und fünf Mastzell-gesunden Kontrollpersonen stimmte die klinisch mit Hilfe der Checkliste gestellte Diagnose bei allen Probanden mit dem jeweiligen Ergebnis der Mutationsanalyse des c-Kit-Gens überein (unveröffentlichte Daten), was die Validität der Checkliste untermauert. Im Folgenden werden zu den einzelnen Abschnitten der Checkliste die Grundlagen für die Validität der einzelnen Symptome skizziert. In Klammern sind die Anzahl der für das jeweilige Symptom positiven Patienten sowie die Zahl der dahingehend von uns untersuchten Patienten angegeben.

### Klinische Symptomatik und Provokationsfaktoren

Charakteristisch für die systemische Mastzellerkrankung ist ein anfangs **episodischer Verlauf** der Beschwerden (16/16), die in diesem Stadium noch unabhängig von der Nahrungsmittelaufnahme auftreten. Die beschwerdefreien Intervalle werden in der Folge immer kürzer, und die Symptome können schließlich zu Dauerbeschwerden werden. Dieser chronische Krankheitsverlauf ist Ausdruck der

stetig zunehmenden Zahl an krankhaft veränderten Mastzellen im Organismus, die schließlich so zahlreich sind, dass stets einige von ihnen spontan ihre Mediatoren freisetzen und sich gegenseitig aufschaukelnd stimulieren. Als typische Auslöser von Krankheitsepisoden werden regelmäßig ein Schlafdefizit, Hungerphasen, Temperaturextreme, Stress, der Genuss histaminhaltiger Nahrungsmittel und Alkohol genannt.

Für die häufig geklagte heftige **Übelkeit** (14/16) scheint neben der Freisetzung von Histamin die Freisetzung von Serotonin direkt aus serotoninproduzierenden Mastzellen [32] oder mediatorvermittelt aus enterochromaffinen Zellen [21] verantwortlich zu sein. Histamin induziert außerdem über die Aktivierung von Histamin-H<sub>1</sub>- und -H<sub>2</sub>-Rezeptoren akute **Entzündungsercheinungen in Speiseröhre** (13/15), **Magen** (12/14) und **Darm** (10/15) mit den entsprechenden klinischen Beschwerden. Bei der Durchführung von Gastroskopien und Koloskopien im Rahmen der Diagnostik sollte unbedingt darauf geachtet werden, eine ausreichende Zahl von Biopsien, gegebenenfalls auch aus makroskopisch unverdächtigem Gewebe, zu entnehmen und diese mastzellspezifisch immunhistochemisch mit Tryptase- und CD25-Antikörpern aufarbeiten zu lassen.

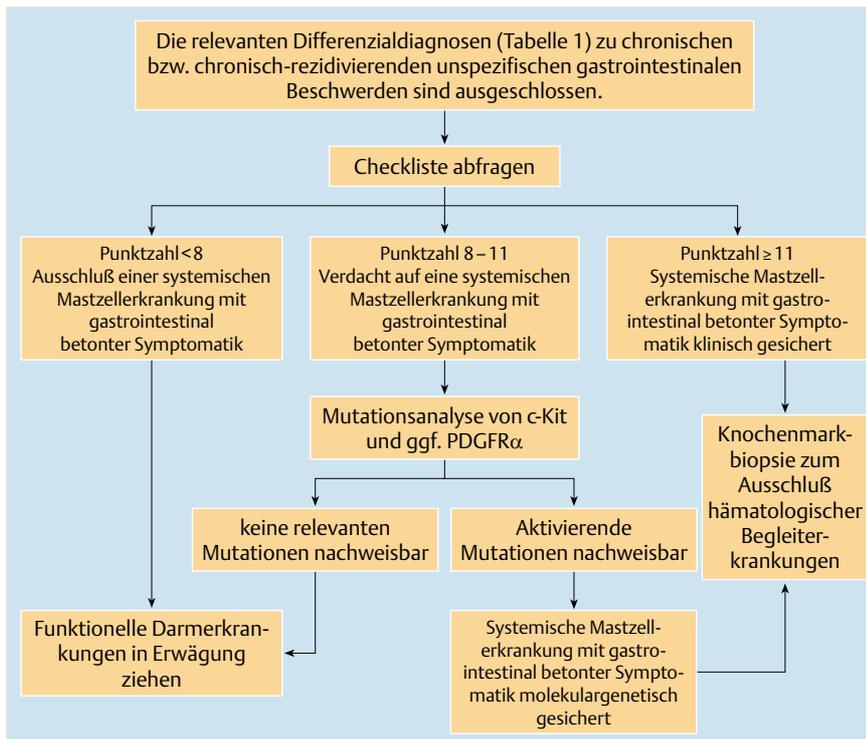
Eine die Darmbeschwerden begleitende **vegetative Dysregulation** (vom Flush bis hin zur Synkope; 16/16) kann reflektorisch, aber auch direkt durch Histamin und andere vasoaktive Mastzellmediatoren ausgelöst werden [35]. Insbesondere die nach jahrelanger Erkrankung nahezu regelhaft auftretende **supraventrikuläre Tachykardie** (14/16), die therapeutisch nur schwer zu beeinflussen ist, scheint Folge eines komplexen Regulationsgeschehens zu sein [26,29]. Der Einsatz von  $\beta$ -Adrenozeptorenblockern ist problematisch, weil diese nicht nur die kardialen  $\beta$ -Adrenozeptoren blockieren, sondern auch die  $\beta$ -Adrenozeptoren auf den Mastzellen [6]. Deren endogene Aktivierung jedoch ist bei Störung der Mastzellaktivität einer der wenigen Mechanismen, der der unkontrollierten Mediatorfreisetzung entgegenwirken kann. Dies passt zu Berichten von Patienten über die Auslösung einer akuten Mediatorsymptomatik mit Beschwerden aus der gesamten Palette der in der Checkliste aufgeführten Symptome nach Einnahme eines  $\beta$ -Adrenozeptorenblockers.

Über die Mechanismen, die für die **ausgeprägte körperliche Schwäche** (15/16), **die Müdigkeit (Fatigue)** (16/16) und den **Gewichtsverlust** (10/16) verantwortlich sind, kann zur Zeit nur spekuliert werden. Entsprechendes gilt für den **Analpruritus** bzw. das Analekzem, über das die Patienten bei Nachfragen berichten (10/16).

Im Rahmen explorativer Laparoskopien zur Klärung der Ursache der chronischen GIT-Beschwerden können sich intraabdominale **Verwachsungsstränge** finden, die mitunter auf eine Infiltration des Gewebes mit Mastzellen zurückgeführt werden können (Abb. 2). Die Freisetzung von Proteasen, insbesondere der Tryptasen, aus den Mastzellen scheint die Ausbildung solcher Briden zu fördern [7, 11, 38].

### kurzgefasst

**Die Checkliste bildet eine diagnostisch wegweisende Befundkonstellation ab, in der die klinischen Befunde und Ergebnisse technischer Untersuchungen krankheitsspezifisch gewichtet sind.**



**Abb. 1** Flussdiagramm der diagnostischen Entscheidungsprozesse zum Nachweis oder Ausschluss einer systemischen Mastzellerkrankung als Ursache von episodischen bzw. chronisch-rezidivierenden, scheinbar funktionellen gastrointestinalen Beschwerden.



**Abb. 2** In der Laparoskopie sichtbare ausgeprägte Verwachsungen im linken Unterbauch eines Patienten mit molekulargenetisch gesicherter systemischer Mastzellerkrankung mit gastrointestinal betonter Symptomatik. In den immunhistochemischen Untersuchungen der Biopsien aus dem peritonealen Gewebe im Bereich der Verwachsungen waren in der Mastzelltryptasefärbung konzentriert gelagerte Mastzellen zu erkennen.

### Abschnitte Laborchemie und bildgebende Verfahren

Bei Patienten, die an einer systemischen Mastzellerkrankung mit gastrointestinal betonter Symptomatik leiden, finden sich regelmäßig in der Anamnese Hinweise auf eine **Blutungsneigung** (13/16) wie das Auftreten von Hämatomen nach Bagatelltraumen oder erheblich verstärkte Regelblutungen bei Frauen [1, 7, 25, 36]. Auch kommt es bei Biopsienahme oder Punktion von peripheren Venen immer wieder zu einem verlängerten Nachbluten. Dies alles deutet auf eine Störung des Gerinnungssystems hin, vermutlich durch gerinnungs- und vasoaktive Mastzellmediatoren wie Heparin, Histamin, tissue-plasmino-

gen-activator und diverse Proteasen [25]. Der Nachweis der genauen Ursache für diese Blutungsneigung steht aber noch aus.

In Untersuchungen zum Ausschluss von Autoimmunerkrankungen werden nicht selten pathologische **Autoantikörper** gegen die unterschiedlichsten Zellkomponenten und Gewebe (relativ häufig gegen Schilddrüsengewebe) gefunden (10/13), ohne dass weitere Zeichen einer entsprechenden Autoimmunerkrankung oder Funktionsstörung des betreffenden Organs vorliegen. Wie Mastzellen in die Bildung solcher Autoantikörper einbezogen sind, ist erst in Ansätzen verstanden [27].

Für die initiale Suche nach einer pathologischen Mastzellpopulation bieten sich der **Tryptasen**-Gehalt im Blutserum sowie die Ausscheidung des stabilen Histaminmetaboliten **N-Methylhistamin** im Sammelurin als nicht-invasive laborchemische Parameter an [23]. Ein pathologischer Befund (5/11 bzw. 6/7) ist am ehesten in der Initialphase eines Beschwerdeschubs zu erheben, da zu diesem Zeitpunkt die Mastzelldegranulation besonders ausgeprägt ist. Ein positiver Nachweis ist in Kombination mit den anderen Befunden der Checkliste praktisch beweisend für eine vermehrte und daueraktivierte Mastzellpopulation; ein negativer Befund schließt jedoch eine Mastzellerkrankung nicht aus (6/11 und 1/7; [13, 16, 25, 36]).

Als Ausdruck einer Infiltration mit krankhaft veränderten Mastzellen kann man in der Ultraschalluntersuchung oder der Laparoskopie eine diskrete bis deutliche **Vergrößerung von Milz und/oder Leber** (6/15) sehen [15]. Als Zeichen einer mastzellbedingten Funktionsstörung der Leber können sich geringe bis moderate Erhöhungen der Transaminasen GPT und ( $\gamma$ GT (aber nicht der GOT) sowie ein leichter Anstieg des Gesamtbilirubins im Blutserum zeigen (11/16; [15]).

Schließlich lassen sich im Ganzkörperszintigramm aufgrund lokaler Mastzellinfiltrationen im **Knochen** Bereiche eines gestei-

**Tab. 2** Checkliste zur Diagnostik der systemischen Mastzellerkrankung mit gastrointestinal betonter Symptomatik bei chronischen bzw. chronisch-rezidivierenden Magen-Darm-Beschwerden. Zur Auswertung der Checkliste sind die rechts neben den jeweiligen Kästchen notierten Zahlen zu addieren. Die kursiv gedruckten Untersuchungen sind für eine Diagnosestellung nicht zwingend notwendig und können bei fehlendem Befund übersprungen werden. Die anderen Untersuchungen sind für eine zuverlässige Diagnostik unabdingbar. Liegt der Summenwert über 8, aber unter 11 Punkten, ist eine pathologische Aktivierung/Proliferation mit Organinfiltration von Mastzellen als Beschwerdenursache zu vermuten. Bei einem Summenwert von 11 und mehr Punkten kann die Diagnose *Systemische Mastzellerkrankung mit gastrointestinal betonter Symptomatik* als klinisch gesichert angesehen werden.

	trifft zu	trifft nicht zu
<b>Klinische Symptomatik</b>		
episodischer Verlauf der Beschwerden	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
– mit immer kürzer gewordenen beschwerdefreien Intervallen.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
episodisch auftretende Übelkeit,	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
– die auf eine Therapie mit 5-HT3-Antagonisten und/oder H1-Antihistaminika prompt anspricht.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
anfallsartig auftretende, brennende und/oder ertstickende, dem Patienten lebensbedrohlich erscheinende retrosternale Schmerzen bei unauffälligem EKG-Befund	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
episodische oder anhaltende Analgetika-resistente reuropathische Schmerzen und Parästhesien	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<b>Oosphago-Gastro-Duodenoskopie</b> bzw. zugehörige Biopsien		
kein pathologischer Befund	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
geringe Entzündungszeichen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Helicobacter pylori- und NSAR-negative Erosionen und/oder Ulcera	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
Mastzellnester und/oder spindelförmige Mastzellen und/oder CD25-positive Mastzellen	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/>
<b>Koloskopie</b> bzw. zugehörige Biopsien:		
kein pathologischer Befund	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
geringe Entzündungszeichen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Mastzellnester und/oder spindelförmige Mastzellen und/oder CD25-positive Mastzellen	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/>
<b>Episodische vegetative Dysregulation mit</b>		
Tachykardie	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Flush	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
Hitzewallungen	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
Blutdruckabfall bis hin zur Synkope	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
Im Krankheitsschub deutlich reduzierter Allgemeinzustand ohne eindeutig pathologische Befunde	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
mit ausgeprägter körperlicher Schwäche.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
mit Fatigue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
mit Gewichtsverlust.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<b>Analpruritus bzw. Analekzem</b> bei Beginn der Krankheitsphase.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<b>Laparoskopie:</b> <i>Verwachsungen im Abdomen bei bauchchirurgisch leerer Anamnese.</i>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<b>Erkrankungssymptome können u. a. provoziert werden durch</b>		
Schlafentzug	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Hungerphase	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
histaminhaltige Lebensmittel (Rotwein, Käse, Thunfisch)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<b>Laborchemie</b>		
Neigung zu petechialen Blutungen (z. B. im Rumpel-Leede-Test oder Saugglockentest) oder ungewöhnliches Nachbluten oder Hämatombildung nach Minimaltraumen und –läsionen.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Während der Krankheitsphasen war mindestens einmal eine geringgradige Hyperbilirubinämie (bis ca. 2,5 mg%) und/oder Erhöhung der Transaminasen GT und GPT festzustellen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
ohne gleichzeitige Erhöhung der Transaminase GOT. oder	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
bei gleichzeitiger Erhöhung der Transaminase GOT.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
<i>Niedrigtitrige Autoantikörper ohne entsprechende Organsymptomatik.</i>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<b>Tryptasen im Serum:</b> normal		
grenzwertig erhöht	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
um mehr als das Doppelte des Normwerts erhöht.	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/>
<b>N-Methylhistamin im Sammelurin:</b> normal		
grenzwertig erhöht	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
bis zum 10-fachen des Normwerts erhöht	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
um mehr als das 10-fache des Normwerts erhöht.	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/>
<b>Bildgebende Verfahren</b>		
Sonographie: Milz und/oder Leber vergrößert	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<i>Ganzkörperszintigramm: Bereiche eines gesteigerten Knochenstoffwechsels bei ansonsten unauffälligem Speichermuster.</i>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<b>Anamnestische Angaben</b>		
Hautzeichen:		
rotbraune makulopapulöse Veränderungen.	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
deutliche Zunahme von Telangiektasien	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Anfallsartige migräniforme Kopfschmerzen*	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Anfallsartige, nicht-allergische asthmoide Beschwerden*	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Banale virale Infekte der oberen Atemwege waren in der Vergangenheit wiederholt durch bakterielle Superinfektionen kompliziert.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Der Patient kann den zeitlichen Beginn der Magen- und/oder Darmbeschwerden mit Einschränkung des Allgemeinbefindens relativ genau angeben, weil er ihm mit einer Infektionserkrankung, insbesondere des Gastrointestinaltrakts, verknüpft erscheint.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
* mit und ohne zeitlichen Bezug zur gastrointestinalen Symptomatik		

gerten Knochenstoffwechsels bei ansonsten unauffälligem Speichermuster finden (5/5). Auch eine Osteoporose ungeklärter Ursache sollte an eine systemische Mastzellerkrankung denken lassen [5, 17].

**Kutane** Mastzellinfiltrationen sind rot-braune makulo-papulöse bis knotige Effloreszenzen, urtikarielle Erscheinungen oder Telangiektasien (12/16). Solche Hautzeichen können jedoch auch fehlen (4/16; [8, 13, 36]).

### Anamnestische Angaben

Mastzellmediatoren können neurogene Entzündungen induzieren, die sich als **migräneartige Kopfschmerzen** oder **neuropathische Beschwerden** (16/16) äußern können. Ebenso ist die Auslösung **nicht-allergischer asthmoider Beschwerden** (9/16) möglich [7, 13, 33]. Durch die unphysiologische Daueraktivierung der mutierten Mastzellen scheint die Funktionsfähigkeit des Immunsystems gestört zu werden, denn 11 unserer 16 Patienten sind nach banalen Virusinfektionen des oberen Respirationstrakts außergewöhnlich anfällig für **bakterielle Superinfektionen** mit eitrigen Sinusitiden und Bronchitiden.

Die Patienten können häufig einen **genauen Zeitpunkt angeben**, zu dem erstmals heftige GIT-Beschwerden – begleitet von meist nur geringem Fieber – aufgetreten waren (9/16; [7]). Die Koinzidenz von Infektionserscheinungen mit dem Beginn der aggressiven Symptomatik legt die Vorstellung nahe, dass eine Infektion mit Bakterien oder Viren modulierend in den Verlauf der systemischen Mastzellerkrankung eingebunden sein kann [18, 34]. Interessanterweise werden ähnliche pathophysiologische Mechanismen für die Entwicklung postinfektöser funktioneller Darmerkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom diskutiert, an denen Mastzellen pathogenetisch wesentlich beteiligt zu sein scheinen [31].

### kurzgefasst

**Unauffällige Werte für die Tryptasen im Blut und Methylhistamin im Urin schließen eine gestörte Mastzellaktivität ebenso wenig aus wie unauffällige Knochenmarksbiopsien oder das Fehlen von Hautzeichen. Diagnoseweisend ist in solchen Fällen das klinische Bild in seiner Gesamtheit.**

### Therapeutische Optionen

Je nach den vorherrschenden Beschwerden und deren Intensität wird medikamentös primär versucht, die Freisetzung der Mediatoren aus den Mastzellen durch eine Dauertherapie mit den Mastzellstabilisatoren Dinatriumcromoglicinsäure und/oder Ketotifen zu hemmen und die durch die Mastzellmediatoren verursachten Symptome durch H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Antihistaminika zu behandeln [7, 23]. Bei aggressiven Verläufen der Erkrankung kann eine Therapie mit Glukokorticoiden oder Ciclosporin angezeigt sein. Bei Therapieresistenz ist ein Behandlungsversuch mit Tyrosinkinasehemmstoffen, Interferon- $\alpha$ -2b oder 2-Chlordeoxyadenosin zu erwägen [7, 23].

### Ausblick

In absehbarer Zukunft könnte der Bestimmung der krankheitsauslösenden Mutationen in den Tyrosinkinasen c-Kit und PDGFR $\alpha$  ein entscheidender Stellenwert zukommen (► **Abb. 1**), da die Schwere der Erkrankung, ihre Empfindlichkeit gegenüber bestimmten medikamentösen Therapien sowie ihr Verlauf von der Lokalisation und Art des Aminosäureaustausches in der Sequenz der Tyrosinkinasen abzuhängen scheinen. Ein solches molekulares Analyseverfahren würde prospektiv die Auswahl eines optimal wirksamen Medikaments ermöglichen. Entsprechende Konzepte sind bereits in Entwicklung, so dass eine breite klinische Umsetzung der aktuellen Forschungserkenntnisse in greifbare Nähe rückt.

### Fazit

Die Checkliste erlaubt nach Ausschluss der relevanten Differenzialdiagnosen (**Tab. 1**) eine Abgrenzung der systemischen Mastzellerkrankung von funktionellen Magen-Darm-Beschwerden (► **Abb. 1**), was Voraussetzung für die Einleitung einer angemessenen Therapie ist [23]. Nach klinischer Diagnosestellung empfiehlt sich im weiteren Verlauf der Erkrankung die Entnahme einer Knochenmarksbiopsie (► **Abb. 1**), da systemische Mastzellerkrankungen von myelodysplastischen und myeloproliferativen Erkrankungen (AML, CML, Hypereosinophilie-Syndrom) begleitet sein können [14, 36], die auf diese Weise in einem möglicherweise noch frühen, gut behandelbaren Stadium erkannt werden können.

### Konsequenz für Klinik und Praxis

- Eine systemische Mastzellerkrankung kann anhand der Checkliste aufgrund der mediatorinduzierten Symptome klinisch diagnostiziert werden.
- Derzeit kann die systemische Mastzellerkrankung im Wesentlichen nur rein symptomatisch nach den jeweilig vorherrschenden Beschwerden und deren Intensität behandelt werden.
- Zytoreduktive Therapien sind wegen der weitgehend enttäuschenden Ergebnisse therapieresistenten, verzweifelten Fällen vorbehalten.

**Autorenerklärung:** Die der Arbeit zugrunde liegenden Forschungsprojekte von G. J. Molderings und M. Brüss zu systemischen Mastzellerkrankungen werden von der **Deutschen Krebs-hilfe** und der **Novartis Pharma, UK** gefördert.

## Literatur

- 1 Adler SN, Klein RA, Lyon DT. Bleeding after liver biopsy in a patient with systemic mastocytosis and malabsorption. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7: 350–353
- 2 Akin C. Clonality and molecular pathogenesis of mastocytosis. *Acta haematol* 2005; 114: 61–69
- 3 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693–702
- 4 Crivellato E, Beltrami CA, Mallardi F, Ribatti D. The mast cell: an active participant or an innocent bystander? *Histol Histopathol* 2004; 19: 259–270
- 5 Dellling G, Ritzel H, Werner M. Histologische Charakteristika und Häufigkeit der sekundären Osteoporose bei systemischer Mastozytose. *Pathologie* 2001; 22: 132–140
- 6 Escribano L, Akin C, Castells M, Schwartz LB. Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006; 5: 61–77
- 7 Florian S, Krauth MT, Simonitsch-Klupp I et al. Indolent systemic mastocytosis with elevated serum tryptase, absence of skin lesions, and recurrent severe anaphylactoid episodes. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 273–280
- 8 Frieling T, Cooke HJ, Wood JD. Neuroimmune communication in the submucous plexus of guinea pig colon after sensitization to milk antigen. *Am J Physiol* 1994; 267: G1087–G1093
- 9 Frieling T, Palmer JM, Cooke HJ, Wood JD. Neuroimmune communication in the submucous plexus of guinea pig colon after infection with *Trichinella spiralis*. *Gastroenterology* 1994; 107: 1602–1609
- 10 Frungieri MB, Weidinger S, Meineke V, Köhn FM, Mayerhofer A. Proliferative action of mast cell tryptase is mediated by PAR2, COX2, prostaglandins, and PPAR-gamma: Possible relevance to human fibrotic disorders. *PNAS* 2002; 99: 15 072–15 077
- 11 Henz BM, Maurer M, Lippert U, Worm M, Babina M. Mast cells as initiators of immunity and host defense. *Exp Dermatol* 2001; 10: 1–10
- 12 Horan RF, Austen KF. Systemic mastocytosis: retrospective review of a decade's clinical experience at the Brigham and Women's Hospital. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 5S–14S
- 13 Horny HP, Sotlar K, Sperr W, Valent P. Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage diseases: a histopathological challenge. *J Clin Pathol* 2004; 57: 604–608
- 14 Jensen RT. Gastrointestinal abnormalities and involvement in systemic mastocytosis. *Hematology/Oncology Clinics North America* 2000; 14: 579–623
- 15 Jordan JH, Jager E, Sperr WR et al. Numbers of colony-forming progenitors in patients with systemic mastocytosis: potential diagnostic implications and comparison with myeloproliferative disorders. *Eur Clin Invest* 2003; 33: 611–618
- 16 Lange U, Teichmann J, Strunk J. Systemische Mastozytose als Ursache einer Osteoporose. *Akt Rheumatol* 2003; 28: 108–112
- 17 Maslinska D, Laure-Kaminowska M, Gujski M, Ciurzynska G, Wojtecka-Lukasik E. Post-infectional distribution and phenotype of mast cells penetrating human brains. *Inflamm Res* 2005(Suppl 154): 15–16
- 18 McKay DM, Bienenstock J. The interaction between mast cells and nerves in the gastrointestinal tract. *Immunology today* 1994; 15: 533–538
- 19 Michel K, Zeller F, Langer R et al. Serotonin excites neurons in the human submucous plexus via 5-HT<sub>3</sub> receptors. *Gastroenterology* 2005; 128: 1317–1326
- 20 Molderings GJ. Physiologische und therapeutische Bedeutung von Serotonin und des serotoninergeren Systems. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2002; 52: 145–154
- 21 Molderings GJ, Homann J, Brüss M. Episodische gastrointestinale Beschwerden als Facette der systemischen Mastozytose – Kasuistik und neue Nachweismethode. *Med Welt* 2002; 53: 255–260
- 22 Molderings GJ, Brüss M, Raithel M et al. Systemische Mastozytose als Grund für chronische gastrointestinale Beschwerden. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: A1744–A1749
- 23 Park CH, Joo YE, Choi SK, Rew JS, Kim SJ, Lee MC. Activated mast cells infiltrate in close proximity to enteric nerves in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 204–210
- 24 Parker RI. Hematologic aspects of systemic mastocytosis. *Mast Cell Disorders* 2000; 14: 557–568
- 25 Rohr SM, Rich MW, Silver KH. Shortness of breath, syncope, and cardiac arrest caused by systemic mastocytosis. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 592–594
- 26 Rottem M, Mekori YA. Mast cells autoimmunity. *Autoimmunity Rev* 2005; 4: 21–27
- 27 Schemann M, Michel K, Ceregrzyn M, Zeller F, Seidl S, Bischoff SC. Human mast cell mediator cocktail excites neurons in human and guinea-pig enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 281–289
- 28 Shibao C, Arzubiyaga C, Roberts LJ et al. Hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in mast cell activation disorders. *Hypertension* 2005; 45: 385–390
- 29 Silver RB, Reid AC, Mackins CJ et al. Mast cells: a unique source of renin. *PNAS* 2004; 101: 13 607–13 612
- 30 Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124: 1662–1671
- 31 Theoharides TC. The mast cell: a neuroimmunoendocrine master player. *Int J Tiss Reac* 1996; XVIII: 1–21
- 32 Theoharides TC, Donelan J, Kandere-Grzybowska K, Konstantinidou A. The role of mast cells in migraine pathophysiology. *Brain Res Rev* 2005; 49: 65–76
- 33 Thienemann F, Henz BM, Babina M. Regulation of mast cell characteristics by cytokines: divergent effects of interleukin-4 on immature cell lines versus mature human skin mast cells. *Arch Dermatol Res* 2004; 296: 134–138
- 34 Valabhij J, Robinson S, Johnson D, Mellamy M, Davies W, Bain BJ. Unexpected loss of consciousness: systemic mastocytosis. *J Royal Soc Med* 2000; 93: 141–142
- 35 Valent P, Akin C, Sperr WR et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. *Br J Haematol* 2003; 122: 695–717
- 36 Vliagoftis H, Befus AD. Rapidly changing perspectives about mast cells at mucosal surfaces. *Immunol Rev* 2005; 206: 190–203
- 37 Xu X, Rivkind A, Pappo O, Pikarsky A, Levi-Schaffer F. Role of mast cells and myofibroblasts in human peritoneal adhesion formation. *Ann Surg* 2002; 236: 593–601