

Aus der Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und  
Immunologie  
medius-Klinik Kirchheim Teck  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen

**Phänotypische und histologische Charakterisierung  
von Mastzellaktivitätserkrankungen in einem  
rheumatologischen Patientenkollektiv**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Bauzhadze Ekaterina Vladimirovna  
2019**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth  
1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Hellmich  
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes

Tag der Disputation: 28.02.2019

---

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1 Einführung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Allgemein.....	1
<b>2 Epidemiologie</b> .....	<b>2</b>
2.1 Ätiologie/Pathogenese.....	2
2.2 Klinik.....	4
2.3 Diagnosekriterien.....	6
<b>3 Differentialdiagnose</b> .....	<b>8</b>
3.1 Diagnostisches Vorgehen.....	11
3.2 Komorbiditäten bei MCAS .....	13
3.3 Therapie .....	14
3.3.1 Medikamentöse Behandlung der MCAD.....	16
3.3.2 Kontrolluntersuchungen .....	18
<b>4 Fragestellung</b> .....	<b>19</b>
<b>5 Patienten und Methoden</b> .....	<b>20</b>
5.1 Statistische Analyse/ Datenmanagement und statistische Auswertung.....	22
<b>6 Ergebnisse</b> .....	<b>23</b>
6.1 Patientencharakteristika .....	23
6.1.1 Geschlecht, Alter und BMI der Patienten.....	23
6.1.2 Komorbiditäten.....	25
6.2 Krankheitscharakteristika .....	26
6.2.1 Klinische Charakteristika.....	26
6.2.2 Mastzelltryptase-Spiegel im Serum .....	29
6.2.3 Histologische Charakteristika.....	29
6.3 Ermittlung des Zusammenhangs zwischen Mastzellichte im Gewebe und Ausprägung der klinischen Symptomatik .....	30
6.3.1 Berechnung der mittleren Mastzellichte/HPF in Korrelation zur klinischen Symptomatik.....	30

---

6.3.2	Korrelation zwischen mittleren Mastzellichte und erhobener Punktzahl im Bonner Fragebogen .....	32
6.4	Vergleich von Patienten mit und ohne entzündlich-rheumatische Erkrankung .....	35
<b>7</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>39</b>
7.1	Diskussion der Methoden .....	39
7.2	Diskussion der phänotypischen Charakterisierung.....	40
7.3	Komorbiditäten .....	41
7.4	Histologie.....	42
7.5	Vergleich der MCAD-Symptome bei Patienten mit vs. ohne begleitende entzündlich-rheumatische Erkrankung .....	43
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>45</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>47</b>
<b>10</b>	<b>Anhang 1: Fragebogen zur Feststellung eines Mastzellmediatorsyndroms.....</b>	<b>51</b>
<b>11</b>	<b>Anhang 2: Publikationen, die aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit hervorgegangen sind .....</b>	<b>58</b>
<b>12</b>	<b>Anhang 3: Lebenslauf .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>13</b>	<b>Anhang 4: Danksagung .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

---

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Abb. 1</b> Klassifikation und Prävalenz der primären Mastzellaktivierungserkrankung (MCAD) [24] .....	2
<b>Abb. 2</b> Ausgewählte klinische Ausprägungen eines Mastzellmediatorsyndroms bei MCAD (modifiziert nach [12]) .....	6
<b>Abb. 3</b> Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Vorliegen einer systemischen Mastzellaktivierungserkrankung [modifiziert nach 24] .....	12
<b>Abb. 4</b> Geschlechtsverteilung der Patienten in der Gruppe mit isolierter MCAD .....	23
<b>Abb. 5</b> Geschlechtsverteilung der Patienten in der Gruppe mit koinzidenter entzündlich-rheumatischer Erkrankung .....	24
<b>Abb. 6</b> Altersverteilung der untersuchten Patienten .....	24
<b>Abb. 7</b> Verteilung der untersuchten Patienten nach BMI .....	25
<b>Abb. 8</b> Krankheitscharakteristika: klinische Symptome .....	28
<b>Abb. 9</b> Streudiagramm Punktzahl im Bonner Fragebogen/Mastzelldichte Magen/Duodenum .....	32
<b>Abb. 10</b> Streudiagramm Punktzahl im Bonner Fragebogen/Mastzelldichte Ileum .....	33
<b>Abb. 11</b> Streudiagramm Punktzahl im Bonner Fragebogen/Mastzelldichte Colon .....	34
<b>Abb. 12</b> Verteilung der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen .....	35
<b>Abb. 13</b> Häufigkeit der klinischen Symptome in der MCAS-Gruppe und MCAS mit koinzidenter entzündlich-rheumatischer Erkrankung .....	38

---

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tab. 1</b> Mastzellmediatoren und ihre (patho)physiologischen Auswirkungen, modifiziert nach [41].....	3
<b>Tab. 2</b> Erkrankungen, deren Symptomatik sich partiell mit der einer MCAD überschneiden kann und die daher als Differenzialdiagnosen der MCAD auszuschließen sind [modifiziert nach 24]:.....	8
<b>Tab. 3</b> Übersicht der Diagnose-Kriterien der MCAD-Subtypen [modifiziert nach 12,21, 33] .....	9
<b>Tab. 4</b> Maßnahmen zur Vermeidung einer Mastzellaktivierung für Patienten mit MCAD [modifiziert nach 24] .....	15
<b>Tab. 5</b> Medikamentöse Therapiemaßnahmen [modifiziert nach 24] .....	16
<b>Tab. 6</b> Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten .....	23
<b>Tab. 7</b> Altersverteilung der untersuchten Patienten .....	24
<b>Tab. 8</b> Verteilung der untersuchten Patienten nach BMI .....	25
<b>Tab. 9</b> Maligne Erkrankungen in der Anamnese als Komorbidität bei MCAD .....	26
<b>Tab. 10</b> Häufigkeit der einzelnen rheumatischen Erkrankungen .....	26
<b>Tab. 11</b> MCAD-assoziierte Symptome.....	27
<b>Tab. 12</b> Makroskopische Ergebnisse der Ösophagogastroduodenoskopie ..	29
<b>Tab. 13</b> Makroskopische Ergebnisse der Koloskopie .....	29
<b>Tab. 14</b> Histologische Charakteristika: Mastzellichte in Schleimhautbiopsien des Gastrointestinaltraktes .....	30
<b>Tab. 15</b> Histologische Charakteristika: atypische Mastzellen und Mastzellnester .....	30
<b>Tab. 16</b> Histologische Charakteristika: Mittlere Mastzellichte/HPF für jede klinische Manifestation.....	31

---

<b>Tab. 17</b>	Berechnung Korrelationskoeffizient nach Pearson .....	33
<b>Tab. 18</b>	Berechnung Korrelationskoeffizient nach Pearson .....	34
<b>Tab. 19</b>	Berechnung Korrelationskoeffizient nach Pearson .....	35
<b>Tab. 20</b>	Vergleichsanalyse der Patientengruppen isoliertes MCAS und MCAS mit koinzidenter entzündlich-rheumatischer Erkrankung nach klinischen Manifestationen .....	36

---

## Abkürzungsverzeichnis

BMI.....	body mass index
CD117/25 .....	cluster of differentiation 117/25
CRP.....	C-reaktives Protein
MCAD.....	Mastzellaktivierungserkrankung (mast cell activation disease)
MCAS.....	Mastzellaktivierungssyndrom
MCL.....	Mastzelleukämie
ÖGD .....	Ösophagogastroduodenoskopie
PMR .....	Polymyalgia rheumatica
SCF .....	stem cell factor
SLE .....	systemisches Lupus erythematodes
SM.....	Systemische Mastozytose

# 1 Einführung

## 1.1 Allgemein

1879 beschreibt P. Ehrlich granuläre Zellen, die mit einem basischen Farbstoff metachromatisch angefärbt werden können. Unter der Vorstellung, dass die Granula von den Zellen phagozytiert werden, benennt Ehrlich die Zellen „Mastzellen“. Erst später wurde aufgeklärt, dass die Granula Mediatoren enthalten, die in der Mastzelle gebildet werden und nach Aktivierung von der Zelle freigesetzt werden können.

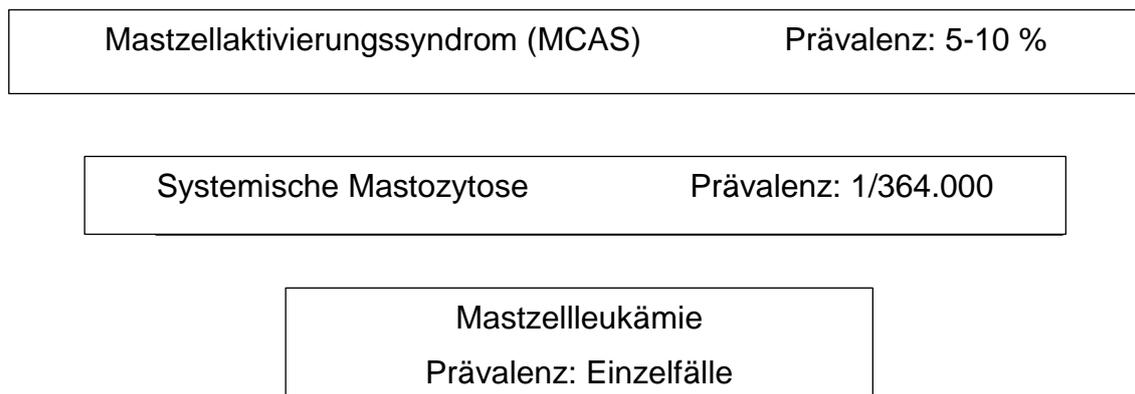
Mastzellen entwickeln sich im Knochenmark aus pluripotenten Vorläuferzellen und werden als unreife Vorstufen in den Organismus humoral ausgeschleust. Die normale Ausreifung und Proliferation der Mastzellen im Zielgewebe erfordert die Wechselwirkung zwischen dem Zytokin Stammzellofaktor („stem cell factor“, SCF) und der transmembranären Kit-Rezeptor-Tyrosinkinase [22]. Die höchste Mastzellendichte wird auch physiologisch in den Gewebe-Grenzflächen zur Umwelt, d.h. in den Haut- und Schleimhautschichten erreicht. Hierin insbesondere an den perineural und perivaskulär, um durch Degranulation möglichst effektiv (Warn-)Symptome auslösen zu können.

Systemische Mastzellaktivierungserkrankung (MCAD, mast cell activation disease) ist der Überbegriff einer Gruppe von Erkrankungen. Diese sind die systemischen Mastozytose (SM) mit ihren Subtypen, das Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS, mast cell activation syndrome) und die Mastzelleukämie (MCL) [24,33,34] (Abb. 1).

Die SM ist eine Erkrankung, bei der sich genetisch krankhaft veränderte Mastzellen aufgrund einer erhöhten Proliferationsrate und verminderten Apoptose in annähernd allen Organen und Geweben anreichern können. Hinzu kommt eine Dysfunktion, die sich je nach Schweregrad und Verteilung der Mastzellen variabel manifestiert. Über eine unkontrollierte Freisetzung der Mastzellmediatoren können Organfunktionen sehr effektiv beeinflusst und lokale bzw. systemische Effekte ausgelöst werden. Dies kann trotz massiver klinischer Symptomatik ohne Auffälligkeiten in den routinemäßig untersuchten Laborparametern und bildgebenden Verfahren ablaufen [12].

## 2 Epidemiologie

In der bislang einzigen Studie zur Prävalenz der MCAD betrug die Bias-korrigierte Prävalenz in der deutschen Bevölkerung ca. 5 – 10 % [23]. Die Diagnose der MCAD basierte in dieser Untersuchung auf einem zuvor validierten Symptomfragebogen. Diese auf den ersten Blick erstaunlich hohe Prävalenz ist vor allem darauf zurückzuführen, dass das idiopathische MCAS klinisch verschiedenen häufig auftretenden Erkrankungsbildern wie bestimmten Formen der Fibromyalgie [4,17,18] und Untergruppen des Reizdarmsyndroms ähnlich ist und möglicherweise auch kausal [14,16,30] zugrunde liegen kann. Dagegen liegt die Prävalenz für die SM für Europäer nur zwischen 0,3 und 13:100.000 [10] und die der MCL ist sogar noch mindestens zwei Größenordnungen geringer anzusetzen [16,29] (Abb. 1).



**Abb. 1** Klassifikation und Prävalenz der primären Mastzellaktivierungserkrankung (MCAD) [24]

### 2.1 Ätiologie/Pathogenese

Molekulare Ursachen der Erkrankung sind polygenetische Veränderungen u.a. in Kinasen, Rezeptoren und anderen Proteinen der Signaltransduktionskette in einem Teil der Mastzellen [5-7,10,11,25,26,31,32,36]. Für diese Mutationen konnte eine familiäre Häufung gezeigt werden. Die Prävalenz von MCAD bei Symptom-Selbsteinschätzung bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit MCAD beträgt

etwa 46%, verglichen mit der Prävalenz in der allgemeinen deutschen Bevölkerung von etwa 17% ( $p < 0,0001$ ) [10].

O.g. Veränderungen führen zu einer konstitutiven Aktivitätssteigerung der betroffenen Mastzellen. Genetisch krankhaft veränderte Mastzellen mit erhöhter Proliferationsrate und/oder verminderter Apoptose-Fähigkeit reichern sich in Organen und Geweben an.

Lokale Effekte, die v.a. durch Degranulation der Mastzellen an Nervenendplatten und den Blutgefäßen vermittelt werden. Es kann aber auch mehrstündig zeitversetzt durch Zell-Zell-Interaktionen zu einer ortsfernen Symptomatik führen. (Abb.2)

Wenn Mastzellmediatoren nicht direkt vor Ort gebunden und abgebaut werden, können sie auch direkt über Lymphgefäße Anschluss an die Blutbahn finden. Hierbei kommt es folglich zu generalisierten Symptomen, die direkt über Stimulation von Erfolgszellen und indirekt durch Stimulation von residenten Mastzellen in anderen Geweben und Organen induziert werden.

Abhängig von den freigesetzten Mediatoren und dem betroffenen Gewebe/ Organ resultieren für den Patienten sehr variable Beschwerden, wie sie auch vorbei z.B. allergischen Reaktionen, viraler/bakterieller Begleitsymptomatik, Stressreaktionen oder körperlichen Ausbelastungen beobachtet werden können.

**Tab. 1** Mastzellmediatoren und ihre (patho)physiologischen Auswirkungen, modifiziert nach [41].

<b>Mediator</b>	<b>Mögliche (patho-)physiologische Wirkungen</b>
Arylsulfatasen	Lipid/Proteoglykanhydrolyse
Chymase	Gewebszerstörung, Schmerz, Angiotensin I und Kininmetabolismus
Heparin	Angiogenese, lokale Gerinnungsstörung, Osteoporose
Histamin	Vasodilatation, Angiogenese, Schmerz, Mitogenese, Steigerung der Säuresekretion im Magen, Bronchokonstriktion, Darmkrämpfe, neurologische Störungen, Diarrhö
Kinine	Vasodilatation, Schmerz
Kinogenasen	Synthese von Kininen
Leukotrien B4	Chemotaxis von Leukozyten
Leukotrien C4	Bronchokonstriktion, Schmerz, Darmkrämpfe

Mediator	Mögliche (patho-)physiologische Wirkungen
NO (Stickoxid)	Vasodilatation
„platelet activating factor“	Bronchokonstriktion, Schmerz, Darmkrämpfe
Prostaglandin D	Vasodilatation, Schmerz, Darmkrämpfe
Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT)	Vasokonstriktion, Schmerz, Übelkeit, Darmkrämpfe, Diarrhö
tPA („tissue type plasminogen activator“)	Hyperfibrinolyse, lokale Gerinnungsstörung
Tryptasen	Gewebszerstörung, Schmerz, Metabolismus von Neuropeptiden, Gerinnungsstörungen, Osteolyse
Vasoaktives intestinales Peptid	Vasodilatation, Schmerz
Zytokine (IL-1-6, 9, 10, 13, GM-CSF, INF-gamma, MIF, TNF- alpha)	Gewebszerstörung, Chemotaxis von Leukozyten, Schmerz, Kachexie, vaskuläre Instabilität, Aktivierung der Mastzell-Leukozyten-Zytokin-Kaskade

## 2.2 Klinik

Es wurden bereits über 200 verschiedene Mediatoren in Mastzellen identifiziert. Je nach genetischen Veränderungen, Gewebedifferenzierung der einzelnen Mastzelle und auch je nach Stimulus werden diese in stark unterschiedlicher Zusammensetzung synthetisiert und freigesetzt. Hieraus resultiert ein typisches Merkmal der Erkrankung, sich mit „seltsamen“, „sonderbaren“, „eigenartigen“, „unerklärlichen“ oder teils „bizarren“ Beschwerdebildern klinisch zu manifestieren. Durch variable Manifestation einer B-Symptomatik und Imitation von Infektionen, Allergien oder Autoimmunerkrankungen haben betroffene Patienten in der Vorgeschichte häufig multiple fachärztliche Untersuchungen erhalten. Dabei finden sind trotz umfangreicher Diagnostik typischerweise unauffällige oder nur unspezifisch/minimal veränderten Ergebnisse, was zu einer Vielzahl von Ausschluss- oder Verdachtsdiagnosen führen kann. Hiervon wird der jeweilige Teil der Beschwerden meist gut dargestellt, aber nicht die gesamte individuelle Ausdehnung der Erkrankung erfasst.) [24].

Die MCAS-Symptomatik tritt v.a. episodisch auf und verursacht in den meisten Fällen keine irreversiblen Gewebeschädigungen. Erschwerend kann es individuell bei einem einzelnen Patienten auch zu Episoden mit „gegensätzlichen“ Symptomen kommen: z.B. Hypotonie und Hypertonie, Gewichtsab- und zunahme, Diarrhoe und Obstipation, Thermophilie und Hämorrhagie. Weitere diagnostische Unsicherheit kann daraus resultieren, dass die Standardtherapie dieser Diagnosen, wenn überhaupt, nur zu einer geringen Besserung der Beschwerden führt. Anhäufungen solcher Beschreibungen finden sich in der Mehrzahl der Krankengeschichten der MCAD-Patienten und sollten den Verdacht auf eine MCAD lenken. [24]

Spektrum des klinischen Beschwerdebildes bei MCAD [1,21, 24]:

*I. Konstitutionelle Symptome:*

Asthenie, Fatigue, Gewichtsabnahme/-zunahme, Schweißausbrüche, rezidivierend subfebrile Temperaturen, Infektanfälligkeit, idiopathische Anaphylaxie

*II. Organbezogene Symptome:*

Verdauungstrakt: Xerostomie, Aphthen der Mundschleimhaut, nicht-kardiale retrosternale Schmerzen, Helicobacter-pylori-negative Gastritis, Magenerosionen, Magenulzera, brennende Schmerzen im Bereich von Dünndarm oder/und Dickdarm, Druckschmerzhaftigkeit im Bereich von Dünndarm oder/und Dickdarm, Nausea, Meteorismus (entwickelt sich häufig innerhalb von wenigen Minuten), gastrointestinale Krämpfe, Malabsorption, Diarrhoe (ggf. im Wechsel mit Obstipation), Analpruritus/Analekzem, Hepatomegalie, Hypercholesterinämie (ernährungsunabhängig), multiple Unverträglichkeiten gegenüber Nahrungsmitteln und chemischen Stoffen, Splenomegalie, abdominale Bridenstrukturen.

- Respirationstrakt: Rhinorrhoe und/oder chronisch verstopfte Nase, Reizhusten, Dyspnoe, Heiserkeit, bronchiale Obstruktion.
- Kardiovaskuläres System: supraventrikuläre Tachykardie, Palpitationen, Hypotension, Hypertension, Flush, Hitzewallungen.
- Skelettsystem: Osteoporose, Osteopenie, Enthesitis-/Arthritis-artige Symptomatik, Knochenschmerzen, Muskelschmerzen.

- Haut: makulopapulöse Hautveränderungen, Urtikaria, Teleangiektasien, Pruritus, Angioödem (häufig periorbital, Lippen), Rosazea- oder Neurodermitis-artige Läsionen, Xerodermie mit Rhagaden.
- Zentralnervöse Beschwerden: Migräneartige Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Wortfindungsstörungen, Konzentrationsstörungen, depressive Episoden, Panikattacken, Tinnitus, Schlafstörung.
- Peripheres Nervensystem: neuropathische Schmerzen, wechselnde Parästhesien.
- Augen: Xerophthalmie, konjunktivale Reizerscheinungen.
- Blutgerinnung: Blutungsdiathese (Hämatome nach Minimaltraumen, Nachblutung nach Biopsiegewinnung), Menorrhagien, Thrombophilie. [1,24]

Die Manifestationen der MCAS sind meistens multifaktoriell, es kann jedoch vom dominierenden Phänotyp gesprochen werden.

<p><b>"Idiopathische" Anaphylaxie:</b> dermatale, respiratorische, kardiovaskuläre, intestinale Symptome</p>	<p><b>Kardialer Phänotyp:</b> Tachyarrhythmien, Palpitationen, Dyspnoe, Engegefühl, nicht kardialer Thoraxschmerz</p>	<p><b>Schmerzphänotyp:</b> Arthralgien, Myalgien, Parästhesien, brennende Schmerzen in wechselnden Hautarealen</p>	<p><b>ZNS-Phänotyp:</b> Schwindel, eher Übergewicht, RR erhöht, hyperventilations-tetanieähnliche Zitteranfälle</p>	<p><b>Gastrointestinaler Phänotyp:</b> Diarrhoe, Bauchkrämpfe, Gastritis- und Kolitis-Symptome, eher Untergewicht, RR erniedrigt</p>
--	---	--	---	--

**Abb. 2** Ausgewählte klinische Ausprägungen eines Mastzellmediatorsyndroms bei MCAD (modifiziert nach [12])

### 2.3 Diagnosekriterien

Es wurden 2012 im Rahmen eines internationalen Konsensusverfahrens Kriterien zur Definition und Diagnose unterschiedlicher Formen der MCAD veröffentlicht, welche insbesondere die Differenzierung zwischen MCAS und SM ermöglichen sollen.

Kriterien zur Diagnose des Mastzellaktivierungssyndroms nach Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen von 2012 nach Valent et al. [33]:

Diagnostische Hauptkriterien:

1. Multifokale oder diffuse Vermehrung der Anzahl von Mastzellen in der Knochenmarkbiopsie und/oder in Biopsien aus anderen extrakutanen Organen.
2. Klinische Beschwerdekongstellatlon, die eindeutig als Folge einer Mastzellüberaktivität einzuordnen ist (Mastzellmediatorsyndrom)

Diagnostische Nebenkriterien:

1. Nachweis einer pathologisch vermehrten Freisetzung von Mastzellmediatoren durch Bestimmung der Konzentration von:
  - Tryptase im Blut (entweder absolute Erhöhung über den assayspezifischen Referenzwert oder Anstieg von  $> 20\% + 2 \text{ ng/ml}$  innerhalb von 4 Stunden gegenüber einem Ausgangswert vor Beginn der akuten Erkrankungsver-schlimmerung)
  - Heparin im Blut
  - N-Methylhistamin im Sammelurin
  - anderen relativ mastzellspezifischen Mediatoren (Leukotriene, Prostaglandin D<sub>2</sub>).
2. Nachweis von genetischen Veränderungen in Mastzellen aus dem Blut, Knochenmark oder aus einem anderen extrakutanen Organ, für die eine Auswirkung auf den Aktivitätszustand der betroffenen Mastzelle im Sinne einer gesteigerten Aktivität belegt ist
3. Besserung oder Verschwinden von Beschwerden unter einer spezifisch gegen Mastzellmediatoren gerichteten Therapie (z.B. mit H<sub>1</sub>-Antihistaminika, Leukotrienantagonisten)

Ein idiopathisches systemisches Mastzellaktivierungssyndrom ist gegeben, wenn beide Hauptkriterien oder das zweite Hauptkriterium und mindestens ein Nebenkriterium erfüllt werden.

### 3 Differentialdiagnose

**Tab. 2** Erkrankungen, deren Symptomatik sich partiell mit der einer MCAD überschneiden kann und die daher als Differenzialdiagnosen der MCAD auszuschließen sind [modifiziert nach 24]:

<b>Erkrankungen</b>	<b>Diagnosemethodik</b>
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	
Diabetes mellitus	Laborwertbestimmung
Porphyrie	Laborwertbestimmung
Hereditäre Hyperbilirubinämie	molekulargenetische Untersuchung
Schilddrüsenerkrankungen	Laborwertbestimmung
Hypopituitarismus	bildgebende Untersuchungen, Laborwertbestimmung
Morbus Fabry	klinisches Bild, molekulargenetische Untersuchung
<i>Gastrointestinale Erkrankungen</i>	
Helicobacter-positive Gastritis	Gastroskopie, Gewebeuntersuchung
Infektiöse Enteritis	Stuhluntersuchung
Parasitosen	Stuhluntersuchung
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	Endoskopie, Gewebeuntersuchung
Primäre Zöliakie	Laborwertbestimmung, Endoskopie, Gewebeuntersuchung
Mikroskopische Colitiden	Endoskopie, Gewebeuntersuchung
Amyloidose	Endoskopie, Gewebeuntersuchung
Briden, Volvulus	Anamnese, bildgebende Untersuchungen
Hepatitis	Laborwertbestimmung
Cholecystitis	bildgebende Untersuchungen, Laborwertbestimmung

<b>Erkrankungen</b>	<b>Diagnosemethodik</b>
<i>Immunologische/neoplastische Erkrankungen</i>	
Gastrointestinale IgE-vermittelte Allergie	Darmlavage mit IgE-Bestimmung
Neuroendokrine Tumore (Carcinoidtumor, Phäochromozytom, Gastrinom, Insulinom, Glukagonom, Somatostatinom, VIPom)	Laborwertbestimmung
Hypereosinophiles Syndrom	Laborwertbestimmung
Hereditäres Angioödem	Anamnese, Laborwertbestimmung
Auto-inflammatorische Syndrome, Schnitzler Syndrom	Laborwertbestimmung, molekulargenetische Untersuchung
Vaskulitiden	klinisches Bild, Laborwertbestimmung
Intestinale Lymphome	bildgebende Untersuchungen

**Tab. 3** Übersicht der Diagnose-Kriterien der MCAD-Subtypen  
[modifiziert nach 12,21, 33]

	<b>MCAS</b>	<b>Systemische Mastozytose</b>	<b>Mastzell-Leukämie</b>
Diagnostisches Hauptkriterium	Multifokale, dichte Mastzelleninfiltrate (> 15 Mastzellen in Aggregaten) in der Knochenmarkbiopsie und/oder in Biopsien aus anderen extrakutanen Organen.	Multifokale, dichte Mastzelleninfiltrate (> 15 Mastzellen in Aggregaten) in der Knochenmarkbiopsie und/oder in Biopsien aus anderen extrakutanen Organen.	- >20% atypischen, auch unreifen Mastzellen im Knochenmarkausstrich - >10% Mastzellen im Blutaussstrich bei leukämischer Variante
	Für die Mastzellüberaktivität eindeutige klinische Beschwerdekongstellatation	> 25% der Mastzellen sind atypisch/spindelförmig/unreif	- C-Symptome bei akuten MCL (Verminderung gesunder Blutzellen als Folge einer eingeschränkten Knochenmarkfunktion: Anämie (Schwäche, Luftnot), Leukopenie (neutropenische Infek-

## Differentialdiagnose

	<b>MCAS</b>	<b>Systemische Mastozytose</b>	<b>Mastzell-Leukämie</b>
			<p>tionen) und Thrombopenie (Blutungsneigung)</p> <p>Frakturen als Folge von lokalen Mastzellinfiltraten des Knochens (Osteopenie, Osteolysen)</p> <p>Gewichtsverlust</p>
Diagnostische Nebenkriterien	<p>Nachweis einer pathologisch vermehrten Freisetzung von Mastzellmediatoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tryptase im Blut (absolute Erhöhung über den assayspezifischen Referenzwert oder Anstieg von &gt; 20% + 2 ng/ml innerhalb von 4 Stunden gegenüber einem Ausgangswert vor Beginn der akuten Erkrankungsverschlimmerung)</li> <li>- Heparin im Blut</li> <li>- N-Methylhistamin im Sammelurin</li> <li>- anderen relativ mastzellspezifischen Mediatoren (Leukotriene, Prostaglandin D2).</li> </ul>	basale Tryptase im Blutserum > 20 ng/ml	
		CD2 oder/und CD25-Koexpression der Mastzellen	

	<b>MCAS</b>	<b>Systemische Mastozytose</b>	<b>Mastzell-Leukämie</b>
	Nachweis von genetischen Veränderungen in Mastzellen aus dem Blut, Knochenmark oder aus einem anderen extrakutanen Organ, für die eine Auswirkung auf den Aktivitätszustand der betroffenen Mastzelle im Sinne einer gesteigerten Aktivität belegt ist	KIT-D816V-Mutation in Mastzellen aus dem Knochenmark/anderen extrakutanen Organ	
	Besserung oder Verschwinden von Beschwerden unter einer spezifisch gegen Mastzellmediatoren gerichteten Therapie (z. B. mit H1-Antihistaminika, Leukotrienantagonisten)		
Sichere Diagnose bei	Beiden Haupt- oder 2. Haupt-+mind. 1 Nebenkriterium	1 Haupt- +1 Nebenkriterium oder mind. 3 Nebenkriterien	

### 3.1 Diagnostisches Vorgehen

Der Diagnostiker muss sich bewusst sein, dass eine MCAD

- potenziell jedes Körpergewebe beeinflussen kann
- im Normalfall multiple Systeme beeinflusst
- üblicherweise Symptome in subakuter, chronisch zu- und abnehmender oder/und episodischer Weise hervorruft (von den Patienten als „Attacken“, „Anfälle“, „Schübe“ bezeichnet) und
- dass sich die Befundkonstellationen einzelner MCAD-Patienten bzw. auch individuell im Längsverlauf erheblich unterscheiden können.



Bindung) den Übertritt eines im Gewebe freigesetzten Mediators in messbarer Menge in das Blut und damit auch Urin erheblich beeinflussen können.

Daraus resultiert, dass ein positiver Befund aussagekräftig ist, ein negativer die Diagnose aber keinesfalls ausschließen kann. Aus diesem Grund korreliert die Mediatorkonzentration nicht mit Intensität der Beschwerden [6,24].

Eine ÖGD und Ileokoloskopie sind wegen nahezu immer bestehender Gastritis und der häufig vorhandenen gastrointestinalen Symptomatik sowie zur Gewinnung von Gewebeproben unumgänglich. Die entnommenen Biopsien müssen immunhistochemisch mittels CD117-, Tryptase- und ggf. auch CD25-Antikörpern untersucht werden [3,19,35,38,39]. Dabei ist auch die Auszählung der Mastzellen sinnvoll, da es abhängig von der Art vorhandenen genetischen Veränderungen in der Minderzahl der Fälle zu proliferationssteigernden cKIT-Mutationen und damit Bildung sogenannter Nester oder atypischer Mastzell-Formen kommt. Aus den bisher zur Verfügung stehenden Publikationen wird abgeleitet, dass eine Dichte CD117-positiver Mastzellen von mehr als 19 Mastzellen pro Gesichtsfeld bei 40-fachen Vergrößerung im Magen-Darm-Trakt als pathologisch erhöht angesehen wird [3,19,35,38,39]. Hierfür besteht aber aus aktuellem Stand ein niedriger Evidenzgrad. Eine unauffällige Morphologie der Mastzellen in der Gewebeprobe schließt Mutationen in Mastzellen oder eine klinisch relevantes MCAS keinesfalls aus. Nach derzeitigem Kenntnisstand führen nur bestimmte Mutationen im Exon 17 der Tyrosinkinase KIT zu immunhistochemisch (Expression von CD25), biochemisch (Tryptasespiegel im Blut >20ng/ml) und morphologisch (Zusammenlagerung in Zellnestern, spindelförmiges Aussehen) erkennbaren Änderungen der Mastzellen.

### **3.2 Komorbiditäten bei MCAS**

Eine im Dezember 2017 publizierte Studie zur Häufigkeit der kardiovaskulären Ereignisse bei MCAD-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden zeigte eine trotz der niedrigeren Plasma-Gesamt-Cholesterin und LDL-Spiegel signifikant erhöhte Prävalenz von kardiovaskulären Ereignissen bei MCAD-Patienten [13].

Die ebenfalls im Dezember 2017 publizierte retrospektive Untersuchung zur Prävalenz maligner Erkrankungen bei 828 MCAS-Patienten in Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung ergab eine deutlich erhöhte Prävalenz für Melanom- und Karzinome der Mammae, Cervix, Uterus, Ovarien, Lungen- und Schilddrüse bei MCAS Patienten [27].

### 3.3 Therapie

Da die Entstehung der klinischen Symptomatik auf einer spontanen, aber auch auf einer durch physische und psychische Reize getriggerten Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen in den Geweben und Organen beruht, besteht die wichtigste Maßnahme zur Vorbeugung von Beschwerden in der Vermeidung von Reizen, die eine Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen auslösen können (Abb. 7). Bei Verdacht auf eine MCAD sollte jede Form der unkontrollierten Aktivierung des Immunsystems wie z.B. Eigenblutbehandlung unbedingt unterbleiben. Nach unseren Erfahrungen sind dadurch schon dramatisch verlaufende MCAD klinisch ausgelöst worden.

Bei der MCAD handelt es sich nicht um eine selbstlimitierende Erkrankung. Hat sich die Erkrankung klinisch manifestiert, bleibt ohne medikamentöse Behandlung der Beschwerdestatus der Erkrankung bestenfalls stationär, verläuft aber in der Regel in unterschiedlicher Geschwindigkeit progredient. Daher ist nach Stellung der Diagnose, unabhängig ob SM oder MCAS, eine komplexe Therapie notwendig. Aufgrund ihrer genetischen Ursache ist die MCAD nach derzeitigem Stand der medizinischen Wissenschaft eine nicht heilbare Erkrankung. Prinzipiell besteht die Therapie in dem Versuch, durch geeignete Medikamente die sekundär unkontrolliert pathologisch erhöhte Aktivität der gesunden Mastzellen zu reduzieren (= Basistherapie; die autonom daueraktiven genetisch mutierten Mastzellen können kaum in ihrer Aktivität beeinflusst werden) und gleichzeitig durch eine symptomorientierte fakultative Therapie eine Abschwächung der Beschwerden zu erreichen (Abb. 8).

Es gibt keine prädiktiven Marker für das Ansprechen auf die Therapie. Für den Therapieerfolg ist es entscheidend, die Medikamente kombiniert und ausrei-

chend dosiert einzusetzen. Wegen der individuellen Besonderheiten der Mastzellerkrankung muss die medikamentöse Therapie den Bedürfnissen des jeweiligen Patienten angepasst werden. Dies sollte durch engmaschige Verlaufskontrollen mit Anpassung der Medikamentendosis (oft Höherdosierungen nötig), ggf. Austausch der einzelnen Antihistaminika (unterschiedliche individuelle Ansprechbarkeit und Nebenwirkungen) sowie, wenn notwendig, zusätzlichen Einsatz von Mediatorantagonisten (z.B. Leukotrienrezeptorblocker) und topischen Steroiden (z.B. Budesonid) erfolgen. Im Einzelfall können in Abhängigkeit von der Krankheitsintensität deutlich höhere Dosierungen als die Standardtagesdosen der Medikamente notwendig sein. Wenn der Patient unter starkem Durchfall leiden sollte, ist eine Störung der Resorption der oral verabreichten Medikamente möglich. In diesem Fall kann versucht werden, durch intravenöse Gabe von 30–100 mg Prednison, 50 mg Ranitidin und einem H1-Antihistaminikum über 2–3 Tage die MCAD-bedingte Diarrhoe zu beseitigen, um die Resorption einer oralen Medikation zu ermöglichen. [2,12,22,24,29]

Sollte selbst durch maximale Tagesdosen und eine Erweiterung der Basismedikation keine spürbare Besserung der Beschwerden erreicht werden, müssen weitergehende immunsuppressive Offlabel-Maßnahmen erwogen werden (z.B. mit Methotrexat, Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus, Glukokortikoide, Omalizumab, Kinase-Hemmstoffe oder Interferon $\alpha$ 2b). Ein Versagen derartiger Therapiemaßnahmen könnte den Übergang der MCAD in eine systemübergreifende Erkrankung mit konsekutivem Zytokinfreisetzungssyndrom anzeigen. [22,24]

**Tab. 4** Maßnahmen zur Vermeidung einer Mastzellaktivierung für Patienten mit MCAD  
[modifiziert nach 24]

Medikamente, die nur bei vitaler Indikation und gleichzeitiger Mastzellblockade angewandt werden sollten:

- Ethanolhaltige Arzneimittel (auch Homöopathika)
- $\beta$ -Adrenozeptorenblocker
- ACE-Hemmer
- Opiode (insbesondere Morphin, Pethidin, Loperamid)
- Analgetische Säuren wie Acetylsalicylsäure

<p><u>Vermeidung einer intensiven Stimulation des Immunsystems</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen und mit Kombinationsimpfstoffen</li> <li>- Frühzeitiger Einsatz geeigneter Antibiotika bei bakteriellen Infektionen</li> <li>- Bei Infektionen Begrenzung des Fiebers auf maximal 39 °C</li> <li>- Keine Einnahme von Immunsystem-stimulierenden Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln</li> </ul>
<p><u>Prämedikation bei operativen Eingriffen sowie endoskopischen und invasiven Untersuchungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 30 Minuten vor dem/der Eingriff/Untersuchung 30–100 mg Prednison, 50 mg Ranitidin und 1 mg Dimetindenmaleat pro 10 kg Körpergewicht i. v. verabreichen</li> </ul>
<p><u>Empfehlungen an die Patienten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vermeidung von vorbekannten Triggerreizen</li> <li>- Nicht rauchen, da Bestandteile des Tabakrauchs Mastzellen aktivieren können</li> <li>- Während akuter Krankheitsepisoden Beschränkung auf eine ballaststoffarme, hypoimmunogene Ernährung.</li> </ul>

### 3.3.1 Medikamentöse Behandlung der MCAD

Tab. 5 Medikamentöse Therapiemaßnahmen [modifiziert nach 24]

<b>A. Basistherapie (= Dauertherapie)</b>	
<p>-&gt; Vitamin C 500 mg retard Kapseln, 1x1 /Tag 3H1-Antihistaminikum (maximale Tagesdosis abhängig von der individuellen Erkrankungsintensität)</p> <p>-&gt; Cromoglicinsäure 200 mg Granulat, 4x200 mg (maximale Tagesdosis 2000 mg; Medikament hat GBA Zulassung für diese Erkrankung)</p> <p>-&gt; Ranitidin 3x150 mg (maximale Tagesdosis 900 mg)</p> <p>-&gt; Ketotifen 1 mg/Tag (als Alternative zur Cromoglicinsäure bei deren Unverträglichkeit oder zur Erweiterung der Basistherapie; maximale Tagesdosis abhängig von der individuellen Erkrankungsintensität)</p>	
<b>B. Fakultative symptomorientierte Therapie</b>	
<i>Symptom</i>	<i>Medikament</i>
Gastritis	<p>Protonenpumpenhemmstoffe (PPI); deeskalierende Dosisfindung, 2–3x40 mg Omeprazol für 5 Tage, dann symptomabhängige Dosisreduktion</p>

<b>B. Fakultative symptomorientierte Therapie</b>	
<i>Symptom</i>	<i>Medikament</i>
Kolitis	Budesonid; für einige Tage oral Prednison > 20 mg/Tag
Übelkeit, Erbrechen	Metoclopramid, Lorazepam, 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptorantagonisten (Setrone), Aprepitant
Migräneartige Kopfschmerzen	Paracetamol, Metamizol, Flupirtin, Triptane nur als Therapieversuch bei Wirkungslosigkeit anderer Medikamente
Nicht-kardiale retrosternale Schmerzen	bei Bedarf Ranitidin 150 mg zusätzlich
Respiratorische Beschwerden	Leukotrienrezeptorantagonist Montelukast, akut: $\beta$ -Sympathomimetikum
Diarrhoe	Reduktion der Magensäuresekretion mit PPI, Nystatin, Colestyramin, Leukotrienrezeptorantagonist, Setron
Kolikschmerzen bei massivem Meteorismus	prophylaktisch: Macrogol 1 Btl. /Tag; akut: Metamizol-Tropfen/Tbl., Butylscopolamin
Angioödem	Tranexamsäure; Icatibant
Konjunktivitis	H <sub>1</sub> -Antihistaminikum als Augentropfen ohne Konservierungsmittel; ggf. Glukokortikoidhaltige Augentropfen ohne Konservierungsmittel für einige Tage
Supraventrikuläre Tachykardie	AT <sub>1</sub> -Rezeptorenblocker; Ivabradin
Osteoporose, Osteolyse	Biphosphonate
Viszerale Schmerzen	Paracetamol, Metamizol
Neuropathische Schmerzen und Parästhesien	$\alpha$ -Liponsäure
Rheumatoide Beschwerden	Etoricoxib; Paracetamol
Schlafstörungen	Triazolam
Hypercholesterinämie (weitgehend ernährungsunabhängig) bei Werten > 300 mg/dl	Therapieversuch mit Atorvastatin

### **3.3.2 Kontrolluntersuchungen**

Zeitlicher Abstand, Art und Umfang der Kontrolluntersuchungen orientieren sich an der Symptomatik und den pathologisch veränderten Laborwerten. Es gibt keine geeigneten spezifischen Marker zur Therapieüberwachung und Erfolgskontrolle. Unabhängig davon sollte der Tryptasespiegel im Blut in die Kontrolluntersuchungen einbezogen werden, da ein deutlicher Anstieg des Tryptasespiegels eine Zunahme der Zahl an mutierten Mastzellen anzeigen kann, was eine rechtzeitige Therapieintensivierung notwendig machen kann. Bei Patienten mit SM ist wegen der möglichen Entwicklung einer zusätzlichen hämatologischen Erkrankung die Entnahme von Knochenmarkbiopsien im Abstand von 1–5 Jahren angezeigt [34].

## **4 Fragestellung**

MCAD können zu Symptomen am Bewegungsapparat führen, die entzündlichen und nicht entzündlichen rheumatischen Erkrankung ähnlich sind und so möglicherweise zu Fehldiagnosen führen können. Die Häufigkeit und Art dieser Symptome bei Patienten mit MCAD wurde bis dato noch nicht systematisch untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die nähere phänotypische und histologische Charakterisierung von Mastzellaktivitätserkrankungen aus dem Patientenkollektiv einer internistisch-rheumatologischen Abteilung. Im Vordergrund steht hierbei, die Häufigkeit und Art der muskuloskelettalen Manifestationen der MCAD aus rheumatologischer Sicht exakt darzustellen. Ferner die Auswertung des histologischen und immunhistochemischen Befundes der Schleimhautbiopsien in Korrelation mit der klinischen Symptomatik zu untersuchen.

## 5 Patienten und Methoden

Es wurden die klinischen und histologischen Daten aus den bereits vorliegenden Patientenakten von 150 konsekutiv erfassten Patienten mit einer MCAD-Diagnose erhoben, systematisiert und statistisch dargestellt. Von jedem Patienten standen Ambulanzbriefe und/oder stationäre Arztbriefe von Diagnosestellung sowie weiteren Verlauf unter Therapie zur Verfügung.

Einbezogen in die retrospektive Untersuchung wurden dabei die Daten von 150 konsekutiven Patienten, bei denen im Zeitraum 09/2015 bis 11/2016 die Diagnose eines MCAS (149/150) oder einer SM (1/150) in der Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie der medius-Klinik Kirchheim Teck gestellt wurde. Patienten mit einer aggressiven systemischen Mastozytose oder Mastzelleukämie wurden nicht eingeschlossen. [42]

Hier handelt es sich einerseits um Patienten, die sich erstmals zur rheumatologischen Mitbeurteilung ambulant oder stationär vorgestellt haben. Andererseits auch um „bekannte“ Patienten, die bereits mit der Diagnose einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung in der ambulanten Betreuung gewesen sind, bei denen aber eine MCAD im Verlauf als weitere Diagnose diagnostiziert wurde.

Die Diagnose eines MCAS wurde nach internationalen klinischen und histologischen Konsensus-Kriterien von 2012 Valent et al. [33]) gestellt.

Folgende Patientencharakteristika wurden erfasst: Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe, BMI, Beschwerdesymptomatik systematisiert: Myalgien/Muskelschwäche, Arthralgien, MCAD-typische Hautveränderungen (makulo-papulöse, Teleangiektasien), Urtikaria, Pruritus, orale Aphten, Angioödem, trockene, juckende, brennende Augen, Ohrgeräusche/Tinnitus, Rhinorrhoe und/oder chronisch verstopfte Nase, Reizhusten, asthmatische Beschwerden, nicht kardiale retrosternale Schmerzen, Flush, Gefühl der Kurzatmigkeit, abdominelle Schmerzen, Meteorismus, Übelkeit, Diarrhoen, dysurische Beschwerden, Analpruritus/Analekzem, migräneartige Kopfschmerzen, körperliche Schwäche/Erschöpfbarkeit, rezidivierendes Fieber ohne erkennbare Ursache, Nachtschweiß, Müdigkeit postprandial, ungewollte Gewichtsabnahme, Blutungsdiathese (Hämatome

nach Minimaltraumen, Nachblutung nach Biopsiegewinnung, Menorrhagien), neuropathische Schmerzen. Außerdem wurde das Vorliegen einer Depression, Fibromyalgiesyndroms, Diabetes mellitus, entzündlich-rheumatischer Erkrankung und maligner Erkrankung aktuell oder anamnestisch erhoben. Die meisten dieser Parameter wurden bei der Diagnosestellung mittels standardisierten, validierten Fragebogens („Bonner Fragebögen“ [40], (Anhang1)) erhoben.

Eine Histologiegewinnung aus dem Gastrointestinaltrakt zur Diagnosesicherung erfolgte bei 148 der 150 Patienten. Bei Diagnosestellung erhielten 74,7 % der Patienten eine ÖGD, 75,3 % eine Ileokoloskopie, 112/150 (74,7 %) beide Untersuchungen. Bei pathologischen Untersuchungen der Schleimhaut-Biopsien wurde immunhisochemisch die Dichte, Verteilung und Morphologie von Mastzellen mittels CD117- und Tryptase-Antikörpern ausgewertet. Die mittlere Mastzell-Dichte wird als Anzahl CD117 positiver Mastzellen pro Gesichtsfeld bei 40-facher Vergrößerung (high power field, HPF) beschrieben. Die Dichte wird jeweils differenziert zwischen Magen, Duodenum, Ileum und Colon. Daneben wird das Vorliegen von Nestern mit mind. 15 Mastzellen/Nest sowie morphologischer Mastzell-Atypien (spindelförmig oder eliptoid) erfasst. Bei 6 der 148 Patienten wurde im histopathologischen Befund keine genaue Quantifizierung der Mastzell-dichte in der Biopsie mitgeteilt, es erfolgte bei diesen 6 Patienten daher nur eine semi-quantitative Auswertung.

Des Weiteren erhielten die Patienten zum gezielten Ausschluss noch offener relevanter Differenzialdiagnosen eine Abdomen-Sonographie (in 100% der Fälle) und, bei geäußerten Beschwerden seitens des Bewegungsapparates, eine B-Bild und Duplex-Arthrosonographie der schmerzhaften Regionen.

Die Ergebnisse der Bestimmung der Mastzelltryptase im Blut (bei 100% der Patienten vorliegend) werden dargestellt.

Für die Auswertung wurden zwei Patientengruppen gebildet: Patienten mit isolierter Diagnose einer MCAD und Patienten mit einer MCAD und koinzidenter entzündlich-rheumatischer Erkrankung. Im vergleichenden Ergebnissteil sollte ermittelt werden, inwieweit ein Unterschied in der klinischen Symptomatik oder diagnostischen Befunden zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen besteht

## **5.1 Statistische Analyse/ Datenmanagement und statistische Auswertung**

Die vorliegenden Variablen wurden als Excel-Files (Microsoft Office Excel 2016) exportiert und für bestimmte Fragestellungen zur weiteren Bearbeitung in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 24 (IBM Corp.) importiert.

Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren, wie Mittelwert, Minimum, Maximum und Median verwendet. Dabei ging es um die Darstellung der Patientencharakteristika, wie Geschlecht, Alter, Vorliegen einzelner Symptome oder koinzidenter Erkrankungen sowie die Ergebnisse der Gewebebiopsien. Die Werte sind auf Normalverteilung mit Kolmogorov-Smirnov-Test untersucht.

Mit Hilfe der explorativen Analyse wurde eine mittlere Mastzell-Gewebedichte für jede klinische Manifestation ermittelt und nach Korrelationen zwischen der Mastzell-dichte im Gewebe und der Punktzahl im Bonner Fragebogen gesucht (Streudiagramme, Korrelationskoeffizient nach Pearson).

Der Pearson Chi-Quadrat-Test und der Fisher-Exakt-Test wurden genutzt, um Gruppen (Patienten mit isolierten MCAD und Patienten mit MCAD und koinzidenter entzündlich-rheumatischer Erkrankung) mit Rücksicht auf die Häufigkeit der Symptome zu vergleichen. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0.05$  (zweiseitig) für alle statistischen Tests angesehen.

## 6 Ergebnisse

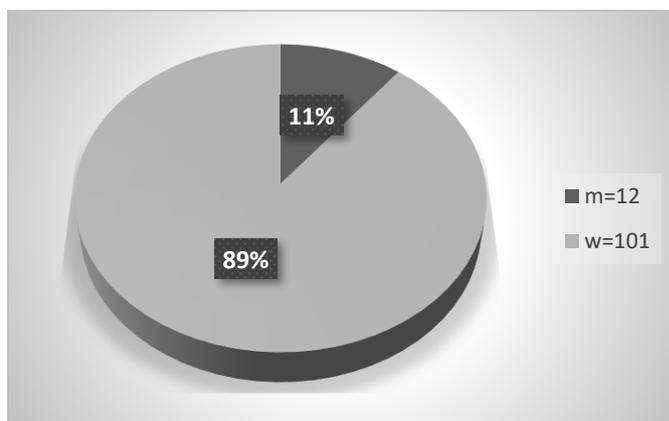
### 6.1 Patientencharakteristika

#### 6.1.1 Geschlecht, Alter und BMI der Patienten

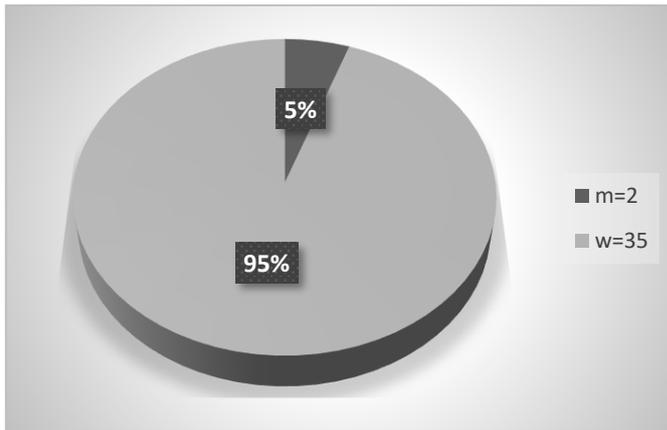
Von insgesamt 150 Patienten dieser Untersuchung waren 136 Frauen (90,7%) und 14 Männer (9,3%).

**Tab. 6** Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten

		n	Häufigkeit, Prozent
M	MCAD	12	10,6
	MCAD mit koinzid. Entz.-rheumatischen Erkrankung	2	5,4
Insgesamt		14/150	
W	MCAD	101	89,4
	MCAD mit koinzid. Entz.-rheumatischen Erkrankung	35	94,5
Insgesamt		136/150	



**Abb. 4** Geschlechtsverteilung der Patienten in der Gruppe mit isolierter MCAD

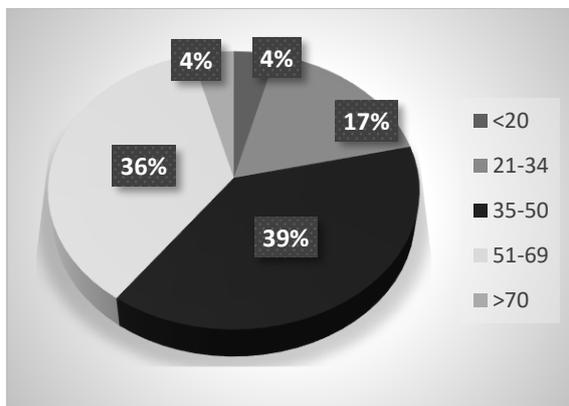


**Abb. 5** Geschlechtsverteilung der Patienten in der Gruppe mit koinzidenter entzündlich-rheumatischer Erkrankung

Das Erkrankungsalter lag zwischen 18 bis 76 Jahren, das mittlere Alter betrug 47 Jahre. Die zwei größten Gruppen der Patienten waren 35-50-jährig und 51-69-jährig.

**Tab. 7** Altersverteilung der untersuchten Patienten

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
<20	6	4,0	4,0	4,0
21-34	26	17,3	17,3	21,3
35-50	58	38,7	38,7	60,0
51-69	54	36,0	36,0	96,0
>70	6	4,0	4,0	100,0
Gesamtsumme	150	100,0	100,0	

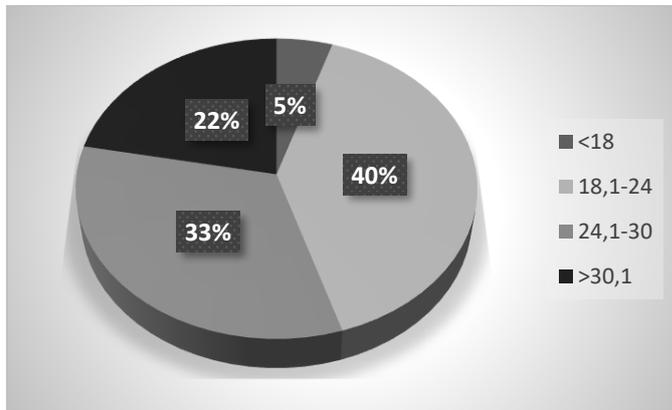


**Abb. 6** Altersverteilung der untersuchten Patienten

Bezüglich des BMI konnten die Informationen über Körpergröße und Gewicht bei 82 Patienten erhoben werden, bei 68 Patienten fehlten die Daten. Aus den vorhandenen Daten wurde folgende Verteilung nach BMI berechnet. Der mittlere BMI betrug 26 kg/m<sup>2</sup>, minimal 14 kg/m<sup>2</sup>, maximal 48 kg/m<sup>2</sup>. Zur besseren statistischen Auswertbarkeit wurden die Patienten in vier Gruppen nach BMI eingeteilt:

**Tab. 8** Verteilung der untersuchten Patienten nach BMI

BMI	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
<18	4	2,7	4,9	4,9
18,1-24	33	22,0	40,2	45,1
24,1-30	27	18,0	32,9	78,0
>30,1	18	12,0	22,0	100,0
Gesamtsumme	82	54,7	100,0	
Fehlend	68	45,3		
Gesamtsumme	150	100,0		



**Abb. 7** Verteilung der untersuchten Patienten nach BMI

### 6.1.2 Komorbiditäten

Es wurde das Vorliegen der Komorbiditäten erfasst: Diabetes mellitus (4/150, 2,7%), entzündlich-rheumatische Erkrankung (37/150, 24,7%), Depression (25/150, 16,7%) und maligne Erkrankung (9/150, 6%, w:m 8:1).

**Tab. 9** Maligne Erkrankungen in der Anamnese als Komorbidität bei MCAD

Art der malignen Erkrankung	Patientenanzahl, n=9	Häufigkeit, %
Mammakarzinom	3	33,3
Kolonkarzinom	2	22,2
Unterlippenkarzinom	1	11,1
Basaliom	1	11,1
Lymphom	1	11,1
Schilddrüsenkarzinom	1	11,1

**Tab. 10** Häufigkeit der einzelnen rheumatischen Erkrankungen

Diagnose	Patientenanzahl, n=37	Häufigkeit, %	
Rheumatoide Arthritis	14	37,8	
Axiale Spondylarthritiden	2	5,4	
Psoriasis-Arthritis	4	10,8	
Sarkoidose	2	5,4	
PMR	1	2,7	
Kleingefäßvaskulitis	5	13,5	
Kollagenosen:	SLE	3	8,1
	Sjögren-Syndrom	4	10,8
	Undifferenzierte Kollagenose	2	5,4

## 6.2 Krankheitscharakteristika

### 6.2.1 Klinische Charakteristika

Anhand der standardisierten und validierten Patienten-Fragebögen wurden die Beschwerden der Patienten erhoben. Die häufigsten klinischen Manifestationen waren Fatigue (90%), gefolgt von gastrointestinalen Beschwerden wie brennende Bauchschmerzen und Meteorismus (jeweils 83,3%), Nausea (77,3%) und Diarrhoe (67,3%). Pruritus (66,7%). Desweiteren neuropathische Schmerzen (75,3%), migräneartige Kopfschmerzen, Sicca-Beschwerden (Augen/Mund) und Flush-Symptomatik (jeweils 58,7%). Weitere MCAS-typische Hautveränderungen (57,3%), Arthralgien (57,3%), Myalgien (50%), Palpitationen (46,8%), Rhinorrhoe (48%), dysurische Beschwerden (42%), Analpruritus (40,7%), Blutungsdiathese (39,3%) und Reizhusten (38,7%).

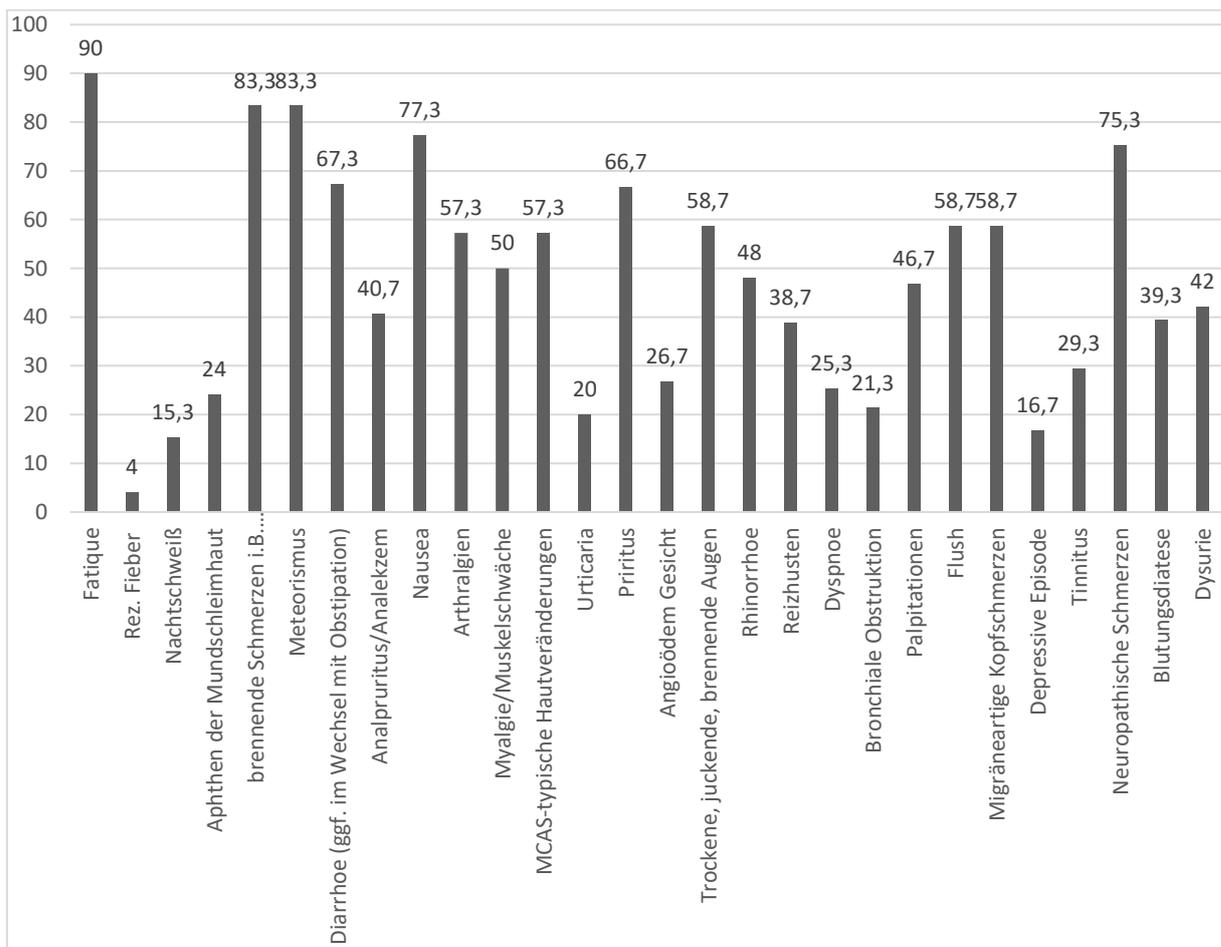
Weitere klinische Manifestationen (Nachtschweiß, rezidivierendes Fieber ohne erkennbare Ursache, orale Aphthen, Urtikaria, Angioödem des Gesichts, Dyspnoe, bronchiale Obstruktion, depressive Episode, Tinnitus) kamen bei weniger als 30% der Patienten vor. (siehe Tab. 11)

**Tab. 11** MCAD-assoziierte Symptome

<b>Symptome / Befunde</b>	<b>Gesamtkohorte n=150</b>	<b>Häufigkeit, %</b>
Fatigue	135	90
Rez. Fieber o. erkennbarer Ursache	6	4
Nachtschweiß	23	15,3
<b><i>Gastrointestinaltrakt</i></b>		
Aphthen der Mundschleimhaut	36	24
Abdominelle Schmerzen	125	83,3
Meteorismus	125	83,3
Diarrhoe (ggf. im Wechsel mit Obstipation)	101	67,3
Analpruritus/Analekzem	61	40,7
Nausea	116	77,3
<b><i>Bewegungsapparat</i></b>		
Arthralgien	86	57,3
Myalgie/Muskelschwäche	75	50
<b><i>Haut und Schleimhäute</i></b>		
MCAS-typische Hautveränderungen	86	57,3
Urtikaria	30	20
Pruritus	100	66,7
Angioödem Gesicht	40	26,7
Trockene, juckende, brennende Augen	88	58,7
<b><i>Respirationstrakt</i></b>		
Rhinorrhoe	72	48
Reizhusten	58	38,7
Dyspnoe	38	25,3
Bronchiale Obstruktion	32	21,3
<b><i>Kardiovaskulär</i></b>		
Palpitationen	70	46,7

## Ergebnisse

Symptome / Befunde	Gesamtkohorte n=150	Häufigkeit, %
Flush	88	58,7
<b>ZNS-Symptome</b>		
Migräneartige Kopfschmerzen	88	58,7
Depressive Episode	25	16,7
Tinnitus	44	29,3
<b>Peripheres NS</b>		
Neuropathische Schmerzen	113	75,3
<b>Blutgerinnung</b>		
Blutungsdiatase	59	39,3
<b>Sonstiges</b>		
Dysurie	63	42



**Abb. 8** Krankheitscharakteristika: klinische Symptome

### 6.2.2 Mastzelltryptase-Spiegel im Serum

Die Mastzelltryptase wurde mittels Sandwich-Fluoreszenzimmunoassay mit zwei monoklonalen anti-Tryptase-Antikörpern (ImmunoCAP 100, Firma Phadia) gemessen und zeigte sich bei lediglich 8/150 Patienten (5,3%) als erhöht (Normbereich < 11,4 µg/l).

### 6.2.3 Histologische Charakteristika

Im Rahmen der Diagnosefindung, -sicherung und zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen erhielten 148/150 (98,6%) Patienten eine endoskopische Untersuchung. Bei 112/150 Patienten (74,7%) wurde eine Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt, bei 113/150 (75,3%) eine Koloskopie, bei 96/150 (64%) beide Untersuchungen.

**Tab. 12** Makroskopische Ergebnisse der Ösophagogastroduodenoskopie

Makroskopischer Befund	Patientenanzahl, n=112	Häufigkeit, %
Normalbefund	49	43,8
Gastritis (Antum-, Pan-, erosiv ...)	55	49,1
Reflux-Ösophagitis	3	2,7
Ulcus ventriculi	2	1,8
Gutartige Neubildung/Polyp	3	2,7

**Tab. 13** Makroskopische Ergebnisse der Koloskopie

Makroskopischer Befund	Patientenanzahl, n=113	Häufigkeit, %
Normalbefund	64	61
Kolondiverticulose	11	10,5
Polyp/Adenom	11	10,5
Unspezifische Kolitis	3	2,9
M. Crohn	4	3,8

Es wurden Schleimhaut-Stufenbiopsien standardisiert aus dem Magen (mind. 2 Antrum und 2 Corpus), Duodenum (mind. 5), Ileum (mind. 2) und Colon (mind. 12) entnommen. Die Mastzellichte pro HPF wurde für die Vereinfachung der statistischen Bearbeitung in 3 Gruppen aufgeteilt: <19 Mastzellen pro HPF, 19-30 und >30 Mastzellen pro HPF.

**Tab. 14** Histologische Charakteristika: Mastzell-dichte in Schleimhautbiopsien des Gastrointestinaltraktes

Mastzell-zahl/HPF	Magen/Duodenum		Ileum		Colon	
	Anzahl der Pat., n=112	Häufigkeit, %	Anzahl der Pat., n=105	Häufigkeit, %	Pat.-Anzahl, n=113	Häufigkeit, %
<19/HPF	54	48,2	17	15,3	53	46,9
19-30/HPF	47	42	62	59	49	43,4
>30/HPF	11	9,8	27	25,7	11	9,7

Eine erhöhte Mastzell-dichte im Gastrointestinaltrakt wird definiert als > 19 Mastzellen/HPF bei 40-facher Vergrößerung, sodass die höchste Sensitivität einer erhöhten Mastzell-dichte bei der Untersuchung der Ileum-Biopsaten (84,7% versus 51,2% für Magen und Duodenum und 53,1% für Colon) erzielt werden kann.

Atypische Mastzellen konnten bei 2 Patienten (1,4%) und Mastzellnester bei 3 Patienten (2,1%) festgestellt werden. Keiner von diesen Patienten erfüllte jedoch diagnostischen Kriterien systemischen Mastozytose. In einem Fall war D816V-Mutation vorliegend und CD25 Expression nachgewiesen.

**Tab. 15** Histologische Charakteristika: atypische Mastzellen und Mastzellnester

	Anzahl der untersuchten Patienten, n=142	Häufigkeit, %
Atypische MZ	2	1,4
Mastzellnester	3	2,1

### 6.3 Ermittlung des Zusammenhangs zwischen Mastzell-dichte im Gewebe und Ausprägung der klinischen Symptomatik

#### 6.3.1 Berechnung der mittleren Mastzell-dichte/HPF in Korrelation zur klinischen Symptomatik

Für die Ermittlung des Zusammenhangs der Mastzell-dichte in den intestinalen Biopsaten mit Ausprägung der klinischen Symptomatik wurde eine mittlere Gewebs-Mastzell-dichte für jede Organmanifestation berechnet. In diese Analyse wurden auch Patienten, die keine erhöhte Mastzellzahl/HPF aufwiesen, aber über die Labordiagnostik und das klinische Syndrombild eine MCAS-Diagnose erfüllten eingeschlossen.

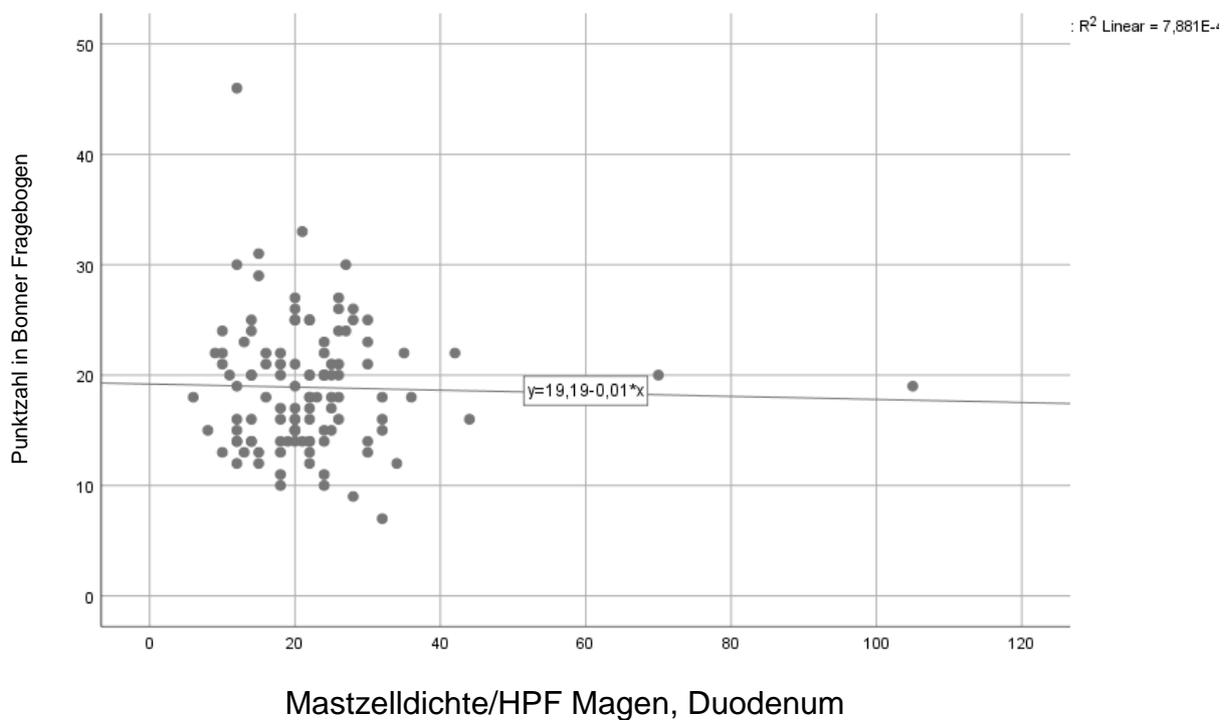
**Tab. 16** Histologische Charakteristika: Mittlere Mastzell-dichte/HPF für jede klinische Manifestation

Klinische Manifestation	Mittlere Mastzell-dichte /HPF					
	Magen, Duodenum		Ileum		Colon	
	N	MZ-Dichte	n	MZ-Dichte	N	MZ-Dichte
Fatigue	102	22	96	27	101	23
Rez. Fieber o. erkennbarer Ursache	5	14	6	26	6	19
Nachtschweiß	21	17	20	27	20	21
Aphthen der Mundschleimhaut	26	21	26	28	30	22
Abdominelle Schmerzen	90	23	90	27	98	23
Meteorismus	91	22	89	28	96	22
Diarrhoe (ggf. im Wechsel mit Obstipation)	71	23	71	28	77	23
Analpruritus/Analekzem	45	23	39	28	44	22
Nausea	86	22	83	28	88	23
Arthralgien	66	22	54	27	64	23
Myalgie/Muskelschwäche	58	23	49	26	59	22
MCAS-typische Hautveränderungen	64	22	62	27	65	22
Urticaria	3	22	22	27	3	23
Pruritus	75	22	68	27	75	22
Angioödem Gesicht	30	22	33	28	35	22
Trockene, juckende, brennende Augen	69	23	67	27	71	23
Rhinorrhoe	50	25	49	29	53	24
Reizhusten	45	23	39	28	41	25
Dyspnoe	28	25	25	28	29	24
Bronchiale Obstruktion	23	19	24	26	24	22
Palpitationen	56	23	48	27	55	23
Flush	64	22	61	28	65	24
Migräneartige Kopfschmerzen	66	22	64	27	69	22
Depressive Episode	19	20	15	23	18	18
Tinnitus	37	22	32	29	35	22
Neuropathische Schmerzen	90	22	79	27	86	23
Blutungsdiathese	46	21	40	26	46	22
Dysurie	46	22	48	27	53	22

Hier fällt auf, dass die Mastzellichte bei jeder klinischen Manifestation am höchsten im Ileum ist (23 bis 29/HPF, mittlerer Wert 27), gefolgt von Colon (18 bis 25/HPF, Mittelwert 22,4) und am niedrigsten in den Magen-Biopsaten (14 bis 25/HPF, Mittelwert 21,8).

### 6.3.2 Korrelation zwischen mittleren Mastzellichte und erhobener Punktzahl im Bonner Fragebogen

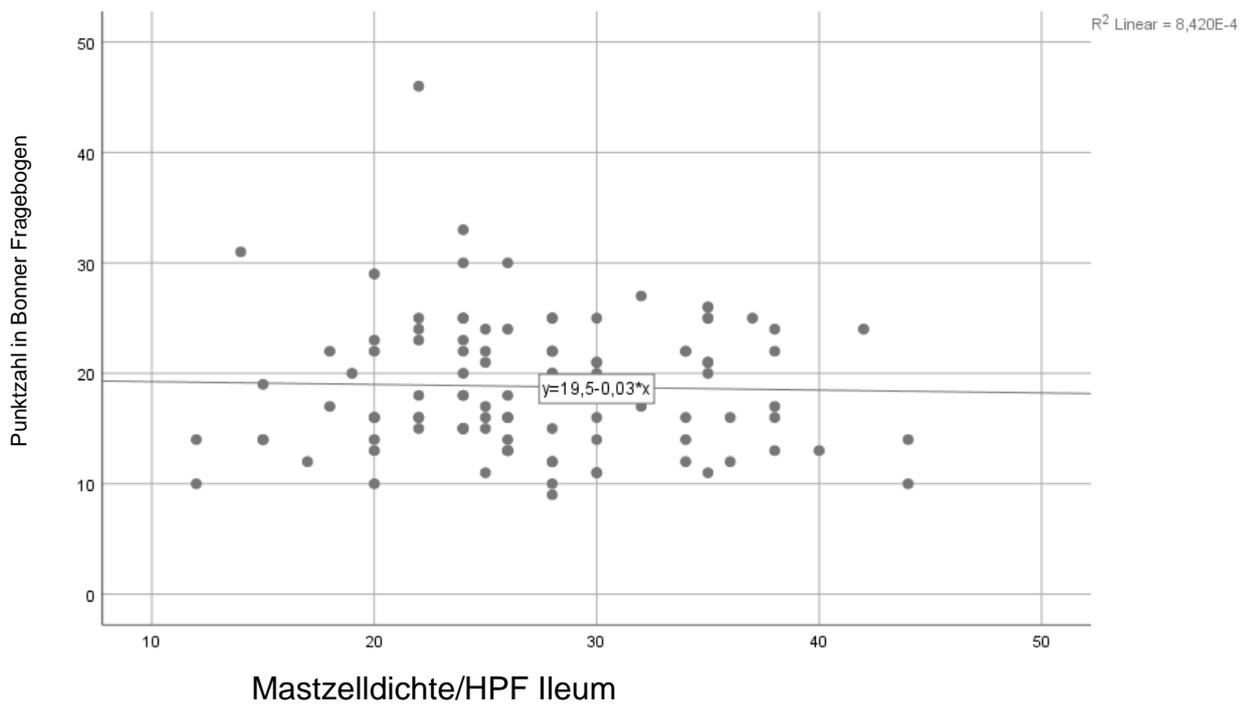
Bei der Suche nach einer Korrelation zwischen der Mastzellichte und erhobenen Punktzahl der Bonner-Fragebögen zeigten sich für Magen/Duodenum und Ileum schwache negative und für Colon schwache positive, jedoch in allen drei Fällen nicht signifikante Korrelationen.



**Abb. 9** Streudiagramm Punktzahl im Bonner Fragebogen/Mastzellichte Magen/Duodenum

**Tab. 17** Berechnung Korrelationskoeffizient nach Pearson

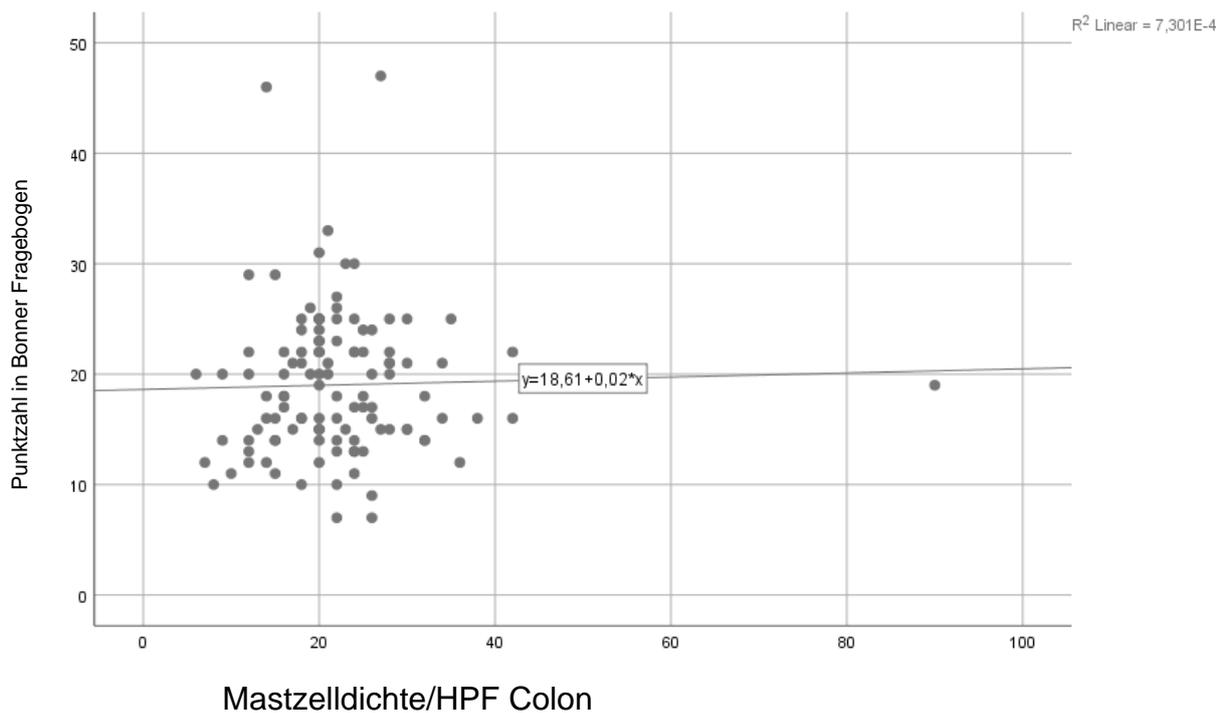
		Punktzahl in Bonner Fragebögen	Mastzell-dichte/ HPF Magen, Duodenum
Punktzahl Bonner Fragebogen	Korrelation nach Pearson	1	-,028
	Signifikanz (2-seitig)		,769
	N	148	112
Mastzell-dichte/HPF Magen, Duodenum	Korrelation nach Pearson	-,028	1
	Signifikanz (2-seitig)	,769	
	N	112	112



**Abb. 10** Streudiagramm Punktzahl im Bonner Fragebogen/Mastzell-dichte Ileum

**Tab. 18** Berechnung Korrelationskoeffizient nach Pearson

		Mastzelldichte Ileum/HPF	Punktzahl in Bonner Fragebogen
Mastzelldichte/HPF Ileum	Korrelation nach Pearson	1	-,029
	Signifikanz (2-seitig)		,770
	N	105	104
Punktzahl Bonner Fragebogen	Korrelation nach Pearson	-,029	1
	Signifikanz (2-seitig)	,770	
	N	104	148



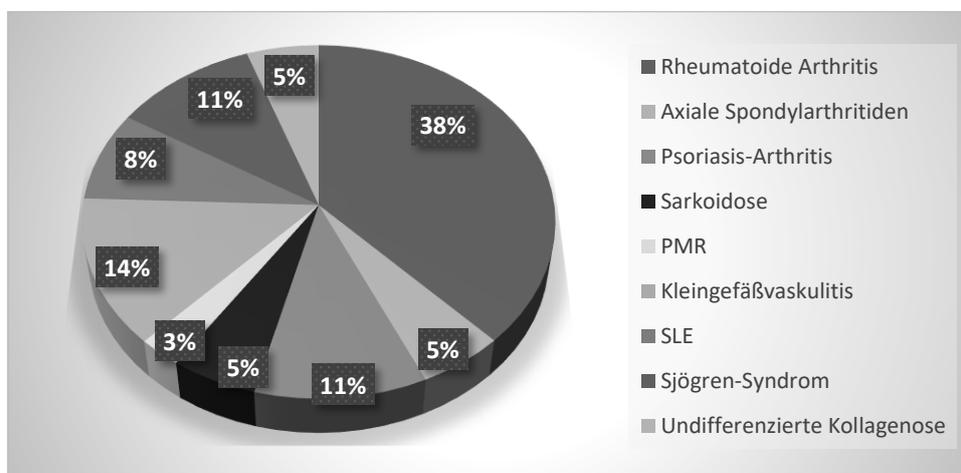
**Abb. 11** Streudiagramm Punktzahl im Bonner Fragebogen/Mastzelldichte Colon

**Tab. 19** Berechnung Korrelationskoeffizient nach Pearson

		Punktzahl im Bonner Fragebogen	Mastzelldichte/HPF Colon
Punktzahl Bonner Fragebogen	Korrelation nach Pearson	1	,027
	Signifikanz (2-seitig)		,776
	N	148	113
Mastzelldichte/HPF Colon	Korrelation nach Pearson	,027	1
	Signifikanz (2-seitig)	,776	
	N	113	113

#### 6.4 Vergleich von Patienten mit und ohne entzündlich-rheumatische Erkrankung

Im Rahmen einer weiteren Abklärung der Beschwerden am Bewegungsapparat und Diagnostik in Bezug auf das Vorliegen einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung konnte bei 37/150 Patienten (24,7%) die Diagnose einer koinzidenten Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis gestellt werden. Die Verteilung der Patienten nach Diagnose war wie folgt: 14 Patienten mit rheumatoider Arthritis, 4 mit Psoriasis-Arthritis, eine Patientin mit Polymyalgia rheumatica (PMR), 2 mit Sarkoidose, 2 mit axialer Spondylarthritis, 9 mit Kollagenosen, davon 3 mit systemischem Lupus erythematodes (SLE), 4 mit Sjögren-Syndrom, 2 mit undifferenzierter Kollagenose, 5 mit Vaskulitiden.



**Abb. 12** Verteilung der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

Bei Patienten mit isolierten MCAD wurden außerdem auch andere Erkrankungen am Bewegungsapparat berücksichtigt: eine schwere Arthrose lag bei 9 Patienten (ca. 8% der Patienten) vor, Tendinopathie bei 8 (7%), Enthesiopathie bei 2 (1,8%), fortgeschrittene degenerative Wirbelsäulen- und Bandscheibenveränderungen bei 12 Patienten (10,6%). Bei 72,6% der Patienten mit isolierter MCAD lagen keine beschwerdeerklärenden Befunde am Bewegungsapparat vor.

Diagnose eines Fibromyalgiesyndroms lag bei 25/150 Patienten (16,7%) im Voraus vor.

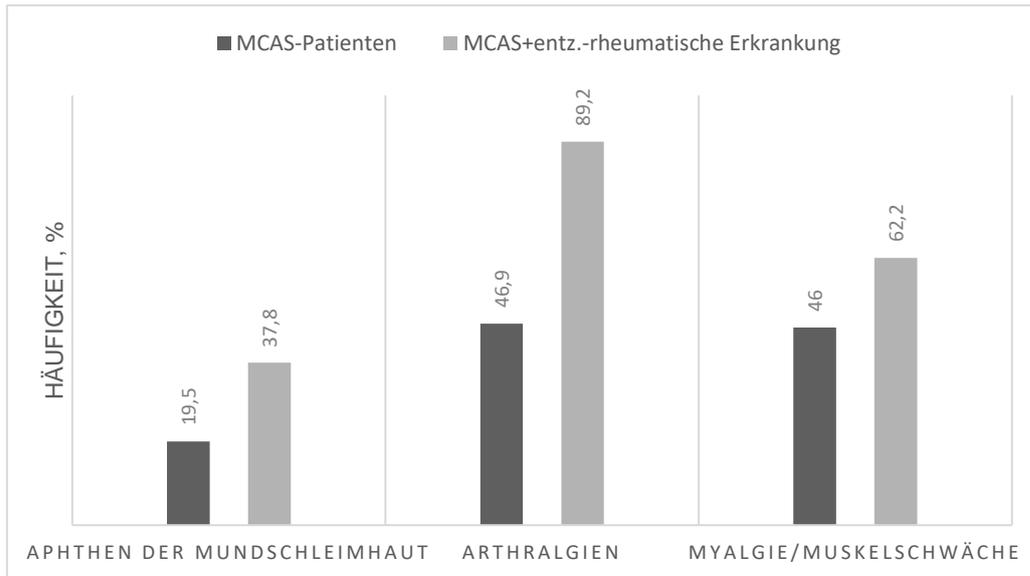
Ferner wurde nach statistisch signifikanten Unterschieden in der klinischen Charakterisierung beider Kohorten gesucht. Bezüglich der Häufigkeit der Symptome wurden je nach Gruppe folgende Ergebnisse erhoben:

**Tab. 20** Vergleichsanalyse der Patientengruppen isoliertes MCAS und MCAS mit koinzidenter entzündlich-rheumatischer Erkrankung nach klinischen Manifestationen [42]

Symptome	MCAS-Patienten, n=113		MCAS + entz-rh. Erkrankung, n=37		P, 2-seitig
	Anzahl der Pat.	Häufigkeit, %	Anzahl der Pat.	Häufigkeit, %	
Fatigue	103	91,2	31	83,8	0,226
Rez. Fieber o. erkennbarer Ursache	5	4,4	1	2,7	1,0
Nachtschweiß	18	15,9	5	13,5	1,0
<b>Gastrointestinaltrakt</b>					
Aphthen der Mundschleimhaut	22	<b>19,5</b>	14	<b>37,8</b>	<b>0,028</b>
Abdominelle Schmerzen	94	83,2	30	81,1	0,804
Meteorismus	93	82,3	31	83,8	1,0
Diarrhoe (ggf. im Wechsel mit Obstipation)	75	66,4	25	67,6	1,0
Analpruritus/Analekzem	48	42,5	13	35,1	0,449
Nausea	84	74,3	32	86,5	0,174
<b>Bewegungsapparat</b>					
Arthralgien	53	<b>46,9</b>	33	<b>89,2</b>	<b>0,000</b>
Myalgie/Muskelschwäche	52	<b>46</b>	23	<b>62,2</b>	<b>0,05</b>

## Ergebnisse

Symptome	MCAS-Patienten, n=113		MCAS + entz.-rh. Erkrankung, n=37		P, 2-seitig
	Anzahl der Pat.	Häufigkeit, %	Anzahl der Pat.	Häufigkeit, %	
<b>Haut und Schleimhäute</b>					
MCAS-typische Hautveränderungen	59	52,2	24	64,9	0,189
Urtikaria	25	22,1	8	21,6	0,927
Pruritus	78	69	22	59,5	0,108
Angioödem Gesicht	32	28,3	8	21,6	0,523
Trockene, juckende, brennende Augen	64	56,6	25	67,6	0,255
<b>Respirationstrakt</b>					
Rhinorrhoe	57	50,4	13	35,1	0,130
Reizhusten	45	39,8	11	29,7	0,330
Dyspnoe	30	26,5	8	21,6	0,665
Bronchiale Obstruktion	23	20,4	9	24,3	0,646
<b>Kardiovaskulär</b>					
Palpitationen	52	46	18	48,6	0,859
Flush	65	57,5	22	59,5	1,0
<b>ZNS-Symptome</b>					
Migräneartige Kopfschmerzen	68	60,2	19	51,4	0,443
Depressive Episode	20	17,7	5	13,5	0,206
Tinnitus	37	32,7	9	24,3	0,413
<b>Peripheres NS</b>					
Neuropathische Schmerzen	82	72,6	31	83,8	0,362
<b>Blutgerinnung</b>					
Blutungsdiathese	45	39,8	15	40,5	0,214
<b>Sonstiges</b>					
Dysurie	46	40,7	17	45,9	0,701



**Abb. 13** Häufigkeit der klinischen Symptome in der MCAS-Gruppe und MCAS mit koinzidenter entzündlich-rheumatischer Erkrankung [42]

Aus den Daten folgt, dass für 3 Charakteristika ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientensubgruppen festgestellt werden konnte. Arthralgien, Myalgien und orale Aphthen fanden sich bei den Patienten mit entzündlich-rheumatischer Erkrankung häufiger. Bei Myalgien/Muskelschwäche und oralen Aphthen zeigte sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $p \leq 0,05$  (signifikanter Unterschied). Signifikanzgrad für Arthralgien war 0,00, damit höchst signifikant. [42]

Eine Differenzierung zwischen Arthralgie als MCAD-Symptom und Arthritis im Rahmen der entzündlich-rheumatischen Erkrankung erfolgte mit Hilfe der B-Bild und Duplex-Arthrosonographie sowie CRP-Bestimmung.

Das CRP zeigte sich bei 30/37 (81,1%) der Patienten mit koinzidenter entzündlich-rheumatischer Erkrankung zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt normwertig. Die Arthrosonographie brachte bei 29/37 (78,4%) Patienten einen negativen Befund, bei weiteren 4/37 (10,8%) den Nachweis einer Enthesitis, bei 4 Patienten (10,8%) konnte eine Arthritis als Ursache der Arthralgien nachgewiesen werden.

Bezüglich des erhöhten Spiegels der Serum-Mastzelltryptase wurden folgende Ergebnisse erhoben: in der MCAS-Gruppe ist ein erhöhter Mastzelltryptase-Spiegel bei 4/113 Patienten (3,5%) messbar, in der Gruppe mit koinzidenter entzündlich-rheumatischen Erkrankung bei 4/37 Patienten (10,8%). Es ergibt sich eine zweiseitige Signifikanz von  $p=0,11$ , damit nicht signifikant.

## **7 Diskussion**

Durch unkontrollierte Freisetzung des enormen Spektrums von Mediatoren im Rahmen einer Mastzellaktivierungserkrankung werden Organfunktionen beeinflusst und lokale sowie systemische Effekte ausgelöst. Klinisch charakterisiert sich die Erkrankung mit „seltsamen“, „sonderbaren“, „eigenartigen“ Beschwerden. In den routinemäßig untersuchten Laborparametern und bildgebenden Verfahren zeigt sich häufig keine wesentliche pathologische Veränderung. Betroffene Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wegen ihrer multisystemischen Beschwerden häufig verschiedene Ärzte aufgesucht und umfangreiche Untersuchungen mit normalen oder nur unspezifisch/minimal veränderten Ergebnissen durchführen lassen. Dabei werden dann oft Ausschluss- oder Symptomdiagnosen gestellt, die zwar einen Teil der Beschwerden aber eben nicht die ganze Palette der Symptome erklären können. Die Standardtherapie dieser Diagnosen führt, wenn überhaupt, nur zu einer geringen Besserung der Beschwerden. Wahrscheinlich aufgrund der Häufigkeit der gastrointestinalen und dermatologischen Manifestationen berichtet die Mehrheit der bisherigen Publikationen über die gastroenterologischen oder dermatologischen, weniger neurologischen Patientenkohorten.

Die vorliegende Arbeit ist die erste Untersuchung einer Patientenkohorte, die sich insbesondere mit muskuloskelettalen Manifestationen der MCAD beschäftigt. Auch die Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchung der Biopsaten des Gastrointestinaltraktes sind bisher nicht oder nicht ausreichend auf den Zusammenhang mit klinischen Manifestationen beurteilt worden.

### **7.1 Diskussion der Methoden**

Bei der aktuellen Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von ambulanten und stationären Patientenakten und Arztbriefen. Methodisch bedingt bestehen daher teilweise inkomplette Datensätze einzelner Parameter bezüglich der Patientencharakteristika, bezüglich Anthropometrie und vollständiger Erfassung von Komorbiditäten.

Die Vorteile bestehen in einer hohen Patientenzahl, dem hausinternen standardisierten Vorgehen zum Erheben der klinischen Symptomatik (Bonner Fragebögen) und der standardisiert im Rahmen der klinischen Routine gewonnen und quantitativ bezüglich der Mastzell-dichte ausgewerteten Biopsien. Ferner das Vorliegen objektiver Befunde wie Mastzelltryptase-Spiegel im Serum und Auswertung der histologischen Ergebnisse durch ein einzelnes, geschultes Pathologie-Institut. Durch ein standardisiertes Vorgehen zur endoskopischen Diagnostik und immunhistochemischen Aufarbeitung der Biopsate konnten neue Erkenntnisse gewonnen werden.

Ein weiterer Vorteil ist die Durchführung der Studie in einem rheumatologischen Zentrum, da dies bei den häufig vorhandenen muskuloskelettalen Symptomen eine exakte Differenzierung von koinzidenten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und reinen MCAD zulässt.

### **7.2 Diskussion der phänotypischen Charakterisierung**

In Bezug auf die demographischen Daten der untersuchten Patienten wie Altersverteilung (mittleres Alter 47 Jahre) und der BMI (Mittelwert 26 kg/m<sup>2</sup>) gab es keine Unterschiede zu o.g. dermatologischen (mittleres Alter 50,5 Jahre, BMI 25,9 kg/m<sup>2</sup>) [9] und gastroenterologischen (mittleres Alter 50 Jahre) [15] Patientenkollektiven aus früheren Publikationen. Im Vergleich zur Gewichtsverteilung in der Allgemeinbevölkerung ergibt sich bei MCAD-Patienten kein wesentlicher Unterschied (BMI < 18: 4,9% der MCAD-Patienten versus 1,9% in der Allgemeinbevölkerung, BMI 18-24: 40,2% versus 47,5%, BMI 24-30: 32,9% versus 29,5%, BMI > 30: 22% versus 21,1%) [Ergebnissen der Nationalen Verzehrstudie 2008, Frauen].

Die Geschlechtsverteilung ist in unserer Studie deutlicher zugunsten Frauen (ca. 9:1) als in anderen Untersuchungen (2:1 und 2,25:1) ausgefallen. Dies kann dem bei Frauen möglicherweise häufigeren koinzidenten Auftreten entzündlich-rheumatischer Erkrankungen oder auch der höheren Inzidenz von muskuloskelettalen oder neuropathischen Schmerzen bei MCAD geschuldet sein, die dann wiederum zu einer rheumatologischen Vorstellung führen.

Die Häufigkeit der folgenden Symptome war im Vergleich zu einer früheren publizierten Kohorte der Universität Bonn mit unseren Ergebnissen weitgehend vergleichbar: gastrointestinale Symptome (Nausea 92% versus 77% in unserem Kollektiv, abdominelle Schmerzen 100% versus 83,3%, Diarrhoen 85% versus 67%), dermatologischen (MCAS-typische Hautveränderungen 60% versus 57% in unserem Kollektiv), kardiovaskulären (Palpitationen 65% versus 46% in unserem Kollektiv, ZNS- (Kopfschmerzen 76% versus 58% in unserem Kollektiv) und respiratorischen Symptome (57% versus 21-48% in unserem Kollektiv), sowie auch Fatigue-Symptomatik (95% versus 90% in unserem Kollektiv) [15]. Muskuloskelettale Symptome wurden in der genannten Vergleichskollektiv nicht erhoben, waren aber in anderen Publikationen ebenfalls sehr häufig beschrieben (75% [2]. Oder 50-61,4% [37]. versus bei unserem Kollektiv 50-57,3%). Diese sind jedoch letztlich die dritthäufigste (Arthralgien 57,3%, Myalgien 50%) klinische Manifestation der MCAD, wichtiger Grund für einen Arztbesuch.

Neuropathische Schmerzen wurden bei unserer Untersuchung von 75,3% der Patienten angegeben. Diese Häufigkeit ist selten in publizierten Arbeiten vorbeschrieben (50% [37].) bzw. spezifisch erfasst. Sie impliziert spezifische schmerztherapeutische Ansätze und erklärt, dass viele Patienten von konventionellen Analgetika der WHO-Stufe I-III nicht profitieren und Koanalgetika benötigen.

### **7.3 Komorbiditäten**

Depression in der Eigenanamnese konnte bei unserer Untersuchung bei 25/150 Patienten (16,7%), festgestellt werden, was wesentlich weniger als in neurologisch-psychiatrischen fokussierten Publikation [28] war (22/57- 38,6%). Dies kann durch die häufig fehlende psychiatrische Untersuchung der Patienten in unserer Kohorte und eine Berücksichtigung nur fachärztlich gestellten Diagnosen einer Depression erklärt werden.

Bezüglich maligner Erkrankungen konnte in einer retrospektiven Kohortenanalyse [27] eine deutlich erhöhte Prävalenz für das maligne Melanom, Mammakarzinom, Cervix-, Endometrium-, Ovarialkarzinom, Bronchialkarzinom Schilddrüsenkarzinom bei MCAS Patienten in Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung gezeigt werden. Die Gesamtprävalenz der malignen Erkrankungen lag in unserer

Analyse bei 9/150, also 6% entsprechend. Zu erwähnen ist, dass das Mammakarzinom als häufigste maligne Erkrankung in der aktuellen Studie vorlag, wobei wir mit 10:1 einen deutlich höheren Frauenanteil hatten und daher auch mit einem häufigeren Auftreten von Mammacarcinomen zu rechnen war.

### 7.4 Histologie

Bei der morphologischen und immunhistochemischen Auswertung der intestinalen Stufenbiopsien aus Magen/Duodenum, Ileum und Colon konnte festgestellt werden, dass bei den MCAD-Patienten die höchste Wahrscheinlichkeit einer erhöhten Mastzellichte im Ileum (84,7% versus 51,2% für Magen und Duodenum und 53,1% für Colon) vorlag. Die Literaturrecherche ergab, dass Vergleichsanalysen zu Biopsie-Lokalisation im Gastrointestinaltrakt bei MCAS bisher fehlen. Yeom et. al. [38] konnten bei endoskopischen Untersuchungen von 56 Patienten mit *Helicobacter pylori*-negativer funktionaler Dyspepsie eine höhere Mastzellichte im Magenkorpus als im Duodenum ( $27.81 \pm 8.71$  vs.  $23.16 \pm 10.40$ ) nachweisen. Bassotti et al. zeigten die gleiche Verteilung der Mastzellen in den Biopsaten von Coecum, Ascendens, Transversum, Deszendens und Sigma bei 29 Patienten, weshalb uns eine Differenzierung der einzelnen Colonabschnitte im Rahmen der Stufenbiopsie-Entnahme und pathologischen Aufarbeitung nicht sinnvoll erscheint [3].

Um die Frage nach der ergebnissichersten Biopsie-Stelle im Gastrointestinaltrakt eindeutig zu beantworten, sind weitere Untersuchungen notwendig und insbesondere auch eine entsprechend statistisch gepowerte Analyse an Befunden beschwerdefreier Patienten z.B. im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen entnommener Biopsien oder Autopsiestudien notwendig. Nach heutigem Kenntnisstand sind analog anderer intestinal inhomogen verteilter Erkrankungen (wie Zöliakie oder eosinophile Ösophagitis) möglichst viele Stufenbiopsien aus dem Magen, Duodenum, Ileum, und Colon sinnvoll. [3,38,39] Eine Ileum-Biopsie erscheint aufgrund der hohen Ausbeute hierbei unverzichtbar. Physiologisch ist aber die Mastzellichte im Ileum ebenfalls am höchsten. Wegen einer inhomogenen Verteilung sollten mind. 2, besser 4 Ileumbiopsien entnommen werden.

Die Suche nach Korrelationen zwischen der Mastzellichte im Gewebe und der erhobenen Punktzahl im Bonner Fragebogen (ohne Berücksichtigung des Labors und Histologie) zeigte für Magen, Duodenum und Ileum eine schwache negative und für das Colon eine schwache positive, jedoch in allen drei Fällen nicht signifikante Korrelation. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der möglichst vollständigen endoskopischen Untersuchung der Patienten, ausführlichen Biopsieentnahme und kompetenten histopathologischen und immunhistochemischen Aufarbeitung.

Des Weiteren liegt keine Korrelation zwischen einzelnen abdominellen Symptomen und der Verteilung der Mastzellen im Intestinaltrakt vor und daher nach klinischer Notwendigkeit und ggf. notwendiger Differentialdiagnostik mind. eine der Endoskopien, besser aber sequentiell beide Verfahren durchgeführt werden sollten.

Auch umgekehrt: kann vom Ausmaß der multisystemischen Beschwerden nicht auf eine quantitativ erhöhte Mastzellichte im Intestinaltrakt oder die dortige Verteilungsstörung geschlossen werden.

### **7.5 Vergleich der MCAD-Symptome bei Patienten mit vs. ohne begleitende entzündlich-rheumatische Erkrankung**

In der aktuellen Arbeit konnte gezeigt werden, dass MCAD nicht nur als selbständige Erkrankung vorkommt, sondern häufig im Verlauf von oder bereits vor einer koinzidenten entzündlich-rheumatischen Erkrankung auftritt (37/150 Patienten der untersuchten Kohorte, analog 24,7%). Eine eindeutige Beantwortung der Frage nach Reihenfolge der Symptommanifestation gestaltet sich aufgrund des langen Krankheitsverlaufs und häufig überlappender/ähnlichen klinischen Symptomatik äußerst schwierig. Bei ca. 10/37(27%) Patienten aus unserer Gruppe bestand bereits Jahre vor MCAD-Manifestation eine eindeutige entzündlich-rheumatische Symptomatik und gesicherte Diagnose. Andere Patienten (9/37 (24%)) hatten Jahre vor Rheuma-Manifestation MCAD-Symptome. Bei weiteren 18/37 Patienten (49%) lässt sich die Reihenfolge der klinischen Manifestationen nicht eindeutig differenzieren.

Die überwiegende Prävalenz der chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen (rheumatoide Arthritis 37,8%, Psoriasis-Arthritis 10,8%) ist a.e. durch die hohe Prävalenz dieser Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung (rheumatoide Arthritis 0,3-1%, Psoriasis-Arthritis 0,05-0,3%) [www.dgrh.de] zu erklären.

Bei der Vergleichsanalyse der Patientengruppe mit isolierter MCAD und Pat. mit MCAD und entzündlich-rheumatischer Diagnose wurde ein signifikant häufigeres Auftreten von Arthralgien ( $p < 0,001$ ), Myalgien ( $p = 0,05$ ) und oralen Aphthen ( $p = 0,028$ ) in der Gruppe mit koinzidenter entzündlich-rheumatischen Erkrankung festgestellt. Da gerade diese Symptome auch bei multiplen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ohne begleitende MCAD auftreten können, stellt die exakte diagnostische Differenzierung dieser Erkrankungen eine wichtige Herausforderung dar.

Die wichtigsten Informationen für die Differenzialdiagnose zwischen einer Arthritis oder Tendovaginitis im Rahmen einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung und muskuloskelettalen Symptomen im Rahmen der MCAD brachte die B-Bild und Duplex-Arthrosonographie. Das CRP zeigte sich bei 30/37 (81,1%) der Patienten mit koinzidenter entzündlich-rheumatischer Erkrankung zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt normwertig. Das CRP eignet sich daher nur bei 1/5 der Patienten zur Unterscheidung.

In der Gruppe mit isolierter MCAD war das CRP bei 110/113 (97%) Patienten normwertig, bei 3 erhöht (Ursache außerhalb des MCAD).

Unbekannt ist derzeit, ob und in welchem Umfang muskuloskelettale Symptome einer MCAD durch eine Therapie der MCAD beeinflusst werden können, da zu dieser Fragestellung weder prospektive noch retrospektive Studien publiziert wurden.

## 8 Zusammenfassung

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit war die nähere phänotypische und histologische Charakterisierung des Mastzellaktivitätssyndroms aus dem MCAD-Patientenkollektiv eines rheumatologischen Zentrums. Hierbei sollte der Zusammenhang zwischen der Ausprägung klinischer Symptome und dem histologischen Bild intestinaler Stufenbiopsien untersucht werden. Ferner sollten insbesondere muskuloskelettale Manifestationen der MCAD genau beschrieben und von koinzidenten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen abgegrenzt werden.

Es wurden retrospektiv Daten einer monozentrischen Kohorte von Patienten mit MCAS ausgewertet. Ausgewertet wurden Daten von 150 konsekutiven ambulanten und stationären Patienten, bei denen im Zeitraum 09/2015 bis 11/2016 nach den Kriterien von Valent et al. die Diagnose einer MCAD in der Klinik für Innere Medizin und Rheumatologie medius-Klinik Kirchheim Teck gestellt worden war. [42] Die demographischen Charakteristika unserer Patientenkohorte (mittleres Alter 47 Jahre, mittleres BMI 26 kg/m<sup>2</sup>) entsprachen den bisher publizierten dermatologischen und gastroenterologischen Kohorten. Die Geschlechtsverteilung ist in unserer Studie deutlicher zugunsten Frauen (ca. 10:1) verschoben.

Die Häufigkeiten der gastrointestinalen, dermatologischen, kardiovaskulären, ZNS- und respiratorischen Symptome, sowie auch Fatigue-Symptomatik des untersuchten Patientenkollektivs war vergleichbar mit früher publizierten Kohorten. Muskuloskelettale Symptome sind die dritthäufigste (Arthralgien 57,3%, Myalgien 50%) klinische Manifestation der MCAD. Sie stellen dabei in unserem Krankengut einen häufigen Grund für einen Arztbesuch dar. Bezüglich der Komorbiditäten bei MCAD konnte in jüngsten Publikationen gezeigt werden, dass Depressionen eine wesentliche Rolle spielen und eine deutlich erhöhte Prävalenz für Melanom, Mammakarzinom, Cervix-, Endometrium-, Ovarialkarzinom, Bronchialkarzinom und Schilddrüsenkarzinom bei MCAD Patienten in Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung zu beobachten ist. Diese Tendenzen zeigten sich auch in unseren Patientenkollektiv.

Bei der histologischen Charakterisierung der MCAD konnte zum ersten Mal eine große Bedeutung der Ileum-Biopsien gezeigt werden, hier wurde die höchste Anzahl der pathologischen Befunde (84,7% versus 51,2% für Magen und Duodenum und 53,1% für Colon) gefunden und dabei quantitativ auch die höchste Mastzellichte/HPF. Die Mastzellichte im Gewebe korrelierte nicht mit der erhobenen Punktzahl im Symptom-Fragebogen.

Eine weitere Fragestellung der vorliegenden Arbeit war eine nähere Charakterisierung der muskuloskelettalen Manifestationen einer MCAD. Hierzu wurden zwei Patientengruppen gebildet: Patienten mit isolierter Diagnose eines MCAD (113/150, 75,3%) und Patienten mit MCAD und koinzidenten entzündlich-rheumatischen Erkrankung (37/150, 24,7%). Es zeigten sich unterschiedliche nosologische Formen der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Die Verteilung entsprach in etwa der der Allgemeinbevölkerung (überwiegend prävalent waren chronisch-entzündliche Gelenkerkrankungen).

Bei der Vergleichsanalyse der Patientengruppen mit isolierten MCAD und beiden Erkrankungen wurde ein signifikanter statistischer Unterschied für die Häufigkeit des Auftretens der Arthralgien ( $p < 0,001$ ), Myalgien ( $p = 0,05$ ) und oralen Aphthen ( $p = 0,028$ ) in der Gruppe mit koinzidenten entzündlich-rheumatischen Erkrankung festgestellt. Deswegen stellt es eine besondere diagnostische Herausforderung dar, eine rein mediatorbedingte MCAD-Symptomatik von den Beschwerden im Rahmen einer entzündlichen Aktivität der rheumatischen Erkrankung zu differenzieren und den richtigen Therapieansatz zu wählen. [42]

## 9 Literaturverzeichnis

1. Afrin L. Presentation, diagnosis, and management of mast cell activation syndrome. In: Mast Cells: Phenotypic features, biological functions, and role in immunity. Happaage, NY, Nova Science Publishers 2013; 155–231
2. Afrin LB, Butterfield JH, Raithel M, Molderings GJ. Often seen, rarely recognized: Mast cell activation disease – a guide to diagnosis and therapeutic options. *Ann Med* 2016; 48:190-201. [40].
3. Bassotti G, Villanacci V, Nascimbeni R et al. Colonic mast cells in controls and slow transit constipation patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 92–99
4. Blanco I, Bérizte N, Argüelles M, Cárcaba V, Fernández F, Janciauskiene S, Oikonomopoulou K, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Hollenberg MD. Abnormal overexpression of mastocytes in skin biopsies of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 2010; 29:1403-12.
5. Broesby-Olsen S, Kristensen T, Vestergaard H et al. KIT D816V mutation burden does not correlate to clinical manifestations of indolent systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 723–728
6. Chan EC, Bai Y, Bandara G et al. KIT GNNK splice variants: Expression in systemic mastocytosis and influence on the activating potential of the D816V mutation in mast cells. *Exp Hematol* 2013; 41: 870–881
7. Damaj G, Joris M, Chandesris O et al. ASXL1 but Not TET2 mutations adversely impact overall survival of patients suffering systemic mastocytosis with associated clonal hematologic non-mast-cell diseases. *PLoS One* 2014; 9: e85362
8. Frieling T, Meis K, Kolck UW, Homann J, Hülsdonk A, Haars U, Hertfelder HJ, Oldenburg J, Seidel H, Molderings GJ. Evidence for mast cell activation in patients with therapy-resistant irritable bowel syndrome. *Z Gastroenterol* 2011; 49:191-4.
9. Förtsch A. Wirksamkeit und Verträglichkeit des H1-Antihistaminikums und PAF-Antagonisten Rupatadin bei der Behandlung der Mastozytose. Promotionsschrift Charité-Universitätsmedizin Berlin 2014 [http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS\\_derivate\\_000000015108/DissertationFoertschA.pdf](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000015108/DissertationFoertschA.pdf)
10. Haenisch B, Nöthen MM, Molderings GJ. Systemic mast cell activation disease: the role of molecular genetic alterations in pathogenesis, heritability and diagnostics. *Immunology* 2012; 137: 197-205.
11. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS ONE* 2008; 3: e2266
12. Homann J, Kolck UW, Ehnes A et al. Systemic mastocytosis – definition of an internal disease. *Med Klin (Munich)* 2010; 105: 544–553

13. Indhirajanti S, van Daele PLA, Bos S, Mulder MT, Bot I, Roeters van Lennep JE. Systemic mastocytosis associates with cardiovascular events despite lower plasma lipid levels. *Atherosclerosis*. 2017 Dec 8; 268:152-156. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.030. [Epub ahead of print]
14. Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, Schemann M, Bischoff SC, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59:1213-
15. Kolck U.W. Untersuchungen zur Pathogenese des systemischen Mastzellüberaktivitätssyndroms und dessen Auswirkungen auf die Herzfunktion. Promotionsschrift der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn 2009  
[https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=6&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi43MvFzc\\_XAhVDIMAKHZO\\_Av0QFghVMAU&url=http%3A%2F%2Fhss.ulb.uni-bonn.de%2F2009%2F1906%2F1906.pdf&usg=AOvVaw1AGgv5-a1aU9krtSSV8ynS](https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=6&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi43MvFzc_XAhVDIMAKHZO_Av0QFghVMAU&url=http%3A%2F%2Fhss.ulb.uni-bonn.de%2F2009%2F1906%2F1906.pdf&usg=AOvVaw1AGgv5-a1aU9krtSSV8ynS)
16. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, McClure RF, Li CY, Pardanani A. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009;113: 5727-36.
17. Lucas HJ, Brauch CM, Settas L, Theoharides TC. Fibromyalgia – new concepts of pathogenesis and treatment. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006;19: 5-9.
18. Maeshima E, Furukawa K. A case of fibromyalgia syndrome with anaphylaxis induced by intradermal injection of purified protein derivative. *Mod Rheumatol* 2013; 23:593-6.
19. Martínez C, Lobo B, Pigrau M et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut* 2013; 62: 1160–1168
20. Metzgeroth G, Schwaab J, Reiter A Aktuelles zu systemischen Mastozytose. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 1572-1575
21. Molderings GJ, Brettner S, Homann J et al. Mast cell activation disease: a concise practical guide for diagnostic workup and therapeutic options. *J Hematol Oncol* 2011; 4: 10
22. Molderings GJ, Brüss M, Raithel M et al. Systemische Mastozytose als Grund für chronische gastrointestinale Beschwerden. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: A1744–A1749 28
23. Molderings GJ, Haenisch B, Bogdanow M, Fimmers R, Nöthen MM. Familial occurrence of systemic mast cell activation disease. *PLoS One* 2013;8: e76241.

24. Molderings GJ, Homann J, Brettner S, Raithel M, Frieling T Systemische Mastzellaktivierungserkrankung: Ein praxisorientierter Leitfaden zu Diagnostik und Therapie. Mast cell activation disease: A concise practical guide for diagnostic workup and therapeutic options. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 1523-1538
25. Molderings GJ, Kolck U, Scheurlen C et al. Die systemische Mastzellerkrankung mit gastrointestinal betonter Symptomatik – eine Checkliste als Diagnoseinstrument. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 2095–2100
26. Molderings GJ, Meis K, Kolck UW et al. Comparative analysis of mutation of tyrosine kinase kit in mast cells from patients with systemic mast cell activation syndrome and healthy subjects. *Immunogenetics* 2010; 62: 721–727
27. Molderings GJ, Zienkiewicz T, Homann J, Menzen M, Afrin LB. Risk of solid cancer in patients with mast cell activation syndrome: Results from Germany and USA. *F1000Res.* 2017 Oct 26; 6:1889. doi: 10.12688/f1000research.12730.1. eCollection 2017. PMID: 29225779
28. Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S, Barete S, Lortholary O, Gaillard R, Hermine O. Evidence for cognitive impairment in mastocytosis: prevalence, features and correlations to depression. *PLoS ONE* 2012;7: e39468
29. Pöhlau D, Raithel M, Haenisch B, Harzer S, Molderings GJ Neurologische und psychiatrische Symptome der systemischen MCAD. *Neuro Transmitter* 2015; 26(9)
30. Santos J, Guilarte M, Alonso C, Malagelada JR. Pathogenesis of irritable bowel syndrome: the mast cell connection. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:129-40.
31. Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K et al. Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2013; 122: 2460–2466
32. Traina F, Visconte V, Jankowska AM et al. Single nucleotide polymorphism array lesions, TET2, DNMT3A, ASXL1 and CBL mutations are present in systemic mastocytosis. *PLoS One* 2012; 7: e43090
33. Valent P, Akin C, Arock M et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: A consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157: 215–225
34. Valent P, Akin C, Escribano L et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 435–453
35. Vivinus-Nébot M, Dainese R, Anty R et al. Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: Role of barrier defects and mast cells. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 75–81
36. Wilson TM, Maric I, Simakova O et al. Clonal analysis of NRAS activating mutations in KIT-D816V systemic mastocytosis. *Haematologica* 2011; 96: 459–463

37. Wirz S, Molderings GJ. A Practical Guide for Treatment of Pain in Patients with Systemic Mast Cell Activation Disease: Pain Physician 2017; 20: E849-E861[41].
38. Yeom JS, Choi MB, Seo JH et al. Relationship between headache and mucosal mast cells in pediatric Helicobacter pylori-negative functional dyspepsia. Cephalalgia 2013; 33: 323–329 52
39. Zare-Mirzaie A, Lotfi M, Sadeghipour A et al. Analysis of colonic mucosa mast cell count in patients with chronic diarrhea. Saudi J Gastroenterol 2012; 18: 322–326 PMID: 29227868
40. <https://www.humangenetics.uni-bonn.de/de/forschung/forschungsprojekte/mastzellerkrankungen/ChecklistePatientenversion>
41. Crivellato E, Beltrami CA, Mallardi F et al.: The mast cell: an active participant or an innocent bystander? Histol Histopatol 2004; 19: 259-270
42. Bauzhadze E, Hellmich B, Walz B Abstract „Muskuloskelettale Symptome des Mastzellaktivierungssyndroms: retrospektive Analyse einer Kohorte eines rheumatologischen Zentrums“ 45. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. <http://www.e-gms.de/static/de/meetings/dgrh2017/17dgrh233.shtml>

## 10 Anhang 1: Fragebogen zur Feststellung eines Mastzellmediatorsyndroms

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,  
 Um feststellen zu können, ob Ihre Beschwerden auf einer unangemessenen Freisetzung von Mastzellbotenstoffen beruhen, bitten wir Sie, diesen Fragebogen auszufüllen. **Bitte geben Sie alle Beschwerden an, auch dann, wenn Sie Ihnen nur als geringfügig belastend, selten auftretend oder nicht mit den Hauptbeschwerden in Zusammenhang stehend erscheinen.** Sollten Sie Schwierigkeiten beim Ausfüllen des Fragebogens haben, wenden Sie sich bitte an die/den behandelnde/n Ärztin/Arzt. Die umrandeten Abschnitte des Fragebogens werden von der/dem behandelnden Arzt/Ärztin ausgefüllt. Sollten Ihnen die darin abgefragten Angaben bekannt sein, dürfen Sie diese natürlich an der entsprechenden Stelle eintragen.

		Trifft zu	Trifft nicht zu
Es bestehen Schmerzen im Bauch.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Schmerzen sind	brennend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	krampfartig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	begleitet von Durchfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Der Bauch ist	stark gebläht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Der Verlauf der Beschwerden ist/war episodisch.		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Die beschwerdefreien Intervalle sind mit der Zeit immer kürzer geworden.		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Es tritt episodisch Übelkeit auf.		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<i>die auf eine Therapie mit 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten und/oder H1-Antihistaminika prompt anspricht.</i>		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>

## Anhang 1: Fragebogen zur Feststellung eines Mastzellmediatorsyndroms

	Trifft zu	Trifft nicht zu
Episodisch, anfallsartig treten brennende und/oder erstickende Schmerzen im Brustraum auf, die mitunter lebensbedrohlich erscheinen. Mein Arzt konnte im EKG keinen auffälligen Befund erkennen.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Schmerzen, die auf Schmerzmittel nicht ansprechen, und/oder Fehlgefühle (Kribbeln, Taubheitsgefühl, und ähnliches) treten episodisch oder anhaltend auf.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Bei mir treten immer wieder oder dauerhaft Schmerzen in der Harnblase und/oder im Beckenbereich auf, begleitet von quälendem Harndrang und/oder Blut im Urin. Bakterien waren im Urin nicht nachweisbar.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<b><i>In der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie bzw. den zugehörigen Biopsien waren zu sehen:</i></b>		
kein pathologischer Befund.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
oder geringe Entzündungszeichen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
oder Helicobacter pylori- und NSAR-negative Erosionen und/oder Ulcera.	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
oder Mastzellnester und/oder spindelförmige Mastzellen und/oder CD25-positive Mastzellen	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/>
oder fokale und/oder disseminierte dichte Infiltrate von morphologisch unauffälligen Mastzellen	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
<b><i>In der Koloskopie bzw. den zugehörigen Biopsien waren zu sehen:</i></b>		
kein pathologischer Befund.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
oder geringe Entzündungszeichen.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
oder Melanosis coli bei gesichert fehlendem Anthachinonabusus	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
oder Mastzellnester und/oder spindelförmige Mastzellen und/oder CD25-positive Mastzellen	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/>
oder fokale und/oder disseminierte dichte Infiltrate von morphologisch unauffälligen Mastzellen	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
Bei mir wurde in der Vergangenheit eine Bauchspiegelung und/oder eine Bauchoperation durchgeführt. In diesem Zusammenhang berichtete mir der Operateur, dass er zahlreiche Verwachsungsstränge im Bauch gesehen hätte.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Während der Krankheitsphasen besteht im Analbereich Juckreiz.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>

## Anhang 1: Fragebogen zur Feststellung eines Mastzellmediatorsyndroms

	Trifft zu	Trifft nicht zu
<u>Bei mir kommt es anfallsweise</u>		
zu Herzrasen zu einer Rötung der Haut,	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
vor allem am Oberkörper und im Gesicht (Flush).	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
zu Hitzewallungen.	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
zum Abfall des Blutdrucks mit Schwindel und/oder Bewusstseinsverlust.	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
und/oder zu einer vorübergehenden Blutdrucksteigerung.	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
<u>Bei mir besteht bereits bei alltäglichen Verrichtungen eine ausgeprägte körperlicher Schwäche und Erschöpfbarkeit.</u>		
Manchmal treten Anfälle einer bleiernen Müdigkeit auf, so dass mir die Augen zwanghaft zufallen.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Es gibt Phasen der Erkrankung, in denen es bei mir zu einer Gewichtsabnahme kam/kommt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Körpergewicht:            kg		
Körpergröße:            cm		
<u>Bei mir können durch folgende Maßnahmen Beschwerden oder eine Verschlimmerung von bestehenden Beschwerden provoziert werden:</u>		
Körperliche Anstrengung	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
Hitze	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
Kälte	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
Stress	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
Alkoholgenuss	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
Schlafentzug, d.h. wenn ich mehr als 24 Stunden wach gewesen bin	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Hungerphase, d.h. wenn ich den ganzen Tag nicht dazu gekommen bin, etwas zu essen.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
Verzehr histaminhaltiger Lebensmittel (wie Rotwein, Käse, Thunfisch)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<u>Bei mir besteht eine Neigung zu ungewöhnlichem Nachbluten (bei Frauen auch eine verstärkte Monatsblutung) oder zur Bildung von Blutergüssen nach geringfügigen Verletzungen</u>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>

Anhang 1: Fragebogen zur Feststellung eines Mastzellmediatorsyndroms

	Trifft zu	Trifft nicht zu
<u>Während der Krankheitsphasen war mindestens einmal eine geringgradige Hyperbilirubinämie (bis ca. 2,5 mg%) und/oder</u>		
Erhöhung der Transaminasen $\gamma$ GT <input type="checkbox"/>		
und/oder GPT <input type="checkbox"/>		
und/oder GOT <input type="checkbox"/>		
und/oder Hypercholesterinämie <input type="checkbox"/> (bei Normal- oder Untergewicht) festzustellen	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
bei gleichzeitiger Erhöhung der Transaminase GOT auf mehr als das Zehnfache.	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/>
Das Vorliegen eines M. Meulengracht oder einer anderen hereditären Hyperbilirubinämie ist molekulargenetisch gesichert (bei Hyperbilirubinämie ist diese Untersuchung unumgänglich).	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/>
Es bestehen niedrigtitrige Autoantikörper ohne eine entsprechende Organsymptomatik.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<b><u>Mastzellmediatoren</u></b>		
Die Konzentration der Tryptasen im Serum war normal.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
oder war grenzwertig erhöht.	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
oder war um mehr als das Doppelte des Normwerts erhöht	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/>
Der Gehalt an N-Methylhistamin im Sammelurin war normal.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
oder war grenzwertig erhöht	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
oder war bis zum 10-fachen des Normwerts erhöht.	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/>
oder war um mehr als das 10-fache des Normwerts erhöht.	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/>
<u>Die Konzentration von Chromogranin A im Serum war normal.</u>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
oder war erhöht (nach Ausschluß anderen Ursprungs).	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
<u>Die Konzentration von Heparin und/oder von Faktor VIII und/oder von Fibrinolyseparameter im Blut war normal.</u>	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
oder war pathologisch erhöht (nach Ausschluß von Blutungserkrankungen).	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/>
<u>Sonstige auffällige Laborbefunde (bitte mit Werten benennen)</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Anhang 1: Fragebogen zur Feststellung eines Mastzellmediatorsyndroms

		Trifft zu	Trifft nicht zu
<b><i>Bildgebende Verfahren</i></b>			
<input type="checkbox"/>	Milz		
und/oder	<input type="checkbox"/> Leber ist/sind sonographisch vergrößert	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<b><u>Besondere Befunde:</u></b>			
	In der Vergangenheit wurde bei mir im Rahmen einer Knochendichtemessung eine Osteoporose bzw. Osteopenie diagnostiziert.		
und/oder	<input type="checkbox"/> Im Ganzkörperszintigramm fanden sich Bereiche eines gesteigerten Knochenstoffwechsels ohne erkennbare Ursache.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<i>Von meinen erstgradigen Verwandten (Eltern; Geschwister und/oder Kin-der ggf. ergänzen) sind/waren ebenfalls an einer Erkrankung mit gleicher oder ähnlicher Symptomatik (wie Darmbeschwerden, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Lungenbeschwerden, Allergien, migräneartige Kopfschmerzen, Schmerzen ohne erkennbare Ursache, Hautveränderungen, Nesselsucht, Juckreiz, Fließschnupfen, wiederkehrende Augenreizungen, Ohrgeräusche, Neigung zu blauen Flecken) erkrankt:</i>			
<input type="checkbox"/>	Mutter:		
<input type="checkbox"/>	Vater:		
<b><u>Bei mir treten folgen Hautveränderungen auf:</u></b>			
<input type="checkbox"/>	Nesselsucht		
<input type="checkbox"/>	Schwellungen insbesondere im Gesichtsbereich (Lippe, Wangen, Augenlider)		
<input type="checkbox"/>	rotbraunen Flecken und/oder Knoten in der Haut	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Juckreiz mit und ohne Hauterscheinungen		
<input type="checkbox"/>	Während der Erkrankungsphase kommt es im Nasen-LippenWinkel, am Kinn und auf der Stirn zu Hautveränderungen, die wie ein Akne aussehen.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	eine deutliche Zunahme der Anzahl von punktförmig erweiterten Hautgefäßen.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
	<i>Bei mir sind folgende allergische Erkrankungen bekannt:</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____			
_____			

## Anhang 1: Fragebogen zur Feststellung eines Mastzellmediatorsyndroms

	Trifft zu	Trifft nicht zu
<i>Bei mir bestehen folgende Nahrungsmittelunverträglichkeiten:</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<hr/>		
<input type="checkbox"/> <i>Bei mir kommt es anfallsartig zu Kopfschmerzen, die auch einseitig pochend sein können.</i>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <i>Ich bemerke bei mir wiederholt Wortfindungsschwierigkeiten und/oder Konzentrationsschwierigkeiten und/oder Schlaflosigkeitsepisoden</i>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<b><u>Bei mir kommt es wiederholt oder dauerhaft zu:</u></b>		
<input type="checkbox"/> Ohrgeräuschen		
und/oder <input type="checkbox"/> Augenbeschwerden (trockene Augen, juckende und gerötete Augen, brennende Augen)		
und/oder <input type="checkbox"/> Fließschnupfen/chronisch verstopfte Nase		
und/oder <input type="checkbox"/> zu Entzündungen der Mundschleimhaut (Aphthen).	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<b><u>Bei mir kommt es anfallsartig zu folgenden Atembeschwerden:</u></b>		
<input type="checkbox"/> Räusperzwang / Reizhusten		
<input type="checkbox"/> Gefühl der Kurzatmigkeit		
<input type="checkbox"/> asthmaartigen Beschwerden	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<i>Nach Erkältungskrankheiten ist es bei mir in der Vergangenheit wiederholt anschließend zu einer zusätzlichen bakteriellen Infektion (z.B. eitrige Bronchitis, eitrige Nebenhöhlenentzündung) gekommen.</i>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<i>Ich kann den zeitlichen Beginn der jetzigen Magen- und/oder Darmbeschwerden sowie der Einschränkung des Allgemeinbefindens relativ genau angeben, weil er mit einem erinnerlichen Ereignis verknüpft war. Wenn ja, wann und welches/welche Ereignis/se?</i>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/>
<hr/>		
<i>Zurzeit nehme ich folgende Medikamente regelmäßig oder bei Bedarf ein (bitte auflisten):</i>		
<hr/>		

### **Auswertung**

Die im Anhang aufgeführten Differentialdiagnosen sollten ausgeschlossen sein. Zur Auswertung der Checkliste sind die rechts neben den jeweiligen Kästchen notierten Zahlenwerte zu addieren. Die kursiv gedruckten Untersuchungen müssen für eine Diagnosestellung nicht zwingend durchgeführt worden sein. Die betreffenden Punkte können bei fehlendem Befund übersprungen werden. Die Durchführung der anderen Untersuchungen ist für eine zuverlässige Diagnosestellung unabdingbar. Liegt der Summenwert über 8 aber unter 14 Punkten, ist eine pathologische Aktivierung von Mastzellen als Beschwerdenursache zu vermuten. Bei einem Summenwert von 14 und mehr Punkten kann die Diagnose **Mastzellmediatorsyndrom** als klinisch gesichert angesehen werden.

**Summe der Punkte:** \_\_\_\_\_

**Diagnose: Mastzellmediatorsyndrom**

***Erkrankungen, die verschiedene Symptome verursachen können, die auch bei einem Mastzellmediatorsyndrom auftreten und die daher entsprechend berücksichtigt werden müssen (in Klammern Strategien zum Ausschluss der Erkrankung). Nicht bestehende Erkrankungen ausstreichen.***

#### **Endokrine Erkrankungen**

*Diabetes mellitus (Laborwertbestimmung)*  
*Porphyrie (Laborwertbestimmung)*  
*Hereditäre Hyperbilirubinämien (Laborwertbestimmung)*  
*Schilddrüsenerkrankungen (Laborwertbestimmung)*  
*Morbus Fabry (klinisches Bild, molekulargenetische Untersuchung)*

#### **Gastrointestinale Erkrankungen**

*Helicobacter-positive Gastritis (Gastroskopie, Gewebeuntersuchung)*  
*Infektiöse Enteritis (Stuhluntersuchung)*  
*Parasitosen (Stuhluntersuchung)*  
*Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Endoskopie, Gewebeuntersuchung)*  
*Primäre Zöliakie (Laborwertbestimmung, Gewebeuntersuchung)*  
*Laktose- oder Fruktoseintoleranz (Belastungstest)*  
*Mikroskopische Colitiden (Endoskopie, Gewebeuntersuchung)*  
*Amyloidose (Endoskopie, Gewebeuntersuchung)*  
*Briden, Volvulus u. ä. (Anamnese, bildgebende Untersuchungen)*  
*Hepatitis (Laborwertbestimmung)*  
*Cholecystolithiasis (bildgebende Untersuchungen)*

#### **Immunologische / neoplastische Erkrankungen**

*Carcinoidtumor (Laborwertbestimmung)*  
*Phäochromozytom (Laborwertbestimmung)*  
*Pankreatische endokrine Tumoren [Gastrinom, Insulinom, Glukagonom, Somatostatinom, VIPom] (Laborwertbestimmung)*  
*Primäre gastrointestinale Allergien (Anamnese)*  
*Hypereosinophiles Syndrom (Laborwertbestimmung)*  
*Hereditäres Angioödem (Anamnese, Laborwertbestimmung)*  
*Vaskulitis (klinisches Bild, Laborwertbestimmung)*  
*Intestinale Lymphome (bildgebende Untersuchungen)*

Anhang 2: Publikationen, die aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit hervorgegangen sind

---

## **11 Anhang 2: Publikationen, die aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit hervorgegangen sind**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden als freier Vortrag und Poster auf dem Jahreskongress der deutschen Rheumatologie (DGRh) im September 2017 in Stuttgart vorgestellt und mit dem Posterpreis der DGRh ausgezeichnet.

- Abstract „Muskuloskelettale Symptome des Mastzellaktivierungssyndroms: retrospektive Analyse einer Kohorte eines rheumatologischen Zentrums“ 45. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie.<http://www.e-gms.de/static/de/meetings/dgrh2017/17dgrh233.shtml>

Eine Volltextpublikation der Ergebnisse für ein internationales Journal ist derzeit in Vorbereitung.

---