

”Mastcellsaktiveringssjukdomar” Är det alltid allergi?

Theo Gülen

Lung- och Allergikliniken

Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

26 mars 2015

Idiopatisk anafylaxi

- ❖ Idiopatisk anafylaxi (IA) är en uteslutningsdiagnos och återstår att vara en utmaning för allergologer
- ❖ Flera teorier om patogenes av IA har föreslagits, dock ingen av dem kan förklara de bakomliggande mekanismerna.
- ❖ Mastcellaktiveringssjukdomar (MCAD) och dess betydande överlappning i de kliniska manifestationerna med IA har lett till sökandet efter ett samband mellan dessa sällsynta sjukdomar

MASTCELLSAKTIVERINSSJUKDOMAR

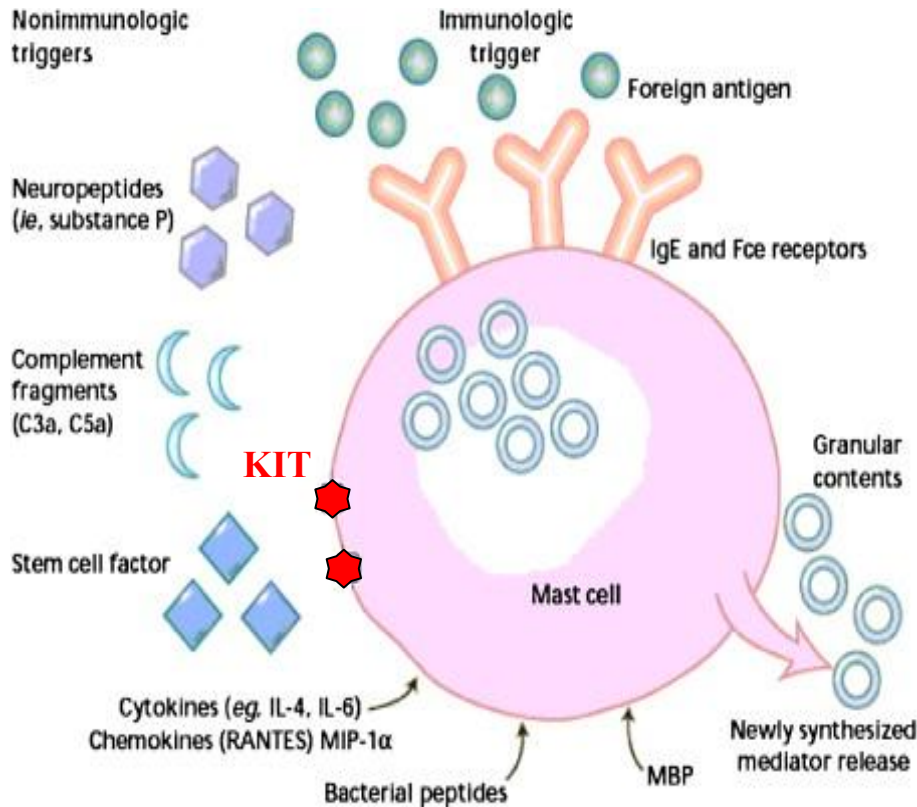
Patientens mogna mastceller innehåller intrinsiska brister, vilka kännetecknas som mutation och/eller avvikande fenotyp
Autoaktivering av mastceller pga dessa inre defekter (*jmf med aktivering genom external stimuli som vid allergi*)

**Mastcells
hyperreaktivitet**

Kliniskt oskiljbar,
heterogen grupp
av sjukdomar

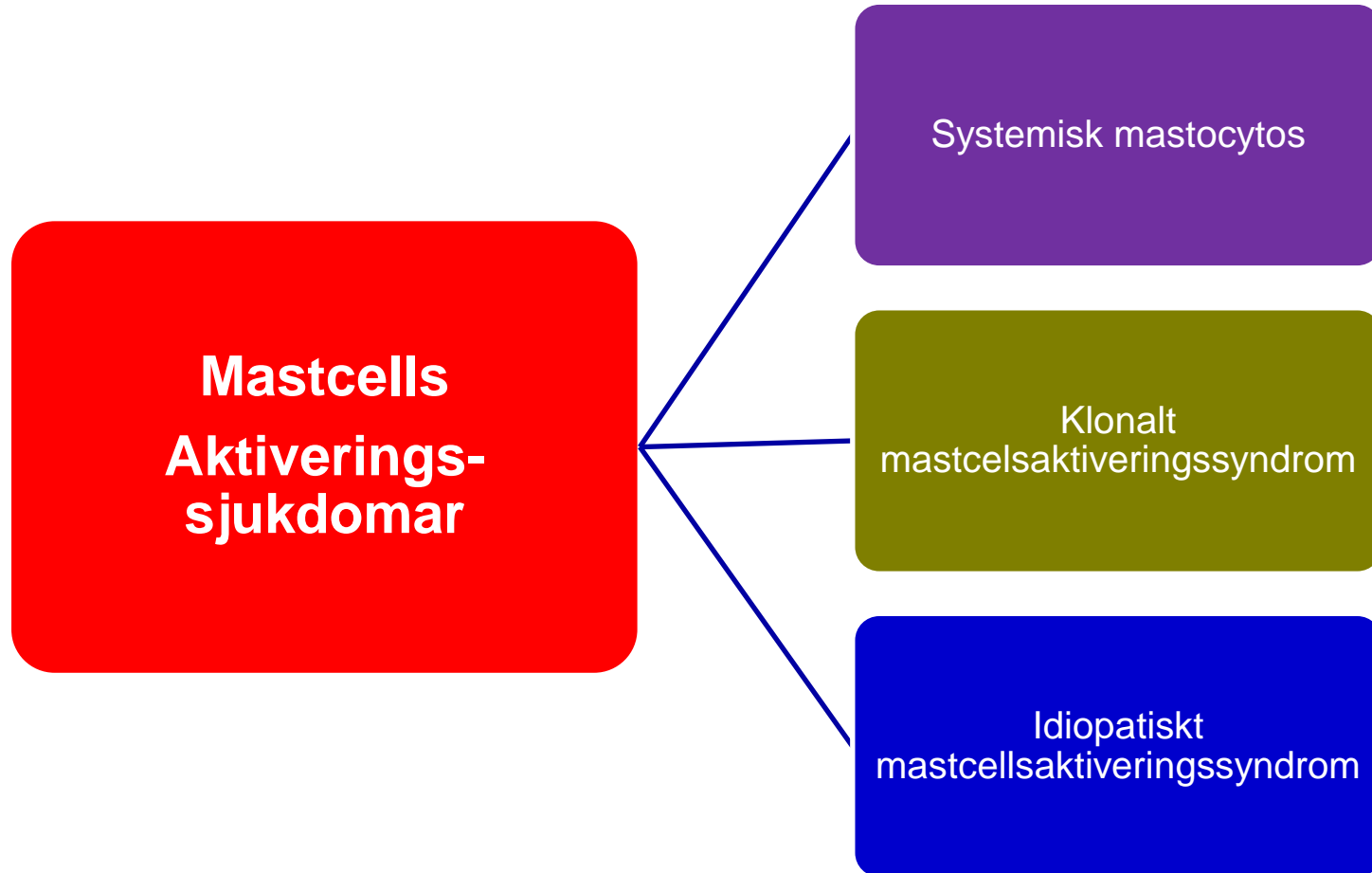
**Mastcells
aktiveringssjukdomar**

Mastcells hyperreaktivitet



- ❖ Hittills är enda känd inneboende defekt i mastceller ***KIT-mutation***,
- ❖ Denna mutation medför ligand - oberoende **konstitutiv aktivering av KIT**
- ❖ Denna mutation kan leda till **okontrollerad mastcells mediatorfrisättning** genom att sänka aktiveringströkeln >> **Anaphylaxis**

Nomenklatur



Mastocytos

- En heterogen grupp av sjukdomar
- Ackumulering, aktivering och tillväxt av patologiska mastceller i vävnad
- Exakta incidensen/prevalensen okänd.
- Prevalensen beräknas cirka 1/10 000 alla åldrar (60% barn)
- Hos vuxna debuterar vid 20-40 åå
- I Sverige ca 20-25 nya vuxna fall/år

Mastocytos

- Två stora varianter:
 - **Kutan** mastocytos (KM): Känd sedan 1869 (Nettleship och Tay som "Rare form of Urticaria")
 - **Systemisk** mastocytos (SM): Beskrevs av Ellis, 1949

Mastocytos

- Systemisk mastocytos (SM) föreligger när minst en extrakutant organsystem är infiltrerat.
 - SM är i sin tur indelad i flera undergrupper, där cirka 90% har en ***indolent*** systemisk mastocytos (ISM) med god prognos

Theo Gulen

Diagnosen för systemisk mastocytos enligt 2008 WHO Kriterier

Överordnade kriterier

Flera multifokala mastcellsinfiltrat i benmärg, lever, mjälte, lymfkörtlar eller annan vävnad än hud (>15 mastceller per aggregat)

Underordnat kriterium

1. Atypisk morfologi hos mastceller i benmärg eller annan vävnad (>25 procent)

*2. Förekomst av D816V *c-kit* mutation hos mastceller

*3. Förekomst av mastceller i benmärgen som uttrycker CD2 och/eller CD25

4. Basalt serumtryptas >20 ng/ml

*Tecken på mastcells klonalitet

Symtom

- Kliniska symtomen oftast orsakas av frisättning av mediatorer från mastcellerna, till exempel histamin, tryptas, leukotriener och prostaglandiner,
och i sällsynta fall
- av den patogena infiltrationen av mastceller i olika vävnader, till exempel hud, skelett, tarm och lever.

Mastcells mediator-relaterade symtom

- Rodnad,
- Klåda,
- Flushing,
- Huvudvärk,
- Magkramp, diarré, illamående,
- Palpitation,
- Blodtrycksfall,
- Synkope eller presynkope,
- Ångest och trötthet.

Mastcells mediator-relaterade symtom

- Flush
- Klåda
- Huvudvärk,
- Magkramp, diarré, illamående,
- Palpitation,
- Blodtrycksfall,
- Synkope eller presynkope,
- Ångest och trötthet.

ISOLERAD

KOMBINERAD

Klonalt mastcellsaktiveringssyndrom

- Patienter med:
 - återkommande, oförklarlig anafylaxi (idiopatisk anafylaxi)
 - eller
 - svår anafylaxi efter insektsstick
- 2007 - Vidare utredning med benmärgsbiopsi
 - Tecken på mastcells klonalitet upptäckts hos vissa patienter
- Inte uppfyller de diagnostiska kriterierna för SM

Klonalt mastcellsaktiveringssyndrom

- Detta tillstånd kallas "monoklonalt mastcellsaktivering syndrom" (MMAS)
- Sjukdomsprocessen manifesteras främst mastcells **aktivering** jämfört med mastcells **ackumulering** som i SM
- Patienterna har ofta normalt eller endast lätt förhöjda serum tryptasnivåer (vanligtvis $>11,4$ -- <20 ng / ml)
- Progredierar *inte* till SM

Idiopatiskt mastcellsaktiveringssyndrom

- Kliniskt inte särskiljas från övriga MCAD
- Uteslutningsdiagnos –då "ingen benmärgspatologi / inga tecken på klonala mastceller påvisas"
- Mekanismer som orsakar mastcells hyperreaktivitet är oklara >> *idiopatisk*
- Patienterna har ofta normalt eller endast lätt förhöjda serum basalt serumtryptas (vanligtvis >1-- <20 ng / ml) –men förhöjda under anfall (**20% + 2 ng/ml**)
- Symptom från minst 2 organsystem

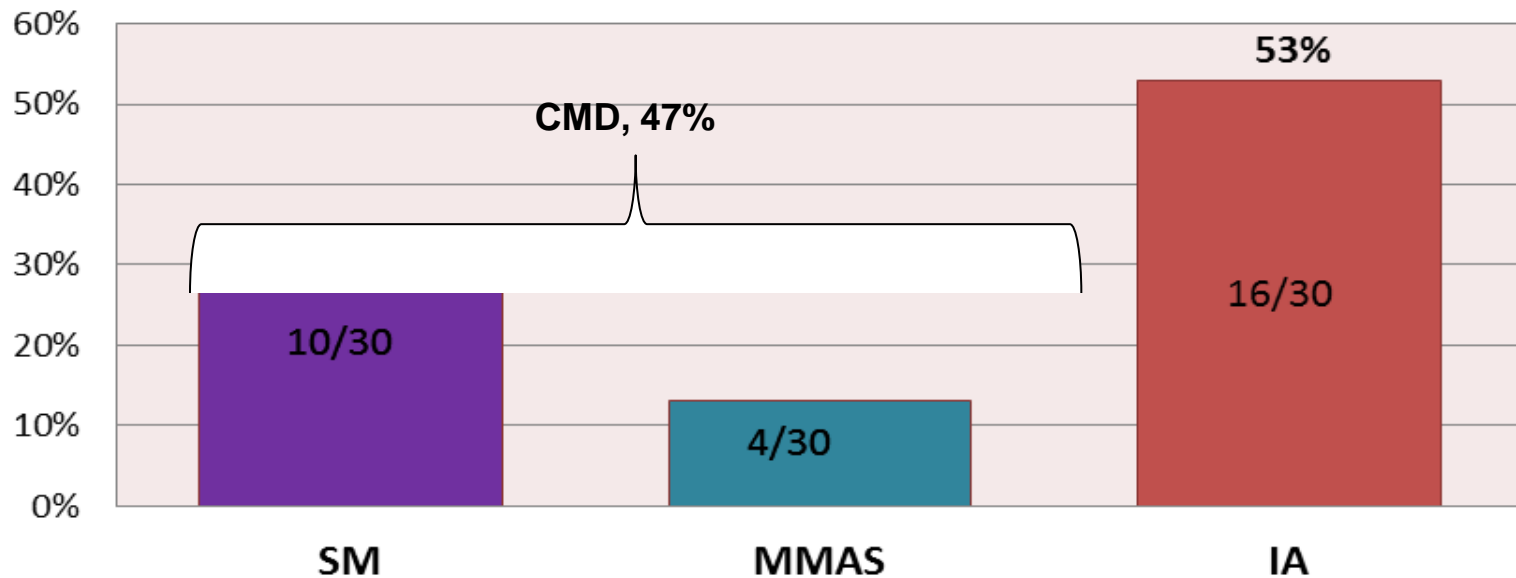
Observational studier vid Mastocytosis Centrum Karolinska

Idiopatisk anafylaxi

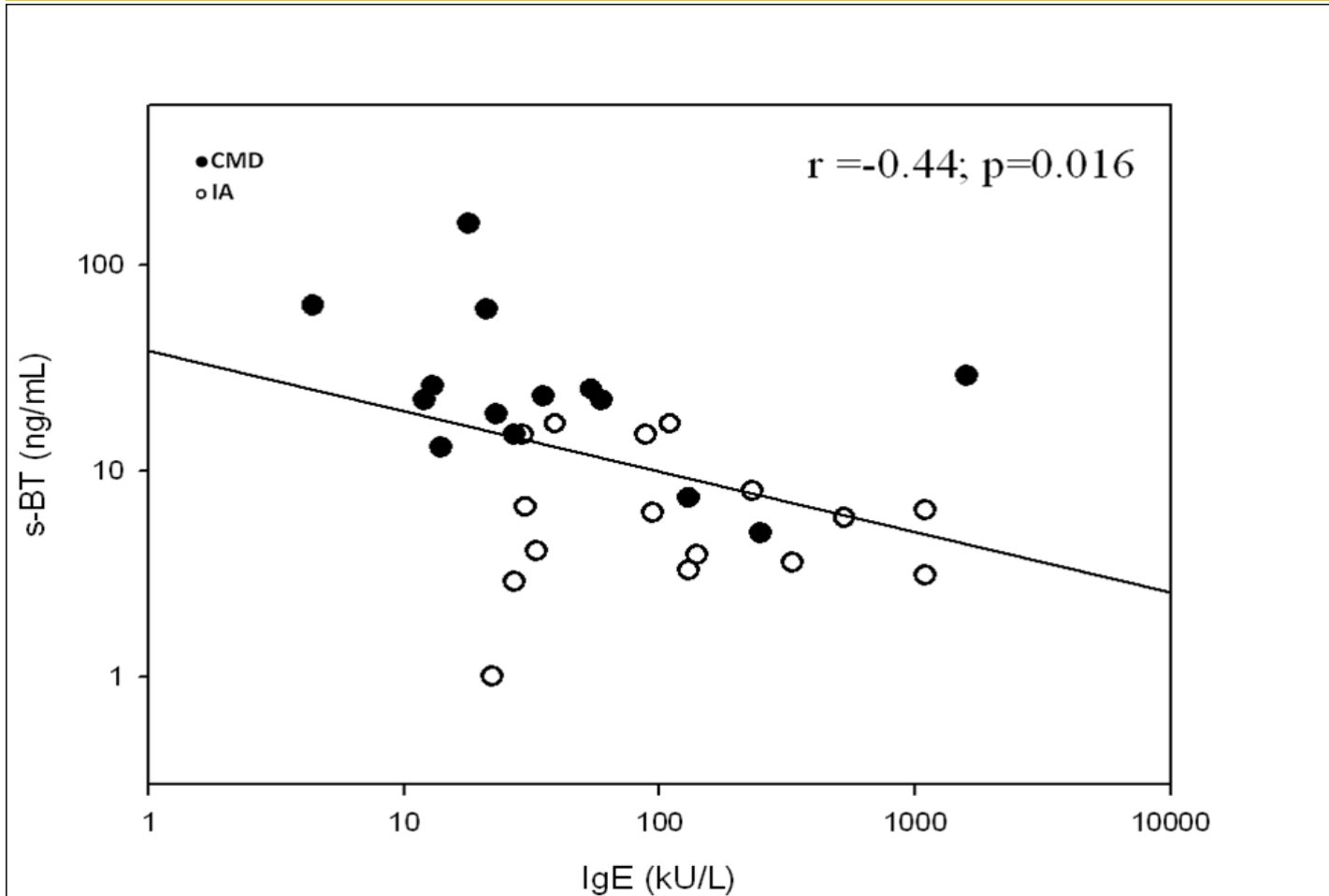
Syftet:

- Att undersöka hypotesen om ännu oupptäckta patologiska mastcellspopulationer kan ligga bakom patogenesen av återkommande, oförklarlig anafylaxi
- Om så, i vilken utsträckning, och fastställa möjliga prediktiva markörer mellan olika IA-fenotyper

Diagnostic outcomes after bone marrow biopsy in 30 patients with UEA



Korrelation mellan sBT och s-IgE



Konklusion

- ❖ Patogenes av IA kunde förklaras med en underliggande klonala mastceller i 47% av de IA patienterna; främst hos män och äldre patienter
- ❖ Patienter ofta presenterades med kardiovaskulär påverkan, som synkope attacker
- ❖ Förekomst av urtikaria/angioödem var vanligare i "äkta" IA patienter
- ❖ Inga skillnader observerades mellan grupperna avseende atopisk sensibilisering/sjukdom, medan IgE-nivåerna var högre i "äkta" IA patienter
- ❖ Basalt tryptas i serum signifikant högre ($> 11.4\text{ng / ml}$) hos patienter med mastcellssjukdom ($P < 0.001$)

The presence of mast cell clonality in patients with unexplained anaphylaxis

T. Gülen^{1,2,3,4}, H. Hägglund^{3,5}, B. Sander^{3,6}, B. Dahlén^{2,3,4} and G. Nilsson^{1,3,4}

¹Department of Medicine Solna, Clinical Immunology and Allergy Research Unit, Karolinska Institutet, Stockholm, ²Department of Respiratory Medicine and Allergy, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, ³Mastocytosis Centre Karolinska, Karolinska University Hospital and Karolinska Institutet, Stockholm, ⁴Centre for Allergy Research (CfA), Karolinska Institutet, Stockholm, ⁵Department of Hematology, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm and ⁶Department of Pathology, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

ANAFYLAXI - MASTOCYTOS

Syftet:

1. Att undersöka prevalensen av anafylaxi hos patienter med SM.
2. Att analysera klinisk fenotyp av anafylaxi hos patienter med mastocytos

The Study Population

Patients (n=142) investigated by bone marrow biopsy due to suspected Clonal Mast Cell Disorder between January 2006 and December 2011

Number of patients diagnosed with SM
n=84

Patients with MMAS
n=18

Patients with CM alone
n=5

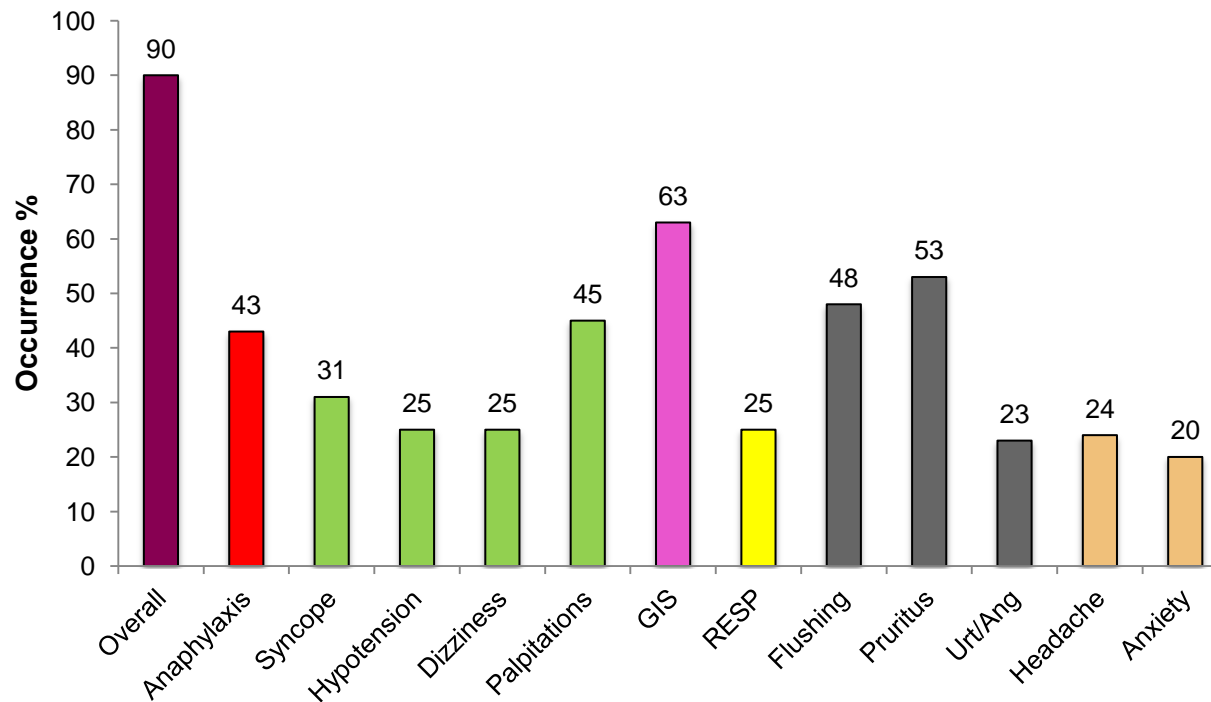
Others
n=36,
Mainly non-clonal MCAS

Patients presented with Anaphylaxis
n=66/142
46%



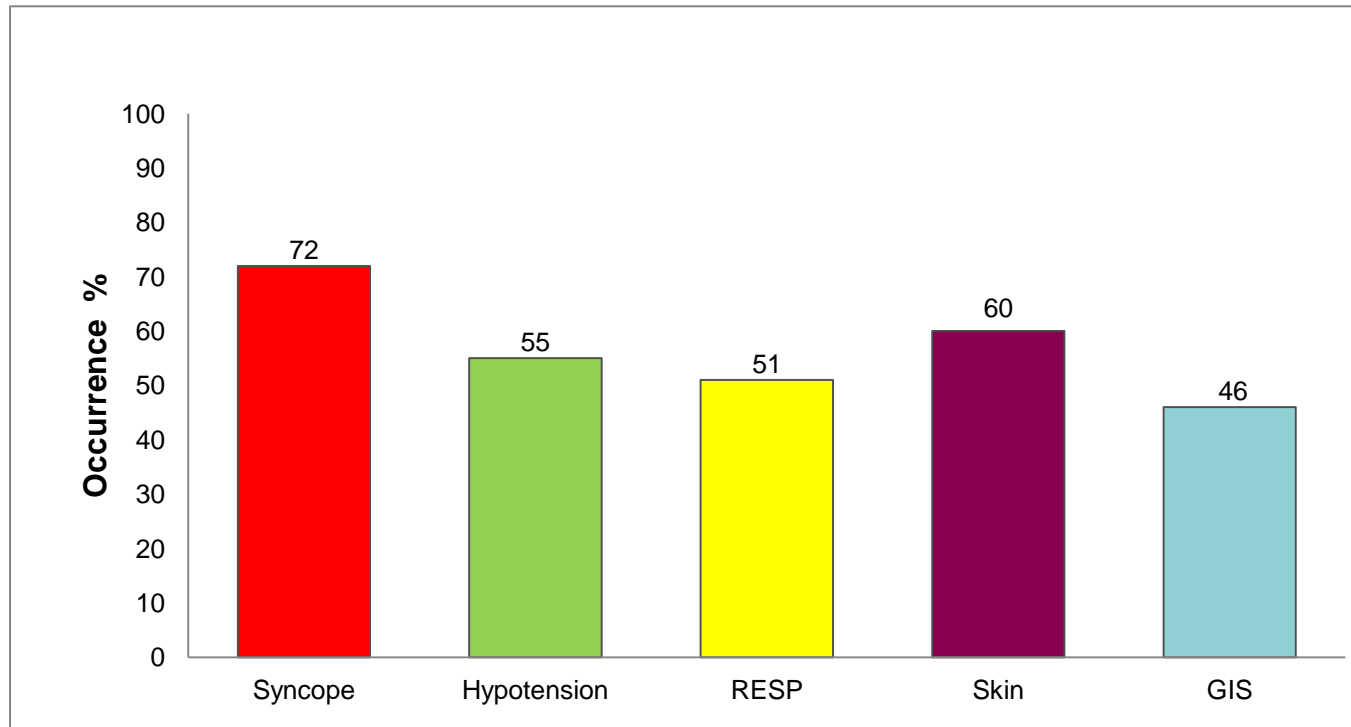
The sample population

Mast Cell Mediator Related Symptoms in 84 systemic mastocytosis patients

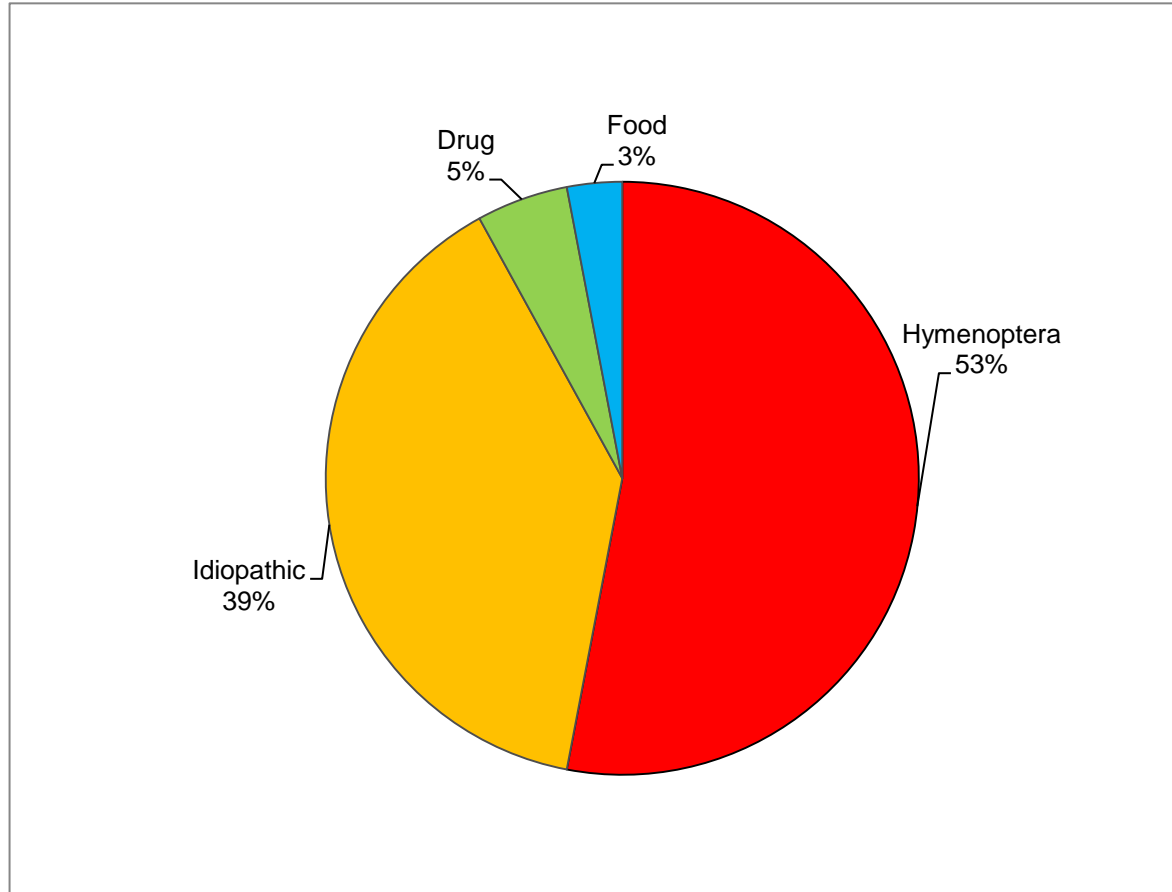


Gulen et al. 2014, CEA

MOST COMMON CLINICAL SYMPTOMS in 36 SM patients with anaphylaxis



Elicitors of Anaphylactic Reactions in 36 SM patients with Anaphylaxis



Konklusion

- ❖ 90% av patienter med SM hade en eller flera MC-mediator-inducerade symtom; GI-symtom dominerade (63%)
- ❖ Förekomst av anafylaxi påtagligt ökade (43%) hos SM patienter och synkope var den dominerande reaktionsmönstret (72%)
- ❖ En manlig dominans observerats i SM patienter med anafylaxi
- ❖ En mindre förekomst hos patienter med samtidigt hud mastocytos
- ❖ Tryptas nivåer var signifikant lägre hos patienter med anafylaxi jämfört med SM patienter utan anafylaxi
- ❖ Pricktest är en säker procedur i SM patienter
- ❖ Benägenhet för atopi verkar vara en riskfaktor för att utveckla anafylaktiska reaktioner i SM patienter.

High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis – a single-centre experience

T. Gülen^{1,2,3,4}, H. Hägglund^{3,5}, B. Dahlén^{1,3,4} and G. Nilsson^{2,3,4}

¹Department of Respiratory Medicine and Allergy, Karolinska University Hospital, Huddinge, Stockholm, Sweden, ²Department of Medicine, Clinical Immunology and Allergy Research Unit, Karolinska University Hospital, Karolinska Institutet, Solna, Stockholm, Sweden, ³Mastocytosis Centre Karolinska, Karolinska University Hospital, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, ⁴Centre for Allergy Research (CFA), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden and ⁵Department of Haematology, Karolinska University Hospital, Huddinge, Stockholm, Sweden

TRE KVINNOR

FALLBESKRIVNINGAR

Fallen	Ålder	Kön	Genes	Reaktionsmönster	Basalt S-tryptas ng/mL	Diagnos
Fall 1	72	Kvinna	Geting	Syncope	12	Getingallergi
Fall 2	67	Kvinna	Geting	Syncope	14	Getingallergi
Fall 3	71	Kvinna	Geting	Syncope	23	Getingallergi

FALLBESKRIVNINGAR

Fallen	Ålder	Kön	Genes	Reaktionsmönster	Basalt S-tryptas ng/mL	Diagnos efter benmärgsbiopsy
Fall 1	72	Kvinna	Geting	Syncope	12	MMAS
Fall 2	67	Kvinna	Geting	Syncope	14	SM
Fall 3	71	Kvinna	Geting	Syncope	23	Icke-klonalt anafylaxi



BRIEF COMMUNICATION

Open Access

The significance of diagnosing associated clonal mast cell diseases in patients with venom-induced anaphylaxis and the role of bone marrow investigation

Theo Gülen^{1,2,5,6*}, Barbro Dahlén^{1,5}, Birgitta Sander^{3,5}, Hans Hägglund^{4,5} and Gunnar Nilsson^{2,5}

När ska vi misstänka..

Reaktionsmönster: Synkope

Risk fenotyper:

- Patienter med recidiverande, oförklarade anafylaxier (idiopatisk);
- Patienter som har fått bi/getingstick och utvecklad anafylaxi med **svår kardiovaskulär påverkan**, oavsett eventuell IgE-sensibilisering

Vidare utredning med BM-biopsi/aspiration BÖR övervägas för att utesluta SM/MMAS.

Behandling

Anti-histaminer (H1+H2)

Anti-leukotriener

Natriumkromoglikat

Adrenalin

ASA/NSAID

Omalizumab

Cytoreduktiv terapi aktuell vid aggressiv varianter av SM

Risk bedömning & Profylax

- Samtliga patienter skall genomgå en gängse allergologisk utredning för att göra en individuell riskbedömning samt kartlägga eventuella allergier mot födoämnen, läkemedel och insekter samt övriga utlösande faktorer
- Anafylaxibenägna patienter ska utrustas med adrenalinpenna och ska träna injektionsteknik under tillsyn.

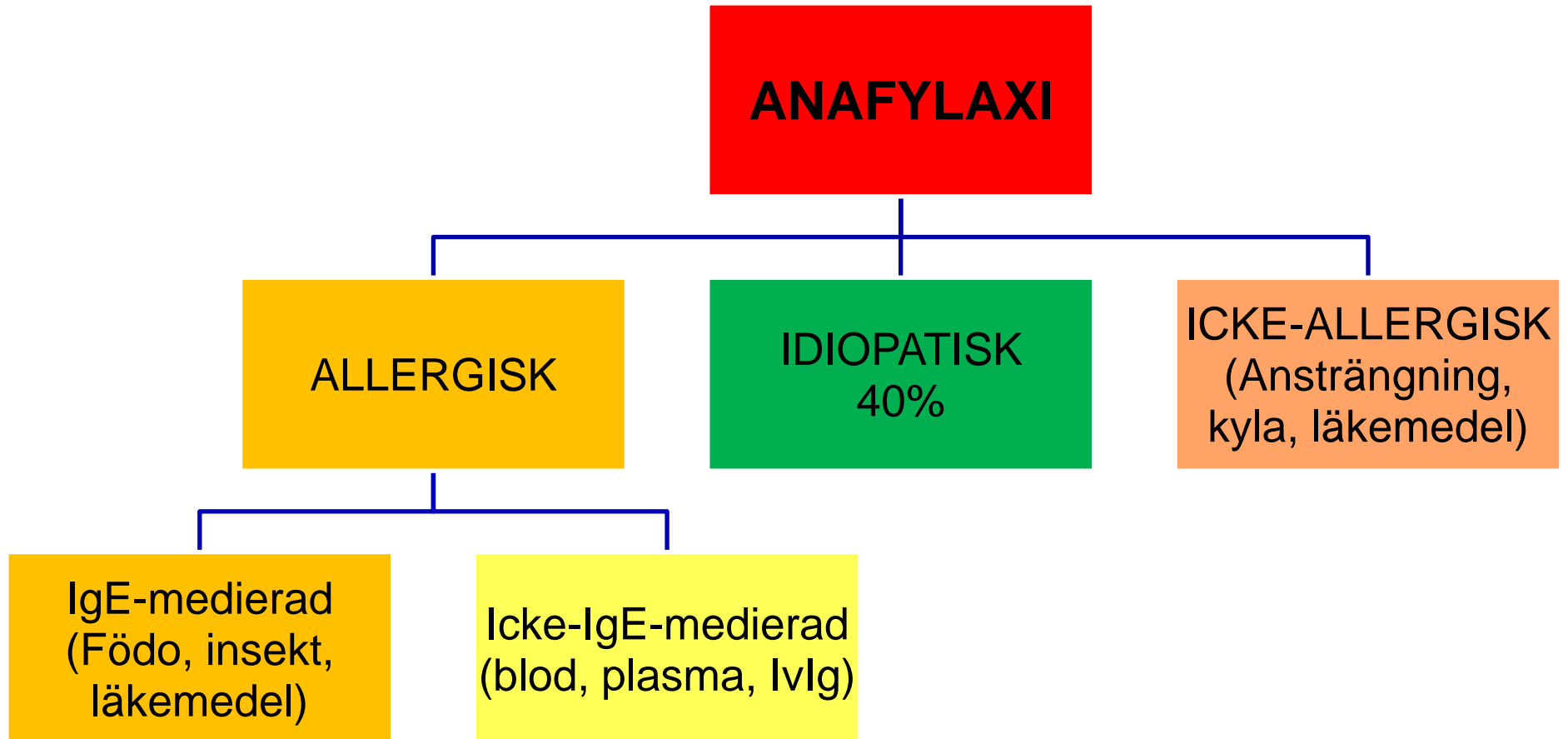
Risk bedömning & Profylax

- Livslång allergenspecifik immunoterapi med bi/getinggift i förekommande fall
- Användning av betablockerare och ACE-hämmare endast efter särskilt övervägande
- Narkosläkaren måste informeras om mastocytos inför en operation för att i möjligaste mån undvika histaminfrisättande läkemedel som opiater, muskelrelaxantia, röntgenkontrast.

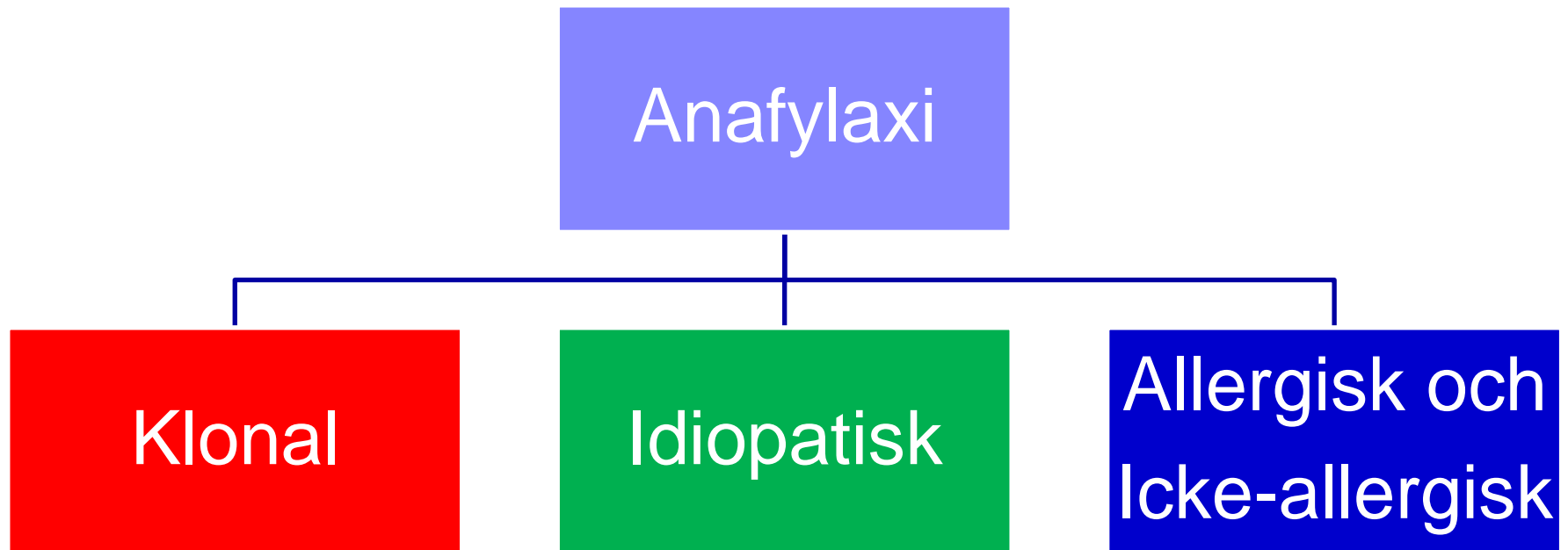
Mastcellaktiveringingssjukdomar

BM-px	Systemisk Mastocytos	Klonalt MAS	Idiopatiskt MAS
<i>MCs aggregater</i>	Pos/Neg	Neg	Neg
<i>Atypisk morfologi</i>	Pos/Neg	Pos/Neg	Neg
<i>Aberrant immunofenotyp (CD25)</i>	Pos/Neg	Pos/Neg	Neg
<i>D816V Kit mutation</i>	Pos/Neg	Pos/Neg	Neg
<i>Basalt tryptas</i>	>20 ng/ml (>80%)	10-20 ng/ml	1-20 ng/ml
<i>Urtikaria pigmentosa</i>	Ja (~70%)	Nej	Nej
<i>Anafylaxier</i>	50%	100%	??
	Väl karaktiserad	Dålig karaktiserad	

EAACI NOMENKLATUR - 2001



DEN "NYA" NOMENKLATUREN



TAKE HOME MESSAGE

Kontrollera serumtryptas vid synkope av oklar genes!

Vid förhöjda tryptasvärdet tänk på mastcellsaktiveringssjukdomar!