



18 NOVEMBER 2021

Testen op mestcelactiveringssyndroom: tryptase meten

door [Dr. Lawrence Afrin](#)

Wat is tryptase?

A. **Tryptase is een eiwit dat wordt gemaakt door mestcellen.** In het menselijk lichaam wordt tryptase alleen gemaakt door mestcellen, en mestcellen lijken meer tryptase te maken dan enig ander eiwit. Ongeveer een kwart van al het eiwitgehalte in een mestcel is een kopie van het tryptasemolecuul.

B. Vreemd dus dat we nog niet weten wat de belangrijkste functie van tryptase in het menselijk lichaam is, maar het is echt zo. Er is onderzoek dat aantoont dat het een sleutelrol speelt bij het veroorzaken van ontstekingen en allergische reacties en dat het deelneemt aan de regulering van de openheid van de luchtwegen, de openheid van bloedvaten, de activiteit van de darmspier en de bloedstolling. Maar zijn hoofdrol? Waarom heeft evolutie ons op het punt gebracht waarop we cellen hebben die zoveel van hun energie besteden aan het maken van dit ene molecuul? We weten het (nog!) niet.

Het meten van tryptaseniveaus in MCAS - wat laat een tryptasebloedonderzoek zien?

C. Toch is het soms nuttig om het niveau van tryptase te meten dat uit mestcellen "lekt". De meeste tryptase die vrij in het bloed circuleert, "lekt" niet echt uit mestcellen, maar wordt eerder constant vrijgegeven door mestcellen (dwz een "basisniveau" van tryptaseproductie en -afgifte) - nogmaals, met welk doel doen we dat niet weten. Naast deze "constitutief tot expressie gebrachte" tryptase, kan er soms ook meer tryptase door mestcellen in het bloed worden afgegeven wanneer mestcellen worden geactiveerd, zoals tijdens een allergische reactie of anafylaxie. Het is nu echter ook duidelijk dat er veel manieren zijn waarop mestcellen tal van andere mediators kunnen activeren en afgeven zonder noodzakelijkerwijs extra tryptase af te geven naast het constitutief tot expressie gebrachte tryptase.

Wat is een normaal bereik van tryptaseniveaus?

D. Wat het basisniveau van tryptase in het bloed van een persoon voornamelijk weerspiegelt, is gewoon hoeveel mestcellen de persoon heeft. Als het baseline-tryptase-niveau normaal is, heeft de persoon waarschijnlijk een relatief normaal aantal mestcellen. Als het tryptase-niveau aanhoudend verhoogd is, kan de persoon * een aanhoudend verhoogd aantal mestcellen hebben, of de persoon kan eenvoudigweg een erfelijke genetische aandoening hebben die erfelijke alfa-tryptasemie (HAT) wordt genoemd en waarin de persoon "genetisch is geprogrammeerd," gedurende zijn/haar hele levensduur, om (meestal) consequent een (meestal slechts bescheiden) hoger niveau van tryptase te produceren en af te geven dan normaal (we zeggen "meestal" omdat het nu ook blijkt uit het gepubliceerde onderzoek dat, om nog onduidelijke redenen, een klein deel van de patiënten die de overvloedige kopieën van het alfa-tryptase-gen (TPSAB1) dragen, die kenmerkend zijn voor de HAT-aandoening, vertoont in werkelijkheid *geen* verhoogde serumtryptasespiegels). Testen op HAT is nu beschikbaar, en huidig onderzoek suggereert dat HAT een veelvoorkomende aandoening is, die voorkomt bij ongeveer 5% van de algemene bevolking, maar het blijft vrij onduidelijk of een dergelijke aanhoudende milde overproductie van tryptase enige klinische gevolgen heeft. Veel mensen waarvan is aangetoond dat ze HAT hebben, hebben symptomen die overeenkomen met MCAS, maar het is nu ook vrij duidelijk dat een aanzienlijk aantal mensen met HAT gezond is en helemaal geen symptomen heeft. komt voor bij ongeveer 5% van de algemene bevolking, maar het blijft vrij onduidelijk of een dergelijke aanhoudende milde overproductie van tryptase enige klinische gevolgen heeft. Veel mensen waarvan is aangetoond dat ze HAT hebben, hebben symptomen die overeenkomen met MCAS, maar het is nu ook vrij duidelijk dat een aanzienlijk aantal mensen met HAT gezond is en helemaal geen symptomen

heeft. komt voor bij ongeveer 5% van de algemene bevolking, maar het blijft vrij onduidelijk of een dergelijke aanhoudende milde overproductie van tryptase enige klinische gevolgen heeft. Veel mensen waarvan is aangetoond dat ze HAT hebben, hebben symptomen die overeenkomen met MCAS, maar het is nu ook vrij duidelijk dat een aanzienlijk aantal mensen met HAT gezond is en helemaal geen symptomen heeft.

E. Een aanhoudende grote stijging van de serumtryptasespiegel (>20 ng/ml, ruwweg het dubbele van de bovengrenzen van normaal) wordt vaker geassocieerd met mastocytose, een zeldzame ziekte met zowel chronische ongepaste mestcelactivering als een chronische kankerachtige mate van mestcelgroei /proliferatie, hoewel deze "kanker" gelukkig bij de meeste van dergelijke patiënten vrij langzaam groeit en uiteindelijk niet eens de patiënt enige levensjaren kost. Als het niet te wijten is aan HAT, suggereert een aanhoudende lichte toename van tryptase de aanwezigheid van een mestcelactiveringssyndroom (MCAS), een veel voorkomende (of "prevalente") ziekte die wordt gekenmerkt door chronische ongepaste mestcelactivering (dwz ongepaste productie en afgifte van de grote menagerie van krachtige mediators van de mestcellen, die bij interactie met andere cellen door het hele lichaam de meeste symptomen van mestcelziekte veroorzaken) met weinig tot geen overmatige mestcelgroei. Deze lichte verhoging van tryptase wordt echter bij slechts 15% van de MCAS-patiënten gevonden (en nogmaals, bij de meeste van die 15% kan worden vastgesteld dat die verhoging het gevolg is van HAT); de overige 85% van de MCAS-patiënten heeft een normaal tryptasegehalte, opnieuw een aanwijzing dat het voornaamste probleem bij MCAS *niet* overmatige groei van mestcellen is.

F. Verscheidene verschillende tryptase-assays worden gebruikt door verschillende klinische laboratoria, en hun ondergrenzen en bovengrenzen van normaal variëren enigszins. Meestal wordt echter een tryptasegehalte in het serum van meer dan 11 ng/ml als verhoogd beschouwd.

G. Dus, behalve in bepaalde, relatief ongebruikelijke omstandigheden (zoals nierfalen), wordt een verhoogde tryptase typisch beschouwd als een teken van de aanwezigheid van een mestcelziekte.

Kun je mastocytose hebben met normale tryptasewaarden?

H. Hoewel het mogelijk is om mastocytose te hebben met normale tryptase-niveaus, is het vrij ongewoon. De meer uitdagende situatie is of er klinisch significante interpretaties kunnen worden gemaakt van een normaal tryptase-niveau.

I. Sommige deskundigen op het gebied van mestcelziekte hebben de afgelopen jaren beweerd dat een stijging (geïdentificeerd binnen vier uur na het begin van een opflakking van symptomen) van het serumtryptasegehalte met ten minste 20% ten opzichte van een asymptomatisch uitgangsniveau, plus nog eens 2 ng/ml, identificeert een toestand van mestcelactivering (vergeleken met de toestand van mestcellen wanneer het tryptaseniveau niet zo veel is gestegen), zelfs wanneer het resultaat "20% + 2" nog steeds binnen het normale bereik voor tryptaseniveaus ligt in het bloed. En sommige experts hebben beweerd dat een stijging van "20% + 2" de enige laboratoriummarker zou moeten zijn voor het diagnosticeren van MCAS. Echter,

J. Samengevat, tryptaseverhogingen kunnen soms nog steeds diagnostisch significant zijn, maar over het algemeen, met uitzondering van (relatief zeldzame) verhogingen > 20 ng/ml die mogelijk de aanwezigheid van (relatief zeldzame) mastocytose betekenen, worden tryptaseverhogingen nu door veel deskundigen gewaardeerd als minder significant bij het diagnosticeren van de aanwezigheid van mestcelziekte (vooral MCAS) dan ooit werd gedacht.

Is een verhoogde tryptasespiegel een betrouwbare marker voor het mestcelactiveringssyndroom?

K. In onze gecombineerde klinische ervaring nu met vele duizenden MCAS-patiënten, hebben wij (Dr. Dempsey en Dr. Afrin) geen stijging gezien in tryptase als een betrouwbare marker van mestcel *activering*. Nogmaals, een aanhoudend verhoogde tryptase kan een betrouwbare marker zijn van een verhoogd *aantal* mestcellen in een persoon, en een duidelijke, korte piek in het tryptaseniveau boven een lager, stabiel basislijnniveau van tryptase vertegenwoordigt waarschijnlijk een korte uitbarsting van mastcellen. celactivering, maar zo'n piek is geen *betrouwbare* marker van mestcelactivering. In feite blijkt dat mestcellen via zoveel verschillende routes geactiveerd kunnen worden, waarbij zoveel verschillende mediators onder verschillende omstandigheden vrijkomen. dat het moeilijk voor te stellen is hoe een piek (met welke hoeveelheid dan ook) in slechts één mestcelbemiddelaar een echt betrouwbare marker van mestcelactivering zou kunnen zijn, detecteerbaar in de meeste

activeringsgebeurtenissen bij de meeste mensen. We hebben zelfs veel patiënten gezien bij wie de tryptasespiegels *naar beneden* zijn gegaan tijdens gebeurtenissen van flagrante activering van mestcellen, zoals anafylaxie. En we hebben gezien dat bij patiënten bij wie de symptomen wijzen op mestcelactivering, het bijna altijd zo is dat verhoogde niveaus van andere mestcel-specifieke mediators dan tryptase in het bloed en/of urine kunnen worden gevonden.

MCAS: Hoe verhoogde tryptase-niveaus te interpreteren?

L. Hoewel de bevinding van een aanhoudend verhoogd tryptasegehalte nuttig is bij het signaleren van de waarschijnlijke aanwezigheid van een of andere mestcelaandoening (dwz HAT of MCAS of mastocytose), vereist het daarom een zorgvuldige verdere interpretatie om uit te zoeken welk type mestcelaandoening aanwezig is en wat de klinische betekenis ervan is. Omgekeerd helpt de bevinding van een aanhoudend normaal tryptaseniveau aanzienlijk (dat wil zeggen, "sluit de deal niet", maar helpt niettemin aanzienlijk) om mastocytose uit te sluiten, maar het begint zelfs niet de mogelijkheid uit te sluiten dat MCAS (of zelfs HAT) aanwezig kan zijn, en bij patiënten met symptomen van mestcelactivering maar een normaal tryptaseniveau, moeten gewoonlijk andere tests worden uitgevoerd om de aanwezigheid van mestcelactivering aan te tonen. Het diagnostisch nut van het vinden van een *stijging* van het tryptase-niveau (hetzij met "20% + 2" of een andere hoeveelheid) blijft onduidelijk, des te meer als het "verhoogde" niveau nog steeds binnen het normale bereik blijft. Nogmaals, experts die pleiten voor de "20% + 2"-formule hebben gepubliceerd dat deze verondersteld wordt te worden toegepast ten opzichte van een basislijn-niveau bepaald in een asymptomatische toestand, maar in onze ervaring ervaren zeer weinig MCAS-patiënten ooit een echt asymptomatische toestand, waardoor het nog minder duidelijk wat een "aanzienlijke" stijging van het tryptase-niveau zou zijn bij iemand die in werkelijkheid nooit asymptomatisch is. Deze deskundigen beweren ook dat het hogere tryptasegehalte dat tijdens een opflakking van symptomen wordt gevonden, moet worden gevonden in een bloedmonster dat binnen vier uur na het begin van de opflakking is genomen,

M. Al met al zijn we bezorgd dat het beperken van de diagnose van MCAS tot alleen die patiënten met MCAS-consistente symptomen bij wie "20% + 2" kan worden aangetoond, er helaas toe zal leiden dat veel patiënten met MCAS-consistente symptomen te horen krijgen dat ze dat niet hebben. MCAS (hoewel ze wellicht voldoende ander bewijs van mestcelactivering hebben dat bepaald kan worden met geschikte andere laboratoriumtests) en dus de kans wordt ontzegd om op MCAS

gerichte behandelingen te proberen die hen zouden kunnen helpen om ten minste enkele van hun symptomen te verbeteren.

N. Zie [onze recente, open-access publicatie](#) voor meer informatie over tryptase en het diagnosticeren van MCAS: Diagnose van mastcelactivatiesyndroom: een globale “consensus-2”.