

Zie discussies, statistieken en auteursprofielen voor deze publicatie op: <https://www.researchgate.net/publication/340899604>

Diagnose van mestcelactivering syndroom: een wereldwijde "consensus-2"

Artikel in *Diagnose* - april 2020

DOI: 10.1515/dx-2020-0005

CITATIES

35

LEEST

3,133

43 auteurs, waaronder:



Lawrence Afrin

AIM Centrum voor Gepersonaliseerde Geneeskunde

101 PUBLICATIES 1.743 CITATIES

ZIE PROFIEL



Linda Bluestein

Medisch College van Wisconsin

5 PUBLICATIES 104 CITATIES

ZIE PROFIEL



Jill Blettner

7 PUBLICATIES 128 CITATIES

ZIE PROFIEL



Shanda Dorff

Complex Cares LLC

3 PUBLICATIES 50 CITATIES

ZIE PROFIEL

Sommige auteurs van deze publicatie werken ook aan deze gerelateerde projecten:



Lage dosis naltrexon [Bekijk project](#)



Neuro-immuun interacties in pijnpathologie [Bekijk project](#)



Opnieuw bekijken

Lawrence B. Afrin*, Mary B. Ackerley, Linda S. Bluestein, Joseph H. Brewer, Jill B. Brook, Ariana D. Buchanan, Jill R. Cuni, William P. Davey, Tania T. Dempsey, Shanda R. Dorff, Martin S. Dubravec, Alena G. Guggenheim, Kimberly J. Hindman, Bruce Hoffman, David L. Kaufman, Stephanie J. Kratzer, Theodore M. Lee, Mindy S. Marantz, Andrew J. Maxwell, Kelly K. McCann, Dwight L. McKee, Laurie Menk Otto, Laura A. Pace, Dahra D. Perkins, Laurie Radovsky, Mary S. Raleigh, Sonia A. Rapaport, Emma J. Reinhold, Mark L. Renneker, William A. Robinson, Aaron M. Roland, E. Scott Rosenbloom, Peter C. Rowe, Ilene S. Ruhoy, David S. Saperstein, David A. Schlosser, Jill R. Schofield, Janet E. Settle, Leonard B. Weinstock, Martina Wengenroth, Mark Westaway, Shijun Cindy Xi en Gerhard J. Molderings

Diagnose van het mestcelactiveringssyndroom: een wereldwijde "consensus-2"

<https://doi.org/10.1515/dx-2020-0005>

Ontvangen 5 januari 2020; geaccepteerd 15 februari 2020

Samenvatting: Het concept dat ziekte voornamelijk geworteld is in chronisch afwijkende constitutieve en reactieve activering van mestcellen (MC's), zonder de grove MC-neoplasie bij mastocytose, kwamen voor het eerst voor in de jaren tachtig, maar pas in het laatste decennium is het "mestcelactiveringssyndroom" erkend (MCAS) aanzienlijk gegroeid. Er zijn twee belangrijke voorstellen voor diagnostische criteria naar voren gekomen. Een, oorspronkelijk gepubliceerd in 2012, wordt door de auteurs bestempeld als een "consensus" (hier opnieuw aangeduid als "consensus-1"). Een ander aanzienlijk contingent van onderzoekers en beoefenaars is voorstander van een andere benadering (oorspronkelijk gepubliceerd in 2011, hier nieuw aangeduid als "consensus-2"), die lijkt op "consensus-1" in

sommige opzichten maar verschillend in andere, wat leidt tot substantiële verschillen tussen deze voorstellen in het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor diagnose (en dus behandeling). Overdiagnose op basis van "consensus-2"-criteria kan problematisch zijn, maar onderdiagnose op basis van "consensus-1"-criteria lijkt het veel grotere probleem dat wordt gegeven (1) toenemende waardering dat MCAS veel voorkomt (tot 17% van de algemene bevolking), en (2) de meeste MCAS-patiënten, ongeacht de ziekteduur voorafgaand aan de diagnose, kunnen uiteindelijk een behandeling identificeren die aanhoudende verbetering oplevert. We analyseren deze voorstellen (en andere) en suggereren dat, totdat zorgvuldig onderzoek meer definitieve antwoorden oplevert, de diagnose door beide voorstellen geldig, redelijk en nuttig is.

***Corresponderende auteur:** Lawrence B. Afrin, MD, Armonk Integrative Medicine, 3010 Westchester Avenue, Suite 404, Purchase, NY 10577, VS, Telefoon: +914-730-7390, Fax: +914-730-7391, E-mail : drafri@armonkmed.com. <https://orcid.org/0000-0003-3550-4244>

Mary B. Ackerley: My Passion 4 Health, Tucson, AZ, VS, e-mail: lucid@dakotacom.net

Linda S. Bluestein: Afdeling Anesthesiologie, Medical College of Wisconsin, Wausau, WI, VS, E-mail: lindabluestein@yahoo.com

Joseph H. Brewer: Plaza Infectious Disease, Kansas City, MO, VS, e-mail: jbrewer@plazamedicine.com

Jill B. Brook: Alaska Interne Geneeskunde en Kindergeneeskunde, Anchorage, AK, VS, E-mail: jillbrook@msn.com

Ariana D. Buchanan en Theodore M. Lee: Peachtree Allergy and Astma, Atlanta, GA, VS, e-mail: abuchananmd@aol.com (AD Buchanan); drtedlee@peachtreeallergyclinic.com (TM Lee)

Jill R. Cuni: Afdeling Kindergeneeskunde, Beaver Medical Group, Banning, CA, VS, e-mail: jcuni@epiclp.com

William P. Davey: Afdeling Dermatologie, Universiteit van Kentucky, Lexington, KY, VS, E-mail: wpdavey@gmail.com

Tania T. Dempsey: Armonk Integrative Medicine, Purchase, NY, VS, e-mail: drdempsey@armonkmed.com. <https://orcid.org/0000-0002-5325-0412>

Shanda R. Dorff: Complex Cares, LLC, Shoreview, MN, VS, e-mail: drdorff@complexcaresmn.com

Martin S. Dubravec: Allergie- en astmaspecialisten van Cadillac, Cadillac, MI, VS, e-mail: biosp3@sbcglobal.net

Alena G. Guggenheim: Comprehensive Pain Center, Oregon Health and Science University, Portland, OR, VS, e-mail: alena.guggenheim@gmail.com

Kimberly J. Hindman: Healing Dragon, Portland, OR, VS, E-mail: khindman@healingdragon.net

Bruce Hoffman: Hoffman Centrum voor Integratieve en Functionele Geneeskunde, Calgary, Alberta, Canada, E-mail: brucehoffman@hoffmancentre.ca

David L. Kaufman: Centrum voor complexe ziekten, Mountain View, CA, VS, e-mail: david@centerforcomplexdiseases.com

Stephanie J. Kratzer: CHI Health St. Elizabeth, Lincoln, NE, VS, E-mail: skratzer@stez.org

Trefwoorden: chronische ziekte; mestcel activatie ziekte; mestcelactiveringssyndroom; medische controverses; medisch onverklaarbare symptomen; verkeerde diagnose.

Invoering

Het concept dat een klasse van ziekten voornamelijk geworteld is in chronisch afwijkende constitutieve en/of reactieve activering van mestcellen (MC's; en met slechts een bescheiden toename in MC-aantallen als gevolg van verminderde apoptose in plaats van de duidelijke MC-neoplasie die de zeldzame aandoening van mas definieert tocytosis) zou moeten bestaan, werd voor het eerst gepubliceerd in 1984-1991 [1-3]. De heterogeniteit van het volledige scala van klinische presentaties van dergelijke patiënten is extreem, maar symptomen/bevindingen (meestal wassend/afnemend en migrerend) omvatten vaak blozen, allergische problemen, vermoeidheid, dermatografie, cognitieve disfunctie, geïrriteerde ogen/neus, mond/keel, adenitis, kortademigheid, hartkloppingen, misselijkheid, reflux, buikpijn, diarree (vaak afgewisseld met constipatie), interstitiële cystitis, vulvovaginitis, orragie bij mannen, dysmenorroe, fibromyalgie-achtige pijn, gewrichtshypermobiliteit, goedaardige groeiwijkingen (bijv. cysten, fibrose, vasculaire anomalieën, slechte genezing), hoofdpijn, sensorische

neuropathie, dysautonomieën (bijv. orthostatische hypotensie, labiliteit van bloeddruk en hartslag, thermische ontregeling), angst- en stemmingsstoornissen, en een assortiment van metabole/endocrinologische (bijv. schildklier) afwijkingen. In 2007 werden de eerste casusrapporten gepubliceerd [4, 5], al snel gevolgd door een beperkt voorstel voor diagnostische criteria in gevallen waarin MC-Klonaliteit kon worden geïdentificeerd [6]. Latere literatuur over dit pas erkende (maar natuurlijk niet echt nieuwe)

"mestcelactiveringssyndroom" (MCAS) omvatte zowel casusrapporten als formele onderzoeken (meestal relatief kleinschalig), beoordelingen en verschillende voorstellen voor formele diagnostische criteria. Er kwamen twee belangrijke voorstellen naar voren: het eerste werd oorspronkelijk eind 2010 [7] gepubliceerd en het tweede werd begin 2011 gepubliceerd [8]. Het voormalige voorstel werd door de auteurs en anderen aangepast en opnieuw gepubliceerd in 2012 [9], door hen destijds bestempeld als een 'consensus'. Aanhangers van de MCAS-literatuur weten echter dat er nog een aanzienlijk wereldwijd contingent van onderzoekers en beoefenaars - en patiënten - is die vinden dat er aanzienlijke problemen zijn met de "consensus"-benadering en die dus de voorkeur geven aan de alternatieve benadering die wordt bepleit door de auteurs van de 2011 paper, dat in sommige opzichten lijkt op de "con sensus"-benadering, maar in een aantal andere opzichten verschilt. Een belangrijk verschil tussen deze

Mindy S. Marantz: Healthwell Physical Therapy Group, San Francisco, CA, VS, e-mail: mmarantz@healthwellpt.com

Andrew J. Maxwell: Heart of the Valley pediatrie cardiologie, Pleasanton, CA, VS, e-mail: amaxwell@heartofthevalley.us

Kelly K. McCann: The Spring Center, Costa Mesa, CA, VS, e-mail: kellybird28@gmail.com

Dwight L. McKee: Integrative Cancer Consulting, Aptos, CA, VS, e-mail: dlmckeemd@gmail.com

Laurie Menk Otto: Helfgott Research Institute, National College of Natural Medicine, Portland, OR, VS, e-mail: laur.menk.otto@gmail.com

Laura A. Pace: Afdeling Gastro-enterologie, Hepatologie en Voeding, Universiteit van Utah, Salt Lake City, UT, VS, e-mail: laura.pace@hsc.utah.edu

Dahra D. Perkins: Elevate Health, Portland, OR, VS, E-mail: dahra.perkins@gmail.com

Laurie Radovsky: St. Paul, MN, VS, E-mail: laurie@dradovsky.com

Mary S. Raleigh: Restauratie Gezondheidszorg, Irvine, CA, VS, e-mail: sunnyraleigh@rhealthc.com

Sonia A. Rapaport: Haven Medical, Chapel Hill, NC, VS, E-mail: soniarapnc@gmail.com

Emma J. Reinhold: Royal College of General Practitioners, Londen, VK, e-mail: e.reinhold@doctors.org.uk

Mark L. Renneker en Aaron M. Roland: Afdeling Huisartsgeneeskunde, Universiteit van Californië, San Francisco, San Francisco, CA, VS, E-mail: mark.renneker@ucsf.edu (ML Renneker); doctoraaron@pacbell.net (AM Roland)

William A. Robinson: Afdeling Hematologie/Oncologie, Universiteit van Colorado, Denver, CO, VS, E-mail: william.robinson@ucdenver.edu

E. Scott Rosenbloom: Sacramento, CA, VS, e-mail: skiprosenbloom@gmail.com

Peter C. Rowe: Afdeling Kindergeneeskunde, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, VS, E-mail: prow@jhmi.edu

Ilene S. Ruhoy: Center for Healing Neurology, Seattle, WA, VS, e-mail: ilene@centerforhealingneurology.com

David S. Saperstein: Centrum voor complexe neurologie, EDS en POTS, Phoenix, AZ, VS, e-mail: drsaperstein@complexneurology.com

David A. Schlosser: Patient Navigator, LLC, Reston, VA, VS, E-mail: dschlosser@patientnavigator.com

Jill R. Schofield: Afdeling Interne Geneeskunde, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, VS, e-mail: js@centerformultisystemdisease.com

Janet E. Settle: Afdeling Psychiatrie, Universiteit van Colorado, Denver, CO, VS, E-mail: drjanetsettle@gmail.com

Leonard B. Weinstock: Afdeling Geneeskunde, Washington University, St. Louis, MO, VS, E-mail: lw@gidoctor.net

Martina Wengenroth: Instituut voor Neuroradiologie, Universitair Ziekenhuis Lübeck, Lübeck, Duitsland, e-mail: martina.wengenroth@googlemail.com

Mark Westaway: Westaway Medical, Brisbane, Queensland, Australië, e-mail: drmarkwestaway@gmail.com

Shijun Cindy Xi: Afdeling Allergie en Immunologie, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, VS, E-mail: xicindy@gmail.com

Gerhard J. Molderings: Instituut voor Menselijke Genetica, Universitair Ziekenhuis van Bonn, Bonn, Duitsland, E-mail: molderings@uni-bonn.de

voorstellen is het aantal patiënten dat in aanmerking zou komen voor een MCAS-diagnose. Onderdiagnose op basis van ongepast beperkende criteria is gevaarlijk gezien (1) toenemend bewijs van substantiële prevalentie van MCAS (verschillende publicaties, gebaseerd op variërende hoeveelheden gegevens, hebben schattingen opgeleverd variërend van "zeldzaam" [10] tot wel 17% van de algemene bevolking [11], het laatste misschien niet verrassend gezien de steeds meer erkende grote prevalentie van een breed scala van allergische en inflammatoire aandoeningen die ten minste gedeeltelijk geworteld kunnen zijn in MCAS), en (2) de ervaring tot nu toe (bijv. [12]) die suggereert dat de meeste MCAS-patiënten, ongeacht de (meestal decennia lange) duur van hun complexe multisysteemziekte voorafgaand aan de diagnose, uiteindelijk een regime identificeren dat hen helpt een significante, grotendeels duurzame verbetering te bereiken. Overdiagnose kan echter ook problematisch zijn. Bovendien is de zeer recente erkenning van "erfelijke alfa-trypta semia" [HAT, een veel voorkomende aandoening met (1) redundantie van het TPSAB1-gen dat alfa-tryptase tot expressie brengt en (2) veel van dezelfde klinische kenmerken als MCAS] een andere confounder in de uitdagingen waar de diagnosticus voor staat bij het overwegen van MCAS. Gezien het feit dat de oorspronkelijke voorstellen voor beide hoofdscholen van MCAS-diagnostisch denken voor het eerst werden gepubliceerd bijna tien jaar geleden en dat sindsdien meerdere updates van elk zijn gepubliceerd, zijn we van mening dat een beoordeling, en een openhartige discussie van de voor- en nadelen, van de twee voorstellen, evenals hoe HAT nu "past" in diagnostische overwegingen van MCAS, zouden nuttig zijn. We volgen deze analyse met onze aanbevelingen voor stappen voorwaarts in onderzoek en in de praktijk.

Voordat we echter in deze analyse duiken, kan een kort overzicht van wat MCAS is - of in ieder geval wat de meesten denken dat het is - nuttig zijn. De verschillende 'denkrichtingen' die verschillende diagnostische criteria voorstellen, hebben verschillende betekenissen van wat de entiteit van MCAS omvat, en deze verschillende zintuigen drijven de verschillen in diagnostische criteria aan. Er is echter veel over MCAS dat onbetwist is. Het is nuttig om deze gebieden eerst te begrijpen.

Voorafgaand aan de introductie van de term "mast cell activation disease" (MCAD) [7], was "mast cell disease" de benaming die gewoonlijk werd gebruikt om te verwijzen naar het volledige spectrum van ziekten van de MC, die voornamelijk bestond uit verschillende vormen. van de zeldzame ziekte mastocytose en diverse allergische ziekten met variërende prevalentie, variërend van zeldzaam (bijv. bepaalde urticaria) tot veelvoorkomend (bijv. milieu- en voedselallergieën). Dat de allergische aandoeningen zeer vaak een afspiegeling zijn van afwijkende MC-activering (MCA) was een biologisch achtergrondfeit dat in de dagelijkse praktijk grotendeels uit het oog is verloren. Ook ging vaak de overweging verloren welke manifestaties van MCA anders dan "allergische" verschijnselen ook aanwezig zouden kunnen zijn bij allergiepatiënten.

Deze patiënten ervaren vaak "niet-allergische" problemen (vaak inflammatoir, soms zelfs dystrofisch) (zie tabel 1) die mogelijk hun oorsprong vinden in chronisch afwijkende MCA, maar die moeten worden aangepakt door niet-allergologen, nog minder geneigd om die problemen te herkennen als geworteld in MCA.

Dus de enige "MC-ziekte" die tot voor kort door de meeste gezondheidswerkers werd erkend, was de reeks (overheersende) openlijk allergische verschijnselen en (zeldzame) mastocytose.

In de afgelopen 10-15 jaar is het echter duidelijk geworden dat de meeste klinische problemen bij patiënten met *een* vorm van "MC-ziekte" - zelfs mastocytose - zijn geworteld in de afwijkende *activering* van de abnormale MC's (dwz afwijkende productie/afgifte van MC-mediator), wat leidt tot de aanduiding van de nieuwe term MCAD om het volledige spectrum van MC te beschrijven ziekten, waarbij alle klinici voortdurend worden herinnerd aan het kritieke probleem van afwijkende MC-*activering* bij deze patiënten. Omdat ook duidelijk werd dat sommige MCAD-patiënten geen mastocytose hadden of alleen de verschillende gedefinieerde verschijnselen van het allergische type, maar in feite een breed scala aan klinische gevolgen van MCA hadden, werd de term "mastcelactivatiesyndroom" bedacht om in brede zin te verwijzen naar deze entiteit [7].

Tabel 1 geeft een overzicht van symptomen/problemen die verschillende MCAS-patiënten gewoonlijk vertonen als gevolg (direct of indirect) als gevolg van chronische afwijkende expressie van MC-mediator. Er zijn echter ook andere elementen nodig om een duidelijke diagnose van MCAS te kunnen stellen, en over deze elementen zijn onenigheden gerezen. Ten eerste is laboratoriumbewijs van MCA zeer wenselijk. Maar zelfs als men argumenten terzijde schuift over welke laboratoriumcriteria als ondersteunend voor een MCAS-diagnose moeten worden beschouwd, is het *verkrijgen* van laboratoriumbewijs alleen problematisch voor een groot deel van de wereldbevolking zonder toegang tot deze tests. Als zodanig moet worden nagedacht over methoden voor het diagnosticeren van MCAS in situaties waarin testen niet mogelijk is, maar geschillen hebben geleid tot verschillen in voorstellen voor diagnostische criteria, waardoor diagnostici worden uitgedaagd. Andere geschilpunten waren therapeutisch van aard, namelijk de validiteit van en benadering van (1) de behandeling van patiënten die nog geen laboratoriumbewijs hebben verkregen en (2) het opnemen van behandelresultaten in diagnostische criteria. Aangezien de impact zich potentieel kan uitstrekken tot miljoenen patiënten (als de hogere schattingen van de prevalentie dichter bij de waarheid liggen), zijn we van mening dat deze verschillen gedetailleerde analyse en open discussie rechtvaardigen.

We concentreren ons in dit artikel op (1) zeldzame patiënten met primaire (dwz klonale) MCAS, bewezen door de momenteel zeer beperkte reeks laboratoriumtests die routinematig beschikbaar zijn voor het bewijzen van dergelijke [KIT-D816X-mutatieanalyse en flowcytometrie die co-expressie op de oppervlakken zoekt. van MC's van CD117 (het extracellulaire domein van transmembraantypus ine kinase KIT, het dominante MC-regulerende element) samen met CD25 (de alfa-keten van de interleukine-2

Tabel 1: Veelvoorkomende symptomen en bevindingen in MCAD.

Systeem	Mogelijke manifestaties van MCAD
grondwettelijk	Vermoeidheid, subjectieve of objectieve hyperthermie en/of onderkoeling, zweten, blozen, overvloed of bleekheid, verhoogde of verminderde eetlust, gewichtstoename of -verlies, migrerende pruritus, chemische/lichamelijke gevoeligheden (vaak "vreemd"), slechte genezing
dermatologisch/ omhulsel	Dermatografie, huiduitslag/laesies van vele soorten (migrerende fragmentarische macula-erytheem, teleangiëctasieën, angiomata, xerosis, striae, wratten, tags, folliculitis, zweren, dyshydrotisch eczeem), angio-oedeem, alopecia, onychodystrofie (bijv. broze en/of longitudinaal geribbelde nagels)
oogheelkundig	Geïrriteerde (vaak "droge") ogen, episodische moeite met focussen, tremor/tic van het ooglid (blefarospasme)
Otologisch/osmisch	Infectieuze of steriele otitis externa en/of media, gehoorverlies en/of tinnitus, dysosmie, coryza, post-neusdruppel, congestie, epistaxis
mondeling/ orofaryngeale	Pijn of irritatie (soms "brandend"), leukoplakie, zweren, angio-oedeem, dysgeusie, tand- en/of parodontale ontsteking/bederf ondanks goede persoonlijke en professionele aandacht voor mondhygiëne
lymfatisch	Adenopathie (meestal subpathologisch en spontaan in omvang toenemend/afnemend, vaak migrerend), adenitis, splenitis (meestal slechts bescheiden)
pulmonale	Luchtwegontsteking op alle niveaus, hoesten, kortademigheid (meestal mild, episodisch, "kan gewoon niet diep ademen" ondanks normale longfunctietests), piepende ademhaling (meestal vrij mild), obstructieve slaapapneu ongeacht het gewicht
Cardiovasculair	Presyncope [co-diagnose van posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS) komt vaak voor; volledige syncope is relatief zeldzaam], hypertensie, labiliteit van de bloeddruk, hartkloppingen (meestal niet correlerend met electrocardiografische voorvallen), migrerend oedeem, pijn op de borst (meestal niet-angineuze), atherosclerose, vreemd hartfalen (bijv. takotsubo), allergische angina (Kounis-syndroom), vasculaire anomalieën
gastro-intestinaal	Dyspepsie, gastro-oesofageale reflux, misselijkheid, braken (soms cyclisch), diarree en/of constipatie (vaak afwisselend), gastroparese, angio-oedeem, dysfagie (meestal proximale), opgeblazen gevoel/gas (meestal postprandiaal, vaak acuut/subacuut, soms tot de uiterlijk van een volledige zwangerschap), migrerende buikpijn door ontsteking of uitzetting van lumenale of vaste organen, malabsorptie; cholecystectomie komt vaak voor, maar leidt vaak tot normale pathologie; ascites is zeldzaam
Urogenitaal	Migrerende lumenale en solide orgaanontsteking ("urineweginfectie", vaak cultuurnegatief, wordt vaak verkeerd gediagnosticeerd in plaats van interstitiële cystitis), chronische nierziekte, endometriose, chronische rug/flank/buikpijn, onvruchtbaarheid, verminderd libido, vulvodynie, vaginitis (vaak verkeerd gediagnosticeerd als infectieus), pijnlijke en/of onregelmatige dysmenorroe, menorrhagie; miskramen komen vaak voor en signaleren soms een anti-fosfolipide-antilichaamsyndroom dat mogelijk geworteld is in MCAS
Musculoskeletaal/ bindweefsel	Migrerende bot-/gewrichts-/spierpijn (co-diagnose van fibromyalgie komt vaak voor), gewrichtslaxiteit/hypermobiliteit [co-diagnose van hypermobiel Ehlers-Danlos-syndroom (hEDS) komt vaak voor], osteopenie/osteoporose (osteosclerose wordt gezien maar is zeldzaam), en andere afwijkingen in weefselgroei/ontwikkeling (dwz dystrofieën, meestal goedaardig) zoals cysten, fibrose, vasculaire afwijkingen zoals aambeien, aneurysma's en arterioveneuze misvormingen, soms zelfs vloeibare of vaste maligniteiten
neurologisch	Hoofdpijn, sensorische neuropathieën (meestal episodisch/migrerende paresthesieën in de distale extremiteiten), episodische zwakte (hoewel bewezen motorneuropathie zeldzaam is), dysautonomieën, epileptische aandoeningen, "pseudoseizures" (waarschijnlijk dysautonome gebeurtenissen), cognitieve disfunctie (meestal geheugen, concentratie) en/of moeite met het vinden van woorden), dyssomnie (slapeloosheid, vaak wakker worden, hypersomnolentie, niet herstellende slaap, rusteloze benen; minder vaak of zelden: slaapapneu, slaapwandelen, praten in de slaap, slaapverlamming, nachtmerries)
Psychiatrisch	Stemmingsstoornissen (bijv. depressie, woede/prikkelbaarheid, stemmingslabiliteit), angststoornissen (angst, paniek, obsessie-compulsie), aandachtstekort/hyperactiviteit; openhartige psychose is zeldzaam
Endocrinologisch/ metabolisch	Abnormale elektrolyten- en leverfunctietesten, hypo- of hyperthyreoïdie (vaak louter (maar bescheiden) labiliteit schildklierfunctie), dyslipidemie, verminderde glucoseregulatie (hyperglykemie, hypoglykemie, glykemische labiliteit), hypo- of hyperferritinemie; voedingstekorten worden vaak vermoed, maar zijn relatief zeldzaam, vaker micronutriënten dan algemene eiwitten/calorieën), vertraagde puberteit; Bijnierdisfunctie wordt vaak vermoed, maar zelden bewezen
Hematologische/ coagulopathisch	Polycytemie of bloedarmoede [meestal slechts mild, meestal normocytisch maar soms macrocytisch of microcytisch; andere oorzaken (bijv. ijzertekort), al dan niet als gevolg van MCAS, moeten worden uitgesloten en aangepakt; merk op dat "normale" erythropoëtische parameters (een relatieve polycytemie?) vreemd kunnen lijken gezien de mate van chronische multisysteemontsteking], leukocytose of leukopenie (meestal mild), monocytose of eosinofilie of basofilie (meestal bescheiden, soms matig of zelfs robuust), trombocytose of trombocytopenie (meestal licht), arteriële en/of veneuze trombo-embolische ziekte, anders onverklaarbare "gemakkelijke" blauwe plekken/ bloeding (co-diagnose van milde type 1 ziekte van von Willebrand komt ook vaak voor); er is meestal geen histologisch of moleculair bewijs van MC-afwijking in het merg bij MCAS, maar soms wordt een bescheiden hypocellulariteit of milde myeloproliferatieve of myelodysplastische verschijning gezien, onvoldoende voor de diagnose van een myeloproliferatief neoplasma of myelodysplastisch syndroom, en bijna altijd genetische en flowcytometrische analyses zijn normaal

Tabel 1 (vervolg)

Stelsel	Mogelijke manifestaties van MCAD
Immunologisch	Overgevoeligheidsreacties, verhoogd risico op maligniteit en auto-immuniteit, verminderde genezing, verhoogde vatbaarheid voor infecties, verhoogde of verlaagde niveaus van immunoglobuline van elk isotype; monoklonale gammopathie van onbepaalde significantie (MGUS) wordt soms gezien

Weinig patiënten vertonen al deze symptomen; de meeste display-subsets, en de heterogeniteit van volledige klinische profielen onder MCAD-patiënten is extreem. De meeste symptomen zijn chronisch en laaggradig; sommige zijn persistent, maar veel zijn ofwel episodisch of afnemend/afnemend. Uitgebreidere lijsten en discussies, inclusief minder vaak voorkomende symptomen, zijn beschikbaar (bijv. [13-14]).

receptor, dominant tot expressie gebracht door T-cellen) en/of CD2 (gewoonlijk een oppervlakteadhesiemolecuul beperkt tot T/NK-lymfocyten)], en (2) veel vaker voorkomende patiënten met "idiopathische" MCAS, waarvan voorlopig onderzoek [15-17] sterk suggereert dat het bijna altijd wordt veroorzaakt door een (grotendeels MC-beperkt, grotendeels somatisch) mutatieprofiel of een ander onder een zeer grote menagerie van dergelijke profielen in KIT en andere MC-regelgevingselementen. Helaas is dergelijke somatische mutatieprofilering in MC's momenteel niet beschikbaar in klinische laboratoria, waardoor dergelijke patiënten worden gedegradeerd tot een "idiopathische" diagnose. We erkennen een diagnostische categorie van 'secundaire MCAS', maar de diagnose en behandeling ervan verbleekt in belang in vergelijking met 'primaire' en 'idiopathische' MCAS, aangezien bij secundaire MCAS verwacht wordt dat de behandeling van de onderliggende aandoening, die vermoedelijk de oorzaak is normale activering van de uitsluitend normale MC's van de patiënt, zal resulteren in verbetering van de MCAS. Als zodanig moeten alle vermeldingen van "MCAS" in dit artikel worden opgevat als verwijzingen naar primaire en idiopathische MCAS. Ook het gedrag van cutane mastocytose (CM, grotendeels beperkt tot cutane presentatie van mastocytose, hoewel recent onderzoek nu suggereert dat alle gevallen van CM, althans bij volwassenen, circulerende, dus systemische, klonale mestcellen kunnen hebben) [18] deelt veel meer het gedrag van systemische mastocytose (SM) dan van MCAS. Daarom moeten alle volgende vermeldingen van "SM" worden opgevat als verwijzingen naar SM en CM.

Methoden:

We identificeerden voor het eerst de volledige sets literatuur die op 27 oktober 2019 werden onthuld door zoekopdrachten naar "mestcelactiveringssyndroom" op zowel pubmed.gov (138 artikelen in totaal) als google.com (1410 artikelen in totaal). We identificeerden publicaties met nieuwe of gewijzigde schema's voor het diagnosticeren van het volledige scala van MCAS (met uitzondering van die welke alleen subsets behandelen, zoals monoklonale MCAS). We vonden negen van dergelijke publicaties [7-9, 19-24], bekeken ze en ontdekten dat ze elk in een van de twee belangrijkste stromingen vielen, zoals gedefinieerd door hun

originele papieren [8, 9]. Onze analyse ging uit van deze groeperingen, met pogingen om elke "school" te beoordelen op (1) validiteit van diagnostische criteria, (2) diagnostische nauwkeurigheid en (3) bruikbaarheid. We hebben ook op dezelfde manier gezocht naar "erfelijke alfa-tryptasemie" (HAT) en "TPSAB1" (1 artikel voor de eerste term en 150 voor de laatste term op pubmed.gov, 44 voor de eerste en 847 voor de laatste op scholar.google.com) en lees het geheel van de belangrijkste artikelen tot nu toe [25, 26], evenals enkele geselecteerde andere artikelen uit deze zoekopdrachten [27-30], om inzicht te krijgen in de relaties tussen MCAS en de nieuw erkende, schijnbaar vergelijkbare entiteit van HAT.

Resultaten

Valent et al. voorstel voor diagnostische criteria voor MCAS

Het voorstel van Valent et al., of "consensus", [9] (hier opnieuw aangeduid als "consensus-1") en de recente update [22] worden in detail beschreven in de eerste vermelding in aanvullende tabel 1. (Lezers zijn aangemoedigd om aanvullende tabel 1 op dit punt in detail te bekijken om een beter begrip te krijgen van de volgende discussie met betrekking tot de verschillende voorstellen voor diagnostische criteria.) De "20% + 2"-formule voor het interpreteren van stijgingen in tryptase, nieuw geïntroduceerd in dit voorstel, als de enige acceptabele (zelfs "gouden standaard") laboratoriumparameter voor het diagnosticeren van MCAS verdient speciale aandacht (nogmaals, zie aanvullende tabel 1).

We blijven open voor de mogelijkheid dat "20% + 2" (of een andere formule voor het interpreteren van tryptaseniveaus of veranderingen in niveaus) van toepassing zou kunnen zijn op de brede MCAS-populatie, waardoor die populatie wordt onderscheiden van de nog bredere populatie van mensen zonder MCAS. We kunnen echter niet zien, gezien de vele problemen met deze formule, dat "20% + 2" nog redelijk kan worden beschouwd als een geldig (laat staan enige of "gouden standaard") laboratoriumdiagnostisch criterium voor MCAS (behalve mogelijk in de twee ongewone anafylactische instellingen waarnaar wordt verwezen in aanvullende tabel 1). Het blijft onduidelijk in hoeverre "consensus-1" is (of

rechtvaardigt om) een consensus te worden die verder gaat dan die van de auteurs over de artikelen die deze criteria bepleiten.

Molderings et al. voorstel voor diagnostische criteria voor MCAS

De originele en bijgewerkte Molderings et al. voorstellen [8, 20, 21] worden beschreven in de tweede vermelding in aanvullende tabel 1. We stellen voor dat de Molderings et al. 2017-criteria [21] staan nu bekend als de "consensus-2"-criteria (ter onderscheiding van "consensus-1"). "Consensus-2" is ook een consensus: een andere reeks criteria die door het aanzienlijke contingent van onderzoekers die dit artikel hebben geschreven als geldig worden beschouwd voor het diagnosticeren van de buitengewoon complexe en variabele ziekte die MCAS is, vergeleken met een enigszins ander perspectief van andere onderzoekers die eerst besloten om hun perspectief op de ziekte als een 'consensus' te bestempelen. We merken verder op dat er nog geen enkele studie is geweest waarin de validiteit van een voorstel voor diagnostische criteria voor MCAS werd vergeleken met een ander dergelijk voorstel. Niet dat pure populariteit een goed hulpmiddel is om wetenschappelijke waarheid vast te stellen, maar het consensus-2-voorstel in dit artikel wordt nu onderschreven door een veel grotere groep onderzoekers (uit bijna alle medische specialismen) dan in de eerdere Molderings et al. voorstellen – een groep die nu gezamenlijk meer dan 10.000 patiënten heeft gezien die zich klinisch en therapeutisch hebben gedragen op een manier die meer in overeenstemming is met chronisch afwijkende MCA dan

elk ander bekend pathologisch proces. Dit consensus-2-voorstel presenteert eenvoudigweg een ander, iets "ruimer" perspectief, geboren uit minstens even uitgebreide klinische ervaring als de auteurs van consensus-1, met betrekking tot het natuurlijke gedrag van een groot aantal ziekten die een gemeenschappelijk wortel in chronische afwijkende MC -*activering*, met slechts een bescheiden verhoogde MC - *accumulatie* die niet tot de grove niveaus stijgt, en met abnormale MC-histomorfologie, gezien in SM.

Het is nog niet bekend welk deel van de populaties lijdt aan een van de vele comorbiditeiten die vaak worden gezien bij MCAS [bijv. myalgische encefalitis/chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/cvs), fibromyalgie, prikkelbare darmsyndroom (PDS), posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS), dunnevezelneuropathie (SFN), hypermobiel Ehlers Danlos-syndroom (hEDS), en vele anderen] [12] daadwerkelijk MCAS hebben, en of elk van die comorbiditeiten echt wordt veroorzaakt door MCAS of alleen wordt geassocieerd met MCAS.

Over het algemeen hebben degenen die voorstander zijn van de consensus-2-criteria niet-triviale overlappingen waargenomen tussen de populaties met deze ziekten (bijv. [31–35]), wat duidt op overeenkomsten in de mechanistische wortels van deze ziekten, en degenen die de voorkeur geven aan de

consensus-1-criteria hebben tegenstrijdige beweringen gepubliceerd (bijv. [23, 24, 36]).

Andere voorstellen voor diagnostische criteria voor: MCA

Er zijn drie aanvullende voorstellen [19, 23, 24] - alle bescheiden varianten van de "consensus-1" -criteria - naar voren gekomen, zoals beschreven in de derde tot en met vijfde vermelding in aanvullende tabel 1.

Discussie

MCA-aandoeningen (grotendeels als allergische aandoeningen en complexere vormen die nu 'MCAS' worden genoemd) komen veel voor, alleen te oordelen naar de bekende 10-50% wereldwijde prevalentie van allergie (bijv. [37-43]). Dit cijfer is niet verrassend congruent met niet alleen enkele van de hogere schattingen van de prevalentie van MCAS [11, 44, 45], maar ook (gezien het feit dat chronische multisysteemontsteking, meer dan enig ander klinisch kenmerk, de *sine qua non* van MCAS is) schattingen voor prevalentie van het spectrum van chronische ontstekingsziekten [43, 46, 47]. Mastocytose daarentegen is een zeldzame ziekte [20]. Als zodanig is de globale impact van nauwkeurigheid bij het diagnosticeren van MCAS waarschijnlijk veel groter dan bij het diagnosticeren van SM.

Voor elke ziekte is een verkeerde diagnose (of het nu gaat om onderdiagnose of overdiagnose) problematisch voor patiënten en de samenleving, waardoor patiënten doorgaans vertraging oplopen (of zelfs permanent beletten) om toegang te krijgen tot een effectieve behandeling en zo lijden en zelfs invaliditeit en het daarmee gepaard gaande verlies aan productiviteit in stand houden. Veel onderzoeken (bijv. [48-52]) hebben aangetoond dat een verkeerde diagnose vaak voorkomt, zelfs voor veel voorkomende aandoeningen. Ook MCAD is een uitdaging om te leren herkennen en een uitdaging om te diagnosticeren [12, 34, 53]. Gezien de buitengewone reeks MC-mediators en hun buitengewone reeksen van directe en indirecte, lokale en afgelegen, acute en vertraagde en chronische effecten in cellen/weefsels/organen/systemen door het hele lichaam, lijkt het waarschijnlijk dat MCAD een gebied is dat *bijzonder* vatbaar is voor verkeerde diagnoses, grotendeels in de vorm van patiënten bij wie een verkeerde diagnose is gesteld van ziekten die in werkelijkheid het gevolg zijn van MCAD, in tegenstelling tot andere ziekten (bijv. carcinoïd) die een verkeerde diagnose krijgen als MCAD. Dit laatste risico kan waarschijnlijk aanzienlijk worden getemperd door de zorgvuldigheid van de diagnostieker bij het naleven van de criteria, waaronder de *afwezigheid* van andere processen/ziekten dan chronisch afwijkende MCA, die beter verantwoordelijk zijn voor het volledige scala en de duur van de problemen van de patiënt. Differentiële diagnoses voor MCAS zijn in de literatuur overwogen (bijv. [20, 34]); een paar van dergelijke

sarcoïdose, schildklierandoeningen, ziekte van Fabry, *Helicobac ter pylori* gastritis, infectieuze en inflammatoire darm- en huid- en urogenitale aandoeningen, coeliakie, lactose/sucrose/fructose-intolerantie, amyloïdose, darmadhesie/volvulus/obstructie, hepatitis, cholecystitis, mediaan boogvormig ligamentsyndroom, neuro-endocriene kankers (carcinoïde, feochromocytoom, enz.), endocriene tumoren van de pancreas, voedsel-/omgevingsallergie, astma, allergische rhinitis, eosinofiele oesofagitis/enteritis, andere hypereosinofiele en hyper-IgE-syndromen, immunodeficiënties, auto-inflammatoire syndromen, , vasculitis, hypermobiliteitssyndromen, lymfoom, myeloproliferatieve neoplasmata, autisme, angst/

paniek, depressie, psychosomatisme, conversiestoornis en het syndroom van Munchausen. Als slechts één voorbeeld van de kruising van MC-activering met andere ziekten, werken MC's nauw samen met neuronen [54, 55] en kunnen ze worden geactiveerd en in aantal worden verhoogd bij gastro-intestinale neuropathische aandoeningen [56]. Biopsie van de volledige dikte van het maagdarmkanaal kan belangrijk zijn bij de diagnose in zorgvuldig geselecteerde gevallen waarin dysmotiliteit van het maagdarmkanaal duidelijk is en MC-ziekte wordt vermoed [57], maar het nut van deze benadering bij patiënten met dysmotiliteit van het lumenale maagdarmkanaal blijft in het algemeen onduidelijk en heeft meer nodig onderzoek, vooral gezien onze eigen ervaring, dat vaker verkregen, veiliger (vooral gezien de associatie van MCAS met ziekten van bindweefselkwetsbaarheid), niet-volledige dikte (dwz mucosale en submucosale) biopsieën meestal voldoende zijn om te helpen bij de diagnose van MCAS (met of zonder gastro-intestinale dysmotiliteit) volgens de consensus-2-criteria. Al met al is een zorgvuldige overweging door de diagnosticus van het volledige spectrum van de problemen van de patiënt nodig, evenals de erkenning dat sommige nauwkeurige diagnoses (bijv. chronische idiopathische urticaria), hoewel misschien ondergebracht in een meer omvattende diagnose van MCAS, toch , effectief worden aangepakt door standaardbehandeling voor de meer beperkte diagnose.

De mate van onnodig lijden aan onderdiagnose van MCAS wordt versterkt door de huidige schattingen van de prognose bij MCAS van een normale levensduur in de meeste gevallen. Vertraging in toegang

tot een effectieve behandeling van MCAS kan tientallen jaren duren en was waarschijnlijk al levenslang aanwezig voordat MCAS werd erkend. (Inderdaad, de geschiedenis van een MCAS-patiënt gaat vaak terug tot een kindertijd van overmatige "koliek", "allergieën", "voedselintoleranties", dysmenorroe/menorrhagie kort na de menarche, en andere inflammatoire of allergische problemen, ofwel onjuist gediagnosticeerd als normaal of afgedaan als van onbekende oorzaak en onbeduidend.) De nadelige gevolgen op zowel persoonlijke als maatschappelijke schaal lijken niet te overzien. In onze gezamenlijke ervaring ervaren de meeste patiënten met de diagnose MCAS met behulp van de consensus-2-criteria een betekenisvolle verbetering - soms een behoorlijk verbazingwekkende verbetering - met MC-gerichte therapieën, ongeacht de jaren tot decennia die ze hebben gehad met voorheen onverklaarde multisysteemproblemen die niet zelden leiden tot gedeeltelijke of volledige arbeidsongeschiktheid.

Ondanks belangrijke overeenkomsten tussen de diagnostische voorstellen (zie tabel 2), blijkt uit vergelijking significante verschillen. Het "consensus-1"-voorstel – gebaseerd op klinische observaties van een zeer ervaren maar relatief kleine groep onderzoekers die zich voornamelijk richtte op SM (een ziekte die significant verschilt van MCAS in belangrijke serologica, histomorfologische en genetische factoren) – beschouwt alleen ernstige, terugkerende opflakkingen van een klein aantal specifieke symptomen als betekenisvol bij het bepalen van de diagnose van MCAS; het gewijzigde AAAAI-voorstel vereist zelfs terugkerende anafylaxie. Het voorstel "consensus-2" – ook gebaseerd op klinische observaties van een zeer ervaren, grote groep klinici en onderzoekers die zich steeds meer op MCAS richten – houdt rekening met een veel bredere scala aan symptomen (allemaal consistent met bekende effecten van het gevestigde grote repertoire van MC mediators) die vaak reageren op MC-gerichte therapieën, waardoor het redelijk lijkt om, in de juiste klinische context (dwz niet met een afzonderlijk symptoom waargenomen), diagnostisch nut in dit grotere scala aan symptomen te overwegen. Zorgvuldig opgezet en uitgevoerd onderzoek zal nodig zijn om vast te stellen of een van beide voorstellen de meest correcte reeks symptomen overweegt of diagnostisch nuttig moet worden geacht een kleinere - of een grotere - reeks symptomen.

Tabel 2: Algemeen aanvaarde kenmerken die de mestcelactiveringssyndroom (MCAS)-populatie definiëren.

1. Een MCAS-patiënt moet symptomen hebben die overeenkomen met *chronische MCA*, die *afwijkend* is (dwz abnormaal, constitutief/baseline en/of of reactief op een identificeerbare trigger; merk op dat de meeste MCAS-patiënten zowel constitutieve als reactieve MCA hebben, zelfs als beide vormen op een bepaald moment slechts in een bescheiden mate zijn), en bij veel patiënten gepaard gaan met periodieke *opflakkingen* (ook wel 'spreuken', 'episodes' en dergelijke) van bepaalde subsets van hun symptomen
2. Een MCAS-patiënt moet tekenen/symptomen hebben van afwijkende MCA in *meerdere* (dwz ten minste twee) organsystemen
3. Een MCAS-patiënt mag (met redelijk vertrouwen) *geen* andere ziekte hebben die beter is dan MCA voor het volledige bereik en de duur van de waargenomen symptomen/tekenen

De hier vermelde kenmerken zijn een synthese van de gepubliceerde voorstellen voor diagnostische criteria voor MCAS [7-9, 20-22, 24].

De voorstellen verschillen ook in de laboratoriumcriteria die ze beschouwen. Het voorstel van consensus-1 stelt (hoewel schijnbaar zonder bewijs) dat een stijging van het totale tryptase in serum met "20% + 2" ng/ml een voorkeursmarker van MCA is, hoewel als niet kan worden aangetoond dat een patiënt "20% + 2", dan kunnen verhogingen in een paar andere relatief MC-specifieke mediators als diagnostisch worden beschouwd. Deze andere mediators omvatten prostaglandine D2 (PGD2) of zijn directe 11- β -PGF2 γ metaboliën en histaminemetaboliën in de urine [in het algemeen beschouwd als alleen N-methylhistamine (N-MH) omdat N-methylimidazolazijnzuur (MIMA) niet langer gemakkelijk kan worden getest in klinische laboratoria, althans in de Verenigde Staten]. Het "consensus-2"-voorstel stelt dat niveaus van een iets breder scala aan mediators die relatief specifiek zijn voor de MC [tryptase, chromogranine A (CgA), heparine, PGD2, histamine, N-MH, 11- β -PGF2 γ en leukotriëne E4 (LTE4)], die boven hun normale bereik uitstijgen, kunnen worden beschouwd als diagnostisch laboratoriumbewijs van MCAS in de juiste klinische context van anderszins onverklaarde chronische multisysteemproblemen van over het algemeen inflammatoire \pm allergische \pm dystrofische thema's. Net als tryptase is heparine zeer (hoewel niet perfect) specifiek voor de MC [58], en sommige gepubliceerde onderzoeken suggereren nu dat een verhoogde plasmaheparinespiegel waarschijnlijk de meest gevoelige marker van MCA is, waarbij ongeveer 80% van de patiënten klinisch symptomen die overeenkomen met MCA die verhoogde niveaus van plasmaheparine laten zien wanneer gemeten met een voldoende gevoelige test [58]. In de klinische praktijk moeten de biologische en logistische uitdagingen van het meten van heparine worden aangepakt om nauwkeurige resultaten te garanderen. CgA is een bekend product van de MC [59, 60], en als de weinige andere ziekten waarvan bekend is dat ze verhoogde chromogranine A produceren (hart- of nier- of leverfalen, gebruik van protonpompremmers, neuro-endocriene kanker, chronische atrofische gastritis) redelijk zeker uitgesloten bij een patiënt met symptomen die overeenkomen met chronische afwijkende MC-mediatorafgifte, lijkt het redelijk om te overwegen dat een verhoogd serum-CgA-niveau waarschijnlijk rechtstreeks afkomstig is van de afwijkende geactiveerde MC's. PGD2 wordt geproduceerd door verschillende soorten cellen [61-69], maar de MC produceert ongeveer duizend keer meer PGD2 dan alle andere soorten cellen [70, 71], dus bij een verhoogd PGD2-niveau – in serum en/of urine – wordt gezien bij een patiënt met symptomen die overeenkomen met MCA, lijkt het zeer waarschijnlijk dat de verhoogde PGD2 -spiegel voornamelijk afkomstig is van disfunctionele MC's. 11- β -PGF2 γ is het belangrijkste onmiddellijke metabolische product van zowel PGD2 als PGE2 [72-74]. Hoewel bekend is dat de MC *receptoren draagt*

voor PGE2 [75-77] lijkt het alleen lage niveaus van PGE2 [78] te *produceren* en lijkt het de PGE2-productie niet te verhogen bij inflammatoire aandoeningen [79], dus het is mogelijk dat verhoogde niveaus van 11- β -PGF2 γ geworteld zijn in activering van andere cellen dan MC's, die verhoogde niveaus produceren

van PGE2 (bijv. endotheelcellen [79]). Maar wanneer een verhoogd niveau van 11- β -PGF2 γ wordt gezien in de context van symptomen die meer consistent zijn met MCA dan andere processen, lijkt het redelijk om te overwegen dat het verhoogde niveau van 11- β -PGF2 γ voornamelijk afkomstig is van disfunctionele MC's. Meer recentelijk is gesuggereerd dat 17- β -PGD2 γ de beste is van de PGD2 metaboliën te meten bij het zoeken naar bewijs van MCA, maar deze test is nog niet routinematig beschikbaar in commerciële klinische laboratoria [80]. Histamine wordt geproduceerd door de MC en een reeks andere cellen [81], en het wordt erkend dat histamine, zoals tryptase en CgA, kan worden verhoogd bij een reeks ziekten en pathologische toestanden. Maar nogmaals, wanneer histamine verhoogd wordt gevonden (in volbloed, serum, plasma of urine) in de context van symptomen die meer consistent zijn met chronische afwijkende MC-mediatorafgifte dan enig ander bekend pathologisch proces, lijkt het redelijk om te overwegen dat de verhoogde histaminegehalte is voornamelijk afkomstig van disfunctionele MC's. Via histidine-N-methyltransferase is N-MH het belangrijkste onmiddellijke metabolische afbraakproduct van histamine dat door de nieren in de urine wordt gefilterd [82, 83], maar gezien de reeks mogelijke cellulaire (en zelfs voedingsbronnen) van histamine, lijkt het het is niet beter mogelijk om de bron van een verhoogde N-MH op MCA te lokaliseren dan op enig ander proces dat een verhoogd histaminegehalte produceert. We merken dus opnieuw het belang van *context* op

bij het interpreteren van relevante bevindingen bij een MCAS-patiënt en het samenstellen van een algemeen klinisch beeld dat meer steun biedt voor deze diagnose en minder steunt voor een andere.

Met de mogelijke uitzonderingen van heparine en tryptase, is het op dit moment eenvoudigweg niet mogelijk om het precieze bereik van cellulaire bronnen te identificeren voor elk van de mediators die momenteel worden voorgesteld voor testen in een of ander MCAS-diagnostisch voorstel. Daarom lijkt het onnodig beperkend om bijvoorbeeld histaminetesten of CgA-testen uit te sluiten, simpelweg omdat men er nooit helemaal *zeker* van kan zijn dat dergelijke mediators dominant afkomstig zijn van MC.

Identificatie van andere mestcelmediators die:

kan nuttig zijn bij het diagnosticeren van MCAS is een gebied van actief onderzoek (bijv. [84, 85]), maar er blijven vragen over of dergelijke mediators (bijv. interleukine-1 γ [84] en interleukine-6, interleukine-31, tumornecrosefactor, of vasculaire endotheliale groeifactor [85]) zijn "voldoende" specifiek voor de MC om hun significantie te rechtvaardigen ten opzichte van een diagnose die zo belangrijk is als MCAS. Het is mogelijk dat sommige MC-mediators, hoewel ze onvoldoende specifiek zijn voor diagnostische doeleinden, uiteindelijk toch bruikbaar zijn voor het monitoren van de therapeutische werkzaamheid bij ten minste enkele MCAS-patiënten, dwz in ten minste enkele varianten van MCAS.

Zoals het momenteel is geformuleerd (zowel in het oorspronkelijke voorstel in 2012 als in de "update" in 2019), is de "consensus-1"

Het voorstel *vereist* dat MCAS-patiënten ten minste een gedeeltelijke respons vertonen op antihistaminica en/of cromolyn als een essentieel diagnostisch criterium, terwijl het "consensus-2"-voorstel *toelaat dat* het aantonen van een dergelijke respons als een minder belangrijk diagnostisch criterium wordt beschouwd. Het is duidelijk dat zowel diagnose als therapie onnauwkeurige kunsten zijn, en het is in de praktijk vaak het geval dat therapeutische respons (of het ontbreken daarvan) leidt tot veranderingen in diagnostisch denken. We zijn echter niet op de hoogte van andere ziekten waarvoor diagnostische criteria het aantonen van een therapeutische respons *vereisen*. Over het algemeen wordt erkend dat de diagnose de belangrijkste basis zou moeten zijn voor het nemen van therapeutische beslissingen. Het is ook zorgwekkend dat behandelingsrespons nodig is om de diagnose te stellen van een ziekte met een complexiteit die zo groot is dat het vrijwel zeker lijkt dat ten minste sommige patiënten mogelijk niet reageren op een van de therapieën waarvan momenteel bekend is dat ze bij sommige patiënten nuttig zijn. Een nauwkeurige diagnose zou bij dergelijke patiënten nog steeds belangrijk zijn met het oog op toekomstige behandelingen. Het is ook zorgwekkend dat de specificatie van zo'n beperkte reeks behandelingsopties in een voorstel voor diagnostische criteria de meeste behandelaars zou kunnen suggereren dat als de patiënt niet reageert op een van deze weinige behandelingen, het voor de patiënt niet mogelijk moet zijn om de ziekte – een voorschrift dat hoogst onwaarschijnlijk is gezien, nogmaals, de buitengewone complexiteit en heterogeniteit van de ziekte (wat impliceert, en zoals in feite is gevonden, een groot aantal behandelingen die bij verschillende patiënten nuttig zijn gebleken). Dus in een poging om onderdiagnose te voorkomen – vooral van een ziekte die, eenmaal gediagnosticeerd, gewoonlijk op de een of andere manier effectief te behandelen is – lijkt het averechts werken om specifieke behandelingen in een reeks diagnostische criteria op te nemen. In onze ervaring is het bereik van behandelingen die effectief zijn bij patiënten die aan de "consensus-2"-criteria voldoen, veel breder dan die vermeld in de "consensus-1"-criteria.

Hoewel geen van de gepubliceerde voorstellen voor diagnostische criteria voor MCAS uitvoerig de typen of aantallen mestcelstabilisatoren of mediatorantagonisten, doses of duur specificeren die moeten worden geprobeerd om de therapeutische respons vast te stellen die door sommige voorstellen als een vereist of optioneel diagnostisch criterium wordt beschouwd, behandelingen die gewoonlijk vroeg worden geprobeerd, bij standaarddoses zoals gebruikt in de meeste andere toepassingen, omvatten H1- en H2-histaminereceptorantagonisten, leukotriënenreceptorantagonisten, cromolyn en, bij patiënten zonder eerdere bijwerkingen op dergelijke, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen. Criteria voor behandelingsrespons (bijv. "gedeeltelijke respons", "volledige respons") zijn nog door geen enkele groep gedefinieerd, en dit is op zichzelf waarschijnlijk een uitdagende onderneming, aangezien de complexe (patho)fysiologie van de ziekte soms resulteert bij het vinden van onverwachte voordelen in plaats van

verwachte voordelen. Klinische beoordeling, rekening houdend met waargenomen symptomen en bevindingen en bekende (patho)fysiologie van mestcellen, is geschikt voor de behandeling van MCAS, vaak goedkoop beginnend. Afgezien van de observatie dat een snelle demonstratie van intolerantie van een geneesmiddel dat wordt geprobeerd voor MCAS onmiddellijk zou moeten uitnodigen tot stopzetting van het geneesmiddel en overweging van mogelijke door hulpstoffen aangestuurde reactiviteiten, zijn naar onze schatting de meeste geneesmiddelen die voor MCAS zijn geprobeerd en die geen duidelijk voordeel vertonen bij 2–4 weken na het bereiken van een "redelijk krachtige" dosis moet uit zinloosheid worden gestaakt. Een uitgebreid overzicht van de farmacotherapie van MCAS is gepubliceerd [86].

Het thema dat ons voortdurend wordt herinnerd in onze beschouwingen van verschillende voorstellen voor diagnostische criteria voor MCAS is dat MCAS een zeer complexe ziekte is van klinisch tot moleculair niveau (inclusief mediators, genen en epigenen) [11, 15-17, 80]. Als zodanig zal een klinische diagnose van MCAS – dwz een geval van MCAS dat behandeling verdient – vrijwel zeker nooit berusten op het ontmoeten van slechts één enkele diagnostisch criterium (bijvoorbeeld een enkele laboratoriumtest die aan een bepaalde drempel voldoet). Zoals het geval is met de meeste *syndromen*, zal de diagnose van MCAS nog vele jaren blijven berusten op het aantonen van een specifieke *constellatie* van bevindingen, dwz de aanwezigheid van elke bevinding *in de context van andere bevindingen die ook congruent zijn met de diagnose*. In een dergelijk schema, waarbij de aanwezigheid van meerdere criteria een natuurlijk systeem van 'checks and balances' creëert, neemt de kans op een verkeerde diagnose op basis van een onjuiste interpretatie van een enkele observatie bij de patiënt dramatisch af.

Hoe past familiale hypertryptasemie in het construct van mestcelziekte?

Slechts een paar jaar geleden beschreven door onderzoekers in Spanje [25] en door de Amerikaanse National Institutes of Health [26], is familiale hypertryptasemie, ook wel erfelijke alfa-tryptasemie (HAT) genoemd, gedefinieerd als een chronisch verhoogde serumtryptasespiegel samenvallend met de vondst van overtollige kopieën van het alfa-tryptasegen TPSAB1 (hoewel zelfs die definitie in twijfel is getrokken door de bevinding dat ~8% van de patiënten met overtollig TPSAB1 geen verhogingen van tryptase hebben). HAT lijkt veel voor te komen (ongeveer 4-6% van de bevolking) en het beschreven klinische spectrum van HAT lijkt goed te passen binnen dat van MCAS. Tot dusver zijn er geen verschillen vastgesteld tussen prognose of aanbevolen behandeling voor HAT-patiënten versus MCAS-patiënten, en de bevinding van HAT-patiënten met normale tryptasespiegels roept andere vragen op. In welke mate (indien aanwezig) zijn de verhogingen in

tryptase gezien bij de meeste HAT-patiënten, en de overtollige TPSAB1-genen die worden gezien bij alle HAT-patiënten (per definitie), die feitelijk de chronisch afwijkende MC-afgifte van een breed scala aan mediators veroorzaken, gesuggereerd door het brede scala aan symptomen bij deze patiënten (zoals bij de meeste MCAS-patiënten)? Of is TPSAB1-redundantie alleen geassocieerd met andere mutaties die meer verantwoordelijk zijn voor het aansturen van de afwijkende constitutieve en reactieve MC-mediatorafgifte bij HAT-patiënten? Bovendien, hoewel de belangrijkste functie van tryptase nog niet bekend is [87, 88], maakt het bereik van wat bekend is over de biologische functies van tryptase het onwaarschijnlijk dat de bescheiden verhoging van tryptase die bij de meeste HAT-patiënten wordt waargenomen, de oorzaak zou zijn van een van hun symptomen, laat staan de meeste of al hun symptomen. Als zodanig lijkt het waarschijnlijk dat de overtollige TPSAB1-genen en de bescheiden verhoogde tryptaseniveaus bij HAT-patiënten geassocieerd zijn met, maar niet de oorzaak zijn van, de MCAS-achtige symptomen die bij de meeste HAT-patiënten worden gecatalogiseerd. Op dit moment lijkt HAT ons dus slechts een van de talloze subsets van MCAS te zijn (zoals sommige van de zeldzame aangeboren auto-inflammatoire syndromen dat ook steeds meer lijken te zijn). Gezien het feit dat er nog geen prognostische of therapeutische verschillen zijn vastgesteld tussen HAT en MCAS, lijkt het er daarom op dat het enige nut bij TPSAB1-testen is in onderzoeksomgevingen en bij het stellen van een diagnose van MCAS per consensus-2-criteria bij patiënten met een aanhoudende, milde tryptaseverhoging (bijv. ≥ 20 ng/ml), aangezien een dergelijke bevinding (waaruit wordt afgeleid dat het verhoogde tryptaseniveau kan worden afgeleid uit de TPSAB1-redundantie en dat een dergelijke redundantie in feite slechts een incidentele bevinding is zonder klinische effecten) dan zou kunnen toenemen de diagnosticus om te zoeken naar aanvullend (niet-tryptase-gebaseerd) laboratoriumbewijs van MCA voordat een definitieve diagnose wordt gesteld.

Waarom de haast?

Deze vraag is absoluut noodzakelijk om op dit moment de validiteit/het nut van de verschillende voorstellen voor diagnostische criteria voor MCAS te beoordelen. Op dit zeer vroege punt in ons begrip van een duidelijk extreem complexe ziekte (zoals men zou verwachten van een ziekte die geworteld is in een cel die intrinsiek is aan het overleven van alle eukaryoten gedurende >500 miljoen jaar) [89], is het onduidelijk waarom alleen één voorstel voor diagnostische criteria moet als aanvaardbaar worden beschouwd. Er zullen waarschijnlijk veel onthullingen komen in de fundamentele en klinische wetenschappen van MCA, die een significante invloed zullen hebben op geldige diagnostische criteria voor MCAS. Ondanks de problemen die direct duidelijk zijn met het consensus-1-voorstel voor de diagnose van MCAS, hoeft het op dit moment niet te worden afgewezen of vervangen. In plaats daarvan lijkt er momenteel voldoende ruimte te zijn

consensus-1- en consensus-2-voorstellen (en waarschijnlijk ook andere) voor het diagnosticeren van MCAS (analoog aan hoe evoluerende, steeds ingewikkelder voorstellen voor diagnostisch schema voor mastocytose, soms met "voorlopige" verklaringen, komen vaak naar voren), vooral zoals het lijkt het wordt steeds waarschijnlijker dat de consensus-1-criteria eenvoudig een ernstige, maar gelukkig kleine subgroep van de patiënten diagnosticeren die volgens de consensus-2-criteria worden gediagnosticeerd. We stellen daarom voor om ofwel het consensus-1- ofwel het consensus-2-voorstel te aanvaarden voor het diagnosticeren van een bepaald geval van MCAS totdat criteria kunnen worden ontwikkeld met behulp van de moderne, robuuste methodologieën die nu worden gebruikt om classificatiecriteria te creëren voor vergelijkbare complexe en heterogene aandoeningen zoals als lupus [90]. Het is iets meer dan een decennium geleden dat de eerste casusrapporten van MCAS werden gepubliceerd; er zijn nog geen grootschalige onderzoeken geweest naar aspecten van de ziekte, hoewel er een paar kleinschalige dergelijke onderzoeken beginnen te ontstaan [12, 33, 91]. Als zodanig zien we niet in waarom er haast moet worden gemaakt om slechts één benadering als definitief diagnostisch voor een ziekte van een dergelijke complexiteit/heterogeniteit uit te spreken. We erkennen dat er voordelen zouden zijn aan een enkele benadering (voornamelijk vergelijkbaarheid van patiëntenpopulaties voor onderzoeksdoeleinden, maar het moet worden opgemerkt dat mutatiestudies tot nu toe (bijv. [15-17]) grote mutatie-heterogeniteit hebben aangetoond bij alle MCAS-patiënten tot dusver bestudeerde populaties, waardoor de haalbaarheid van het bestuderen van homogene MCAS-populaties in twijfel wordt getrokken). Aan de andere kant lijkt het waarschijnlijk dat er significante nadelen zouden zijn (voornamelijk onderdiagnose van ongepaste criteria) aan het maken van voorbarige oordelen over diagnostische criteria voor zo'n nog slecht begrepen complexe/heterogene entiteit. Als alternatieve manieren worden erkend om een neuziekte te diagnosticeren waarvan het klinische gedrag gemakkelijker toe te schrijven lijkt aan chronische MCA dan enig ander herkenbaar proces - en vooral wanneer dergelijke diagnoses duidelijk leiden tot effectieve behandelingen die patiënten die voorheen niet konden verbeteren - waarom dan niet op zijn minst voorlopig meerdere diagnostische benaderingen met open armen accepteren en de tijd nemen die nodig is om de ware validiteit van een bepaald diagnostisch voorstel adequaat te onderzoeken? Het aanhoudende lijden, en soms zelfs de sterfelijkheid, als gevolg van onderdiagnose lijkt in strijd met het fundamentele doel en het leidende principe van alle vormen van geneeskunde.

Nadelen in praktijk en onderzoek bij twee verschillende diagnostische voorstellen

Zoals hierboven geïmpliceerd, is het belangrijkste nadeel in de klinische praktijk van zowel de

de persistentie van twee voorstellen voor diagnostische criteria voor MCAS ligt voor de hand: het onvermogen om populaties die gediagnosticeerd zijn met één set criteria te vergelijken met populaties die gediagnosticeerd zijn met de andere set criteria.

Het is duidelijk dat onvergelykbaarheid een belangrijk nadeel is. In de klinische praktijk passen diagnostische beoordelingsinstrumenten die goed passen bij het ene voorstel mogelijk niet goed bij andere voorstellen; behandelingsbenaderingen (individuele medicijnen, algoritmen, enz.) die goed werken voor MCAS gediagnosticeerd door één voorstel, werken mogelijk niet zo goed voor MCAS gediagnosticeerd door een van de andere voorstellen. In onderzoek beperkt onvergelykbaarheid uiteraard de toepasbaarheid van een onderzoek op de bevolking in het algemeen en vermindert dus de algehele waarde van een onderzoek, zeker geen onbelangrijke overweging in deze tijd van aanzienlijke kosten van klinische proeven.

Een ander nadeel is ook duidelijk: beoefenaars kunnen ontdekken dat een reeds complex vakgebied al snel onhandelbaar complex wordt bij het proberen te begrijpen welke diagnostische en therapeutische benaderingen het beste van toepassing zijn op de individuele patiënt. Sommige behandelaars kunnen onbeheersbare complexiteit gebruiken als reden om de diagnose helemaal niet te overwegen.

Het lijkt natuurlijk dwaasheid om eenvoud in diagnostische criteria te verwachten bij zo'n complexe ziekte, en hoewel het minder prettig is om met complexiteit om te gaan dan om met eenvoud om te gaan, is MCAS het complexe beest dat het is. Hoewel het altijd *wenselijk* is om te proberen de complexiteit te verminderen, op een bepaald moment

puntcomplexiteit *kan niet* verder worden verminderd zonder onaanvaardbare nadelige gevolgen.

Gelukkig sluiten deze nadelen in feite niet uit dat er klinisch onderzoek wordt gedaan naar MCAS; ze maken de zaak alleen maar ingewikkelder, een uitkomst die onvermijdelijk lijkt en die misschien moet worden aangegrepen (als een kans om de vele varianten van de ziekte beter te begrijpen) in plaats van gevreesd of vermeden te worden. Vriendelijke concurrentie tussen voorstellen voor diagnostische criteria vormt zelfs een podium waarop klinische proeven de prestaties van voorstellen rigoureus kunnen vergelijken - zeker een waardige doelstelling die naar verwachting het veld zal helpen vooruitgang te boeken in de richting van harmonisatie van voorstellen, en uiteindelijk meer duidelijkheid voor zowel patiënten als beoefenaars.

Voorgestelde stappen voorwaarts in de praktijk

MCAS komt waarschijnlijk veel voor [11]. Als zodanig komt onwetendheid of vermindering ervan zowel de individuele patiënten als de samenleving in het algemeen ten goede, waardoor de kosten voor het gezondheidszorgsysteem stijgen en de productiviteit van de werknemers afneemt. De ziekte is gecompliceerd en zal dat steeds meer worden naarmate de pathofysiologie ervan steeds meer ontrafeld wordt en er waarschijnlijk een groot aantal verschillende varianten zal worden geïdentificeerd. Daarom lijkt het erop dat het grootste goed voor de mens op de eerste plaats komt uit de diagnose - volgens een reeks collegiaal getoetste, gepubliceerde

Tabel 3: Voorgestelde stappen voorwaarts in de MCAS-praktijk in 2020.

-
1. Wij pleiten voor het diagnosticeren van MCAS in de dagelijkse klinische praktijk op basis van een van de twee collegiaal getoetste, gepubliceerde voorstellen voor diagnostische criteria voor MCAS [d.w.z. de laatste iteratie van consensus-1 [22] (of zijn meer neuro-inclusieve voorganger [9]) of de nieuwste versie van consensus-2 [21]], waardoor de patiënt toegang krijgt tot gezamenlijke therapeutische inspanningen die waarschijnlijk aanzienlijke verbetering zullen opleveren voor de patiënt (en de samenleving) gedurende de komende decennia. Met andere woorden, hoewel de voorkeur voor een wetenschappelijk onderbouwde praktijk door alle beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt erkend, niettemin, wanneer prioritering noodzakelijk wordt, ons auteurschap - een brede samenwerking van academici en gemeenschapswerkers, generalisten en specialisten van alle soorten, inclusief artsen en een breed scala aan andere beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg, die een werkelijk mondiaal denken op dit gebied vertegenwoordigen in vijf landen op drie continenten in beide halfronden - beveelt ten zeerste aan dat beoefenaars in de eerste plaats de menselijke behoeften behartigen en in de tweede plaats de wetenschap.
 2. Therapieën ondersteund door peer-reviewed gepubliceerd bewijs hebben uiteraard de voorkeur boven therapieën zonder dergelijke, en hogere cijfers van bewijs hebben uiteraard de voorkeur boven lagere cijfers. Het is ook bijna altijd beter om echt nieuwe therapieën na te streven in de context van een adequaat ontworpen, goedgekeurd en gecontroleerd klinisch onderzoek. Maar nogmaals, het is slechts een decennium geleden dat de eerste casusrapporten van MCAS werden gepubliceerd, en dus moet de komende decennia een gebrek aan gepubliceerd bewijsmateriaal ter ondersteuning van verschillende therapieën en veel gebreken in het ontwerp en de uitvoering van onderzoeken worden verwacht. Deze tekortkomingen mogen geen belemmering vormen voor het toepassen van behandelingen met redelijke risico-batenverhoudingen, aangezien (1) de meeste van de huidige behandelingen voor MCAS weinig risico met zich meebrengen bij de doses die typisch effectief zijn bij MCAS, en (2) nogmaals, de meeste MCAS-patiënten slagen er uiteindelijk in om uiteindelijk identificeren van een significant nuttige behandeling, zelfs ondanks het feit dat ze decennialang geleden hebben aan progressieve ziekte en zwakte van hun ziekte. Er zijn veel redenen om te verwachten dat het lang zal duren voordat onze beroepsgroep leert om MCAS-onderzoeken goed te ontwerpen en uit te voeren en om echt betrouwbare conclusies te trekken uit dergelijk onderzoek. We weten tot nu toe misschien heel weinig over MCAS, maar zelfs het weinige dat we wel weten, blijkt voldoende te zijn om de meeste MCAS-patiënten aanzienlijk te helpen. Het zou dus zonde zijn voor ons beroep als veel van dergelijke patiënten tientallen jaren, jaren of zelfs een maand langer zouden blijven lijden dan nodig is, alleen omdat er nog geen perfecte, uniforme reeks diagnostische criteria of duidelijk betrouwbare therapeutische begeleiding beschikbaar is.
 3. Naarmate het bewustzijn van MCAS binnen de algemene medische gemeenschap toeneemt, zal het tempo van het onderzoek, inclusief de opening van klinische proeven, versnellen. Zoals voor elke ziekte kan worden gezegd, komt de vooruitgang van de wetenschap meestal het beste uit rigoureus onderzoek, dus klinici worden sterk aangemoedigd om op de hoogte te blijven van onderzoeksontwikkelingen en -mogelijkheden (bijv. periodiek zoeken in clinicaltrials.gov naar "mast cell" of "mast cell activation syndrome", of zich abonneren op onderzoeksmeldingsdiensten) en om hun MCAS-patiënten in te schrijven voor klinische onderzoeken (diagnostisch, therapeutisch of zelfs alleen maar het bestuderen van de natuurlijke historie) voor zover mogelijk.
-

– en vervolgens van een poging tot behandeling met een therapie die nuttig is gebleken bij ten minste een bepaalde populatie van MCAS-patiënten. Dergelijke algemeenheden zijn natuurlijk geen excuus voor MCAS-behandelende klinici om oordeelkundig te zijn in het gebruik van diagnostische criteria en bij de selectie van therapieën die geprobeerd moeten worden (vooral gezien de extreme kosten van sommige therapieën), noch verontschuldigen ze MCAS-onderzoekers om goed ontworpen en uitgevoerde therapieën na te streven. studies om duidelijk te maken hoe verschillende specifieke varianten van de ziekte zich gedragen, zowel in hun natuurlijke beloop als in reactie op verschillende behandelingen. Verdere praktijkbevelingen staan vermeld in tabel 3.

Voorgestelde stappen voorwaarts in onderzoek

Zoals eerder opgemerkt, is de complexiteit van de MC-biologie (met name het grote aantal mediators dat door de MC wordt geproduceerd en de typisch grote reeks effecten van elke mediator), samen met de gegevens tot nu toe die een menagerie van mutaties (meestal somatisch) suggereren, aanwezig in de disfunctionele MC's bij de meeste primaire MCAS-patiënten [15-17], creëert onvermijdelijk een zeer grote verzameling / verzameling varianten van MCAS. Elke variant heeft zijn eigen complexe pathofysiologie, met overeenkomsten tussen sommige gevallen van MCAS, maar ook veel verschillen die waarschijnlijk tot de belangrijkste

Tabel 4: Voorgestelde stappen voorwaarts in MCAS-onderzoek in 2020.

1. Gezien de uitdagingen die worden veroorzaakt door de complexiteit en heterogeniteit van MCAS, en hoewel recente trends in de uitvoering van klinische onderzoeken de nadruk hebben gelegd op diversiteit bij het rekruteren van proefpersonen, lijkt MCAS een onderzoeksarena te zijn die nog meer precisie vereist in de geschiktheidscriteria, en beperking in diversiteit, dan historisch is gedefinieerd. Gezien de waarschijnlijk significante prevalentie van MCAS in de algemene bevolking, samen met de extreme heterogeniteit van het gedrag van de ziekte op alle niveaus, zouden zelfs de geschiktheidscriteria voor "gezonde controlepersonen" waarschijnlijk wat "aanscherping" kunnen doorstaan om (tot een redelijke, betaalbare mate) dat dergelijke onderwerpen waarschijnlijk geen MCAS herbergen. In een onderzoek naar bijvoorbeeld mesteldichtheden in biopsieën van het lumenale maagdarmlkanaal, zou het onvoldoende zijn om patiënten met een "routinematige screening colonoscopie" als "gezonde controlepersonen" te gebruiken, tenzij zorgvuldige anamnese is afgenomen van en lichamelijk onderzoek is uitgevoerd op dergelijke proefpersonen. door een MCAS-bekende clinicus om redelijke zekerheid te geven dat ze waarschijnlijk geen MCAS hebben. Anders zou het cohort "gezonde controle" voldoende "besmet" kunnen raken door proefpersonen met niet-herkende MCAS om het vermogen van de studie om onderscheid tussen gezonde mensen en MCAS-patiënten te ontdekken, aantasten. Voorbeelden zijn er in overvloed met significante nadelige gevolgen in de praktijk die voortkomen uit een slecht ontwerp van klinische proeven dat leidt tot valse conclusies over verschillen tussen "controle" en "aangetaste" cohorten. De complexiteit van MCAS lijkt het risico op dergelijke gevolgen alleen maar te vergroten, tenzij er ook meer zorg wordt besteed aan de opzet van de proef.
2. Tenzij het specifiek de heterogeniteit van MCAS is die men in een onderzoek probeert te karakteriseren (bijv. [12]), onderzoeken die "algemeen" populaties van MCAS-patiënten zijn waarschijnlijk niet aan te raden, tenminste totdat de diagnostische evaluatie voor MCAS voortschrijdt tot waar identificatie van de MC-mutatieprofielen die waarschijnlijk de meeste gevallen van de ziekte veroorzaken, routine is en enige verwachting geeft van harmonie in klinisch gedrag bij de patiënten die voor een bepaald onderzoek zijn gerekruteerd.
3. Het lijkt passender om MCAS-gerelateerde onderzoeken te ontwerpen die specifiek zijn gericht op cohorten met bepaalde bijbehorende comorbiditeiten waarvan vermoed wordt dat deze wordt ondersteund door één bepaalde variant (of een relatief kleine verzameling varianten) van MCAS. Misschien zou een goed startpunt zijn om een kleine "industrie" van pilootstudies te ontwikkelen die de prevalentie van in het laboratorium bewezen MCAS onderzoeken (zoals gediagnosticeerd door een voorstel voor diagnostische criteria of een ander, naar de voorkeur van de onderzoekers van een individuele studie) binnen cohorten van patiënten met een of andere comorbiditeit [bijv. myalgische encefalitis/chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/cvs), fibromyalgie, prikkelbare darmsyndroom (IBS), posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS), hyperadrenerge (haPOTS) en anderszins, hypermobiel Ehlers-Danlos-syndroom (hEDS), enz.]. Deze benadering zou op zijn minst de prevalentie van in het laboratorium bewezen MCAS (of het nu primair, secundair of idiopathisch is) binnen het cohort mogelijk maken, waarbij die comorbiditeit kan worden gedefinieerd, waarbij wellicht voor ten minste enkele van die comorbiditeiten een niet-triviale prevalentie van MCAS en dus een mogelijke nieuwe etiologische overweging voor ten minste bepaalde fracties van de populaties met deze verschillende comorbiditeiten die lange tijd grote mate van etiologisch onderzoek hebben getrotseerd.
4. Waar mogelijk moeten dergelijke initiële comorbiditeitsspecifieke MCAS-prevalentieonderzoeken gelijktijdig worden vergezeld van correlatieve wetenschappelijke studies waarin, vergelijkbaar met eerdere studies [15-17], MC-mutatieprofielen (en ook epigenetische profilering, indien mogelijk) worden gezocht in de bestudeerde onderwerpen. Gezien het feit dat de proefpersonen die in de eerdere onderzoeken werden bestudeerd "algemene MCAS-patiënten" waren, met een grote heterogeniteit in hun klinische presentaties, is het niet verwonderlijk dat zo'n grote heterogeniteit ook werd gevonden in de MC-mutatieprofielen van de onderzochte proefpersonen. Het is echter mogelijk, misschien zelfs waarschijnlijk, dat onderzoeken naar de MC-mutatieprofielen in cohorten van MCAS-patiënten met vergelijkbare klinische presentaties (bijv. een cohort van patiënten met alleen hEDS, of in ieder geval met hEDS en een zeer beperkt aantal aanvullende comorbiditeiten) zou terugkerende mutatieprofielen kunnen ontdekken (in genomen en zelfs epigenomen) die essentieel kunnen zijn bij het uiteindelijk ontrafelen van de volledige pathobiologie van hEDS en de vele andere comorbiditeiten die worden gevonden onder de 'algemene MCAS-populatie'.
5. Bij het ontwerp van onderzoeken naar moleculaire mechanismen voor de verschillende klinische (wan)gedragingen die bij sommige MCAS-patiënten worden waargenomen, moet er rekening mee worden gehouden dat niet alle disfunctionele MC's bij een MCAS-patiënt op dezelfde manier of tegelijkertijd disfunctioneel zijn. Als zodanig kan een onderzoeksopzet die lokale, korte expressie van (vaak nogal thermolabiele) MC-mediators onderzoekt meer onthullend zijn dan een onderzoeksopzet die de systemische, aanhoudende expressie van mediators onderzoekt. Dergelijke studies vereisen mogelijk eerst de ontwikkeling van nieuwe technologieën, waaronder moleculaire radiografische technologieën zoals beeldvorming van het hele lichaam van de expressie van een krachtige vasodilatator zoals PGD2 tijdens een opflakking van presynopale symptomen bij een patiënt met in het laboratorium bewezen haPOTS en MCAS.

uitdagingen van MCAS voor de diagnosticus. Het kan een uitdaging zijn om te erkennen dat MCAS in overweging moet worden genomen bij de differentiële diagnose van de verschillende symptomen en bevindingen van een patiënt, wanneer de klinische presentatie aanzienlijk kan verschillen van patiënt tot patiënt. De ziekte kan zelfs aanzienlijk variëren in het gedrag bij een bepaalde patiënt van het ene moment tot het andere (bijv. afwisselende diarree en constipatie komen vaak voor), en zelfs van de ene plaats naar de andere bij dezelfde patiënt op hetzelfde tijdstip (bijv. osteopenie (osteoporose op sommige benige plaatsen en tegelijkertijd osteosclerose op andere plaatsen). Deze meerdere dimensies van heterogeniteit creëren enorme problemen voor een grondige studie van de ziekte.

Elke patiënt in een studie van "algemene" MCAS-patiënten heeft mogelijk meer een "N van 1" dan bij elke patiënt wordt gezien in onderzoeken naar de meeste andere ziekten, waardoor het erg moeilijk is om definitieve conclusies te trekken en mogelijk belangrijke diagnostische en therapeutische missen. signalen die alleen aanwezig zijn in verschillende subsets van de MCAS-populatie. We vatten onze aanbevelingen voor het aanpakken van deze uitdagingen samen in Tabel 4. Het is duidelijk dat de complexiteit en heterogeniteit van MCAS en de uitdagingen voor onderzoek die worden gesteld door verschillende essentiële elementen van MCAS-biologie/pathobiologie, zoals de korte halfwaardetijden en thermolabiliteit van veel van de MC-media andere reden om te verwachten dat de weg die voor ons ligt in deze arena moeilijk en traag zal zijn en nog een reden voor een weloverwogen overweging van diagnostische en therapeutische aanbevelingen in plaats van overhaast te oordelen.

conclusies

Mastocelactivatiesyndroom (MCAS) is een recent erkende klinische entiteit die in toenemende mate wordt gewaardeerd als de juiste basisdiagnose (dwz een respons op een overeenkomstige therapie impliceert) voor een groot aantal patiënten waarvan eerder werd vastgesteld dat ze een groot assortiment schijnbaar idiopathische chronische multisystemische problemen van algemene thema's van ontsteking ± allergische problemen ± dystrofieën.

MCAS is buitengewoon complex en heterogeen in zijn klinische gedrag, en aangezien er nog zoveel moet worden ontdekt over de onderliggende biologie en pathobiologie van het MC, lijkt het waarschijnlijk dat waardering van het volledige scala van klinisch (laat staan moleculair) gedrag van de ziekte zal de komende decennia blijven groeien. Gezien dergelijke verwachtingen lijkt het verstandig om ontvankelijk te blijven voor op zijn minst enige variatie in opvattingen over het gedrag van de ziekte en over de ziekte passend diagnostisch en therapeutisch beheer, en om nieuwe inzichten te verwelkomen die, gebruikmakend van nieuw onderzoek, meer waarnemingen kunnen verklaren dan misschien

geboden door oudere opvattingen. Het risico op overdiagnose kan waarschijnlijk relatief goed worden beheerd door vast te houden aan peer-reviewed, gepubliceerde criteria. Al met al is er ruimte voor vele jaren om niet alleen tegemoet te komen aan zowel de consensus-1- als de consensus-2-voorstellen voor de diagnose van MCAS, maar ook aan andere voorstellen die mogelijk naar voren komen. Het lijkt waarschijnlijk dat er veel meer onderzoek nodig zal zijn voordat het gepast wordt om een gezamenlijke inspanning te leveren om tegenstrijdige voorstellen te harmoniseren. We erkennen de WHO voor haar inzicht in deze kwestie, zoals blijkt uit het niet overwegen van MCAS in haar recente herziening [92] van haar consensus diagnostische criteria voor mastocytose, en we waarschuwen voor voorbarige conclusies tijdens andere komende bijeenkomsten gezien de duidelijke individuele en maatschappelijke risico's van onderdiagnose van wat waarschijnlijk een veel voorkomende ziekte is.

Auteursbijdragen: Dr. Afrin was de hoofdauteur; Dr. Molderings was de senior onderzoeker. Alle andere auteurs hebben in gelijke mate bijgedragen aan het schrijven van het artikel en zijn in alfabetische volgorde weergegeven. Alle auteurs hebben de verantwoordelijkheid aanvaard voor de volledige inhoud van dit ingediende manuscript en goedgekeurde indiening.

Onderzoeksfinanciering: auteur LAP, US National Institutes of Health, Office of Research on Women's Health, Grant No. K12HD085852.

Werkgelegenheid of leiderschap: Geen verklaard.

Honorarium: Geen verklaard.

Concurrerende belangen: De financierende organisatie(s) speelden geen rol in de onderzoeksopzet; bij het verzamelen, analyseren en interpreteren van gegevens; bij het schrijven van het rapport; of in het besluit om het rapport voor publicatie in te dienen.

Disclaimer: alle auteurs melden dat ze geen belangenconflicten hebben en volledige toegang hadden tot de hele tekst

in deze indiening en verantwoordelijkheid nemen voor de integriteit van alle feitelijke verklaringen en analyses. Dit werk is niet eerder gepresenteerd in een andere vorm of locatie.

Referenties

1. Roberts 2e LJ. Terugkerende syncope als gevolg van systemische mastocytose. *Hypertensie* 1984; 6 (2 Pt 1): 285-94.
2. Roberts 2e LJ. Carcinoïdsyndroom en aandoeningen van systemische mestocelactivering inclusief systemische mastocytose. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17: 415-36.
3. Roberts 2e LJ, Oates JA. Biochemische diagnose van systemische mestocel aandoeningen. *J Invest Dermatol* 1991;96(3 suppl):19S-24; discussie 24S-25S; 60S-65S.
4. Sonneck K, Florian S, Müllauer L, Wimazal F, Födinger M, Sperr WR, et al. Diagnostische en subdiagnostische accumulatie van mestocellen in het beenmerg van patiënten met anafylaxie: monoklonaal mestocelactiveringssyndroom. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 142: 158-64.

5. Akin C, Scott LM, Kocabas CN, Kushnir-Sukhov N, Brittain E, Noel P, et al. Demonstratie van een afwijkende mestcelpopulatie met klonale markers in een subgroep van patiënten met "idiopathische" anafylaxie. *Bloed* 2007;110:2331-3.
6. Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Normen en standaardisatie bij mastocytose: consensusverklaringen over diagnostiek, behandel aanbevelingen en responscriteria. *Eur J Clin Invest* 2007;37:435-53.
7. Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mastcel activatie syndroom: voorgestelde diagnostische criteria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1099-4e4.
8. Molderings GJ, Brettner S, Homann J, Afrin LB. Mastcelactivatieziekte: een beknopte praktische gids voor diagnostische opwerking en therapeutische opties. *J Hematol Oncol* 2011;4:10.
9. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definities, criteria en globale classificatie van mestcelaandoeningen met speciale aandacht voor mestcelactiveringssyndromen: een consensusvoorstel. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:215-25.
10. Akin C. Mastcelactiveringssyndromen. *J Allergie Clin Immunol* 2017;140:349-55.
11. Molderings GJ, Haenisch B, Bogdanow M, Fimmers R, Nöthen MM. Familiaal voorkomen van systemische mestcelactivatieziekte. *PLoS One* 2013;8:e76241.
12. Afrin LB, Self S, Menk J, Lazarchick J. Karakterisering van het mestcelactiveringssyndroom. *Am J Med Sci* 2017;353:207-15.
13. Afrin LB. Polycytemie van het mestcelactiveringssyndroom: geleerde lessen. *Am J Med Sci* 2011;342:44-9.
14. Afrin L. Presentatie, diagnose en beheer van het mestcelactiveringssyndroom. In: Murray D, redacteur. *Mestcellen: fenotypische kenmerken, biologische functies en rol bij immuniteit*. Happaage, NY: Nova Science Publishers, 2013: 155-231.
15. Molderings GJ, Kolck UW, Scheurlen C, Brüss M, Homann J, Von Kügelgen I. Meerdere nieuwe veranderingen in Kit-tyrosinekinase bij patiënten met gastro-intestinaal uitgesproken systemische mestcelactiveringsstoornis. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1045-53.
16. Molderings GJ, Meis K, Kolck UW, Homann J, Frieling T. Vergelijkende analyse van mutatie van tyrosinekinase Kit in mestcellen van patiënten met systemisch mestcelactiveringssyndroom en gezonde proefpersonen. *Immunogenetica* 2010;62:721-7.
17. Altmüller J, Haenisch B, Kawalia A, Menzen M, Nöthen MM, Fier H, et al. Mutatieprofilering in de perifere bloedleukocyten van patiënten met systemisch mestcelactiveringssyndroom met behulp van next-generation sequencing. *Immunogenetica* 2017;69:359-69.
18. Berezowska S, Flaig MJ, Ruëff F, Walz C, Haferlach T, Krokowski M, et al. Mastocytose bij volwassenen in de huid wijst sterk op systemische mastocytose. *Modern Pathol* 2014;27:19-29.
19. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mestcellen, mastocytose en aanverwante aandoeningen. *N Engl J Med* 2015; 373: 163-72.
20. Afrin LB, Butterfield JH, Raithel M, Molderings GJ. Vaak gezien, zelden herkend: mestcelactivatieziekte - een gids voor diagnose en therapeutische opties. *Ann Med* 2016;48: 190-201.
21. Molderings GJ, Zienkiewicz T, Homann J, Menzen M, Afrin LB. Risico op solide kanker bij patiënten met mestcelactiveringssyndroom: resultaten uit Duitsland en de VS. *F1000Res* 2017;6:1889.
22. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedoszytko M, et al. Voorgesteld diagnostisch algoritme voor patiënten met verdenking op mestcelactivatiesyndroom. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1125-33.e1.
23. Weiler CR. Mastcelactivatiesyndroom: hulpmiddelen voor diagnose en differentiële diagnose. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 498-506.
24. Hamlet CR, Austen KF, Akin C, Barkoff MS, Bernstein JA, Bona donna P, et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Werkgroeprapport: diagnose en management van mastcelactivatiesyndroom (MCAS). *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:883-96.
25. Sabato V, Van De Vijver E, Hagendorens M, Vrelust I, Reyniers E, Franssen E, et al. Familiaal hypertryptasemie met associated mast cell activation syndroom. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134: 1448-50.e3.
26. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT, Jamil A, Bai Y, et al. Verhoogd basale serumtryptase identificeert een multisysteemaandoening die gepaard gaat met een verhoogd aantal TPSAB1-kopieën. *Nat Genet* 2016;48:1564-9.
27. Lyon JJ. Erfelijke alfa-tryptasemie: genotypering en bijbehorende klinische kenmerken. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:483-5.
28. Sabato V, Chovanec J, Faber M, Milner JD, Ebo D, Lyons JJ. Eerst identificatie van een erfelijke TPSAB1-kwintuplicatie bij een patiënt met klonale mestcelziekte. *J Clin Immunol* 2018;38:457-9.
29. Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, et al. Patiëntpercepties bij mestcelaandoeningen. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:505-25.
30. Le QT, Lyons JJ, Naranjo AN, Olivera A, Lazarus RA, Metcalfe DD, et al. Impact van natuurlijk vormende menselijke γ / γ -tryptase heterote tramer in de pathogenese van erfelijke γ -tryptasemie. *J Exp Med* 2019;216:2348-61.
31. Weinstock LB, Brook JB, Myers TL, Goodman B. Succesvolle behandeling van orthostatische tachycardie en mestcelactiveringssyndromen met behulp van naltrexon, immunoglobuline en antibiotica. *BMJ Case Rep* 2018:2018. pii: bcr-2017-221405. Beschikbaar op: <https://casereports.bmj.com/content/2018/bcr-2017-221405>.
32. Afrin LB, Dempsey TT, Rosenthal L, Dorff SR. Succesvol op mestcellen gerichte behandeling van chronische dyspareunie, vaginale ontsteking en disfunctionele baarmoederbloeding. *J Obstet Gynaecol* 2019;39:664-9.
33. Weinstock LB, Walter AS, Kaleem Z, Brook JB, Afrin LB, Molderings GJ. Het rusteloze benensyndroom wordt geassocieerd met het mestcelactiveringssyndroom. *J Klinische Slaap Med* 2020. DOI: 10.5664/jcsm.8216 [Epub voor druk].
34. Afrin LB. Mastcelactivatieziekte en de moderne epidemie van chronische ontstekingsziekte. *Transl Res* 2016; 174: 33-59.
35. Seneviratne SL, Maitland A, Afrin L. Mastcelaandoeningen in Ehlers-Danlos-syndroom. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:226-36.
36. Valent P, Akin C. Dokter, ik denk dat ik lijdt aan MCAS: differentiële diagnose en het scheiden van feiten van fictie. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1109-14.
37. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn JK, Fiocchi A, et al. Een wereldwijd onderzoek naar veranderende patronen van voedselallergie bij kinderen. *Wereldallergie-organ J* 2013;6:21.
38. Moonesinghe H, Kilburn S, Mackenzie H, Venter C, Lee K, Dean T. De prevalentie van "nieuwe" voedselallergenen wereldwijd: een systematische review. *Clin Transl Allergie* 2015;5(Suppl 3):P9.
39. Dunlop JH, Keet CA. Epidemiologie van voedselallergie. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:13-25.
40. Bergmann KC, Heinrich J, Niemann H. Huidige status van allergieprevalentie in Duitsland: position paper van de Environmental Medicine Commission van het Robert Koch Institute. *Allergo J Int* 2016;25:6-10.

41. Inam M, Shafique RH, Roohi N, Irfan M, Abbas S, Ismail M. Prevalentie van sensibilisatie voor voedselallergenen en betwiste bewezen voedselallergie bij patiënten die allergiecentra in Rawalpindi en Islamabad, Pakistan bezoeken. *SpringerPlus* 2016;5:1330.
42. Tham EH, Leung DY. Hoe verschillende delen van de wereld nieuwe inzichten bieden in voedselallergie. *Allergie Astma Immunol Res* 2018;10:290-9.
43. Dalstra JA, Kunst AE, Borrell C, Breeze E, Cambois E, Costa G, et al. Sociaal-economische verschillen in de prevalentie van veelvoorkomende chronische ziekten: een overzicht van acht Europese landen. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 316-26.
44. Haenisch B, Nöthen MM, Molderings GJ. Systemische mestcelactiveringsziekte: de rol van moleculair genetische veranderingen in pathogenese, erfelijkheid en diagnostiek. *Immunologie* 2012;137: 197-205.
45. Vormgeving GJ. De genetische basis van mestcelactivatieziekte - donker door een glas kijken. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 93: 75-89.
46. Anderson G, Horvath J. De groeiende last van chronische ziekten in Amerika. *Volkgezondheid Rep* 2004;119:263-70.
47. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. De wereldwijde incidentie en De prevalentie van auto-immuunziekten neemt toe. *Int J Coeliakie* 2015; 3:51-5.
- [PubMed] 48. Newman-Toker DE, Schaffer AC, Yu-Moe CW, Nassery N, Sabre Tehrani AS, Clemens GD, et al. Ernstige misdiagnose gerelateerde schade in claims wegens wanpraktijken: de "Grote Drie" - vasculaire gebeurtenissen, infecties en kankers. *Diagnose (Berl)* 2019;6: 227-40.
49. Heffler E, Pizzimenti S, Guida G, Bucca C, Rolla G. Prevalentie van over-/verkeerde diagnose van astma bij patiënten verwezen naar een allergiekliniek. *J Astma* 2015;52:931-4.
50. Oto MM. De verkeerde diagnose van epilepsie: risico's inschatten en onzekerheid beheersen. *Inbeslagneming* 2017;44:143-6.
51. Casas Herrera A, Montes de Oca M, López Varela MV, Aguirre C, Schiavi E, Jardim JR, et al. COPD-onderdiagnose en verkeerde diagnose in een hoogrisicopopulatie in de eerste lijn in vier Latijns-Amerikaanse landen. Een sleutel om de diagnose van ziekten te verbeteren: de PUMA-studie. *PLoS One* 2016;11:e0152266.
52. Huizen W, Sarzi-Puttini P, Fitzcharles MA. Fibromyalgiesyndroom: onder-, over- en verkeerde diagnose. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 Suppl 116:90-7.
53. Afrin LB, Molderings GJ. Een beknopte, praktische gids voor diagnostische beoordeling van mestcelactivatieziekte. *Wereld J Hematol* 2014;3:1-17.
54. Theoharides TC, Stewart JM, Panagiotidou S, Melamed I. Mestcellen, hersenontsteking en autisme. *Eur J Pharmacol* 2016; 778: 96-102.
55. Van Nassauw L, Adriaensen D, Timmermans JP. De bidirectionele communicatie tussen neuronen en mestcellen binnen de maagdarmkanaal. *Auton Neurosci* 2007;133:91-103.
56. Tempo LA. Etiologie en klinische presentatie van gastroparese. In: Ibele A, Gould J, redacteuren. *gastroparese*. Cham: Springer, 2020: 21-31. DOI: 10.1007/978-3-030-28929-4, ISBN: 978-3-030-28929-4.
57. Malagelada C, Karunaratne TB, Acarino A, Cogliandro RF, Landolfi S, Gori A, et al. Vergelijking tussen manometrische patronen in de dunne darm en histopathologie van biopsie over de volledige dikte bij ernstige darmdysmotiliteit. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30:e13219.
58. Vysniauskaitė M, Hertfelder HJ, Oldenburg J, Dreßen P, Brettner S, Homann J, et al. Bepaling van het plasmaheparinegehalte verbetert de identificatie van systemische mestcelactiveringsziekte. *PLoS One* 2015;10:e0124912.
59. Tsuchiya S, Tachida Y, Segi-Nishida E, Okuno Y, Tamba S, Tsujimoto G, et al. Karakterisering van genexpressieprofielen voor verschillende soorten mestcellen gepoold uit subregio's van muizenmaag door middel van een RNA-amplificatiemethode. *BMC Genomics* 2009;10:35.
60. Aung G, Niyonsaba F, Ushio H, Kajiwara N, Saito H, Ikeda S, et al. Catestatine, een neuro-endocrien antimicrobieel peptide, induceert migratie, degranulatie en productie van cytokinen en chemokinen van menselijke mestcellen. *Immunologie* 2011;132:527-39.
61. Meyers CD, Liu P, Kamanna VS, Kashyap ML. Nicotinezuur induceert de secretie van prostaglandine D2 in menselijke macrofagen: een in vitro model van de niacine-flush. *Atherosclerose* 2007;192:253-8.
62. Hsueh W. Prostaglandine-biosynthese in pulmonale macrofagen. *Am J Pathol* 1979;97:137-48.
63. Decker K. Biologisch actieve producten van gestimuleerde levermacrofagen (Kupffer-cellen). *Eur J Biochem* 1990;192:245-61.
64. Kuiper J, Zijlstra FJ, Kamps JA, van Berkel TJ. Identification of prostaglandine D2 als de belangrijkste eicosanoïde van endotheelcellen van de lever en Kupffer-cellen. *Biochim Biophys Acta Lipids Lipid Metab* 1988; 959: 143-52.
65. Maciejewski-Lenoir D, Richman JG, Hakak Y, Gaidarov I, Behan DP, Connolly DT. Langerhanscellen geven prostaglandine D2 af als reactie op nicotinezuur. *J Invest Derm* 2006;126:2637-46.
66. Ali M, Cerskus AL, Zamecnik J, McDonald JW. Synthese van prosta glandine D2 en tromboxaan B2 door menselijke bloedplaatjes. *Thromb Res* 1977; 11: 485-96.
67. Tanaka K, Ogawa K, Sugamura K, Nakamura M, Takano S, Nagata K. Baanbrekend: differentiële productie van prostaglandine D2 door subsets van menselijke helper-T-cellen. *J Immunol* 2000;164:2277-80.
68. Gallant MA, Samadfam R, Hackett JA, Antoniou J, ouder JL, de Brum-Fernandes AJ. Productie van prostaglandine D2 door menselijke osteoblasten en modulatie van osteoprotegerine, RANKL en celmigratie door DP- en CRTH2-receptoren. *J Bone Mineral Res* 2005;20:672-81.
69. Jowsey IR, Murdock PR, Moore GB, Murphy GJ, Smith SA, Hayes JD. Prostaglandine D2 -synthase-enzymen en PPAR γ worden gezamenlijk tot expressie gebracht in 3T3-L1-adipocyten van muizen en menselijke weefsels. *Prostaglandines Andere Lipid Mediat* 2003; 70: 267-84.
70. Bochenek G, Nijankowska E, Gielicz A, Źwierczyńska M, Szczechlik A. Plasma 9 γ , 11 γ -PGF2, een PGD2 - metabole pathway van prostaglandine bij bronchiale astma. *Thorax* 2004; 59: 459-64.
71. Dahlén SE, Kumlin M. Monitoring van mestcelactivering door prostaat glandine D2 in vivo. *Thorax* 2004;59:453-55.
72. Watanabe K, Iguchi Y, Iguchi S, Arai Y, Hayaishi O, Roberts 2e LJ. Stereospecifieke omzetting van prostaglandine D2 naar (5Z,13E)-(15S)-9 alfa-11 beta,15-trihydroxyprosta-5,13-dien-1-oïnezuur (9 alfa,11 beta-prostaglandine F2) en van prostaglandine H2 tot prostaglandine F2 alfa door runderlong prostaglandine F-synthase. *Proc Natl Acad Sci VS* 1986; 83: 1583-7.
73. Coquenlorge S, Van Landeghem L, Jaulin J, Cenac N, Vergnolle N, Duchalais E, et al. De arachidonzuurmetaboolite 11 γ -ProstaglandinF2 γ regelt de genezing van het darmepitheel: tekortkoming bij patiënten met de ziekte van Crohn. *Sci Rep* 2016;6:25203.
74. Dozier BL, Watanabe K, Duffy DM. Twee routes voor prostaglandine F2 alfa-synthese door de periovulatoire follikel van primaten. *Reproductie* 2008;136:53-63.

75. Morimoto K, Shirata N, Taketomi Y, Tsuchiya S, Segi-Nishida E, Inazumi T, et al. Prostaglandine E2-EP3-signalering induceert ontstekingszwellung door activering van mestcellen. *J Immunol* 2014; 192: 1130-7.
76. Tsuge K, Inazumi T, Shimamoto A, Sugimoto Y. Moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan prostaglandine E2-verergerde ontsteking en immuunziekten. *Int Immunol* 2019;31:597-606.
77. Kawahara K, Hohjoh H, Inazumi T, Tsuchiya S, Sugimoto Y. Prostaglandine E2-geïnduceerde ontsteking: relevantie van prostaglandine E-receptoren. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1851: 414-21.
78. Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeki H. FcγRI, maar niet FcγR, signalen induceren prostaglandine D2- en E2-productie van basofielen. *Am J Pathol* 2011; 179: 775-82.
79. Båge T, Kats A, Lopez BS, Morgan G, Nilsson G, Burt I, et al. Expressie van prostaglandine E-synthasen bij parodontitis: immunolokalisatie en cellulaire regulatie. *Am J Pathol* 2011;178:1676-88.
80. Theoharides TC, Tsilioni I, Ren H. Recente ontwikkelingen in onze begrip van mestcelactivatie - of moeten het mestcelmediatorstoornissen zijn? *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:639-56.
81. O'Mahony L, Akdis M, Akdis CA. Regulering van het immuunsysteem reactie en ontsteking door histamine en histaminereceptoren. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1153-62.
82. Beaven MA. Histamine: zijn rol in fysiologische en pathologische processen. *Monogr Allergie* 1978;13:1-113.
83. Stephan V, Zimmermann A, Kühr J, Urbanek R. Bepaling van N-methylhistamine in de urine als een indicator van histamine-afgifte bij onmiddellijke allergische reacties. *J Allergie Clin Immunol* 1990; 86 (6 Pt 1): 862-8.
84. Taracanova A, Tsilioni I, Conti P, Norwitz ER, Leeman SE, Theoharides TC. Samen toegediende stof P en IL-33 stimuleren een duidelijke afscheiding van IL-1 γ uit menselijke mestcellen, geremd door methoxyluteoline. *Proc Natl Acad Sci VS* 2018; 115: E9381-90.
85. Theoharides TC, Leeman SE. Effect van IL-33 op de novo synthese-gerangschikte mediators van menselijke mestcellen. *J Allergie Clin Immunol* 2019;143:451.
86. Molderings GJ, Haenisch B, Brettner S, Homann J, Menzen M, Dumoulin FL, et al. Farmacologische behandelingsopties voor mestcelactiveringsziekte. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2016; 389: 671-94.
87. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mestcellen, basofielen en eosinofielen. *J Allergie Clin Immunol* 2010; 125 (2 Suppl 2): S73-80.
88. Schliemann S, Seyfarth F, Hipler UC, Elsner P. Impact van leeftijd en heterofiele interferentie op het basale serumtryptase, een risico-indicatie voor anafylaxie, bij 1.092 dermatologische patiënten. *Acta Derm Venereol* 2012;92:484-9.
89. Crivellato E, Ribatti D. De mestcel: een evolutionair perspectief. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2010; 85: 347-60.
90. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey Goldman R, et al. Europese Liga Tegen Reuma 2019/ American College of Rheumatology classificatiecriteria voor systemische lupus erythematosus. *Arthritis Reumatol* 2019;71: 1400-12.
91. Weinstock L, Brook J, Kaleem Z, Afrin L, Molderings G. Bacteriële overgroei in de dunne darm komt vaak voor bij het mestcelactiveringssyndroom. *Am J Gastroenterol* 2019;114:S670, abs. 1194.
92. Horny HP, Akin C, Arber DA, Peterson LC, Tefferi A, Metcalfe DD, et al. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., redacteuren. WHO-classificatie van tumoren van haema-topoëtische en lymfoïde weefsels. Lyon, Frankrijk: IARC Press, 2017. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumors/Who-Classification-Of-Tumours-Of-Hematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>, geraadpleegd op 5 januari 2020.

Aanvullend materiaal: de online versie van dit artikel biedt aanvullend materiaal (<https://doi.org/10.1515/dx-2020-0005>).