

# **MEST-CELSTOORNISSEN IN EHLERS-DANLOS SYNDROOM (VOOR NIET-DESKUNDIGEN)**

**Suranjith L. Seneviratne, Anne Maitland en Laurence Afrin, bewerkt door Benjamin Guscott**

Mestcellen (MC's) zijn cellen die een belangrijke rol spelen in uw immuunsysteem en die uw lichaam vertellen wanneer ze moeten reageren op dingen die er niet zouden moeten zijn. Wanneer het immuunsysteem niet correct werkt, kunnen MC's problemen veroorzaken. MC's kunnen betrokken zijn bij allergieën, zenuwproblemen en bindweefselaandoeningen. Het doel van dit rapport is om een overzicht te geven van de MC-biologie en recent onderzoek naar hoe mestcellen betrokken kunnen zijn bij aandoeningen zoals de Ehlers-Danlos syndromen (EDS).

## **Inleiding: Mestcellen en hun eigenschappen**

Mast Cells (MC's) werden voor het eerst ontdekt in de late 19e eeuw door de Duitse arts en wetenschapper Paul Erlich. Hij zag een nieuw type cel rond bloedvaten en bindweefsel dat grote korrels leek te hebben. Erlich geloofde ten onrechte dat deze cellen anderen voedden, de zogenaamde "Mastzellen" (Duits voor "vetmestende cellen"). Mestcellen maken eigenlijk deel uit van het immuunsysteem en beschermen het lichaam tegen parasieten en andere dingen die er niet zouden moeten zijn.

MC's ontwikkelen zich eerst uit bloedstamcellen in het beenmerg en veranderen vervolgens verder, afhankelijk van waar ze in het lichaam terechtkomen. In tegenstelling tot andere immuun cellen is het normaal dat volwassen (volledig veranderde) MC's rond het weefsel blijven waar ze naartoe zijn gegaan (zoals zenuwen en bloedvaten). Mestcellen werken door te worden "geactiveerd" door dingen die het lichaam interpreteert als potentieel schadelijk, de mestcellen geven dan histamine en andere moleculen af in het omringende weefsel om een reactie van het lichaam te signaleren, wat leidt tot zwelling, warmte en roodheid (ontsteking) . MC's zijn vooral bekend vanwege hun rol in allergische reacties zoals astma, voedselallergie en anafylaxie, maar recent onderzoek suggereert dat ze mogelijk een rol spelen bij veel niet-allergische aandoeningen.

## **Mestcellen, bindweefsel en activering van de mestcel**

Cellen van het lichaam worden omringd en ondersteund door een netwerk genaamd de Extracellulair Matrix (ECM), dat gemaakt kan worden van structurele materialen zoals collageen. Structurele materialen zoals collageen spelen in het algemeen een belangrijke rol in het bindweefsel van het lichaam en zijn geassocieerd met de Ehlers-Danlos-syndromen (EDS). MC's kunnen zich aan de ECM houden, wat op zijn beurt hun gedrag verandert. EDS, als een bindweefselaandoening, zou de ECM voldoende

kunnen veranderen om een verandering in MC-gedrag te veroorzaken. Mast Cell Activatie Disorder (MCAD) is een aandoening waarbij iemand een verhoogde activiteit van MC's heeft. Een aantal mensen met het hypermobile type EDS (hEDS) hebben ook MCAD, wat leidt tot de mogelijkheid van een verband tussen de voorwaarden; onderzoek lijkt deze link te ondersteunen. In één onderzoek had 66% van de patiënten met zowel een hoge hartslag bij het staan (Posturaal Tachycardie Syndroom of POTS) als EDS ook symptomen die consistent waren met een vorm van MC-activering.

## **Kenmerken van MCAD**

De kenmerken van MCAD bij patiënten kunnen zeer gevarieerd zijn, waarschijnlijk vanwege de genetische verschillen van elke persoon.

Symptomen kunnen zijn: jeuk, roodheid en schade aan de huid, diarree of pijn in de onderbuik, onder andere.

Gemeenschappelijke triggers van MCAD zijn als volgt: alcohol, hitte, medicijnen, invasieve procedures (chirurgie, biopsie, endoscopie), insectensteken, hoge lichaamstemperatuur (koorts) of infectie, oefening, fysiek contact (druk, wrijving), emoties/stress.

Laboratoriumtests moeten gericht zijn op het testen van bloed- en urinestalen voor chemicaliën die specifiek zijn voor MC's, hoewel sommige van deze tests niet goed genoeg zijn voor een goede diagnose, die gewoonlijk niet beschikbaar zijn voor een huisarts, of duur zijn. Een arts wil misschien de niveaus van enkele of alle van de volgende moleculen testen: serumtryptase en chromogranine A, plasma histamine, prostaglandine (PG) D2 en heparine, evenals urinaire (willekeurige en 24-uurs) histamine, N- methylhistamine (NMH), PGD2, 11-b-PGF2a en leukotrieën (LT) E4. Het nemen van een klein deel van het darmkanaal en het testen op MC's kan nuttig zijn. Sommige van de geteste moleculen blijven niet lang in het lichaam aanwezig of kunnen buiten het lichaam afbreken, dus het verzamelen en bewaren van deze monsters moet hier rekening mee houden. Negatieve tests bij patiënten met een waarschijnlijke MCAD moeten mogelijk worden herhaald wanneer de patiënt duidelijkere symptomen heeft.

## **Behandeling van MCAD**

Het is niet bekend dat het samen hebben van EDS en MCAD de methode van behandeling beïnvloedt. MCAD is momenteel ongeneeslijk; behalve voor een zeldzaam subtype met de naam vast mastocytom, is de therapie beperkt tot de beheersing van de symptomen. Een effectieve arts is van cruciaal belang voor een succesvol beheer van de meest complexe ziekten, waaronder MCAD. De afwezigheid van een lokale 'arts/partner' die de patiënt op betrouwbare wijze kan helpen bij het verkrijgen van toegang tot lokale en externe bronnen voor gezondheidszorg kan ertoe leiden dat de MCAD-patiënt moeilijkheden ondervindt bij het verkrijgen en vervolgens behouden van controle over zijn ziekte.

Achterhalen wat symptomen veroorzaakt en deze dingen vermijden, is belangrijk (voedingsmiddelen, chemicaliën, medicijnen of andere oorzaken). Het is belangrijk op te merken dat MCAD-patiënten een reactie kunnen hebben op niet-medicinale ingrediënten in een medicijn. Als een reactie optreedt na de eerste paar doses van een nieuw medicijn, moeten de ingrediënten worden beoordeeld om een mogelijke oorzaak te vinden, waarna alternatieven worden gevonden. MCAD-patiënten kunnen op maat gemaakte formuleringen van hun medicijnen nodig hebben. Sommige patiënten reageren op een reeks voedingsmiddelen; het verwijderen van ingrediënten uit het dieet en ze één voor één opnieuw introduceren (een eliminatiedieet) kan sommige, maar niet al deze patiënten helpen. Het is belangrijk om zoveel mogelijk anderen hetzelfde te houden: het gelijktijdig veranderen van medicatie kan verwarring veroorzaken als een reactie opnieuw optreedt.

Ondanks de vermoeidheid en de slechte gezondheid die veel MCAD-patiënten ervaren, moeten ze worden aangemoedigd om regelmatig te bewegen. Dit zou alleen moeten zijn voor de individuele tolerantielimiet die elke patiënt waarschijnlijk uit ervaring heeft geleerd. Dit komt omdat overmatige inspanning bij sommige patiënten een uitbarsting van MC-activering zou kunnen veroorzaken. Omdat het al lang bekend is dat zowel fysieke als psychologische stress MC's activeren, kunnen dingen die stress verminderen (bijv. Psychotherapie) nuttig zijn. Desensibilisatie therapie (langzaam toenemende blootstelling aan het ding dat allergie veroorzaakt) kan worden overwogen.

Voor patiënten met een extreme reactie (anafylaxie) moeten twee zelf-injecteerbare epinefrine-apparaten worden voorgeschreven en moet worden uitgelegd hoe en wanneer ze moeten worden gebruikt. Van veel geneesmiddelen is aangetoond dat ze MCAD-patiënten aanzienlijk helpen, maar er zijn nog geen methoden om te voorspellen wie op welk medicijn zal reageren en wie niet.

Medicamenteuze behandeling moet worden afgestemd op de individuele patiënt, aangezien hun tolerantie en het voordeel dat zij ontvangen vaak varieert. Veel gebruikte medicijnen omvatten H1- en H2-antihistaminica, natriumcromoglicaat, ketotifen, omlalizumab en de leukotriënenreceptorblokkers. Andere medicijnen die patiënten mogelijk nuttig vinden, zijn onder andere: vitamine C, aspirine, flavone-analogen en cannabinoïden. Medicijnen moeten meestal één voor één worden toegevoegd, met een voldoende tijdsinterval tussen de toevoegingen van opeenvolgende geneesmiddelen. Sommige patiënten moeten met medicijnen beginnen met een lagere dosis en vervolgens geleidelijk escaleren tot een standaard dosis. Patiënten moeten erop worden gewezen dat effecten enkele weken kunnen duren.

Een breed scala aan ondersteunende medicijnen wordt gebruikt door de MCAD-populatie, waaronder decongestiva, bronchodilatoren, anti-emetica, protonpompremmers, antidepressiva van verschillende klassen (bijv. Tricyclische middelen), darmmotiliteitsmiddelen, micronutriënten-supplementen, pancreasenzym-supplementen, botversterkende middelen en tumornecrosefactor (TNF) alfa-antagonisten.

Naast vermoeidheid is pijn een van de meest voorkomende symptomen van MCAD. NSAID's zoals aspirine en ibuprofen helpen sommige patiënten maar zijn triggers (mogelijk tot anafylactische omvang) bij anderen en moeten voorzichtig worden gestart. Narcotica zijn ook veel voorkomende triggers; fentanyl, tramadol en hydromorfon worden over het algemeen beter verdragen dan andere bij MCAD-patiënten. Soms blijken andere klassen van MC-getargette middelen die kenmerkend zonder analgetisch effect zijn, analgetisch te zijn (b.v. antihistaminica kunnen bij sommige MCAS-patiënten chronische migrainehoofdpijn verlichten).

Er zijn geen grote, hoogwaardige onderzoeken naar interventies voor MCAD. Zowel de patiënt als de behandelende arts moeten een methodische benadering volgen bij het uitproberen van de vele therapieën die kunnen helpen, waarbij telkens wanneer mogelijk wordt beperkt tot één verandering per keer. De meeste van dergelijke behandelingsonderzoeken duren slechts 1-2 maanden, meestal beginnend bij lage doses en stapsgewijs escalerend zoals wordt getolereerd om effectieve dosering te identificeren. Bij gebrek aan een meer wetenschappelijk onderbouwde strategie op dit moment, is het vaak de meest redelijke benadering om in volgorde van behandelingskosten te werken.

Dit artikel is aangepast van: Seneviratne SL, Maitland A, Afrin L. 2017. Mast-cel aandoeningen bij het Ehlers-Danlos-syndroom. Am J Med Genet Deel C Semin Med Genet 175C: 226-236. <http://bit.ly/2BEMIZC>