

7.2 Samenvatting

De heterogene aard van mastocytose leidt tot diverse vragen en dilemma's omtrent de klinische zorg in de dagelijkse praktijk. Een groot deel van de huidige zorg is gebaseerd op 'expert opinie'. Het doel van dit proefschrift was om enkele van deze mythes te ontrafelen.

Hoofdstuk 1 omvat een introductie over mestcel biologie en de definities, pathofysiologie en klinische aspecten van mastocytose.

Hoofdstuk 2 start met een beschrijving van een cohort van 136 volwassenen met systemische mastocytose, zoals gedefinieerd door de WHO. Dit artikel beschrijft de variatie van klinische symptomen tussen de verschillende subtypes van systemische mastocytose en enkele interessante aanvullende bevindingen. Het duurde gemiddeld 8,1 jaar vanaf het begin van symptomen totdat de diagnose systemische mastocytose officieel gesteld werd. Dit is grotendeels te verklaren door de onbekendheid van het ziektebeeld bij zowel artsen als patiënten. Mastocytose werd eerder gediagnosticeerd bij mensen met *flushing* of anafylaxie dan met MPCM of osteoporose. Verder werd er een verschil in klinische fenotype gevonden tussen patiënten met indolente systemische mastocytose met en zonder huid betrokkenheid. Patiënten zonder huid betrokkenheid waren vaker man en anafylaxie en osteoporose kwamen vaker voor in deze groep. Van belang is op te merken dat 23,5% van het totale cohort een serum tryptase waarde $<20 \mu\text{g/L}$ had op het moment van diagnose. Dit is de huidige afkapwaarde als mineur criterium in de WHO criteria, maar gebaseerd op deze bevindingen kan de vraag gesteld worden of dit de juiste afkapwaarde is. In hoofdstuk 3.1 wordt verder ingegaan op deze vraag.

Vervolgens bevat hoofdstuk 2 een studie waarin de neuropsychiatrische morbiditeit van 50 volwassenen met mastocytose werd onderzocht door middel van een screenende vragenlijst over psychologische symptomen (de SCL-90) en de SF-36. Eerder studies toonden reeds een hoge prevalentie aan van neuropsychiatrische symptomen zoals vermoeidheid, depressie en cognitieve dysfunctie. Echter werd in geen enkele eerdere studie de groep met mastocy-

tose vergeleken met patiënten met andere chronische aandoeningen. Onze studie toonde aan dat patiënten inderdaad meer neuropsychiatrische symptomen hebben dan gezonde controles, maar minder dan patiënten met chronische pijn. Opvallend genoeg was de perceptie van de algemene gezondheid onder de patiënten met mastocytose gelijk aan die van de patiënten met kanker. Alhoewel onze studie geen pathofysiologische mechanismen heeft onderzocht, lijkt de toename van psychologische symptomen waarschijnlijk het gevolg van zowel de impact van fysieke klachten als de directe effecten van mestcel mediators op het brein. Het wordt aanbevolen om de psychosociale situatie van elke patiënt met mastocytose te evalueren en zo nodig begeleiding te bieden.

In **hoofdstuk 3** worden diverse dilemma's omtrent diagnostiek bestudeerd. Hoofdstuk 3.1 beschrijft een retrospectief onderzoek naar de waarde van het serum tryptase als screenend instrument voor aanwezigheid van systemische mastocytose. Zoals verwacht naar aanleiding van de bevindingen uit de cohort studie in hoofdstuk 2.1, had 28,3% van de 198 patiënten in deze vervolgstudie een serum tryptase onder de WHO afkapwaarde van 20 µg/L en 10,1% had een serum tryptase gehalte ≤ 11.4 µg/L welke de internationale normaalwaarde is. Uiteraard kent een retrospectieve studie een groot risico op inclusie bias en is dit niet de beste methode voor het onderzoeken van een screenend instrument. Echter kan wel geconcludeerd worden dat het serum tryptase onvoldoende betrouwbaar is voor het screenen op systemische mastocytose bij patiënten met MPCM die na de puberteit zijn ontstaan of Hymenoptera gerelateerde anafylaxie.

In hoofdstuk 3.2 werd onderzocht of de basofiel activatie test (BAT) een goede screenende assay is voor het voorspellen van Hymenoptera gerelateerde anafylaxie bij mensen met mastocytose. De BAT was echter positief in slechts één patiënt van de totale groep van 29, terwijl zeven van de negen patiënten met Hymenoptera gerelateerde anafylaxie wel een positieve huidtest hadden en zes van de negen hadden detecteerbaar specifiek IgE tegen wespengif. De BAT bleek dus een onbetrouwbare test voor het identificeren van diegenen

die risico lopen op Hymenoptera gerelateerde anafylaxie.

In hoofdstuk 3.3 wordt de waarde van routinematig verrichte echografie van de buik voor het detecteren van progressie van indolente naar agressievere vormen van systemische mastocytose onderzocht. Tot 2017 werd in het Erasmus MC bij deze patiënten standaard elke één tot drie jaar een echo abdomen verricht, maar de vraag rees of dit zinvol was. Er werden 88 patiënten met systemische mastocytose geïncludeerd en de mediane follow-up duur was 11,2 jaar. Negen van de patiënten ontwikkelde nieuwe hepato- en/of splenomegalie, maar niemand ontwikkelde agressieve mastocytose of een bijkomende hematologische neoplasie. Het serum tryptase was gecorreleerd met een toename van lever- en/of milt grootte. Het risico op progressie van indolente systemische mastocytose op zichzelf bleek verwaarloosbaar. Derhalve concludeerden wij dat jaarlijks lichamelijk onderzoek en serum tryptase gehalte voldoende zijn voor het screenen naar progressie van ziekte bij mensen met indolente systemische mastocytose.

Hoofdstuk 4 omvat twee studies naar medicijn gerelateerde overgevoelheidsreacties bij mastocytose. Dit is een belangrijke kwestie in de dagelijkse praktijk van een mastocytose kliniek en een reden voor onzekerheid bij patiënten. Hoofdstuk 4.1 is een review naar het bewijs voor iatrogene anafylaxie bij mastocytose. Hieruit blijkt dat de meeste aanbevelingen voor gebruik van medicatie, met name pijnstillers en anesthetica, voortkomen uit casus beschrijvingen, ongefundeerde theoretische hypothesen of *in vitro* data. Het feitelijke risico op iatrogene anafylaxie blijkt zowel bij kinderen als volwassenen met mastocytose laag te zijn. Voor algehele narcose is het risico wel bewezen hoger dan in de algemene bevolking, namelijk 5,4% in één grote studie. Dit risico kon verlaagd worden naar 0,4% door toedienen van premedicatie. In ons review formuleerden wij aanbevelingen voor perioperatief management van mensen met mastocytose, alhoewel opnieuw gebaseerd op beperkt wetenschappelijk bewijs.

In hoofdstuk 4.2 wordt het risico op NSAID gerelateerde hypersensitiviteit onderzocht. Vijftig volwassenen met mastocytose ondergingen een dubbel-

blinde, placebo-gecontroleerde provocatie met acetylsalicylzuur. In tegenstelling tot wat meestal gedacht wordt, was het aantal patiënten met een positieve provocatie laag: Slecht één patiënt ontwikkelde een urticariële uitslag enkele uren na afronding van de provocatie en drie anderen hadden subjectieve symptomen die mogelijk toe te schrijven zijn aan mestcel activatie. Alle reacties waren mild van aard. Hieruit kan geconcludeerd worden dat NSAID's veilig kunnen worden voorgeschreven aan de meeste mensen met mastocytose. In een retrospectieve analyse van het gehele Erasmus MC cohort van volwassenen met mastocytose werden vervolgens een aantal risicofactoren voor NSAID hypersensitiviteit geïdentificeerd. Extra voorzichtigheid wordt aanbevolen bij mensen die eerder overgevoeligheidsreacties hebben gehad op andere medicamenten en patiënten met de traditionele risicofactoren voor NSAID hypersensitiviteit zoals astma en neuspoliepen.

In **hoofdstuk 5** worden twee translationele studies beschreven. In hoofdstuk 5.1 werd een mogelijke nieuwe medicamenteuze behandeling voor mastocytose onderzocht *in vitro*. Ruxolitinib is een JAK1/2 remmer die is geregistreerd voor behandeling van myeloproliferatieve neoplasmata. In deze patiënten werkt ruxolitinib erg goed tegen o.a. jeuk en constitutionele symptomen. Bovendien zijn er twee casus beschrijvingen gepubliceerd waarin ruxolitinib werd gebruikt voor de behandeling van systemische mastocytose en waarin het gunstige effect op jeuk, vermoeidheid en gastro-intestinale symptomen werd bevestigd. Gebaseerd op deze gegevens vermoedden wij dat remming van de JAK-STAT route effectief kon zijn voor het remmen van mestcel degranulatie en cytokine productie. Dit werd bestudeerd in twee verschillende mestcel lijnen die werden gestimuleerd met substance P en codeïne. Incubatie van de mestcellen met ruxolitinib remde inderdaad de mestcel degranulatie en cytokine productie, alhoewel relatief hoge doses nodig waren voor het bereiken van een statistisch significant effect. Remming van STAT5 met pimozide leidde ook tot afname van cytokine productie maar had geen significant effect op de mestcel degranulatie. De JAK-STAT route is derhalve mogelijk belangrijker voor de cytokine productie van voor mestcel degranulatie, al-

hoewel vervolg studies nodig zijn voor het beter interpreteren van deze data. In hoofdstuk 5.2 werd het gehalte “group 2 innate lymphoid cells” (afgekort ILC2s) in perifere bloed van patiënten met indolente systemische mastocytose onderzocht. Dit onderzoek toonde aan dat ILC2s verhoogd aanwezig zijn in bloed van patiënten met mastocytose die de D816V KIT mutatie hebben. Het ILC2 percentage van patiënten met mastocytose maar zonder D816V mutatie was niet significant verschillend van gezonde controle personen. Aangezien er ook een associatie gevonden werd tussen het ILC2 percentage en aanwezigheid van huid mastocytose, veronderstellen wij dat het toegenomen aantal afwijkende mestcellen in de huid van deze patiënten signalen verspreiden die leiden tot toegenomen migratie en proliferatie van ILC2s. Vervolg onderzoek is noodzakelijk om de precieze interactie tussen (afwijkende) mestcellen en ILC2s verder te onderzoeken.

In **hoofdstuk 6** wordt verder ingegaan op de betekenis en beperkingen van bovenstaande onderzoeken en de mogelijke implicaties voor zowel de klinische praktijk als toekomstig onderzoek.