

Hereditäre alpha-Tryptasämie (HaT) – Genetik bei chronisch erhöhter basaler Serum-Tryptase

Medizinischer Hintergrund

Basale Serum-Tryptase (BST) wird häufig klinisch als Biomarker und Verlaufsparemeter verschiedener Mastzellen-assoziiierter Erkrankungen wie Systemischer Mastozytose (SM), Anaphylaxie oder Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) eingesetzt.

Mittlerweile gilt die Hereditäre alpha-Tryptasämie (HaT) als eine der Hauptursachen für eine persistente Erhöhung der BST. Diese autosomal-dominant vererbte Erkrankung wurde erstmals 2016 als eigenständige Entität beschrieben¹ und ist mit einer Prävalenz von 5-6% in der Bevölkerung (Daten UK & Frankreich) nicht selten. Bei Patientinnen/Patienten mit $BST \geq 8 \mu\text{g/L}$ erhöht sich die Prävalenz auf 64-74%, bei Patienten mit SM liegt sie bei 12-21%.² HaT ist fast vollständig penetrant, aber mit variabler Expressivität, so dass Personen unterschiedliche assoziierte Phänotypen aufweisen. Aufgrund der häufig unspezifischen Symptomatik bleibt die Erkrankung oft unerkannt.

Klinik

HaT verläuft u.U. asymptomatisch oder geht mit einem Spektrum unspezifischer, oft multisystemischer Beschwerden einher. Insbesondere in Kombination z.B. mit Insektengiftallergien sowie Medikamenten-unverträglichkeiten kann die HaT zu schwerwiegenden Symptomen führen. Anzeichen einer HaT können sein:

- Verstärkte allergische Reaktionen bis zu Anaphylaxien
- neuropsychiatrische Beschwerden wie Erschöpfung, depressive Episoden, Schlafstörungen, Gedächtnisprobleme
- gastrointestinale Beschwerden (ähnlich Reizdarm),
- Hautsymptome wie Pruritus, Flush oder Urtikaria,
- Gelenkhypermobilität

Da erhöhte BST als Risikofaktor für schwere anaphylaktische Reaktionen gilt, sollte in der hausärztlichen Praxis die HaT als mögliche Differenzialdiagnose bei Patientinnen/Patienten mit unerklärlichen multisystemischen Beschwerden oder rezidivierenden anaphylaktischen Reaktionen (ggf. auch familiär auftretend) berücksichtigt werden. Für Betroffene mit nachgewiesener HaT und bekannter Insektengift- oder Medikamentenallergie ist das erhöhte Risiko einer schweren Anaphylaxie in der Allergieprävention und -behandlung zu berücksichtigen.

Bedeutung der Analyse für Diagnostik und Therapie

Die genetische Untersuchung auf Vorliegen von HaT als Ursache für erhöhte BST stellt eine wichtige interdisziplinäre Differenzialdiagnose dar. HaT kommt durch Genduplikationen des für die alpha-Isoform der Tryptase kodierenden TPSAB1-Gens zustande (Kopienzahlvariation / Copy Number Variation, CNV). Die genetische CNV-Bestimmung durch digitale PCR ist derzeit die einzige etablierte Möglichkeit, die Verdachtsdiagnose Hereditäre alpha-Tryptasämie zu sichern.³

Die erhöhte Zahl der TPSAB1-alpha-Kopien führt zu einer gesteigerten Expression und damit zu dauerhaft erhöhten basalen Tryptase-Werten im Serum; typischerweise $BST > 8 \text{ ng/ml}$, teils $> 20 \text{ ng/ml}$. Da die erhöhte BST-Konzentration bei HaT nicht durch eine gesteigerte Aktivierung oder Degranulation der Mastzellen entsteht, sondern durch vermehrte Genexpression von alpha-Tryptase, ist die genetische Analyse der TPSAB1-alpha-Kopienzahl ein wichtiges differentialdiagnostisches Werkzeug, um HaT als Risikomodifikator in den Kontext von Systemischer Mastozytose (ISM, ASM, SM-AHN), Monoklonalem Mastzellaktivierungssyndrom (MMAS) oder Chronisch myeloischen Neoplasien (z. B. AML mit Mastzellbeteiligung) einzuordnen.

Eine genaue Diagnostik der HaT ermöglicht, präzise symptomorientiert zu therapieren. Im Gegensatz zur HaT müssen z.B. bei Mastozytosen oder AML zielgerichtet KIT-Inhibition oder AML-Chemotherapie zur Anwendung kommen.

HaT kann mit klonalen Mastzellerkrankungen koexistieren, daher kann ein positiver Befund die histologische/molekulare Abklärung bei klinischem Verdacht auf SM oder MMAS nicht ersetzen. Die genetische Analyse auf hereditäre α -Tryptasämie (HaT) kann aber eine chronisch erhöhte BST erklären und dadurch helfen, die Notwendigkeit/Indikation für invasive Diagnostik (z. B. Knochenmarkbiopsie) besser zu bewerten.

Material

EDTA-Blut: 2 ml, Einverständniserklärung gemäß GenDG erforderlich

Methode

Digitale PCR-Analyse zur Bestimmung der Kopienzahl (copy number variation, CNV) der beiden TPSAB1 Formen alpha & beta sowie von TPSB2.

Abrechnung

EBM: 1x GOP 11301, 2x GOP 11302, 2x GOP 11512 bzw.

GOÄ-Ziffern: 1x 3920, 1x 3922, 3x 3924

Ansprechpartner

Dr. rer. nat. Joachim Uhrig, Tel: 0231-9572-6614; uhrig@labmed.de

Dr. rer. nat. Thomas Haverkamp, Tel: -6617; haverkamp@labmed.de

Dr. med. Stefanie Schön; Tel: 0231-9572-7232; schoen@labmed.de

Literatur

1. Lyons, J. J. Hereditary Alpha Trypsinemia: Genotyping and Associated Clinical Features. *Immunol Allergy Clin North Am* 38, 483-495 (2018).
2. von Bubnoff D. et al. Redaktion Deutsches Ärzteblatt, D. Ä. G. The Clinical Features of Hereditary Alpha-Trypsinemia (19.04.2024). *Deutsches Ärzteblatt* <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=238553> (2024).
3. Alheraky, A. et al. Hereditary Alpha Trypsinemia: Validation of a Single-Well Multiplex Digital Droplet PCR Assay in a Cohort of Symptomatic Patients. *Clin Chem* 70, 425-433 (2024).