

# Hereditäre Alpha-Tryptasämie bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria

Julie Runge<sup>1</sup>, Nicole Nojarov<sup>1,2</sup>, Frank Siebenhaar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Allergieforschung, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, und Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland.

<sup>2</sup>Fraunhofer Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP, Immunologie und Allergologie IFA, Berlin, Deutschland.

## Hintergrund

### Chronische spontane Urtikaria (CSU)

Die chronische spontane Urtikaria (CSU) weist eine Prävalenz von 1% in der Bevölkerung auf. Sie ist eine mastzellvermittelte Krankheit und Patienten leiden unter juckenden Quaddeln, die weniger als 24h anhalten, und/ oder Angioödem. Dadurch kann die Erkrankung mit anhaltenden Einschränkungen der Lebensqualität assoziiert sein. (1)

Die Pathophysiologie ist noch nicht vollumfänglich verstanden. Jedoch kann bis jetzt festgehalten werden, dass die Mastzellen durch T-Zell gesteuerte Zytokine und Autoantikörper aktiviert werden und Mediatoren ausschütten (Histamine, Zytokine, etc.). Daraufhin kommt es zur Vasodilatation und Plasmaextravasation, die zu Quaddeln und Ödemen führen und von starkem Juckreiz begleitet werden. (2)



Abbildung 2: Symptome einer chronischen spontanen Urtikaria (links: Quaddeln, rechts: Angioödem des Auges und der Oberlippe)

### Hereditäre Alpha-Tryptasämie (HaT)

Die hereditäre Alpha-Tryptasämie (HaT) ist eine autosomal dominante genetische Variante und weist eine Prävalenz von 4-6% in der Allgemeinbevölkerung auf. Betroffene haben hochnormale ( $\geq 8$  - 11,4 ng/ml) bis erhöhte ( $>11,4$  ng/ml) basale Serum-Tryptase Werte. Durch Stimulation der Mastzelle setzt diese Tryptase frei.

Eine HaT verläuft bei 1/3 der Betroffenen asymptomatisch (3). Es wurden jedoch auch Assoziationen zu schwerer Anaphylaxie sowie dermatologischen, allergologischen und gastrointestinalen Beschwerden beschrieben (4). Der Einfluss einer HaT auf diese Krankheitsbilder ist bislang unzureichend untersucht.

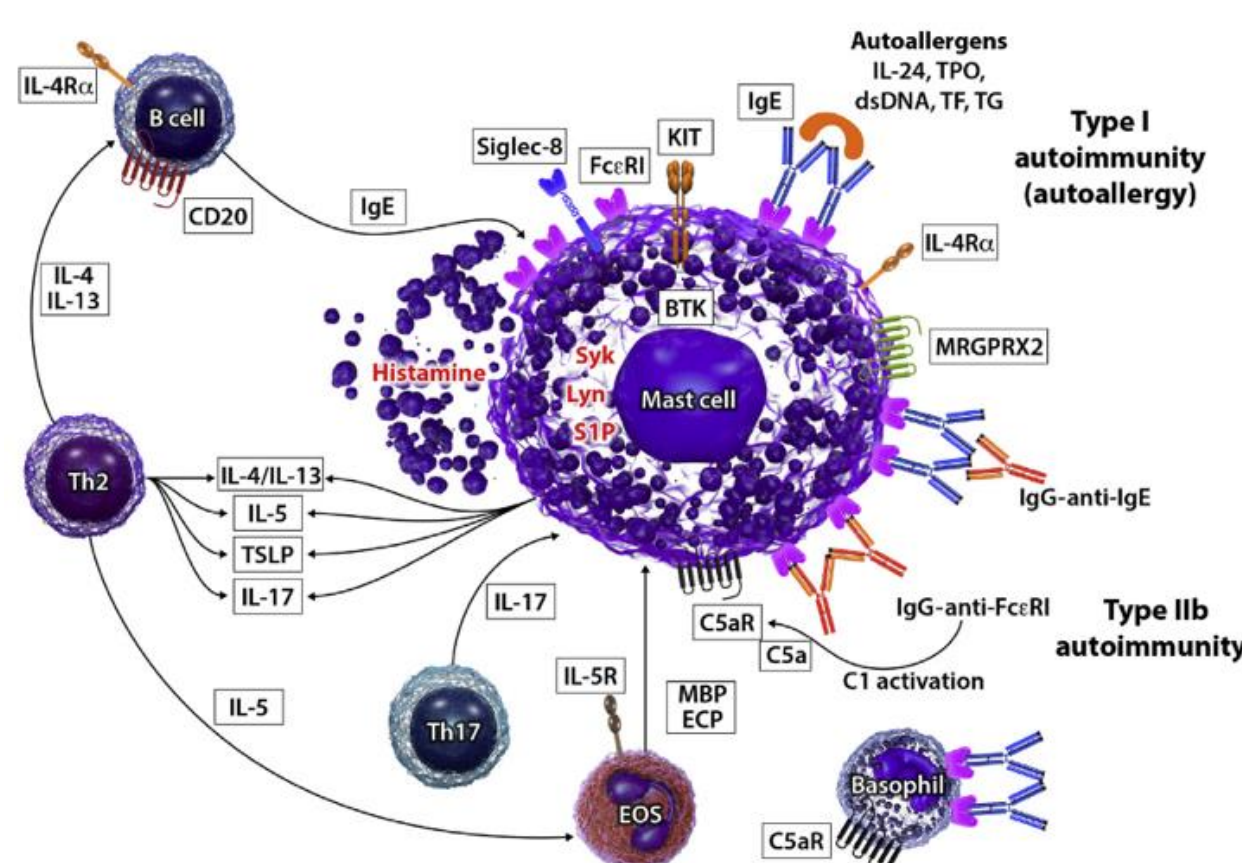


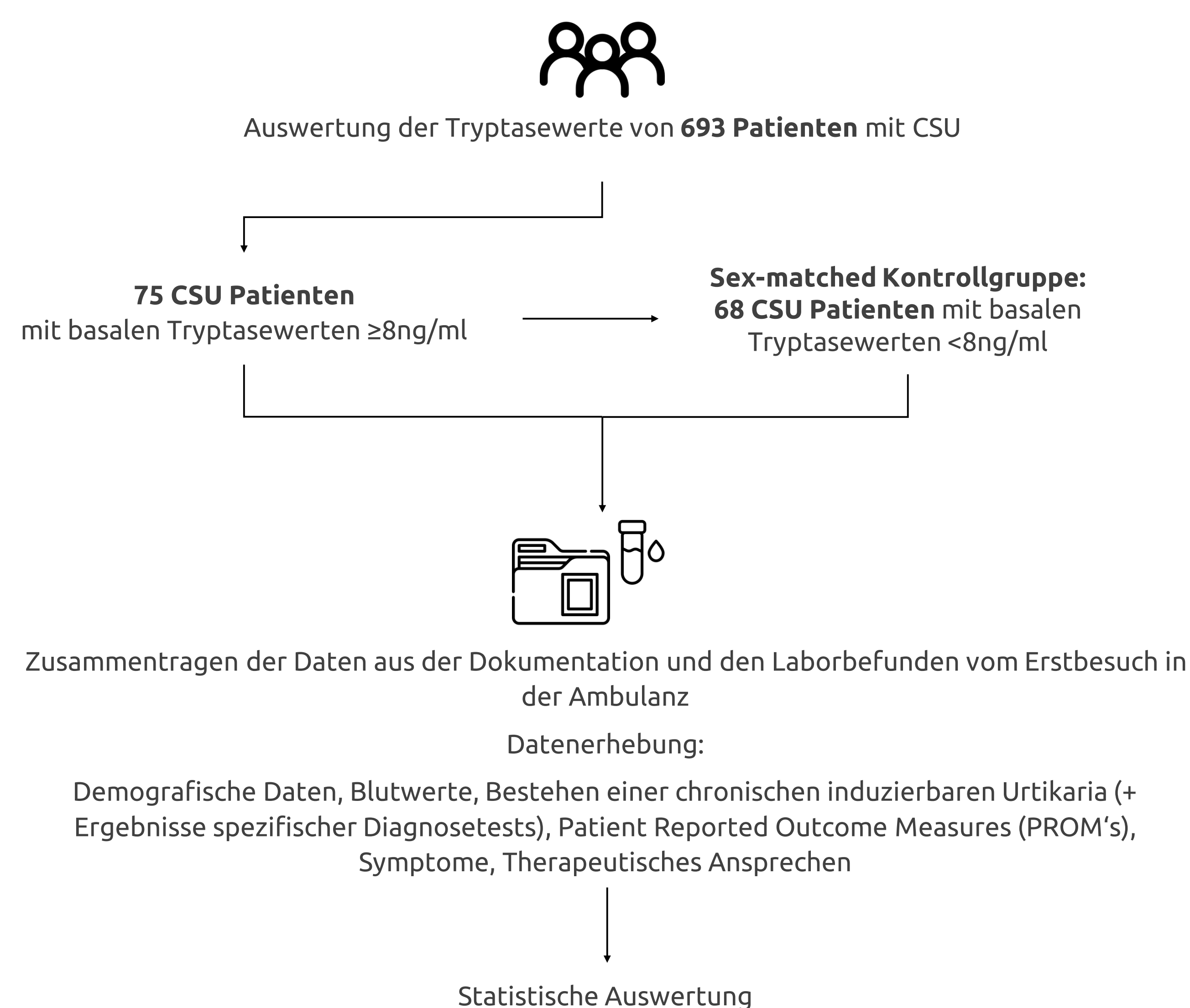
Abbildung 1: Pathophysiologie und Endotypen der chronischen spontanen Urtikaria

### Forschungsfrage:

Wie hoch ist die Prävalenz der Alpha-Tryptasämie bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria? Wie beeinflusst die Alpha-Tryptasämie den Krankheitsverlauf der CSU?

## Material und Methoden

Klinisch quantitative retrospektive Studie



## Ergebnisse und Diskussion

### Demografische Unterschiede:

	Tryptase <8 ng/ml	Tryptase ≥8 ng/ml
Weibliches Geschlecht	41 (63,07%)	43 (55,84%)
Altersmedian	42,5 Jahre	51,09 Jahren
Altersspanne	17 Jahre - 78 Jahre	9,5 Jahre – 82,29 Jahre
Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn	39 Jahre	42 Jahre

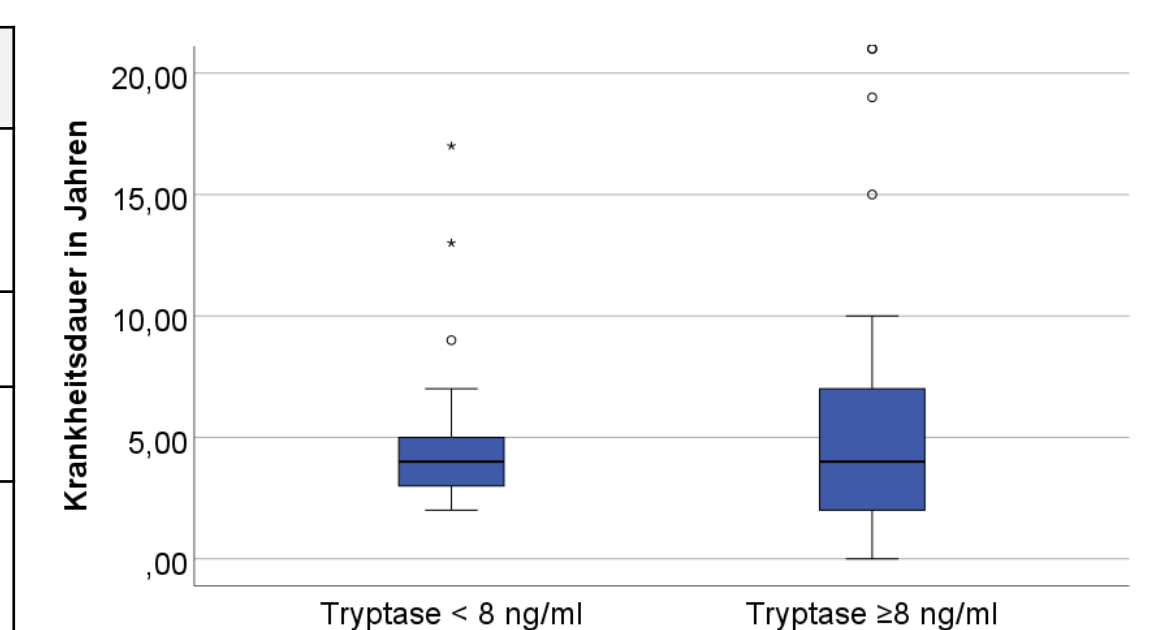


Abbildung 3: Vergleich demografischer Daten

Von 693 Patienten mit CSU hatten 75 einen erhöhten Tryptasewert ( $\geq 8$  ng/ml), was 10,8% entspricht. Diese Gruppe hat eine statistisch signifikant längere Krankheitsdauer ( $p = 0,036$ ). Insgesamt hatten jeweils 20 Patienten aus jeder Gruppe eine koexistente chronische induzierbare Urtikaria (CINDU).

### Patienten mit CSU + Chronische induzierbare Urtikaria:

CINDU Form	Tryptase <8 ng/ml (Anzahl (%))	Tryptase ≥8 ng/ml (Anzahl (%))	p-Wert
Kälteurtikaria (n=4)	2 (50%)	2 (50%)	1,0
Wärmeurtikaria (n=3)	2 (66,67%)	1 (33,33%)	0,593
Cholinerge Urtikaria	5 (55,56%)	4 (44,44%)	0,732
Aquagene Urtikaria	1 (100%)	0 (0%)	0,458
Druckurtikaria	1 (50%)	1 (50%)	1,0
Symptomatischer Dermographismus	14 (48,28%)	15 (51,72%)	0,86

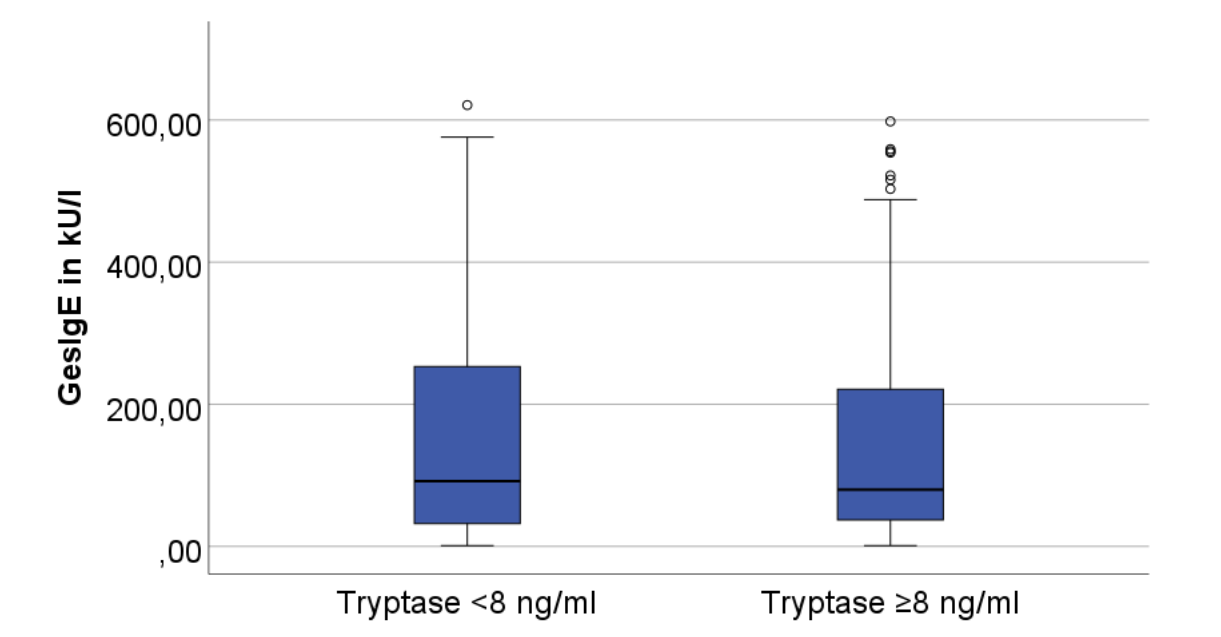
Abbildung 4: Vergleich CINDU Formen

Als nächstes haben wir relevante Laborparameter in beiden Gruppen untersucht (siehe Abb. 5)

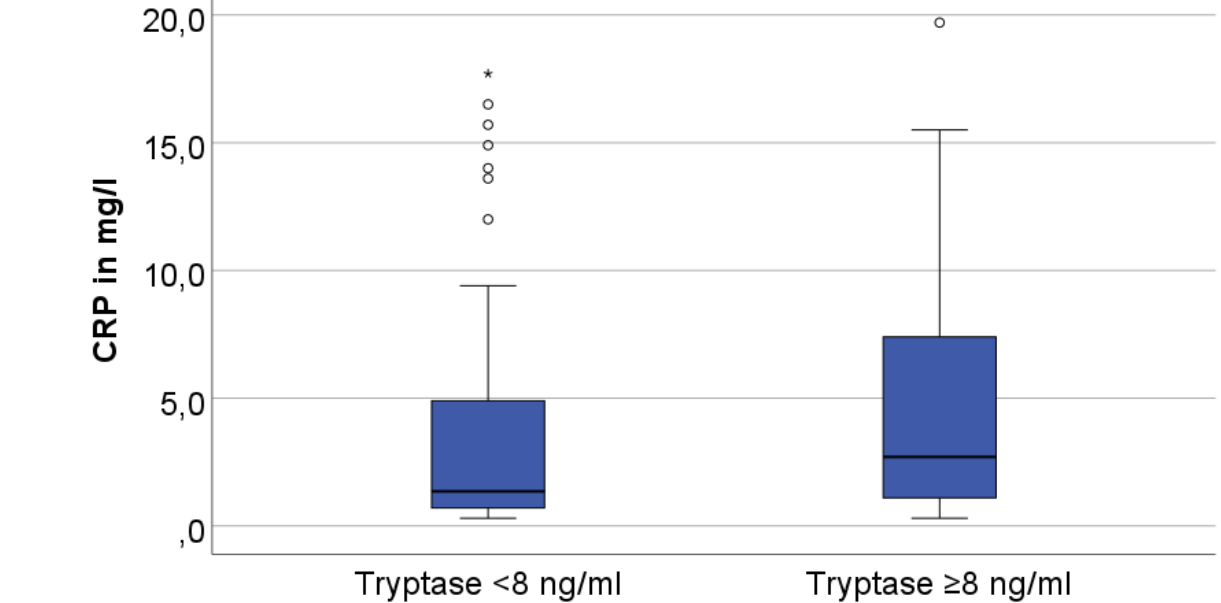
### Übersicht relevanter Blutwerte:

Blutwerte	Tryptase <8 ng/ml	Tryptase ≥8 ng/ml
Hämoglobin (g/dl)	13,98	13,96
Erythrozyten (/pl)	4,67	5,34
Thrombozyten (/nl)	285,02	285,23
Neutrophile (/nl)	4,97	4,36
Eosinophile (/nl)	0,14	0,17
Basophile (/nl)	0,04	0,03
GesigE kU/l	146,03	240,71
CRP mg/l	3,62	7,64
Anti-TPO-Antikörper kU/l	25,8	30,36

Abbildung 5: Vergleich verschiedener Blutwerte



Es ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis bei dem Parameter CRP ( $p = 0,011$ ). Die Multiple Regressionsanalyse ergab eine statistisch signifikant positive Korrelation zwischen den Tryptasewerten und CRP ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,009$ ), Gesamt-IgE ( $r = 0,212$ ;  $p = 0,012$ ) und Anti-TPO-Antikörper ( $r = 0,173$ ;  $p = 0,044$ ).



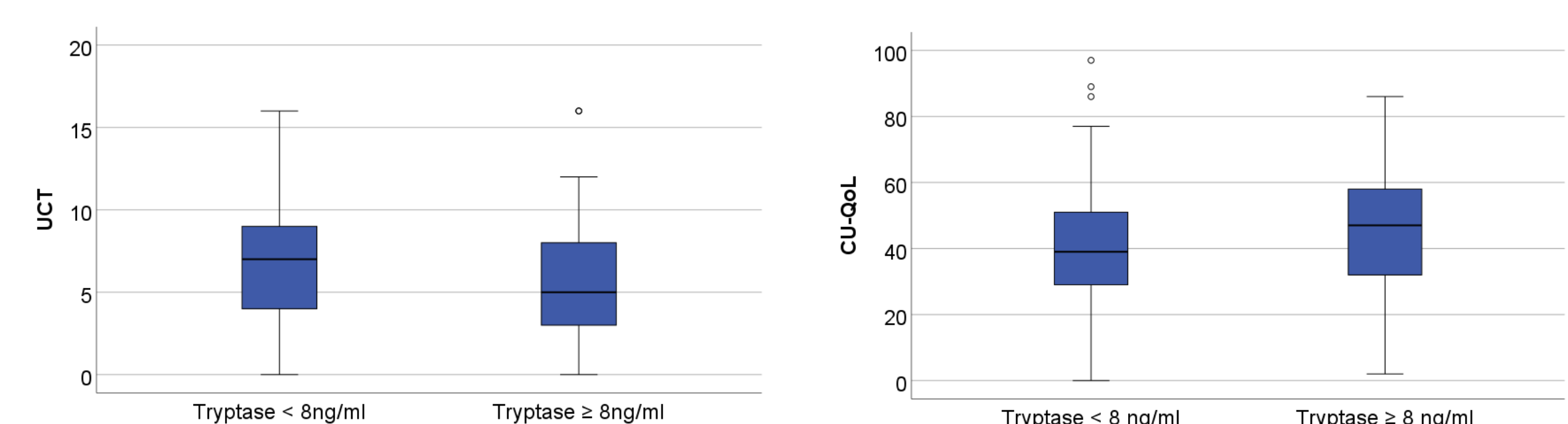
### Therapeutisches Ansprechen auf Omalizumab:

Responder Typ	Tryptase <8 ng/ml (n= 21)	Tryptase ≥8 ng/ml (n= 26)
Non responder	0 (0%)	3 (100%)
Partial responder	7 (50%)	7 (50%)
Complete responder	10 (55,56%)	8 (44,44%)
Unknown response	4 (40%)	6 (60%)

Trotz fehlender Signifikanz und niedrigen n zeigt sich eine Tendenz hinsichtlich eines schlechteren Therapieansprechens bei erhöhten Tryptasewerten.

Abbildung 6: Vergleich der verschiedenen Responder Typen auf Omalizumab

### Krankheitskontrolle und Lebensqualität gemessen mit Fragebögen UCT und CU-QoL:



Die Messung der Krankheitskontrolle (UCT) und der Lebensqualität (CU-QoL) ergaben keine statistischen Unterschiede, jedoch haben Patienten mit Tryptasewerten  $\geq 8$ ng/ml tendenziell niedrigere UCT und höhere CU-QoL Werte, was einer schlechteren Krankheitskontrolle und höheren Einschränkung der Lebensqualität entspricht.

## Outlook

Zwischen den Patientengruppen ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede bei der Krankheitsdauer und den Blutparametern CRP, Gesamt IgE, Anti-TPO-Antikörper. Eine Limitation unserer Untersuchung ist die relativ niedrige Patientenzahl. Folgestudien mit größeren Patientenpopulationen sind erforderlich, um unsere Ergebnisse zu bestätigen, insbesondere hinsichtlich des Ansprechens auf eine Therapie, wie bspw. Omalizumab. Zur finalen Sicherung der HaT Diagnose bei Patienten mit Tryptasewerten  $\geq 8$ ng/ml sollte eine Genotypisierung erfolgen.

### Bildquellen:

Abbildung 1: <https://www.imd-berlin.de/fachinformationen/diagnostikinformationen/diagnostik-bei-verdacht-auf-urtikaria> (Stand:28.01.25)  
Abbildung 2: 1.Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocatürk E, Metz M, u. a. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1. Juni 2022;149(6):1819–31.

### Textquellen:

(1) Staubach-Renz P, Metz M. Anpassung der Therapiekonzepte: Chronische spontane Urtikaria – eine Autoimmunkrankheit. Dtsch Arztebl. 2022;119(9):6. doi:10.3238/PersOnko.2022.03.04.01.  
(2) 1.Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, u. a. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022;77(3):734–66.  
(3) Kačar M, Rijavec M, Šelb J, Korošec P. Clonal mast cell disorders and hereditary  $\alpha$ -tryptasemia as risk factors for anaphylaxis. Clin Exp Allergy. April 2023;53(4):392–404.  
(4) Bubnoff D, Koch D, Stocker H, Ludwig RJ, Wortmann F, von Bubnoff N. Klinisches Erscheinungsbild der hereditären Alpha-Tryptasämie: Implikationen für die interdisziplinäre Praxis. Dtsch Arztebl Int. 2024;121:258–64. doi:10.3238/arztblm2023.0287.