

Mastocytózy – komplexný pohľad na problematiku

Mastocytosis – a Complex View of the Problem

Pěč, J.¹, Vorčáková, K.¹, Pěč, M.², Adamicová, K.³, Martinásková, K.⁴

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

⁴Oddelenie dermatovenerológie Fakultnej nemocnice J. A. Reimana Prešov

korešpondencia: kaja.martin@post.sk

Súhrn

Autori stručne popisujú celkovú problematiku mastocytóz, predovšetkým systémových mastocytóz dospelých. Stručne udávajú schému diagnostického postupu, schematicky orgány, ktoré sú u systémovej mastocytózy mastocytní infiltrované. Udávajú aj poslednú WHO (2016) klasifikáciu mastocytóz. Uvádzajú tiež stručný prehľad liekov využívaných v liečbe mastocytózy. Na záver popisujú kazuistiku indolentnej systémovej mastocytózy u pacienta, u ktorého po uvoľnení histamínu a ostatných mediátorov došlo ku zástave srdca s úspešnou resuscitáciou.

Kľúčové slová: *patogenéza, mutácia c-kit protoonkogénu, sérová tryptáza, biopsia kože, kostnej drene, klasifikácia, liečba, kazuistika*

Abstract

The authors present a brief complex description of mastocytoses, especially of system mastocytoses of adults. They briefly offer the scheme of the diagnostic procedure, the schematic organs which are infiltrated by mastocytes in the case of system mastocytosis. They list the latest WHO (2016) classification of mastocytoses as well. They also give a brief survey of the medicines used in the treatment of mastocytosis. In conclusion they describe the casuistic of system mastocytosis in a patient who was stricken by the cardiac arrest with successful resuscitation after the disengagement of the histamine and the other mediators.

Key words: *pathogenesis, mutation of c-kit protooncogene, serum tryptase, skin biopsy, bone marrow biopsy, classification, treatment, casuistic*

Úvod

Mastocytóza je zriedkavé ochorenie charakterizované abnormálnym narastaním počtu mastocytov v tkanivách. Klinické prejavy ochorenia sú vyvolané mediátormi uvoľňovanými procesom degranulácie mastocytov s rozličným lokálnym a systémovým efektom. Mastocytóza je ochorenie, variabilné čo sa týka orgánového postihnutia, klinických prejavov, ako aj vzťahu ku ochoreniam myelo- a lymfoproliferatívneho systému.

Charakterizovať prevalenciu mastocytózy v populácii je problematické, nakoľko veľa prípadov je nesprávne diagnosticky klasifikovaných. Kožné lézie ochorenia, niekedy iba ojedinelé, sú nezriedka nesprávne interpretované a nie vždy sú histologizované. Predpokladá sa, že jeden prípad tohto ochorenia pripadá na 1 000 – 8 000 nových pacientov navštevujúcich dermatologické kliniky. Ochorenie mastocytózou postihuje obidve pohlavia a približne rovnako všetky rasy. Až 55 % prípadov mastocytóz sa diagnostikuje u detí do druhého roka života s maximom výskytu do 6 mesiacov veku. Ďalších 10 % prípadov sa diagnostikuje

vo veku 2 – 15 ročných a 35 % prípadov po 15-tom roku života. Druhý vrchol incidencie mastocytóz je koncom tretej a vo štvrtej dekáde života. Rodinný výskyt ochorenia je raritný, napriek tomu bolo vo svetovom písomníctve popísaných 51 prípadov mastocytóz u viac ako jedného člena rodiny. Napriek týmto údajom sa vo všeobecnosti genetická predispozícia ochorenia neuznáva.

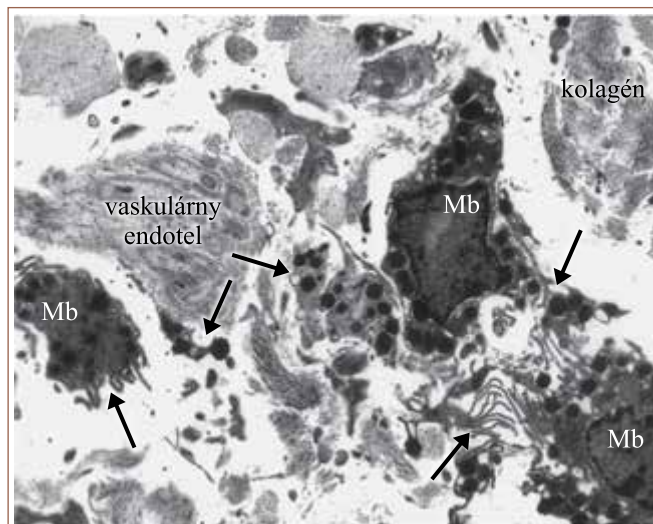
Typickým znakom kutánnej mastocytózy je tzv. „Darierov znak“ čo je inflamácia lézií v mieste ich predchádzajúceho mechanického dráždenia. Pojem „*urticaria pigmentosa*“ predstavuje makuly bronzovej až hnedej farby, v mieste ktorých sa nachádzali mastocytové infiltráty dermis, predovšetkým však horného kória. Pojem mastocytoma, t. j. tumor, najčastejšie solitárny, je vytvorený denzným mastocytovým infiltrátom horného kória.

Patogenéza

Patogenéza systémových mastocytóz závisí od proliferácie mastocytov, uvoľňovania a degranulácie ich granúl obsahujúcich veľa vazoaktívnych mediátorov, ako sú

histamín, heparín, leukotriény, prostaglandíny, trombocyty aktivujúci faktor, proteázy, cytokíny - ako je TNF-alfa a ďalšie. Molekulárne mechanizmy určitých systémových mastocytóz vedú ku nekontrolovateľnému rastu (proliferácii) s narastajúcou degranuláciou mastocytov pod vplyvom KIT mutácií. Objavenie aktivácie KIT mutácií u systémových mastocytóz otvorilo cestu k liečbe niektorých z nich viacerými molekulami; napríklad v prípade ASM až v 95 % prípadov, kde je exprimovaná mutácia KIT D816V je veľmi efektívna onkologická liečba. Indolentné subtypy mastocytóz sú definované viac symptómami odvodenými

z degranulácie mastocytov s menším sklonom zaangažovať sa do liečby týchto symptómov. V prípade agresívnych subtypov mastocytóz je orgánové postihnutie sekundárnou dominantnosťou proliferácie mastocytov. Orgánové postihnutie je viac u pokročilých foriem mastocytóz vrátane postihnutia kostnej drene, gastrointestinálneho traktu, pečene, sleziny a skeletu. Postihnutie kostnej drene sa manifestuje cytopéniou gastrointestinálneho traktu peptických ulkusov a malabsorpciou. Infiltrácia pečene môže viesť k pečenej dysfunkcii resp. hepatálnemu zlyhaniu, ascitu a portálnej hypertenzii (Obr. 1).



Odchýlky laboratórnych hodnôt

- Systémová tryptáza ↑
- Cytopénia/e
- Monocytoza, eozinofília
- Albumín ↓
- Alkalická fosfáza ↑
- Vitamín B12 ↑

Slezina

- Splenomegália

Kostra

- Bolesť kostí
- Zlomeniny/osteolýza

Kardiovaskulárny systém

- Únava
- Ťažká anafylaxia
- Konštitučné príznaky

Pečeň

- Ascites
- Hepatomegália

Gastrointestinálny trakt

- Hnačka
- Malabsorpcia s chudnutím
- Abdominálna lymfadenopatia

Koža

- Návaly horúčavy
- Kožné lézie (Urtikaria pigmentosa, spojené s Darierovými príznakmi)

Obr. 1 • Klinické nálezy a príznaky pri systémovej mastocytóze

Úloha mutácií protoonkogénu KIT v patogeneze mastocytóz

Medzi dôležité biologické markery výskytu mastocytóz patria zvýšené sérové hladiny tryptázy, onkopritomnosť aktivačnej mutácie D816V u protoonkogénu KIT alebo výskyt aberantných imunofenotypov CD25+ a CD2+ u mastocytov v kostnej dreni.

Identifikácia prítomnosti mutácie D816V u KIT spolu s dôslednou charakteristikou imunofenotypu u klonovaných mastocytov pacientov s mastocytózou predstavuje dôležitý krok k urýchleniu výskumu a aplikácii novej cieľenej molekulovej terapie založenej na inhibítoroch KIT - špecifickej tyrozínovej kinázy, ale tiež ďalších látok v prípadoch cyto redukčnej terapie. Mutácia D816V je v KIT prítomná aj u pacientov so systémovou mastocytózou. Presná frekvencia uvedenej mutácie zostáva otázkou odbornej diskusie, u indolentnej systémovej mastocytózy bol u pacientov publikovaný výskyt od 31 % až po takmer 100 %. U systémovej mastocytózy bola pozorovaná mutácia D816V u 93 % dospelých pacientov, u 27 % pacientov bez mutácie D816V bola u protoonkogénu KIT prítomná iná mutácia v tyrozín-kinázovej doméne 2 (TK2). Zdá sa, že mutácia D816V predstavuje charakteristický znak systémovej mastocytózy u dospelých pacientov.

Kritériá pre diagnostiku kožnej mastocytózy

Diagnostika kožnej mastocytózy je založená na klinickom a histologickom rozbere kožných ložísk a absencii jednoznačných prejavov systémového typu mastocytózy, čo je:

- typický exantém a Darierov príznak;
- biopsia kože s pozitívnym nálezom, t. j. mastocytárny infiltrát (nad 15 buniek) alebo rozptýlené žirné bunky (viac ako 20 buniek) v neprítomnosti ostatných zápalových buniek, hlavne v hornej časti dermis okolo ciev;
- zistenie mutácie c-kit.

Lekár by nemal stanoviť diagnózu kožnej mastocytózy na základe necieľenej kožnej biopsie alebo biopsie kožnej lézie, ktorá nemá morfológický vzhľad *urticaria pigmentosa* alebo mastocytómu.

WHO kritériá pre diagnostiku SM

Systémová mastocytóza (SM) je častejšie diagnostikovaná v dospeljej populácii. Diagnóza SM je postavená hlavne na histologickom a imunohistochemickom vyšetrení

trepanobiopických vzoriek kostnej drene s nasledovným odporúčaným postupom:

Klinické nálezy → stanovenie tryptázy v sére → biopsia kostnej drene → diagnóza systémovej mastocytózy (WHO 2016)

Diagnosticke kritériá pre SM rozlišujú hlavné a vedľajšie kritériá. Hlavné kritériá sú multifokálne, denzné infiltráty MC (15 alebo viac MC v jednom zhluku), ktoré sú diagnostikované v histologických rezoch kostnej drene a/alebo iných extrakutánných orgánov (orgánu) a sú potvrdené imunohistochemickým vyšetrením na dôkaz tryptázy alebo inými špeciálnymi farbeniami. Vedľajšie kritériá sú:

- v histologických rezoch kostnej drene alebo iných extrakutánných orgánov má viac ako 25 % MC v infiltráte vretenovitý tvar alebo atypickú morfológiu, alebo v krvných náteroch je nezrelých alebo atypických viac ako 25 % všetkých MC;
- detekcia c-kit mutácie D816 v kostnej dreni, krvi alebo iných extrakutánných orgánoch;
- MC v kostnej dreni, krvi alebo iných extrakutánných orgánoch exprimujú co-expresiu CD117 s CD2 a/alebo CD25;
- vyšetrenie sérovej tryptázy: >20 ng/mL (pokiaľ nie je asociované klonálne myeloidné ochorenie v takom prípade tento parameter neplatí).

Diagnóza SM môže byť stanovená, ak je prítomné jedno hlavné a jedno vedľajšie kritérium, alebo ak sú prítomné tri vedľajšie kritériá.

Mastocytóza predstavuje širokú paletu rôznych typov ochorení od benigných foriem až po raritné onkologické ochorenia vysokého stupňa malignity s veľmi zlou prognózou.

Systémová mastocytóza predstavuje heterogénnu skupinu klonových neoplázií mastocytov s piatimi subtypmi, ako sú indolentná (lenivá) systémová mastocytóza (ďalej ISM), tlejúca (*smoldering*) systémová mastocytóza (ďalej SSM), agresívna systémová mastocytóza (ďalej ASM), systémová mastocytóza asociovaná hematologickou neopláziou (ďalej SM-AHM) a mastocytárna leukémia (ďalej MCL).

Diagnóza systémových mastocytóz vychádza z klinickej anamnézy mastocytózy a z náleзов spĺňajúcich WHO kritériá. Na diagnózu systémovej mastocytózy musí byť splnené jedno podstatné kritérium - multifokálne (mnohohožiskové) denzné infiltráty mastocytov v kostnej dreni alebo v inom orgáne, a jedno alebo tri vedľajšie kritériá: viac ako 25 % infiltrácia mastocytmi, expresia CD2/CD25, KIT mutácia, sérová tryptáza nad 20 ng/mL, „B“ nálezy, zahŕňajúce infiltráty orgánov, ale bez porúch ich funkcie, „C“ nálezy sú definované nie iba infiltráciou, ale aj orgánovou dysfunkciou. Od splnenia týchto kritérií závisí aj liečba systémovej mastocytózy, ktorá je individuálna a líši sa od prípadu k prípadu. Pre lepšie pochopenie problematiky liečby systémových mastocytóz ešte raz uvádzame podrobnejšiu WHO klasifikáciu mastocytóz.

1. Kutánná mastocytóza (CM):

- Urticaria pigmentosa* (UP) / Makulopapulózna kutánná mastocytóza (MPCM);
- Difúzna kutánná mastocytóza;
- Solitárny mastocytóm kože.

2. Indolentná (lenivá) systémová mastocytóza (ISM):

má kritériá pre systémovú mastocytózu (SM), nie však „C“ nálezy, bez evidencie asociácie s hematologickými neopláziami izolovaná mastocytóza kostnej drene a ako vyššie uvádzaná ISM, ale bez postihnutia kostnej drene a kože, všeobecne s nízkym bremenom mastocytov.

3. Tlejúca (*smoldering*) systémová mastocytóza (SSM):

ako už bolo uvedené (ISM), ale s 2 alebo viacerými „B“ nálezmami, nie však „C“ nálezmami, všeobecne s vysokým bremenom mastocytov.

4. Systémová mastocytóza s asociovanou hematologickou malignitou (SM-AHN):

má (spĺňa) kritériá pre SM a kritériá pre AHN s určitou entitou WHO klasifikácie.

5. Agresívna systémová mastocytóza (ASM):

má kritériá SM, jedno alebo viac „C“ náleзов, bez evidencie mastocytárnej leukémie.

6. Mastocytárna leukémia (MCL):

má kritériá SM. Biopsia kostnej drene vykazuje difúznú infiltráciu, obvyčajne tvorenú denznými (hustými) infiltrátmi zloženými z atypických nezrelých mastocytov. Vzorky získané aspiráciou kostnej drene obsahujú 20 % a viac mastocytov. V klasických prípadoch počet mastocytov v periférnej krvi tvorí 10 % a viac a to vo frakcii bielych krviniek. Aleukemický variant MCL tvorí viac ako 10 % cirkulujúcich mastocytov.

7. Mastocytárny sarkóm (MCS):

bez evidencie SM, obvyčajne lokalizovaný deštruktívny rast, vysoký stupeň patologickej cytologie.

Diagnóza SM môže byť stanovená vtedy, ak sú prítomné aspoň jedno z hlavných, alebo najmenej 3 z vedľajších kritérií:

Hlavné kritérium:

mnohohožiskové denzné (husté) infiltráty mastocytov (15 a viac mastocytov v mastocytárnych agregátoch detegované vo vzorkách kostnej drene a/alebo v iných extrakutánných orgánoch).

Vedľajšie kritériá:

(skratky: ANC – absolútny počet neutrofilov, Hgb – hemoglobín, ng – nanogramy, mL – mililiter, L – liter, dL – deciliter)

- v biopických vzorkách kostnej drene alebo extrakutánných orgánov je v infiltrátoch prítomných viac ako 25 % mastocytov s ostrým (spindle) tvarom, alebo majú atypickú morfológiu, alebo všetky mastocyty v aspirátoch kostnej drene vo viac ako 25 % sú nezrelé a atypické;
- je detegovaná aktivita kódu 816 KIT v kostnej dreni, krvi, alebo v iných extrakutánných orgánoch;
- mastocyty v kostnej dreni, v krvi, alebo v iných extrakutánných orgánoch exprimujú CD25 s alebo bez CD2 markera s prítomnosťou aj normálnych mastocytárnych markerov;

- d) sérová tryptáza permanentne prekračuje hodnotu 20 ng/mL. V prípade, že nie je asociácia s myeloidnou neopláziou, v takých prípadoch tento parameter nie je validný.

„B“ nálezy

1. vysoká záťaž, b-rameno mastocytmi ukazuje, že biopsia kostnej drene je vo viac ako v 30 % infiltrovaná mastocytmi (ložiskovo, aj denznými infiltrátmi) a celková sérová hodnota tryptázy je nad 200 ng/mL;
2. prítomné sú známky dysplázie alebo myeloproliferácie v nemastocytárnych líniiach, sú však insuficientné kritériá pre definitívnu diagnózu asociovanej hematologickej neoplázie (AHN), s normálnou, alebo iba mierne abnormálnou celulizáciou v periférnej krvi;
3. hepatomegália bez postihnutia pečňových funkcií, bez palpačne prítomnej splenomegálie, bez hypersplenizmu a/alebo z palpačnej lymfadenopatie.

„C“ nálezy

1. dysfunkcia kostnej drene spôsobená infiltráciou neoplastickými plazmocytmi manifestujúca sa leukopéniou (ANC menej ako $1 \times 10^9/L$, anémiou Hgb menej ako 10,0 g/dL, trombocytopéniou trombocyty menej ako $100 \times 10^9/L$);
2. palpačne prítomná hepatomegália s postihnutím pečňových funkcií, ascites a/alebo portálna hypertenzia;
3. postihnutie skeletu v podobe veľkých osteolytických ložísk s alebo bez patologických fraktúr (patologické fraktúry spôsobené osteoporózou nekvalifikované ako „C“ nálezy);
4. palpačne prítomná splenomegália s hypersplenizmom;
5. malabsorpcia so stratou hmotnosti spôsobená mastocytárnou infiltráciou gastrointestinálneho traktu.

Mastocytárny CD25 je najsenzitívnejší marker dokázaný v cytometrickom aj imunohistochemickom vyšetrení.

Liečba

Liečba systémovej mastocytózy dospelých je mimoriadne individuálna. Okrem kauzálnej liečby mastocytárných orgánových infiltrátov SM, napríklad sprevádzajúcich hematologické komorbidity, sa liečba musí zamerať aj na ovplyvnenie symptómov navodených mediátormi uvoľnenými degranuláciou mastocytov, predovšetkým u tlejúcej a lenivej (*smoldering* a *indolent*) SM.

Najčastejšie vzniknutý pruritus / flaš: prvolíniová liečba H1-antagonistami (cetirizín, fexofenadín, hydroxyzín), druholíniová liečba antagonistami leukotriénov (montelukast, zafirlukast), treťolíniová liečba nesteroidnými protizápalovými liekmi (aspirín) alebo fotochemoterapiou PUVA (psoralen).

Abnormálna bolesť, krčce, hnačka, búšenie srdca, nauzea, zvracanie: prvolíniová liečba H2-antagonistami (ranitidín, famotidín, cimetidín), druholíniová liečba inhibítormi protónovej pumpy (omeprazol, pantoprazol, rabeprazol), treťolíniová liečba chromoglykátom sodným,

ktorý sa podáva 30 minút pred jedlom alebo pred spaním, štvrtolíniová liečba kortikosteroidmi (prednison).

Bolesť hlavy, depresia, slabosť: prvolíniová liečba H1 a H2 antagonistami, druholíniová liečba chromoglykátom sodným.

Opakujúca (rekurentná) hypotenzia: prvolíniová liečba epihefrinom, druholíniová liečba antagonistami H1 a H2 receptorov, treťolíniová liečba kortikosteroidmi, štvrtolíniová liečba cytoredukčnou liečbou (interferón alfa, alebo 2-chlorodeoxyadenozín).

Osteoporóza: prvolíniová liečba bifosfátmi (alendronát, risendronát, kyselina pamidronová, kyselina zolen-dronová), kalcium, vitamín D, druholíniová liečba cytokínmi/imunomodulátormi (interferón alfa), treťolíniová liečba analógmi purínových nukleozidov (cladribín – chlorodeoxyadenozín).

V liečbe mastocytózy sa môže využívať **omalizumab**. Omalizumab je rekombinantná DNA, odvodená humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG1 κ) cielená na voľný cirkulujúci imunoglobulín E (IgE). Molekuly IgE sa vysoko, ale aj nízko afinitne viažu na receptory pre Fc región IgE (Fc ϵ RI a Fc ϵ RII) na povrchu tkanivových mastocytov a cirkulujúcich bazofilov. Redukciou hladín voľných IgE znižuje reguláciu exprese Fc ϵ RI na bunkách zápalu, ako aj in vivo expresiu Fc ϵ RI na dendritických bunkách, čo ďalej navodzuje redukciu tvorby alergén prezentujúcich T-buniek, ako je blokovanie Th2 cesty alergie. Omalizumab teda znižuje uvoľňovanie proinflamačných mediátorov a redukuje alergický zápal, čiastočne znižuje aktiváciu a senzitivitu mastocytov, ako aj eozinofilov a redukuje infiltráciu eozinofilov v miestach zápalu. V klinickej praxi sa používa v liečbe chronickej spontánnej urtikárie a astmy, a tiež ako „off label“ v liečbe mastocytózy.

Ďalším liekom používaným v liečbe SM sú **interferóny**. Interferón alfa má vplyv na klinickú aktivitu SM, zlepšuje symptomatológiu degranuláciou, poklesom MC infiltrátov kostnej drene. Liečebne ovplyvňuje ascites/hepatosplenomegáliu, cytopéniu aj osteoporózu.

V súčasnosti sa vyrábajú aj tzv. pegylované interferóny alfa – Pegasys a Pegatron. Pegasys je peginterferónom-alfa 2a (pegINF-alfa2a; Roche) a Pegatron je peginterferónom-alfa 2b (pegINF-alfa2b; MSD).

Kauzálna antineoplastická liečba SM inhibítormi proteinkínáz malými molekulami inhibítormi kináz zameranými na KIT receptory ovplyvňujúcimi mutácie KIT D816V. Táto liečba vychádza z klinického obrazu a histológie SM.

Midostaurín (PKC412) používa sa v liečbe ASM, SM-AHN a MCL, IMC. Midostaurín inhibuje viaceré receptory tyrozínkinázy, vrátane FLT3 a KIT kinázy, čím indukuje zastavenie bunkového cyklu a apoptózu v leukemických bunkách exprimujúcich uvedené mutantné receptory. *In vitro* štúdie naznačujú, že midostaurín inhibuje D816V mutantné KIT receptory. Midostaurín interferuje s aberantnou KIT D816V- sprostredkovanou signalizáciou a inhibuje proliferáciu a prežívanie mastocytov a uvoľňovanie histamínu. Okrem toho midostaurín inhibuje niekoľko ďalších receptorov tyrozínkinázy, ako je receptor

pre rastový faktor ovplyvnený trombocytnými (PDGFR) alebo receptor 2 pre vaskulárny endoteliálny faktor (VEGFR2), ako aj členov skupiny serín/tyreonínkináz – proteínkinázy C (PKC). Midostaurín sa viaže na katalytické domény týchto kináz a inhibuje mitogénnu signalizáciu príslušných rastových faktorov v bunkách, čo vedie k zastaveniu ich rastu. Najčastejšími vedľajšími účinkami liečby midostaurínom sú nauzea, zvracanie, hnačka a cytopénia. Midostaurín v kombinácii s chemoterapeutikami (cytarabín, doxorubicín, idarubicín a daunorubicín) môže viesť k synergickej inhibícii rastu bunkových líníí AML s expresiou FLT3-ITD.

Avapritinib (BLUE-285) patrí do druhej generácie inhibítorov KIT D816V a tiež tých, ktoré majú multikinázovú aktivitu, v dôsledku čoho účinne pôsobí proti mutácii KIT D816V s následnou redukcii symptómov SM, redukcii mastocytárných infiltrátov kostnej drene, výrazným znížením hladín sérovej tryptázy, liečbou hypersplenizmu a tiež výrazne znižuje záťaž mutovanej alely KIT D816V. Avapritinib je v súčasnosti v štádiu klinických štúdií a ďalšieho výskumu. Kombinácia avapritinibu s polychemoterapiou, podobne ako v prípade midostaurínu, je možná a zvyšuje účinnosť molekuly. Nežiaduce účinky liečby avapritinibom sú podobné ako pri liečbe midostaurínom. Sú to gastrointestinálny diskomfort (abdominálna bolesť, nauzea), periférne edémy a cytopénia (anémia, trombocytopenia, neutropénia).

DCC-2618 - táto molekula bola vyvinutá iba v roku 2016. DCC-2618 je inhibítor KIT D816V. V štúdiách *in vitro* sa pozorovala inhibícia fosforyláciou KIT indukovanvej apoptózy na líniiach mastocytov (HMC-1, ROSA, MCPV-1) a tiež inhibícia rastu neoplastických mastocytov.

Imatinib mesylát na základe *in vitro* štúdií je efektívny proti divokému typu KIT a určitým transmembránovým (F522C) a juxtamembránovým (V560G) KIT mutáciám, ale nie spoločným mutáciám kináz D816V. Podobne nie všetky juxtamembránové mutácie môžu byť citlivé na imatinib mesylát u indolentnej mastocytózy. V takýchto prípadoch sa odporúča liečba midostaurínom. FDA špecifikovala liečbu imatinib mesylátom u dospelých pacientov s ASM, ktorí nemajú mutáciu KIT D816V, alebo majú neznámu mutáciu KIT. Hlavnou toxicitou imatinib mesylátu je hnačka, periférny edém. V prípade dvoch pacientov sa vyvinula intersticiálna pneumónia.

2-Chlorodeoxyadenosin (clabridií, alebo 2-CdA). Na základe *in vitro* štúdií bola pozorovaná aktivita 2-CdA proti neoplastickým mastocytom a liečebný efekt u všetkých subtypov SM vrátane MLC. Napriek tomu, že neboli robené komparatívne štúdie, liečebný efekt 2-CdA je zrovnateľný s liečebným efektom midostaurínu. Za najvýraznejší vedľajší liečebný efekt 2-CdA je považovaná myelosupresia a infekcia.

V liečbe systémovej mastocytózy, konkrétne SM-AHM pre myelosupresívnu aktivitu, je pomerne úspešne testovaná aj hydroxyurea.

U pacientov s veľmi agresívnym variantom SM (transformujúca ASM a MCL) je indikovaná polychemoterapia a následne alogénna transplantácia hemopoetických kmeňových buniek (HSCT). Táto liečba

sa indikuje s vierou v kompletnú remisiu ochorenia, v skutočnosti však nie všetci pacienti s progredujúcou SM môžu byť liečení HSCT, napríklad pre komorbidity a vek.

Kazuistika

Prezentujeme pacienta so systémovej indolentnou mastocytózou, kde poukazujeme na biochemické parametre, diagnostiku ako aj liečbu (18 - 23):

57-ročný pacient - muž (BMI 29,9, povrch tela 102 cm²), anamnesticky má prejavy od roku 1982 s dokázanou mutáciou c-KIT (D816V). Aktuálne má indolentnú formu systémovej mastocytózy, v súčasnosti s mastocytárnou infiltráciou kostnej drene do 30 %, s hepatosplenomegáliou a lymfadenitídou periférnych lymfatických uzlín. Pacient je ešte liečený na diabetes mellitus II typ, s diabetickou retinopatiou aj nefropatiou, hyperurikémiou a kompenzovanou asthma bronchiale a polynózu.

V čase diagnostiky urticaria pigmentosa v roku 1982 až do roku 2010 bol pacient liečený iba antihistaminikami - desloratadin, cetirizin. Predchádzajúca systémová liečba: od 03/2010 Roferon, od 07/2010 masitinib mesylát, liečba bola ukončená pre ťažkú alergickú reakciu, od 11/2010 Roferon (Interferon alfa 2a) 6 MU s.c. 3-krát týždenne, neskôr detrakcia na 3 MU. Pred 5 rokmi dostával masitinib mesylát, ale liečbu netoleroval pre alergickú reakciu a preto bola ukončená. Sérová tryptáza opakovane 76,1 (norma do 20,0 ng/mL).

Pacient mal drobnopapulózny exantém s maximom na chrbte, diskkrétne prejavy v dekolte a hornej časti ramien typu urticaria pigmentosa, ďalej prítomnú jazvu po operácii Dupuytrenovej kontraktúry, malíčok ohnutý, prítomná recidíva, vpravo incipientná Dupuytrenova kontraktúra. Biochemicky mierna elevácia IgA pri MGUS (7,116 g/l; norma do 4,84) eleváciou ťažkých reťazcov kappa 34,51 ug/l (norma do 19,4), ale index kappa/lambda v norme, zvýšené hepatálne enzýmy (GMT-2,67 ukat/l (norma do 0,92), AST 1,46 ukat/l (norma do 0,85), ALT 1,84 ukat/l (norma do 0,85) pri referenčných hodnotách LDH aj CK vysoké celkové IgE (1416,0 g/l; norma do 100,0), hraničná leukopénia a tiež nízka hodnota doštičiek 64,0. Klinické prejavy na koži vo výraznej regresii (Obr. 2, 3). Pacient dostáva Roferon - Interferon alfa 2a v dávke 3 MU 3-krát týždenne s.c. U nás prekonal šokový stav v dôsledku náhleho uvoľnenia histamínu - histamínový šok so zástavou srdca, okamžitá resuscitácia stav zvládla. Užíva ešte metylprednisolon 2 mg, teda iba pol tabletky denne, denerel 0-0,1, cetirizin 1-1-0.

Pacient je na našej klinike dlhodobo sledovaný a liečený s diagnózou indolentná forma systémovej mastocytosis s postihnutím kože, sleziny, pečene, lymfatických uzlín, ako aj kostnej drene, pri monoklonálnej gamapatii IgA a IgE vysoké hodnoty. Pacient je po kolapsových stavoch so stratou vedomia, ako aj s krátkodobou zástavou srdca zvládnutou okamžitou resuscitáciou.

V súčasnosti očakávame veľmi dobrý efekt liečby omalizumabom, ktorý sme okrem systémovej mastocytózy indikovali aj v dôsledku sennej nádchy a asthma bronchiale.



Obr. 2 • Prejavy urticaria pigmentosa kože chrbta



Obr. 3 • Prejavy urticaria pigmentosa na boku hrudníka a na bruchu

Záver

U pacientov s diagnostikovanou mastocytózou v dospelosti je vždy potrebné myslieť na rôzne formy systémovej mastocytózy. Preto okrem posúdenia klinického obrazu ochorenia a vyšetrenia biochemických parametrov je potrebné vyšetriť aj hladiny sérovej tryptázy a pristúpiť ku trepanobiopsii kostnej drene. V prípadoch dokázanej infiltrácie kostnej drene mastocytmí je potrebné ďalej podrobne vyšetrovať pacienta aj so stanovením mutácie KIT

D816V. V prípadoch, že systémová mastocytóza progreduje s postihnutím orgánov, je to obvyčajne indikácia na zahájenie intervenčnej antineoplastickej liečby.

V súčasnej dobe sa veľa vedeckých tímov na medziodborovej spolupráci (hematológ, patológ, dermatológ, molekulárny genetik) zaoberá problematikou výskumu mastocytóz so snahou vypracovať čo najdokonalejšiu klasifikáciu ochorenia, a na základe nových poznatkov vyvinúť nové vysoko účinné molekuly v liečbe SM.

Literatúra

1. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concept (Review) *Blood* 2017;129(11):1420-1427.
2. Butterfield JH, Ravi A, Pongdee T. Mast cell mediators of significance in clinical practice in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:397-410.
3. Kristensen T, Vestergaard H, Moller MB. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time PCR assay. *J mol Diagn* 2011;13:180-188.
4. Fletcher L, Borate U. Novel approaches for systemic mastocytosis. *Curr Opin Hematol* 2019;26(2):112-118.
5. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2019;94:363-377.
6. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368(10):924-935.
7. Zuberbier T, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(2):171-180.
8. Czarnetzki BM, Algermissen B, Jeep S, Haas N, Nurnberg W, Muller K, Kropp JD. Interferon treatment of patient with chronic urticaria and mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:500-501.
9. Kluin-Nelemans HC, Jansen JH, Breukelman H, Wolthers BG, Kluin P, Kroon HM, Wilemze R. Response to interferon alfa-2b in patients with systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1992;326:619-623.
10. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454-464.
11. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 2016;374:2530-2541.

12. Deininger MW, Gotlieb J, Robinson WA, et.al. Avapritinib (BLUE-285) a selective KIT inhibitor, is associated with high response rate and tolerable safety profile in advanced systemic mastocytosis: results from a phase 1 study. EHA Annual Meeting, 2018.
13. Smith BD, Hood MM, Wise SC, et al. DCC-2618 is a potent inhibitor of wild-type and mutant KIT, including refractory exon 17 D816 KIT mutations, and exhibits efficacy in refractory GIST and AML xenograf models. *Cancer Res* 2015;75:2690.
14. Nakagomi N, Hirota S. Juxta membrane-type c-KIT gene mutation found in aggressive systemic mastocytosis induces imatinib-resistant constitutive KIT activation. *Lab Invest* 2007;87:365-371.
15. Pardanani A, Hoffbrand AV, Butterfield JH, Tefferi A. Treatment of systemic mast cell disease with 2-chlorodeoxyadenosine *Leuk Res* 2004;28:127-131.
16. Lim KH, Pardanani AV, Li Cy, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: outcome analysis and response prediscion during treatment with interferon-alfa, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2009;84:790-794.
17. Ustun C, Gotlieb J, Popat U, et. al. Consensus opinion on allogeneic hemopoetic cell transplantation in advansed systemic mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(8):1348-1356.
18. Kumar A, Kumar Kansal N, Anuragi RP. Cutaneous mastocytosis: clinical, dermatoscopic and pathological features. *BMJ Case Rep* 2020; 13:e240169.doi:10.1136/bcr-2020-240 169.
19. Schreiber RM, Borate U. How to treat systemic mastocytosis in adult. *Brit J Haematol* 2018;180:11-23.
20. Trizuljak J, Sperr WR, Nekvindova L, et al. Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification *Allergy* 2020;75(8):1923-1934.
21. Ozturk K, Cayci Z, Gotlib J, Akin C, George TI, Ustum C. Non-hematologic diagnosis of systemic mastocytosis: collaboration of radiology and pathology *Blood Reviews* 2021; 45: 100693.
22. mRNA COVID-19 vaccine is well tolerated in patrients with cutaneous and systemic mastocytosis with mast cell activation symptoms and anaphylaxis *J Allergy Clin Immunol* 2020;147(3):877878.
23. Valent P, Akin C, Bonadonna P, et al. Risk and management of patients with mastocytosis and MCAS in the SARS-Cov-2 (COVID-19) pandemic: expert opinions *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(2):300-306.