

Mastocytoza

Krzysztof Lewandowski

Definicja

Mastocytoza układowa jest klonalną chorobą komórki progenitorowej szpiku polegającą na kumulowaniu się nowotworowych mastocytów w jednym lub wielu narządach pozaszpikowych. Kryteria rozpoznania choroby przedstawiono w tabeli 8 w rozdziale *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*.

Epidemiologia

Częstość występowania mastocytozy nie została do końca określona. Jest to choroba występująca rzadko, może się pojawić w każdym wieku. Obserwuje się dwa piki zachorowań: w dzieciństwie i w 3.–4. dekadzie życia. U dzieci choroba przebiega zwykle łagodniej i może całkowicie się cofnąć. U dorosłych przebieg jest zazwyczaj dłuższy, z tendencją do przechodzenia w postacię bardziej agresywną. W jednym z badań przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii częstość występowania mastocytozy oszacowano na 2 przypadki na 300 000 osób z ogólnej populacji na rok.

Etiopatogeneza

Większość przypadków mastocytozy ma charakter sporadyczny, związany z wystąpieniem mutacji somatycznej onkogenu *KIT*. Najczęściej występującą aberracją (90% chorych) jest mutacja w kodonie 816. (*KIT* D816V), rzadziej występują inne mutacje D816Y, D816H, D816F (5%). Wydają się one wystarczające do wystąpienia indolentnej postaci mastocytozy. Transformacja do postaci bardziej agresywnych wymaga pojawienia się dodatkowych mutacji, w tym między innymi w obrębie nowotworowego genu supresorowego *TET2*. Mastocytoza może występować rodzinie, co sugeruje obecność wrodzonych czynników genetycznych zachorowania. W tych przypadkach stwierdza się mutacje genu *KIT* poza kodonem 816. powo-

dujące aberracje w transbłonowej i/lub zewnątrzkomórkowej domenie KIT. To ważna różnica, gdyż w tej sytuacji mastocytoza jest zwykle wrażliwa na inhibitory kinaz tyrozynowych. Czasami mastocytoza jest powiązana z występowaniem innego nowotworu układu krwiotwórczego, w tym ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego, nowotworu mieloproliferacyjnego, przewlekłej białaczki eozynofilowej (90%), lub układu chłonnego, w tym chłoniaków nie-Hodgkina i szpiczaka plazmocytowego (10%).

Obraz kliniczny

Mastocytoza może przebiegać w 2 zasadniczych postaciach: skórnej (CM, *cutaneous mastocytosis*), z jedno- lub wieloogniskowym zajęciem skóry, i układowej (SM, *systemic mastocytosis*), kiedy dochodzi do naciekania co najmniej 1 narządu poza skórą. W postaciach CM nie występują podwyższenie stężenia tryptazy w surowicy, organomegalia ani cechy zajęcia innych narządów. Do rozpoznania SM konieczne jest stwierdzenie co najmniej 1 mniejszego i 1 większego kryterium lub 3 mniejszych kryteriów (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*; tab. 8). Poza objawami zależnymi od zajęcia określonego narządu większość chorych prezentuje objawy zależne od uwalniania mediatorów z komórek tucznych, w tym histaminy i cytokin uczestniczących w procesach zapalnych.

Rodzaj objawów zależy w dużej mierze od wieku chorego. W postaciach pediatrycznych dominują objawy skórne, zwykle (70–90%) pod postacią pokrzywki (*urticaria pigmentosa*) lub odosobnionych/wieloogniskowych nacieków. Choroba ma tendencję do samoistnego ustępowania, z reguły w okresie dojrzewania. W przeciwieństwie do postaci pediatrycznych mastocytoza u osób dorosłych ma przeważnie postać układową, progresywną i przebiega bardziej agresywnie. Oprócz zajęcia narządów wewnętrznych, u większości chorych zajęta jest również skóra.

Objawy SM można podzielić na 4 podstawowe kategorie: 1) systemowe, takie jak zmęczenie, utrata masy ciała, gorączka; 2) skórne; 3) zależne od uwalniania mediatorów z komórek tucznych, takie jak spadki ciśnienia tętniczego, wstrząs, choroba wrzodowa, biegunka; 4) kostno-mięśniowo-stawowe — występowanie bólów i zmian o typie osteopenii/osteoporozy.

Typowe objawy oraz odchylenia w badaniach u chorych na SM przedstawiono w tabeli 30. Nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej i/lub szpiku kostnego mogą wskazywać na dodatkową obecność innej choroby nowotworowej układu krwiotwórczego lub chłonnego (SM-AHNMD, *systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast-cell lineage disease*), lub białaczki z komórek tucznych (MCL, *mast cell leukemia*).

Kryteria rozpoznania

Zgodnie z klasyfikacją *World Health Organization* (WHO) wyróżnia się następujące postaci mastocytozy: 1) mastocytozę skórną (CM); 2) indolentną układową mastocytozę (ISM, *indolent systemic mastocytosis*); 3) mastocytozę powiązaną z występowaniem innego nowotworu hematologicznego (SM-AHNMD); 4) agresywną mastocytozę układową (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*); 5) białaczkę z komórek tucznych (MCL); 6) mięsaka z komórek tucznych (MCS, *mast cell sarcoma*); 7) pozaskórną *mastocytoma* (*extracutaneous mastocytoma*) (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*; tab. 6).

Nowotworowe mastocyty wywodzą się z wielopotencjalnej komórki krwiotwórczej szpiku CD34+/KIT+. Często wykazują ekspresję tryptazy/chymazy i antygeny CD117 oraz nieprawidłową ekspresję powierzchniowych antygenów CD2 i/lub CD25. W większości przypadków (90%) stwierdza się w nich obecność mutacji genu *KIT* D816V lub rzadziej (5%) D816Y, D816H, D816F, zwłaszcza w mastocytozie występującej u dorosłych. W postaciach pediatrycznych mutacje występują rzadziej (ok. 30%). Większość chorych z SM (95%) ma podwyższone stężenie tryptazy w surowicy, które koreluje z masą komórek nowotworowych. Jej stężenie wynoszące co najmniej 20 ng/ml należy do mniejszych kryteriów rozpoznania SM według klasyfikacji WHO (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*; tab. 8).

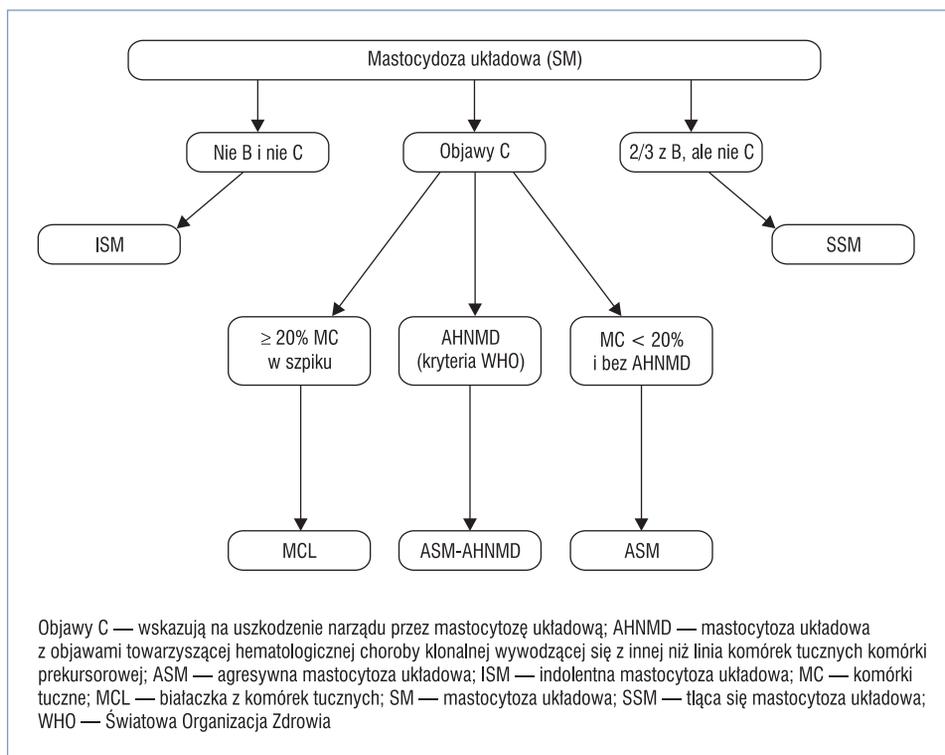
Ocena stopnia zaawansowania

Po ustaleniu rozpoznania SM należy ocenić stopień zaawansowania nowotworu — czy jest to postać indolentna (ISM, *indolent SM*), tłąca się (SSM, *smoldering SM*) czy agresywna (ASM, *aggressive SM*), badając w tym celu obecność lub brak objawów B i C (tab. 30). Obecność objawów B oznacza występowanie dużej masy komórek nowotworowych, ale bez cech uszkodzenia funkcji narządów. Stwierdzenie objawów C oznacza uszkodzenie funkcji narządów wynikające z nacieków nowotworowych, co wymaga potwierdzenia za pomocą biopsji. Kryteria SSM są spełnione wtedy, gdy występują co najmniej 2 objawy B, ale nie ma cech uszkodzenia narządowego. Jeśli obecny jest co najmniej 1 objaw C, wtedy chory spełnia kryteria ASM lub, gdy dodatkowo stwierdza się co najmniej 20% nowotworowych mastocytów w szpiku kostnym, MCL. Algorytm rozpoznawania poszczególnych postaci SM przedstawiono na rycinie 3.

Tabela 30. Objawy typowe dla poszczególnych postaci mastocytozy układowej

Objawy/odchylenia w badaniach	Typowe dla			
	ISM	SSM	ASM	MCL
Związane z uwalnianiem mediatorów:				
Spadek ciśnienia tętniczego/wstrząs	+	+	+/-	+/-
Choroba wrzodowa	+/-	+/-	+/-	+/-
Bóle głowy i biegunka	+	+	+	+
Specyficzne odchylenia narządowe:				
Plamisto-grudkowe zmiany skórne	+	+/-	+/-	-
Osteopenia/osteoporoza	+/-	+/-	+/-	-
Objawy B:				
Powiększenie wątroby i śledziony	-	+	+/-	+/-
Powiększenie węzłów chłonnych	-	+/-	+/-	+/-
Cechy mieloproliferacji lub dysplazji	-	+/-	+/-	+/-
Objawy C:				
Wyraźna cytopenia	-	-	+	+
Osteoliza ± patologiczne złamania	-	-	+	+
Wodobrzusze i wzrost stężenia enzymów wątrobowych	-	-	+	+
Zespół złego wchłaniania + obniżenie stężenia albumin we krwi	-	-	+	+

ASM — agresywna mastocytoza układowa; ISM — indolentna mastocytoza układowa; MCL — białaczka z komórek tucznych; SSM — tłąca się mastocytoza układowa



Rycina 3. Algorytm diagnostyczny w zaawansowanych przypadkach mastocytozy układowej

Czynniki rokownicze

Najważniejszym czynnikiem prognostycznym jest postać choroby klasyfikowana według WHO (patrz rozdz. *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*; tab. 6).

Różnicowanie

U chorych z nowotworami mieloidalnymi z obecnym genem fuzyjnym *FIP1L1-PDGFR*A z eozynofilią w badaniu szpiku często stwierdza się obecność morfologicznie nieprawidłowych komórek tucznych, włóknienia (w ocenie histopatologicznej szpiku) oraz podwyższone stężenie tryptazy we krwi (tab. 31). Należy jednak pamiętać, że u chorych z SM mogą jednocześnie występować objawy innych nowotworów układu krwiotwórczego lub chłonnego, w tym w przebiegu SM-AHNMD.

Leczenie

Głównym celem leczenia chorych na mastocytozę jest zapobieganie występowaniu lub zmniejszenie nasilenia objawów związanych z degranulacją komórek tucznych oraz nacieczeniem narządowym (tab. 32). Podejmowane są również próby kliniczne zastosowania w terapii

Tabela 31. Najważniejsze objawy kliniczne i laboratoryjne różnicujące nowotwory mieloidalne z rearanzacją genu *PDGFRA* i mastocytozę układową z obecną mutacją *D816V* genu *KIT*

	Nowotwory mieloidalne z rearanzacją genu <i>PDGFRA</i>	Mastocytoza układowa z obecną mutacją <i>D816V</i> genu <i>KIT</i>
Płeć	W zdecydowanej większości u osób płci męskiej	Wpływ płci mniejszy
Obecność agregatów z komórek tucznych w szpiku	Luźno rozproszone skupienia/ /śródmiaższowo	Zbite agregaty
Iloraz bezwzględnej liczby eozynofili do aktywności tryptazy we krwi	> 100	≤ 100
Wrażliwość na terapię za pomocą TKI	Wrażliwe na imatynib	Oporne na imatynib, wrażliwe na TKI II generacji (nilotynib, dazatynib), midostaurynę (PKC412)
Profil objawów klinicznych	Sercowe/płucne	Żołądkowo-jelitowe/pokrzywka barwnikowa/powikłania naczyniowe
Stężenie witaminy B12 we krwi	Podwyższone	Prawidłowe

TKI — inhibitory kinaz tyrozynowych

Tabela 32. Leczenie objawowe u chorych na mastocytozę układową

Lek/rodzaj terapii	Wskazania	Schemat podawania
Antagoniści HR1* Antagoniści HR2* Inhibitory pompy protonowej Kromoglikolan sodu (lub inny stabilizator błony MC)	Objawy związane z uwolnieniem mediatorów Objawy ze strony przewodu pokarmowego Objawy ze strony przewodu pokarmowego Objawy ze strony przewodu pokarmowego	
Glikokortykosteroidy	Objawy związane z uwolnieniem mediatorów i anafilaksją nieodpowiadającą na podanie antagonistów HR1/HR2 oraz leku stabilizującego błonę MC	Krótkie kursy, <i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>
Bisfosfoniany Immunoterapia Pen z epinefryną	Osteoliza Alergia (IgE+) Wstrząs anafilaktyczny	Stale <i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i> Dożywotnio Ze wskazań życiowych, <i>s.c.</i>

*Wymienione leki są także przepisywane u chorych na mastocytozę układową w celach profilaktycznych

HR1 — receptor histaminowy typu 1; HR2 — receptor histaminowy typu 2; *p.o.* — doustnie; *i.v.* — dożylnie; *s.c.* — podskórnice; MC — komórka tuczna; IgE — immunoglobulina E

inhibitora kinaz PKC412 (midostauryny), inhibitorów kinaz tyrozynowych II generacji (dazatynibu, nilotynibu), a w wybranych przypadkach także imatynibu. Wykaz leków stosowanych w terapii mastocytozy i ich skuteczność kliniczną przedstawiono w tabeli 33.

Tabela 33. Leczenie cytoredukcyjne u chorych na mastocytozę układową

Ujęcie terapeutyczne	Skuteczność u chorych z SSM oraz powoli postępującą ASM	Efekt u chorych z ASM lub MCL z cechami szybkiej progresji
Interferon α	U części chorych, włączając większe odpowiedzi kliniczne	Zwykle bez odpowiedzi
2-CdA	Często odpowiedzi, u części chorych większe odpowiedzi kliniczne	Odpowiedź przemijająca u pojedynczych pacjentów
Imatynib	Odpowiedzi prawie wyłącznie u chorych z dobrze zróżnicowaną SM bez mutacji D816V <i>KIT</i>	
Dazatynib	Badania w toku	ORR 33% z SM
Midostauryna (PKC412)	ORR 69% (38% odpowiedzi większe, 19% dobre częściowe, 12% mniejsze częściowe)	ORR 20% (83% w SM z D816V <i>KIT</i>)
Masitynib		
Nilotynib	Odpowiedź kliniczna u 56% (D816V–)	ORR 20% (D816V+)
Polichemioterapia		Może doprowadzić do remisji lub redukcji masy ciała przed HSCT
Leki eksperymentalne:		
Blokery mTOR	Badania w toku	Badania w toku
Blokery kinazy PI3	Badania zaplanowane	Badania zaplanowane

ASM — agresywna mastocytoza układowa; HSCT — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; kinaza PI3 — *phosphoinositide-3 kinase*; MCL — białaczka z komórek tucznych; mTOR — rapamycyna; ORR — całkowity odsetek odpowiedzi; SM — mastocytoza układowa; SSM — tłąca się mastocytoza układowa

Kryteria odpowiedzi na leczenie

Kryteria odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabelach 34 i 35.

Tabela 34. Ocena wyników leczenia agresywnej postaci mastocytozy układowej na podstawie pomiaru zmniejszenia nasilenia objawów C

Objawy z grupy C	Odpowiedź większa	Dobra odpowiedź częściowa
Niedokrwistość (Hb < 10 g/dl)	Hb > 10 g/dl	↓Hb < 10 g/dl, poprawa o więcej niż 50%
Małopłytkowość (< 100,0 G/l)	Płytki > 100,0 G/l	↓liczby płytek, poprawa o więcej niż 50%
Bezwzględna liczba granulocytów $\leq 1,0$ G/l	Bezwzględna liczba granulocytów > 1,0 G/l	↓liczby granulocytów < 1,0 G/l, poprawa o więcej niż 50%
Hepatopatia	Normalizacja rozmiarów wątroby	Hepatomegalia, poprawa o więcej niż 50%
Splenomegalia	Bez cech hipersplenizmu	Hipersplenizm, poprawa o więcej niż 50%
Zespół złego wchłaniania z hipalbuminemią i/lub utratą masy ciała	Bez cech hipersplenizmu Prawidłowe stężenie albumin i masa ciała	Stężenie albumin: poprawa o więcej niż 50%; masa ciała: poprawa o więcej niż 50% lub przybór masy ciała więcej niż 5%

Tabela 35. Kryteria odpowiedzi na leczenie u pacjentów z agresywną postacią mastocytozy układowej

Odpowiedź	Objawy z grupy C (CF)	Kategoria odpowiedzi	Komórki tuczne naciekające narząd	Stężenie tryptazy	Organomegalia
Większa	Ustąpienie ≥ 1 CF i bez \uparrow CF Ustąpienie ≥ 1 CF i bez \uparrow CF Ustąpienie ≥ 1 CF i bez \uparrow CF	Całkowita remisja Odpowiedź niepełna Wybiórczo odpowiedź kliniczna	Ustąpienie nacieku z MC Naciek z MC Bez istotnych zmian	Tryptaza < 20 ng/ml \downarrow i/lub spadek wyjściowej wartości $\geq 50\%$	Ustąpienie organomegalii \downarrow organomegalii Bez istotnych zmian
Częściowa	≥ 1 CF \downarrow o $> 50\%$, bez \uparrow CF ≥ 1 CF \downarrow o $\leq 50\%$, bez \uparrow CF	Dobra odpowiedź częściowa Odpowiedź mniejsza	ND ND	ND ND	Bez istotnych zmian Bez istotnych zmian
Bez odpowiedzi	Stale nasilenie i spektrum CF	Stabilizacja choroby Progresja choroby	ND ND	ND ND	ND ND

MC — komórki tuczne; ND — nie dotyczy

Rokowanie

Rokowanie zależy od postaci choroby — w przebiegu CM oraz pozaskórnego *mastocytoma* jest bardzo dobre, zwłaszcza u dzieci, w indolentnej postaci układowej jest również dobre, a czas przeżycia nie różni się od populacji osób zdrowych w podobnym wieku. Mediana czasu przeżycia w postaci agresywnej (ASM) wynosi około 3,5 roku, a w przebiegu SM-AHNMD zależy przede wszystkim od towarzyszącej choroby hematologicznej. Zdecydowanie najgorsze rokowanie dotyczy MCL lub MCS — mediana czasu przeżycia nie przekracza zwykle 2 miesięcy.

Zalecane piśmiennictwo

- Fuller S. New insights into the pathogenesis, diagnosis, and management of mastocytosis. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2012; 26: 1143–1168.
- Pardanani A., Tefferi A. A critical reappraisal of treatment response criteria in systemic mastocytosis and a proposal for revisions. *Eur. J. Haematol.* 2010; 84: 371–378.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Valent P., Sperr W.R., Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2010; 116: 5812–5817.
- Verstovsek S. Advanced systemic mastocytosis: the impact of KIT mutations in diagnosis, treatment, and progression. *Eur. J. Haematol.* 2013; 90: 89–98.