

Systémová mastocytóza

M. Doubek¹, T. Kozák², V. Vašků³, P. Szturz¹, M. Tichá¹, L. Křen⁴

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

² Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady Praha, přednosta prim. doc. MUDr. Tomáš Kozák, CSc., MBA

³ 1. dermatovenerologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

⁴ Ústav patologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Josef Feit, CSc.

Souhrn: Systémová mastocytóza je heterogenní onemocnění charakterizované množением a akumulací patologických mastocytů v jednom nebo více orgánech. Mastocyty vychází z CD34⁺/KIT⁺ pluripotentních hematopoetických buněk z kostní dřeně. Mnoho dospělých nemocných s mastocytózou má v mastocytech aktivační mutaci genu pro receptor c-kit, nejčastěji D816V v tyrozinkinázové doméně. Fenotyp systémové mastocytózy je různorodý. Mnoho nemocných má kožní změny typu urticaria pigmentosa, které provází červenání kůže, křeče, bolesti břicha, průjem, bolesti kostí a hepatosplenomegalie. Zejména dospělí nemocní mají velmi často systémové postižení, které je potvrzeno biopsií kostní dřeně. Průběh nemoci je u některých typů indolentní, u jiných může být velmi agresivní.

Klíčová slova: diagnostika – KIT – léčba – masitinib – systémová mastocytóza

Systemic mastocytosis

Summary: Systemic mastocytosis is a heterogenous disorder characterized by abnormal growth and accumulation of abnormal mast cells in one or more organs. Mast cells are derived from CD34⁺/KIT⁺ pluripotent hematopoietic cells in the bone marrow. Most adult mastocytosis patients carry gain-of-function c-kit receptor mutations, most commonly D816V in the tyrosine kinase domain. The clinical phenotype of systemic mastocytosis is variable. Many of patients are suffering from urticaria pigmentosa, followed by the flushing, cramping, abdominal pain, diarrhea, bone pain and hepatosplenomegaly. Most adult patients have systemic disease (a condition generally confirmed by bone marrow biopsy). The natural history of systemic mastocytosis ranges from indolent forms to very aggressive subtypes.

Key words: diagnostics – KIT – management – masitinib – systemic mastocytosis

Úvod

Systémová mastocytóza je myeloproliferativní choroba, která vychází z mastocytů, tedy tkáňových makrofágů [23]. Onemocnění vzniká patologickou kumulací těchto buněk v různých orgánech, velmi často v kůži.

I když v českých zemích a na Slovensku se této nemoci několik pracovišť dlouhodobě věnuje [11,17,21], naše zkušenost naznačuje, že často o ní nemá širší lékařská veřejnost plné povědomí, a mnozí nemocní tak mohou mít i roky potíže, aniž by měli stanovenou přesnou diagnózu, nebo jsou léčeni a sledováni jen pro kožní projevy nemoci, aniž by bylo vyšetřeno, zda nemají také systémové postižení.

Patogeneze

Mastocyty mají původ v CD34⁺/KIT⁺ pluripotentních hematopoetických buňkách kostní dřeně [9,10,26]. Progenitory mastocytů exprimují znaky CD13 a CD34 [9] a lze je zjistit nejen v kostní dřeně, ale i periferní krvi [26]. Nejdůle-

žitějším faktorem, který řídí růst a diferenciaci mastocytů, je faktor kmenových buněk (stem cell factor – SCF – c-kit ligand). Tento cytokin je ligan-

dem receptoru c-kit (CD117), jenž se objevuje na myeloidních progenitorech, progenitorech mastocytů a zralých mastocytech [26,28].

Tab. 1. Expres antigenů na normálních a patologických mastocytech a dalších krevních buňkách [26].

CD	Maligní mastocyty u systémové mastocytózy	Normální mastocyty	Kultivované mastocytární progenitory	Bazofily	Monocyty
CD2	+	–	–	–	–
CD4	±	–	–	–	–
CD13	±	–	+	+	+
CD14	–	–	–	–	+
CD15	–	–	–	–	+
CD25	–	–	–	+	±
CD33	–	+	+	+	+
CD34	+	–	±	–	–
CD45	+	+	+	+	+
CD63	–	+	+	+	+
CD117 (c-kit)	+	+	+	–	–

Mastocyty se od jiných myeloidních buněk liší skladbou svých povrchových antigenů (CD antigeny, receptor pro IgE s vysokou afinitou k této protilátce), mediátory, které produkují (viz níže) i dlouhou dobou, po kterou v těle přežívají – několik měsíců až let [20,26]. Expresi různých CD antigenů na normálních a maligních mastocytech a na dalších krevních buňkách ukazuje tab. 1.

Systémová mastocytóza byla oddělena od dalších myeloidních neoplazií Lennertem a Parwareschem v roce 1979 [12]. Klonální podstata nemoci byla potvrzena roku 1995, kdy byla zjištěna asociace mutace Asp-816-Val (D816V) genu označovaného KIT pro receptor c-kit (substituce asparát/valin v kodonu 816) [16]. Tato mutace se vyskytuje téměř výhradně jen u systémové mastocytózy a ne u jiných myeloidních malignit. U pacientů s indolentní systémovou mastocytózou lze tuto mutaci najít pouze v mastocytech, zatímco u agresivních mastocytóz i v dalších hematopoetických liniích, např. v monocytární řadě [26]. Mutaci KIT má většina dospělých nemocných se systémovou mastocytózou [8,16]. V některých případech systémové mastocytózy bývá také zjišťována translokace genu PDGFRβ [t(4;5)] či fuzní gen FIP1L1/PDGFRα [18,20]. Jde především o systémové mastocytózy spojené s lymfadenopatií a eozinofilii. Spordicky lze najít i cytogenetické změny: del 20(q12), +9, t(8;21) [23,26].

Jak už bylo zmíněno, patologické mastocyty u nemocných se systémovou mastocytózou uvolňují řadu látek: histamin, heparin, tumor nekrotizující faktor α (TNFα), vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), leukotrieny (LTC₄), transformující růstový faktor (TGFβ), tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA), prostaglandin D₂, interleukiny (IL-1, -2, -3, -5, -6, -9, -10, -13), chemokiny (IL-8, MCP-1 – monocyte chemoattractant protein, MIP-1α – macrophage inflammatory protein) a proteázy [26]. Tyto biologicky aktivní látky jsou zodpovědné

za některé klinické příznaky nemoci (viz níže).

Epidemiologie

Systémová mastocytóza je onemocnění vzácné, jeho přesná incidence není známa. Je pravděpodobné, že onemocnění zůstává u mnoha nemocných nedagnostikováno. Nemoc se může vyskytnout v každém věku, častěji ale po 20. roku života. Poměr mužů a žen s touto nemocí se pohybuje od 1 : 1 do 1 : 3 [23].

Klasifikace systémové mastocytózy

Podle klasifikace Světové zdravotnické organizace se mastocytóza dělí především na kožní mastocytózy a systémové mastocytózy [23].

Kožní mastocytózy jako všechny typy mastocytóz vykazují klinické rysy nebo jejich podstatnou část vyvolanou nadměrnou produkcí mediátorů uvolňovaných mastocyty. Jde především o urtikarielní otok, podklad tzv. erektilních eflorescencí [2].

Kožní mastocytózy mají několik forem:

1. urticaria pigmentosa infantum s hemoragickou a bulózní variantou,
2. urticaria pigmentosa adultorum,
3. telangiectasia macularis eruptiva perstans,
4. difúzní kožní mastocytóza,
5. mastocytom,
6. jiné manifestace – např. erythrodermická [2,6,23].

Mastocytomy se manifestují jako hnědavé uzly obvykle do 6. měsíce věku. Při traumatizaci mohou vyvolat systémové symptomy – „flushing“ a hypotenzi. Představují 15–20% všech mastocytóz v dětském věku. Souvislost se systémovými mastocytózami nebývá.

U **urticaria pigmentosa v dětském věku** se hustý výsev žlutohnědých, hnědočervených či šedohnědých makul nebo lehce prominujících papul objevuje především na trupu. Makuly jsou obvykle neostře ohraničené. Oblasti exponované slunečnímu záření jsou postiženy méně často. Mírné podráž-

dění v oblasti makuly či papuly vede ke vzniku urtikarielního pupenu a erytému – tzv. Darierovo znamení. Část dětí má nevelké potíže s příznaky jen v místě tření kůže ve stále stejných oblastech, např. jako důsledek tření pleny. Výjimečně se objevují v místech skvrn či papul hemoragie. Vystupňovaná reakce může vést až k tvorbě puchýřů, což vidíme spíše jen v kojeneckém věku. Spouštěcími faktory pro tento vývoj může být infekce či imunizace. Tendence k tvorbě puchýřů obvykle vymizí do puberty.

Projevy **urticaria pigmentosa u dospělých** mají hnědavé zbarvení. Dermografismus s výrazným erytémem nebo kopřivkovými pupeny je silně vyjádřen. S puchýři se u této formy nesetkáváme. U rozsáhlého postižení se může objevit komplex systémových příznaků z uvolňovaných mediátorů (především histaminu) až po ztrátu vědomí.

Projevy typu urticaria pigmentosa se vyskytují u více než 90% nemocných s indolentní systémovou mastocytózou a u méně než 50% nemocných se systémovou mastocytózou spojenou s dalším klonálním hematologickým onemocněním.

Telangiectasia macularis eruptiva perstans je vzácným onemocněním, představuje jen 1% mastocytóz a manifestuje se převážně jen u dospělých. Projevuje se červenohnědými telangiektatickými makulami s nepravidelnými okraji. Darierovo znamení často nebývá pozitivní.

Difúzní kožní mastocytóza je velmi vzácnou formou. Vyskytuje se téměř výlučně u dětí, může přetrvávat do dospělosti. Kůže má difúzní vzhled pomerančové kůry s červenohnědavými barevnými okrsky. Je provázána živým dermografizmem s možností tvorby puchýřů [6,24].

Pacienti s kožní mastocytózou by měli být důkladně vyšetřeni, neboť řada nemocných může mít zatím asymptomatické postižení dalších orgánů.

Systémová mastocytóza se dělí na **indolentní systémovou mastocytózu** (ISM), která má 2 podskupiny, tzv.

izolovanou mastocytózou kostní dřeně (BMM) a doutnající systémovou mastocytózou (SMM), **systémovou mastocytózou spojenou s dalším klonálním hematologickým onemocněním** (akutní myeloidní leukemií, myelodysplastickým syndromem, myeloproliferativním onemocněním, chronickou myeloidní leukemií nebo ne-Hodgkinovými lymfomy) (SM-AHNMD), **agresivní systémovou mastocytózou** (ASM) a **mastocytární leukemií** (MCL) [23].

Velmi vzácně se mohou vyskytnout i **lokalizované mastocytární tumory** – mastocytární sarkom a extrakutánní mastocytom [23].

Klinické a laboratorní nálezy u jednotlivých typů mastocytózy představuje tab. 2.

Příznaky

Příznaky systémové mastocytózy jsou velmi různorodé. Bývají způsobeny jednak látkami, které se z patologických mastocytů uvolňují, a jednak postižením orgánů, které je způsobeno jejich infiltrací maligními buňkami.

Pacienti trpí velmi často **kožními příznaky typu urticaria pigmentosa** (obr. 1 a 2), osteoporózou a postižením jaterních funkcí. Kožní příznaky mohou trvat roky, aniž by byly správně diagnostikovány jako projev systémové mastocytózy! Je také zajímavé, že tento příznak provází většinou indolentní formy mastocytózy a je méně častý u agresivních forem nemoci. Kožní po-

Tab. 2. Klinické a laboratorní známky systémové mastocytózy.

	ISM	SMM	SM-AHNMD	ASM	MCL
hepatomegalie	–	±	±	±	±
splenomegalie	–	+	±	+	±
lymfadenopatie	–	±	±	±	±
hypercelulární kostní dřeň	–	+	+	+	+
myeloproliferace	–	+	+	±	+
postižení kostní dřeně mastocyty nad 30 %	–	±	±	±	+
anémie	–	–	±	+	+
trombocytopenie	–	–	±	+	+
zvýšená laktát dehydrogenáza v séru	–	–	±	±	+
urticaria pigmentosa	+	±	±	±	–
osteoporóza	±	±	±	±	±

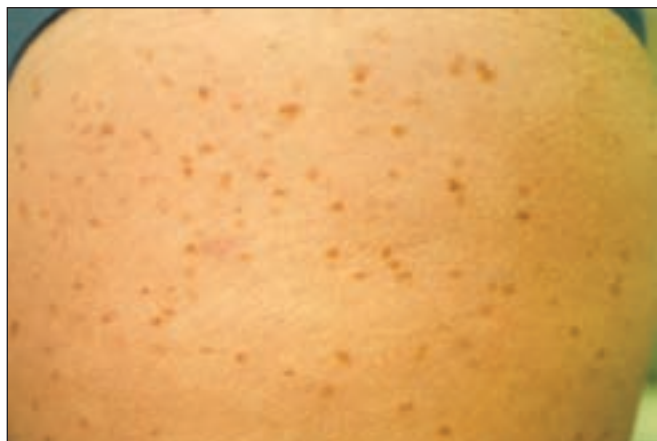
ISM – indolentní systémová mastocytóza, SMM – doutnající systémová mastocytóza, SM-AHNMD – systémová mastocytóza spojená s dalším klonálním hematologickým onemocněním, ASM – agresivní systémová mastocytóza, MCL – mastocytární leukemie. Izolovaná mastocytóza kostní dřeně (BMM) není do tabulky zahrnuta, neboť pro ni je typická jen méně než 30% infiltrace kostní dřeně mastocyty.

stižení má asi 80 % nemocných se systémovou mastocytózou [23]. U agresivních forem systémové mastocytózy může být přítomno postižení kterékoliv tkáně a orgánu. Častá je hmatná splenomegalie, hepatomegalie, lymfadenopatie, ascites, cytopenie v periferní krvi způsobená infiltrací kostní dřeně nebo hypersplenizmem, osteoporóza, osteolýza nebo malabsorpce [15,26] (tab. 2).

Kromě těchto příznaků mají nemocní i řadu příznaků systémových,

které jsou způsobeny biologicky aktivními látkami, jež se z mastocytů uvolňují: bolesti hlavy, otoky, průjmy, časté močení, svědění kůže, ataky zarudnutí kůže, náhlé poklesy nebo zvyšování krevního tlaku, horečka, nevolnost, hubnutí, deprese [26].

Diferenciální diagnostiku systémové mastocytózy, reaktivní hyperplazie mastocytů, akutní myeloidní leukemie s mutací KIT D816V a myeloidních neoplazií se zvýšenou hladinou tryptázy uvádí tab. 3.



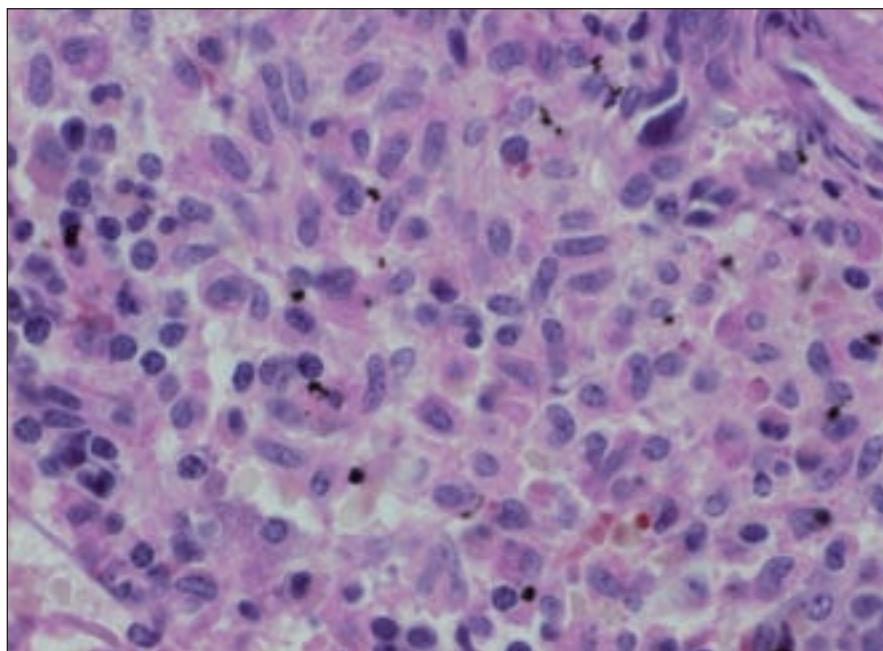
Obr. 1. Urticaria pigmentosa u pacientky s indolentní systémovou mastocytózou. Snímek doc. MUDr. Michaela Doubek, Ph.D.



Obr. 2. Urticaria pigmentosa u pacientky s agresivní systémovou mastocytózou, hepatomegalií a ascitem. Snímek MUDr. Petr Szturz.

Tab. 3. Diferenciální diagnostika systémové mastocytózy, reaktivní hyperplazie mastocytů, akutní myeloidní leukemie s mutací KIT D816V a myeloidních neoplazií se zvýšenou hladinou tryptázy.

Diagnóza	Hlavní nálezy
systémová mastocytóza	nejméně jedno velké a jedno malé kritérium systémové mastocytózy nebo 3 malá kritéria systémové mastocytózy (viz text)
reaktivní hyperplazie mastocytů	nález dalšího onemocnění (lymfomy, infekce červy, bazaliom, melanom, tkáňové infekce); kritéria systémové mastocytózy nejsou naplněna
akutní myeloidní leukemie s mutací KIT D816V	diagnóza akutní myeloidní leukemie podle klasifikace Světové zdravotnické organizace; kritéria systémové mastocytózy nejsou naplněna; nejsou zmnoženy charakteristické patologické mastocyty; mutace KIT D816V je přítomna
myeloidní neoplazie se zvýšenou hladinou sérové tryptázy	diagnóza akutní myeloidní leukemie, myelodysplastického syndromu nebo myeloproliferativní nemoci podle klasifikace Světové zdravotnické organizace; zvýšená hladina sérové tryptázy nad 20 ng/ml; kritéria systémové mastocytózy nejsou naplněna; nejsou zmnoženy charakteristické patologické mastocyty



Obr. 3. Mastocyty v kostní dřeni. Velký denzní agregát více než 15 mastocytů. Přes 25 % mastocytů má patologickou morfolonii - atypické, vřetenité i nezralé formy. Barveno PAS, zvětšení 400krát. Snímek MUDr. Leoš Křen, Ph.D.

Diagnostika

Ke stanovení diagnózy systémové mastocytózy je zapotřebí provedení histologického, hematologického a biochemického vyšetření, případně i další vyšetření zobrazovacími metodami.

K specializovanému vyšetření patří histologické vyšetření kožních lézí, denzitometrické vyšetření kostí, vyšet-

ření kostní dřeni trepanobiopsií a vyšetření periferní krve. Histolog v kostní dřeni vidívá shluky mastocytů. Molekulárně biologické vyšetření často v buňkách kostní dřeni (nebo jiné postižené tkáni) prokazuje bodovou mutaci KIT genu (D816V). Molekulárně genetické vyšetření periferní krve nebývá zejména u pacientů s ISM přínosné. To dokazují i česká data, podle nichž má pozi-

tivitu mutace KIT jen 46 % nemocných, i když podle literatury je to naprostá většina systémových mastocytóz. Řada pacientů z české analýzy měla na přítomnost mutace vyšetřenu jen periferní krev [8,11,16] (viz níže).

Velkým kritériem pro stanovení diagnózy systémové mastocytózy je nález více než 3 denzních infiltrátů mastocytů v biopsii kostní dřeni (viz níže).

Malými kritérii jsou:

1. nález více než 25 % mastocytů v kostní dřeni,
2. průkaz mutace KIT (D816V),
3. exprese znaků CD2 a/nebo CD25 na mastocytech a
4. zvýšená hladina sérové tryptázy.

Diagnóza systémové mastocytózy je splněna, když u nemocného zjišťujeme jedno velké a jedno malé kritérium, nebo 3 malá kritéria [23].

Hladina sérové tryptázy je většinou normální (pod 20 ng/ml) u pacientů s izolovanou kožní mastocytózou, zatímco u pacientů se systémovou mastocytózou bývá až na výjimky zvýšená.

V séru pacientů se systémovou mastocytózou může být zvýšená hladina kalcitoninu nebo prostaglandinu F_{2α}. V moči lze detekovat histamin nebo N-methylhistamin [26].

Histopatologické nálezy u systémové mastocytózy

Velkým kritériem pro stanovení diagnózy systémové mastocytózy je nález více než 3 denzních infiltrátů mastocytů v biopsii kostní dřeni. Takovýto infiltrát je agregátem více než 15 atypických mastocytů a lze ho najít v kostní dřeni nebo v jiné tkáni či orgánu (obr. 3) [23].

Morfologické charakteristiky typických a atypických mastocytů shrnuje tab. 4. Typické cytomorfologické nálezy v kostní dřeni a periferní krvi nemocných se systémovou mastocytózou pak uvádí tab. 5.

K průkazu mastocytů používají histopatologové různá speciální barvení. Nejčastěji používané je imunohistochemické značení protilátkou proti tryptáze mastocytů. Z histochemických

metod lze užít k identifikaci cytoplazmatických granulí metachromatická barvení (toluidinová modř nebo barvení podle Giemsy) či názorné barvení kreslovou violetí (obr. 4).

Terapie

Léčbu pacientů se systémovou mastocytózou lze rozdělit na léčbu systémových příznaků, lokální léčbu kožních příznaků a cílenou terapii proti proliferaci maligních mastocytů.

Terapie systémových příznaků

V léčbě systémových (mediátory uvolněnými z patologických buněk způsobených) příznaků se uplatňují antihistaminika (antagonisté H_1 i H_2 receptorů). Antihistaminika je nutné podávat u pacientů se symptomy dlouhodobě. V případě, že antihistaminika efekt nemají, je zapotřebí nasadit kortikoidy. V léčbě zažívacích potíží provádějících systémovou mastocytózu se osvědčil omeprazol či další inhibitory protonové pumpy a také kromoglykát sodný. U pacientů, u nichž došlo k rozvoji anafylaktické reakce, je zapotřebí intenzivní léčba tohoto stavu vysokými

Tab. 4. Morfologické charakteristiky typických a atypických mastocytů.	
Buňka	Charakteristika
typický mastocyt	kulaté a bohatě granulované buňky s centrálně uloženým kulatým jádrem
atypický mastocyt typu I	protažená buňka, často tvaru vřetena; hypogranulární nebo jen lokálně nahromaděná granula v cytoplazmě; oválné jádro, které není uloženo ve středu buňky
atypický mastocyt typu II (promastocyt)	nezralá buňka s dvoj- nebo vícelaločnatým jádrem

dávkami kortikoidů a katecholaminů. Analgetika jsou indikována v léčbě bolestivých, zejména kostních lézí. V terapii osteopenie a osteoporózy jsou indikovány bisfosfonáty, kalcium a vitamin D [26,27].

Lokální terapie kožních příznaků

U dětí lze pozorovat velmi často spontánní regresi kožních lézí. U dospělých je to ale jev zřídka (méně než 10 % dospělých) [3].

Symptomaticky se široce používají steroidní externa a emolienca, dále lokálně aplikované inhibitory kalcienurinu. Osvědčuje se také fototerapie, resp. PUVA (fotochemoterapie)

na principu kombinace UVA záření se syntetickými psoraleny, především 8-metoxypsoralenem celkově podávaným. Dobré výsledky přináší také metoda UVA I se zářením v oblasti 340–400 nm o vysoké energii. U teleangiectasia macularis perstans lze použít lasery [6].

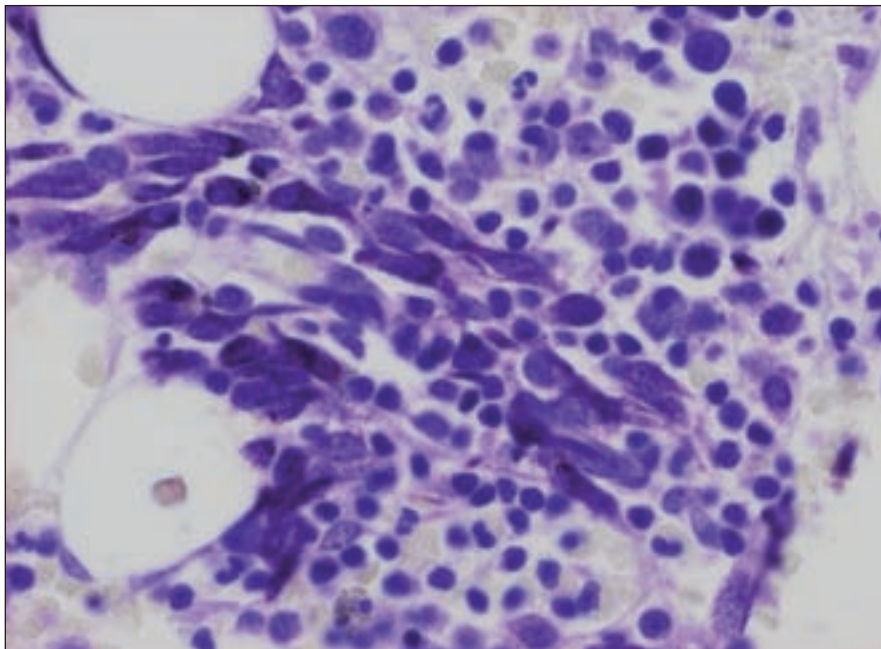
Cílená terapie proti proliferaci maligních mastocytů

Tato terapie je indikována u nemocných u všech pacientů s agresivními formami systémové mastocytózy a u pacientů s indolentní systémovou mastocytózou, kteří mají systémové symptomy onemocnění.

Tab. 5. Typické cytomorfologické nálezy v kostní dřeni a periferní krvi u jednotlivých typů systémové mastocytózy [26].

Nález	ISM	BMM	SSM	SM-HNMD	ASM	MCL
Kostní dřeň						
procento mastocytů						
– pod 1 %	±	+	–	±	–	–
– 1–5 %	+	+	±	+	±	–
– 5–10 %	–	–	±	±	±	+
– 10–20 %	–	–	–	–	±	+
– nad 20 %	–	–	–	–	–	+
dominují atypické mastocyty typu I	+	±	+	+	±	±
dominují promastocyty	–	–	±	±	±	+
metachromatické blasty	–	–	–	±	±	+
Periferní krev						
cirkulující mastocyty	–	–	–	–	–	+
cirkulující blasty	–	–	–	±	–	±
eozinofilie	±	–	+	±	+	±
monocytóza	±	–	±	±	±	±

ISM – indolentní systémová mastocytóza, BMM – izolovaná mastocytóza kostní dřene, SMM – doutnající systémová mastocytóza, SM-AHNMD – systémová mastocytóza spojená s dalším klonálním hematologickým onemocněním, ASM – agresivní systémová mastocytóza, MCL – mastocytární leukemie



Obr. 4. Atypické mastocyty v kostní dřeni. Barveno kresylovou violetí ke znázornění charakteristických granulí v cytoplazmě patologických mastocytů. Zvětšení 400krát. Snímek MUDr. Leoš Křen, Ph.D.

Interferon α je lékem, který u nemocných potlačuje systémové příznaky choroby. Aplikuje se většinou v dávce 3 miliony jednotek podkožní injekcí 3krát týdně. Dávky však mohou být i mnohem vyšší. Není vhodný pro nemocné s agresivní systémovou mastocytózou a mastocytární leukemií, u nichž má maximálně jen přechodný efekt [5,26,27].

Imatinib, tyrozinkinázový inhibitor, je účinný především u pacientů se systémovou mastocytózou, kteří nemají mutaci KIT D816V. U těchto nemocných je po podání léku pozorováno až 80% příznivých léčebných odpovědí (zejména ústup systémových příznaků nemoci). Mutace KIT D816V způsobuje rezistenci na imatinib [14,19]. Imatinib je dále 100% účinný u nemocných s pozitivním nálezem fuzního genu FIP1L1/PDGFR α [27].

Nilotinib, tyrozinkinázový inhibitor, jenž je odvozen od imatinibu, prokázal v pokusech na myším modelu efekt na buňky s mutací KIT D814V, které odpovídají lidské mutaci D816V [4].

Dasatinib je další z tyrozinkinázových inhibitorů, který má širší spektrum inhibice tyrozinkináz než imatinib. Jeho efekty v monoterapii jsou ale

u systémové mastocytózy omezené. Větší úspěšnost léčby tímto lékem lze možná očekávat v kombinaci s chemoterapií (např. kladribin) [1,22,25].

Masitinib je nový tyrozinkinázový inhibitor, který má selektivně inhibiční efekt na KIT, způsobuje zástavu buněčného cyklu a apoptózu mastocytů. Masitinib na rozdíl od imatinibu inhibuje mastocyty s mutovaným i wild type KIT. Kromě KIT inhibuje i PDGFR, FGF-R3 a FAK (focal adhesion kinase). Studie fáze II s tímto lékem u systémové mastocytózy prokázaly významnou redukcí systémových příznaků nemoci u pacientů (zatím nepublikovaná data firmy AB Science, Paříž, Francie).

Chemoterapie a další léčebné možnosti – v léčbě pomalu progredujících systémových mastocytóz může mít efekt aplikace kladribinu (2-chlordeoxyadenosin; po jeho podání je dosahováno 32–65% parciálních remisí), nebo cyklosporinu A. Paliativně lze podávat hydroxyureu. U mladších nemocných s mastocytární leukemií lze užít chemoterapeutické režimy jako u pacientů s akutní myeloidní leukemií a lze u nich uvažovat i o alogenní transplantaci kostní dřeně. Prognóza mas-

tocytární leukemie je však i přes tuto razantní terapii velmi špatná [26,27].

Nemocní se SM-AHNMD samozřejmě profitují z léčby základního onemocnění.

Průběh a prognóza

Prognóza onemocnění se liší podle typu systémové mastocytózy. Pacienti s ISM mají medián přežití 198 měsíců, pacienti s ASM 41, pacienti se SM-AHNMD 24 a nemocní s MCL pouhé 2 měsíce [13].

K nezávislým rizikovým faktorům systémové mastocytózy se řadí: věk ≥ 65 let, váhový úbytek, hladina hemoglobinu ≤ 100 g/l, trombocyty v periferní krvi $\leq 100 \times 10^9$ /l, hypalbuminemie a $> 5\%$ blastů v kostní dřeni [13].

Mastocytóza v České republice

V roce 2010 byla zveřejněna data získaná sledováním 30 nemocných se systémovou mastocytózou léčených na Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady Praha a na Interní hematologické klinice FN Brno [11]. V tomto souboru bylo 19 žen a 11 mužů; medián věku byl 55,5 roku (25–79). 19 nemocných mělo ISM, 5 SM-AHNMD (při myelodysplastickém syndromu, akutní myeloidní leukemii, esenciální trombocytemii a 2krát při non-Hodgkinově lymfomu), 4 ASM a 2 MCL. Urticaria pigmentosa mělo 9 nemocných, anafylaktické reakce 7 a osteolýzu 4. U 12 nemocných z 26 vyšetřených (46%) byla zjištěna mutace KIT D816V. 11 nemocných bylo léčeno interferonem α s efektem stabilizace nemoci u 9 a efektem snížení aktivity nemoci u 2. Kladribin byl podán 4 nemocným, u 3 z nich navodil parciální remisi. Imatinib podaný ve 3 případech vždy stabilizoval onemocnění, cytosin arabinosid podaný 1 nemocnému průběh nemoci neovlivnil. Za dobu sledování zemřelo 5 nemocných (3 nemocné se SM-AHNMD, 1 nemocný s MCL a 1 nemocný s ASM [11]).

Nemocní s mastocytózami se začínají sdružovat do patientských organizací. Je to patrné i v České republice. O jejich aktivitách se lze dozvědět více

na www.mastocytosis.eu [7] a v brzké době i na www.mastocytosa.cz.

Závěr

Systémová mastocytóza je raritní myeloproliferativní onemocnění s různým průběhem, na které je ale třeba myslet především v diferenciální diagnostice anafylaktických reakcí, organomegalie, uzlinového syndromu, osteolytických ložisek a samozřejmě urticaria pigmentosa.

Literatura

1. Aichberger KJ, Sperr WR, Gleixner KV et al. Treatment response to cladribine and dasatinib in rapidly progressing aggressive mastocytosis. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 869–873.
2. Amon U. Mastocytózy. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH (eds). *Dermatolgia a venerológia*. Martin: Osveta 2001: 1313–1319.
3. Brockow K, Scott LM, Worobec AS et al. Regression of urticaria pigmentosa in adult patients with systemic mastocytosis: correlation with clinical patterns of disease. *Arch Dermatol* 2002; 138: 785–790.
4. von Bubnoff N, Gorantla SH, Kancha RK et al. The systemic mastocytosis-specific activating cKit mutation D816V can be inhibited by tyrosine kinase inhibitor AMN107. *Leukemia* 2005; 19: 1670–1671.
5. Butterfield JH, Tefferi A, Kozuch GF. Successful treatment of systemic mastocytosis with high-dose interferon-alfa: long-term follow-up of a case. *Leuk Res* 2005; 29: 131–134.
6. Carter MC, Metcalfe DD. Biology of Mast Cells and the Mastocytosis Syndromes. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI et al (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill 2008: 1434–1443.
7. European Mastocytosis Support Network. 20. 7. 2010. Available from www.masocytosis.eu.
8. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* 2006; 108: 2366–2372.
9. Kirshenbaum AS, Goff JP, Semere T et al. Demonstration that human mast cells arise from a progenitor cell population that is CD34(+), c-kit(+), and expresses aminopeptidase (CD13). *Blood* 1999; 94: 2333–2342.
10. Kitamura Y, Yokoyama M, Matsuda H et al. Spleen colony-forming cell as common precursor for tissue mast cells and granulocytes. *Nature* 1981; 291: 159–160.
11. Kozák T, Doubek M, Polívka J et al. Diagnostika a léčba systémové mastocytózy. XXIV. olomoucké hematologické dny. Sborník abstrakt 2010: abstract 1756.
12. Lennert K, Parwaresch MR. Mast cells and mast cell neoplasia: a review. *Histopathology* 1979; 3: 349–365.
13. Lim KH, Tefferi A, Laso TL et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009; 113: 5727–5736.
14. Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD et al. The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations. *Blood* 2002; 99: 1741–1744.
15. Metcalfe DD, Akin C. Mastocytosis: molecular mechanisms and clinical disease heterogeneity. *Leuk Res* 2001; 25: 577–582.
16. Nagata H, Worobec AS, Oh CK et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 95: 10560–10564.
17. Nováková L, Kučera P. Systémová mastocytóza. *Transfuzie Hematol dnes* 2009; 15: 31–38.
18. Pardanani A, Brockman SR, Páternoster SF et al. FIP1L1-PDGFRA fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood* 2004; 104: 3038–3045.
19. Pardanani A, Elliott M, Reeder T et al. Imatinib for systemic mast-cell disease. *Lancet* 2003; 362: 535–536.
20. Pardanani A, Kimlinger T, Reeder T et al. Bone marrow mast cell immunophenotyping in adults with mast cell disease: a prospective study of 33 patients. *Leuk Res* 2004; 28: 777–783.
21. Péč M. Mastocytózy. Martin: Osveta 2004.
22. Purtill D, Cooney J, Sinniah R et al. Dasatinib therapy for systemic mastocytosis: four cases. *Eur J Haematol* 2008; 80: 456–458.
23. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press 2008.
24. Tharp MD. Mastocytosis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. New York: Mosby Elsevier 2009: 1845–1853.
25. Ustun C, Corless CL, Savage N et al. Chemotherapy and dasatinib induce long-term hematologic and molecular remission in systemic mastocytosis with acute myeloid leukemia with KIT D816V. *Leuk Res* 2009; 33: 735–741.
26. Valent P, Akin C, Sperr W et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. *Br J Haematol* 2003; 122: 695–717.
27. Valent P, Akin C, Sperr W et al. Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 35–48.
28. Valent P, Spanblöchl E, Bankl HC et al. Kit ligand/mast cell growth factor-independent differentiation of mast cells in myelodysplasia and chronic myeloid leukemic blast crisis. *Blood* 1994; 84: 4322–4332.

prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
www.fnbrno.cz
 e-mail: mdoubek@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 9. 9. 2010