

(MRI) obvykle prokáže neurčitě ložiskové poškození skeletu, bez jasné osteolýzy. Prognóza ISM je poněkud kontroverzním tématem, zdá se však, že přežití pacientů s ISM je stejné jako u populace bez systémové mastocytózy (14). Progrese do SSM se objevuje v ~ 1,75 %, do pokročilejší formy v 1–3 % (5).

Zvláštní klinicko-patologickou jednotkou ISM je dle ICC BMM (ve WHO klasifikaci je tato jednotka samostatnou kategorií, viz Tab. 2). Tito pacienti nemívají kožní léze, hodnota sérové tryptázy je obvykle <125 ng/ml a významně více ve srovnání s pacienty s ISM trpící anafylaktickými reakcemi po bodnutí blanokřídlým hmyzem (62 % ve srovnání s pacienty s ISM a kožní lézí, kde se alergické reakce vyskytují v cca 16 %). Podobně jako ISM je i BMM asociována s kostním poškozením – osteoporózou.

Pacienti s BMM jsou častěji muži staršího věku, klinicky mají méně vyjádřený mediátorový syndrom mezi akutními epizodami anafylaxi, cytologicky v kostní dřeni menší zastoupení mastocytů. Z tohoto důvodu pacienti často nesplňují hlavní kritérium ≥ 15 mastocytů v jednom agregátu, ale ostatní 3 vedlejší kritéria. Pacienti s BMM mají dobrou prognózu, progrese nemoci se vyskytuje pouze u 1,7 % nemocných, nicméně mají vysoké riziko potenciálně život ohrožujících alergických reakcí a zlomenin kostí (13).

Doutnající (smoldering) systémová mastocytóza

SSM je charakterizována vysokým počtem mastocytů v KD a definována přítomností ≥ 2 B-symptomů a žádného z C-symptomů, zároveň nejsou splněna kritéria pro MCL a SM-AMN. Má vyšší riziko progrese do pokročilejších forem než ISM, a i proto mají tito pacienti nižší medián celkové doby přežití, než pacienti s ISM (12, 13).

Agresivní systémová mastocytóza

Pacienti s ASM mají ≥ 1 C-symptom (viz Obr. 3) a nesplňují kritéria pro MCL a SM-AMN. Je významně vzácnější než ISM a většinou vzniká de novo. Kožní léze jsou méně časté než u ISM, v 60 % se vyskytují konstituční příznaky, hepatosplenomegalie v 50 %, lymfadenopatie ve 30 %, anémie Hb <100 g/l ve 24 % a trombocytopenie <100×10⁹/l ve 27 %. Mutace *KIT* p.(D816V) se vyskytuje v ~80 % případů. Transformace v MCL se vyskytuje v 5–32 % případů. Medián celkové doby přežití je 3,4–5,7 let. U ASM bývají často přítomny i jiné „myeloidní“ mutace, které svědčí mj. o poškození společné progenitorové buňky. ASM a SM-AMN jsou si tak biologickým původem velmi blízké, ačkoliv ASM nedosahuje kritérií myeloidní malignity (5, 13).

Systémová mastocytóza asociovaná s myeloidní neoplazií

U pacientů se SM-AMN bývá přítomna nemastocytární myeloidní malignita. Jde o druhou nejčastější formu SM. Myeloidní malignita je přítomna cca v 90 % případů. Dříve byl tento typ mastocytózy nazýván SM-AHN, tedy systémová mastocytóza asociovaná s jinou hematologickou malignitou, a zahrnovala všechna hematologická maligní onemocnění, včetně těch původem z lymfocytárních nebo z plazmatických buněk (13).

Přidružená nemastocytární myeloidní malignita se může objevit ve stejnou dobu (67 % případů), nebo v intervalu 3–370 měsíců po

diagnóze SM. Dle ICC kritérií je SM-AMN definována splňujícími diagnostickými kritérii pro systémovou mastocytózu, a dále splněnými diagnostickými kritérii asociované myeloidní malignity (CMML, jiného typu MDS/MPN, MDS, MPN, AML aj.). Vysoká suspekce na jinou myeloidní malignitu je v případě posunu počtu v krevním obrazu ve všech řadách, včetně monocytózy, eosinofilie, splenomegalie, zvýšeného LDH a vysoké variantní alelové frekvence (VAF) mutace *KIT* p.(D816V) a dalších somatických mutací asociovaných s myeloidními malignitami (TET2, SRSF2, ASXL1, SF3B1 a RUNX1) (5). Pokud je přítomna eosinofilie, vždy bychom měli vyloučit koexistující skupinu myeloidní/lymfoidní neoplázie s eosinofilií (u které jsou přítomny fúze genů pro tyrozinkinázy, např. *PDGFRA-FIP1L1*) (6).

Mastocytární leukemie (MCL)

Jde o vzácnou nejagresivnější formu SM (1 %), která je definována nálezem ≥ 20 % nezralých atypických mastocytů v nátěru (aspirátu) kostní dřeni. Medián přežití MCL je 2–20 měsíců. Asi 10 % této vzácné formy může probíhat jako tzv. chronická varianta MCL s málo vyjádřenými C-symptomy a s lepší prognózou. Nejvíce MCL vzniká de novo a má akutní průběh s významnými C-symptomy s rychlou progresí, v menší míře vzniká MCL transformací z předchozí jiné formy SM. Arbitrárně se rozlišuje také aleukemická forma MCL (< 10 % mastocytů v periferní krvi) oproti leukemické, v praxi však toto rozdělení není relevantní, neboť výskyt jakéhokoliv počtu mastocytů v periferní krvi u MCL je významným negativním prognostickým znakem. Pro akutní variantu MCL je typická přítomnost dalších mutací spojených s myeloidními malignitami (viz výše) a rezistence vůči intenzivní chemoterapii jako je indukční léčba AML, stejně tak je vzácná dlouhá remise po alogenní transplantaci kostní dřeni (15).

Terapie

Terapie se liší dle formy onemocnění a je vysoce individualizovaná. U méně pokročilých forem (ISM, BMM, SSM) je indikována pouze léčba symptomatická (antihistaminika, kromony, antileukotrieny aj.), vyvarování se rizikových faktorů (potraviny, léky, či jiné noxy) vzniku alergické/anafylaktické reakce, pacient by měl mít vždy v dosahu pohotovostní balíček (adrenalin v autoinjektoru a kortikoidy). V praxi indikujeme dlouhodobé podávání H2 blokátorů (např. Famosan) a H1 blokátorů (např. Cetirizin), u pacientů s významnými gastrointestinálními obtížemi navíc natrium cromoglykát. U pacientů s anafylaxií po bodnutí vosou nebo včelou je navíc vhodná specifická alergenová imunoterapie (venom immunotherapy). Součástí úvodní diagnostiky SM by mělo být také vyšetření kostní denzity, prevence osteoporózy a její léčba, pokud je přítomna. Kostní bolesti mohou být přítomny jak u méně pokročilých, tak u pokročilých forem SM. Bisfosfonáty vedou obvykle k ústupu těchto obtíží.

U pokročilých forem systémové mastocytózy (ASM, MCL, SM-AMN) je indikovaná výše uvedená symptomatická léčba a navíc cílená, resp. cytoredukční terapie. Cytoredukční terapii také indikujeme u pacientů s ISM/SSM s jinak neřešitelnými těžkými alergickými projevy.

V první linii léčby SM a SM-AMN se dnes uplatňuje zejména multi-kinázový inhibitor midostaurin. Působí nejenom na gen *KIT* (p.(D816V)