

Systémová mastocytóza – společná diagnóza pro alergologa i hematologa

Marie Žemličková¹, Tomáš Kozák²

¹Laboratoř genomické medicíny, FN Královské Vinohrady, Praha

²Hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Systémová mastocytóza (SM) je onemocnění charakterizované proliferací klonálních mastocytů. Biologická povaha SM zahrnuje celé spektrum, od relativně benigní indolentní formy až po mastocytární leukemii. Klinický obraz osciluje od téměř asymptomatických forem, přes různě vyjádřené stupně mediátorového syndromu, až po nádorový syndrom spojený s hepatosplenomegalií, lymfadenopatií a konstitučními příznaky. Diagnostika se opírá o morfologické a histologické zhodnocení kostní dřeně. Pacienti jsou na základě diagnostických nálezů a symptomatologie klasifikováni dle WHO a ICC klasifikace, od kterých se odvíjí typ onemocnění a následná terapie, která je přísně individualizovaná a zahrnuje symptomatickou, cílenou i cytoredukční terapii.

Vzhledem k širokému spektru symptomů může pacient se SM kromě hematologů a alergologů navštívit ambulance specialistů většiny interních oborů. Proto je nutné, aby se tato diagnóza dostala do širšího povědomí lékařské společnosti. Nízká informovanost vede k oddálení diagnózy, dispenzarizace a případné terapie, což může u některých pacientů se sklonem k vážným alergickým až anafylaktickým reakcím vést v krajních případech k opakovanému výskytu život ohrožujících situací.

Klíčová slova: mastocytóza, gen *KIT*, sérová tryptáza.

Systemic mastocytosis – a common diagnosis for allergists and hematologists

Systemic mastocytosis (SM) is a disease characterized by the proliferation of clonal mast cells. SM biologically include a wide spectrum, ranging from relatively benign indolent forms to mast cell leukemia. The clinical presentation varies from nearly asymptomatic forms, through various degrees of mediator syndrome, to a neoplastic syndrome associated with hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, and constitutional symptoms. Diagnosis relies on morphological and histological evaluation of the bone marrow. Patients are classified based on diagnostic findings and symptomatology according to the WHO and ICC classifications, which determine the type of disease and subsequent therapy, which is strictly individualized and includes symptomatic, targeted, and cytoreductive therapy. Given the wide spectrum of symptoms, patients with SM may visit specialists in most internal medicine departments in addition to hematologists and allergologists. Raising awareness of this diagnosis within the medical community is crucial. Low awareness leads to delayed diagnosis and undertreatment, posing risks of life-threatening situations in patients liable to severe allergic reactions.

Key words: mastocytosis, *KIT* gene, serum tryptase.

Úvod

Systémovou mastocytózu řadíme do skupiny mastocytóz, což jsou heterogenní systémová onemocnění charakterizovaná proliferací klonálních mastocytů v jednom nebo ve více orgánech (zejména v kostní dřeni, kůži, orgánech gastrointestinálního traktu, v játrech a ve

slezině) (1). Obecně jsou mastocytózy spolu se syndromem aktivovaných mastocytů (Mast Cell Activation Syndrome, MCAS) klasifikovány jako poruchy mastocytů (Mast cell disorders, MCDs). Epidemiologická data incidence a prevalence jsou chudá, s velkou pravděpodobností jsou poruchy mastocytů stále poddiagnostikovány. Z dostupných

MUDr. Marie Žemličková
Laboratoř genomické medicíny, FN Královské Vinohrady, Praha
marie.zemlickova@fnkv.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(4):224-232
Článek přijat redakcí: 16. 4. 2024
Článek přijat po recenzích: 30. 5. 2024

dat publikovaných prací o SM lze incidenci u dospělých odhadnout na 0,89/100 000, prevalenci pak na 9,59/100 000 (2). Suspekci na možné mastocytární onemocnění vyvolávají zejména příznaky spojené s uvolňováním mediátorů mastocytů, jako jsou alergické nebo opakující se anafylaktické reakce (typicky po bodnutí blanokřídlým hmyzem), kožní projevy, nezářka také gastrointestinální obtíže, kostní postižení včetně osteolytických ložisek a osteoporózy, aj. Diagnostická kritéria a klasifikace se opírají o vyšetření kostní dřene, hodnotu sérové tryptázy a nález aktivační mutace v genu *KIT*. Terapie je symptomatická (různé mechanismy blokování syntézy/uvolňování mediátorů mastocytů), cílená (zejména tyrosinkinázové inhibitory, TKI) se zaměřením na aktivační mutaci genu *KIT* (nejčastěji p.(D816V)) a cytoredukční. V současné době se neustále vyvíjejí nové TKI se snahou minimalizace vedlejších účinků a zvýšení efektivity léčby. Poruchy mastocytů mají velmi komplexní klinický obraz, zdánlivě nesouvisející, kvůli kterému obtíže pacientů může řešit mnoho specialistů, proto by na ně mělo být v rámci diferenciální diagnostiky pomýšleno. V článku bude rovněž zmíněna krátce obecná problematika poruch mastocytů, která je k pochopení SM nezbytná.

Klasifikace

Poruchy mastocytů zahrnují mastocytózy a MCAS. V některých ohledech se tyto skupiny vzájemně prolínají, mastocytózy jsou definovány klonální proliferací patologických mastocytů, na rozdíl od MCAS.

Tab. 1. Klasifikace subtypů mastocytózy dle ICC (International Consensus Classification) od Arber et al., upraveno (6)

Kožní mastocytóza (CM)
Urticaria pigmentosa/makulopapulární kožní mastocytóza
Difúzní kožní mastocytóza
Kožní mastocytom
Systémová mastocytóza (SM)
Indolentní systémová mastocytóza (ISM), včetně mastocytózy v kostní dřeni (BMM)
Doutnající systémová mastocytóza (SSM)
Agresivní systémová mastocytóza (ASM)
Systémová mastocytóza asociovaná s myeloidní neoplázií (SM-AMN)
Mastocytární leukémie (MCL)
Mastocytární sarkom (MCS)

Tab. 2. WHO klasifikace mastocytóz (Khouri et al.), upraveno (1)

Kožní mastocytóza (CM)
Urticaria pigmentosa/makulopapulární kožní mastocytóza
monomorfní
polymorfní
Difúzní kožní mastocytóza
Kožní mastocytom
lokalizovaný
diseminovaný
Systémová mastocytóza (SM)
Mastocytóza v kostní dřeni (BMM)
Indolentní systémová mastocytóza (ISM)
Doutnající systémová mastocytóza (SSM)
Agresivní systémová mastocytóza (ASM)
Systémová mastocytóza asociovaná s myeloidní neoplázií (SM-AMN)
Mastocytární leukémie (MCL)
Mastocytární sarkom (MCS)

Klonální proliferace je nejčastěji asociována se somatickými mutacemi v genu *KIT* (kódující stejnojmenný protein tyrosinkinázového enzymu), nejčastěji pak mutací p.(D816V) (3).

U obou těchto skupin byl zaznamenán zvýšený výskyt (2–3×) hereditární α -tryptasemie vyznačující se zvýšeným počtem kopií genu *TBSAB1* a zvýšenou základní hodnotou sérové tryptázy (4).

Mastocytózy

Mastocytózy klasifikujeme do 3 základních skupin: kožní mastocytózu, systémovou mastocytózu a mastocytární sarkom. Kožní mastocytóza bez systémového postižení je častější u dětí, na rozdíl od dospělých, kde kožní projevy jsou často projevem systémového onemocnění. (5) Systémová mastocytóza u dospělých je převážně neagresivní onemocnění a dle nejnovější WHO klasifikace rozlišujeme 6 subtypů: Mastocytóza v kostní dřeni (BMM), indolentní systémová mastocytóza (ISM), doutnající systémová mastocytóza (SSM), agresivní systémová mastocytóza (ASM), systémová mastocytóza asociovaná s myeloidní neoplázií (SM-AMN) a mastocytární leukémie (MCL). V ICC klasifikaci je BMM variantou ISM (viz Tab. 1 a 2) (1, 6).

Nejčastější formou je ISM, reprezentující 46–82 %, 4–40 % tvoří SM-AMN, zatímco ASM 2–12 % a vzácná MCL jen 1 % (2).

MCAS

MCAS je stav projevující se opakovanou systémovou aktivací mastocytů vedoucí k symptomům odpovídajícím vyplavování velkého množství mediátorů mastocytů (detailněji popsáných v kapitole Klinický obraz), který splňuje níže uvedená diagnostická kritéria (viz Tab. 3) (5).

Klasifikace MCAS (7)

Klonální (primární) MCAS: přítomnost mutace *KIT* p.(D816V) nebo pozitivní znaky CD25 a/nebo CD30

Sekundární MCAS: asociovaný s jiným, nenádorovým onemocněním (např. IgE-dependentní alergie nebo jiná hypersensitivní reakce)

HaT MCAS: detekována HaT, všechna diagnostická kritéria pro MCAS splněna, vyloučena alergická příčina nebo klonální mastocytární nemoc

Kombinovaný MCAS: pacienti s MCAS trpí jedním nebo více z následujících: (a) kožní nebo systémová mastocytóza, (b) potvrzená diagnóza alergie/atopie, (c) genetická predispozice jako HaT

Idiopatický MCAS: nenalezena IgE dependentní alergie, HaT, žádné klonální mastocyty

Klonální MCAS může být diagnostikován u pacientů s mastocytózou, anebo v případech, kdy je výskyt klonálních mastocytů potvrzený,

Tab. 3. Diagnostická kritéria pro diagnózu MCAS (Valent et al.), upraveno (20)

Typické klinické příznaky vážné, opakující se (episodické) systémové aktivace mastocytů (často ve formě anafylaktické reakce) ^a
Zvýšená hladina sérové tryptázy ze základní hodnoty jednotlivce na 120 % + 2 ng/ml
Symptomatická odpověď na léčbu prostředky stabilizujícími mastocyty, léky zaměřenými proti produkci mediátorů mastocytů nebo léky blokujícími uvolňování mediátorů nebo účinky mediátorů produkovaných mastocyty

^adefinice systémové aktivace: zasahující nejméně 2 orgánové systémy

ale pacient nesplňuje kritéria pro diagnózu SM. V takovém případě se jedná o monoklonální syndrom aktivovaných mastocytů (mMCAS) (5).

V článku bude již dále pojednáváno pouze o problematice systémové mastocytózy.

Klinický obraz

Obecně je symptomatologie SM odvozena od dvou základních patogenetických mechanismů: uvolňování zánětlivých vazoaktivních mediátorů, zejména histaminu (mediátorový syndrom) a infiltrace orgánů s jejich selháním (nádorový syndrom). ISM není spojena s žádnými příznaky nebo je přítomný mediátorový syndrom různé intenzity, u pokročilých forem (ASM) dominuje naopak nádorový syndrom. Obrázek 1 shrnuje možné příznaky SM odvozené od symptomatologie jednotlivých orgánů nebo systémů (8).

Jedním ze základních projevů nemoci je urticaria pigmentosa, neboli makulopapulární kožní mastocytóza. Toto kožní onemocnění může být velmi nápadné nebo může být přítomno jen několik málo kožních morf. Obvykle se jedná o symetricky distribuované oválné červenohnědé makuly nebo papuly lokalizované na trupu a končetinách. Může být pozitivní tzv. Darrieroovo znamení (při mechanickém podráždění léze dojde k lokálnímu zarudnutí), často však může být falešně negativní při užívání antihistaminik (3). U všech forem systémové mastocytózy

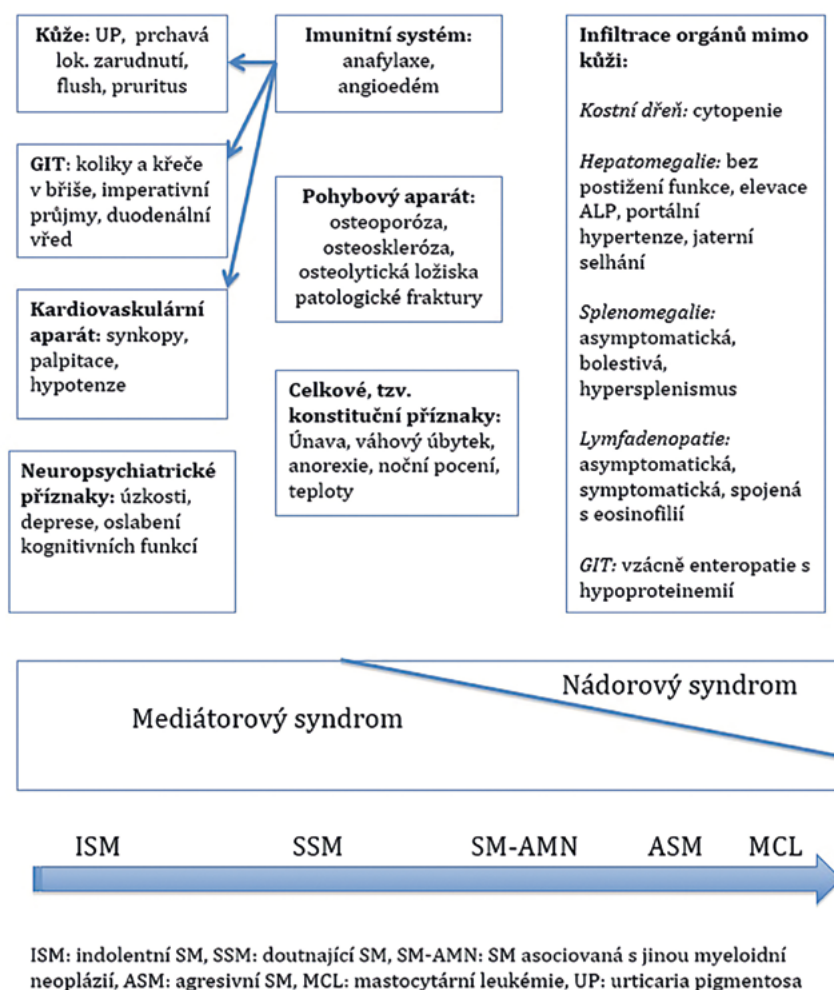
se může vyskytovat pruritus, často velmi intenzivní, permanentní, který dobře odpovídá na terapii (příklad kožního postižení viz Obr. 2).

Dalším typickým celkovým příznakem jak indolentního, tak agresivního typu SM, jsou anafylaktické reakce na nejrůznější podněty, typicky na bodnutí blanokřídlým hmyzem (vosy, včely), na některé potraviny bohaté na histamin (ryby, zrající „modré“ sýry apod.), po některých lécích (aspirin, NSAID apod.), výrazným spouštěčem uvolnění mediátorů je alkohol. Často ale přicházejí alergické reakce zcela neočekávaně na podněty dosud tolerované nebo neznámé, včetně emočního vypětí.

Známkou intermitentního vyplavování mediátorů jsou abdominální příznaky, např. náhlé koliky s imperativními průjmy a zvracením. Ty mohou být přítomny samy nebo ve spojení s přechodným kožním flushem a kolapsem s tachykardií a hypotenzí. Průjem trvající delší dobu s postupnou malnutricí až kachexií jsou spíše známkou infiltrace sliznice GIT mastocyty u ASM. Hlavní kardiovaskulární příznaky jsou palpitace při tachykardii, synkopa, hypotenze či hypertenze. Méně často se vyskytuje perikardiální výpotek.

Jedním z významných příznaků je kostní postižení. Mohou se vyskytovat tyto 3 typy postižení, která se navíc mohou kombinovat: difúzní osteoporóza, osteolytická ložiska a ložiska osteosklerózy. Ložisková osteolýza, resp. těžká difúzní osteoporóza mohou být příčinou patologických fraktur. Osteosklerotická ložiska s okolními ložisky osteolýzy jsou typická pro pokročilé formy (9).

Obr. 1. Symptomatologie SM a souvislost s pokročilostí onemocnění



Obr. 2. *Urticaria pigmentosa*

U agresivních forem bývá také přítomna vedle malabsorpce, váhového úbytku a postižení skeletu také hepatosplenomegalie (patologické hodnoty jaterních testů, ascites) a různě vyjádřené stupně cytopenie.

Do klinického obrazu patří také depresivní syndrom, poruchy spánku a úbytek kognitivních funkcí. Deprese a poruchy spánku obvykle dobře reagují na zahájení terapie. Mezi celkové, tzv. konstituční příznaky patří únava, anorexie, noční pocení a úbytek na váze, předpokládá se, že podíl na jejich vzniku mají zejména cytokiny IL-1 β a IL-6 (8).

Méně častým orgánem postiženým přímou infiltrací mastocytů jsou plicé, kde se může onemocnění projevit v podobě intersticiálního nebo mnohočetného nodulárního postižení (10).

Tab. 4. *Diagnostická kritéria SM dle ICC (Arber et al.), upraveno (6)*

Hlavní kritérium
Multifokální husté infiltráty pozitivních na tryptázu a/nebo CD117 (≥ 15 mastocytů v agregátu) přítomné v kostní dřeni a/nebo periferních orgánech
Vedlejší kritéria
V biopsii kostní dřene nebo jiných periferních orgánech je $> 25\%$ mastocytů vřetenitého tvaru nebo s nezralými morfologickými znaky
Expresí CD25, CD2, a/nebo CD30 v mastocytech kostní dřene, periferní krve nebo periferních orgánech
Detekce mutace genu <i>KIT</i> p.(D816V) nebo jiné aktivační mutace genu <i>KIT</i> v kostní dřeni, periferní krvi nebo periferních orgánech
Hladina sérové tryptázy je > 20 ng/ml, bez asociace s jiným hematologickým onemocněním

Specifickou jednotkou v rámci SM je forma s lymfadenopatií, často provázená eosinofilií. Pro diagnostiku je důležité vyloučit současně probíhající maligní lymfoproliferaci nebo jiné klonální onemocnění s eosinofilií a fúzními geny pro tyrozinkinázy (6).

Zvýšená tendence ke krvácení je způsobena několika faktory, kromě trombocytopenie a trombocytopenie může být způsobena aktivací mastocytů s uvolňováním mediátorů, mimo jiné také heparinu. Koagulopatie je častější u pacientů s pokročilými formami (viz níže), poruchy primární hemostázy se vyskytují spíše u indolentních forem (11).

U SM–AMN obvykle dominuje symptomatologie příslušné asociované hematologické malignity. Nejčastěji jde o chronické myeloproliferativní onemocnění (MPN), chronickou myelomonocytární leukemii (CMML), akutní myeloidní leukemii (AML) a myelodysplastický syndrom (MDS). Nejen symptomatologie, ale zejména léčba SM-AMN vychází většinou z povahy onemocnění nemastocytárního.

Diagnostika a stratifikace dle rizika

Diagnóza a klasifikace jsou založeny na nejnovějších diagnostických kritériích podle ICC a WHO (viz Tab. 4 a 5) (1, 6, 12). Dle těchto kritérií je SM nyní definována buďto splněním hlavním kritériem, nebo, v případě jeho absence, přítomností alespoň 3 ze 4 vedlejších kritérií (1, 6, 12).

Klíčovým vyšetřením pro diagnostiku je histologické a morfologické vyšetření kostní dřene. Hlavním kritériem je nález multifokálních denzních infiltrátů s imunohistochemickou aktivitou tryptázy a/nebo CD117 pozitivních mastocytů (≥ 15 mastocytů v agregátu) (6). Histologické zhodnocení kostní dřene je rovněž nápomocné při určení typu jiného hematologického onemocnění v případě SM-AMN nebo v případě MCL.

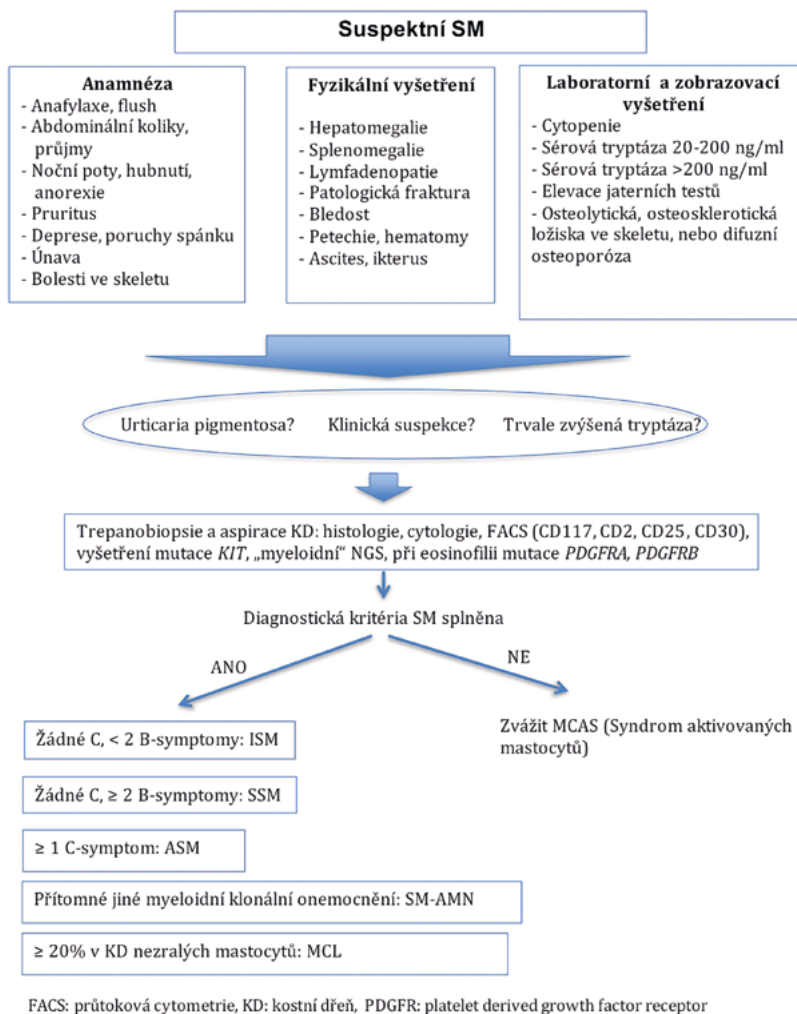
Mezi vedlejší kritéria patří hladina sérové tryptázy > 20 ng/ml (neplatí však u SM-AMN, protože u některých myeloidních malignit může být zvýšena bez přítomnosti klonálních mastocytů), dále průkaz *KIT* p.(D816V) nebo jiné aktivační mutace v genu *KIT*, exprese CD25, CD2 a/nebo CD30 na povrchu mastocytů z kostní dřene, periferní krve nebo jiného orgánu mimo kůži a v neposlední řadě $\geq 25\%$ mastocytů (z biopsie kostní dřene nebo jiného periferního orgánu), které mají vřetenitý tvar nebo nezralou morfologii.

Pokud jsou diagnostická kritéria splněna, stratifikujeme pacienty dle rizika do jednotlivých kategorií na základě přítomnosti B- nebo C-symptomů. Samostatnou kategorií je SM-AMN a MCL (viz Obr. 3).

Tab. 5. *Hlavní a vedlejší diagnostická kritéria SM dle WHO (Valent et al.), upraveno (12)*

Hlavní kritérium
Multifokální husté infiltráty mastocytů (≥ 15 buněk v agregátu) přítomné v kostní dřeni a/nebo periferních orgánech
Vedlejší kritéria
$> 25\%$ mastocytů v aspirátu dřene jsou atypické nebo nezralé
$> 25\%$ mastocytů v infiltrátech kostní dřene/periferních orgánech jsou vřetenité nebo atypické
Detekce mutace genu <i>KIT</i> v kodonu 816 nebo jiný typ aktivační mutace v kostní dřeni nebo periferních orgánech
Expresí CD2, a/nebo CD25, a/nebo CD30 na povrchu mastocytů v kostní dřeni, periferní krvi nebo periferních orgánech
Hladina sérové tryptázy je > 20 ng/ml, bez asociace s jiným hematologickým onemocněním. V případě hereditární α -tryptasemie je nutné hladinu sérové tryptázy korelovat s počtem kopií genu TPSAB1

Obr. 3. Diagnostický algoritmus při podezření na SM



FACS: průtoková cytometrie, KD: kostní dřeň, PDGFR: platelet derived growth factor receptor

ICC zjednodušila kritéria pro B-symptomy, mezi které patří > 30 % infiltrace mastocytárními agregáty v biopsii kostní dřeně a sérová tryptáza > 200 ng/ml (ve WHO klasifikaci a/nebo *KIT* p.(D816V) VAF z periferní krve nebo kostní dřeně ≥ 10 %), cytopenie/-cytóza (při vyloučení reaktivních změn a jiné myeloidní malignity), hmatná hepatomegalie nebo splenomegalie bez poškození jaterních funkcí/hypersplenismu včetně trombocytopenie a lymfadenopatie > 1 cm prokázaná palpačně nebo při zobrazovacím vyšetření.

C-symptomy zahrnují dysfunkci kostní dřeně při infiltraci mastocytů (absolutní počet neutrofilů < $1 \times 10^9/l$, hemoglobin < 100 g/l, trombocyty < $100 \times 10^9/l$), hmatnou hepatomegalii s poškozením jaterních funkcí, ascitem a známkami portální hypertenze, hmatnou splenomegalii se známkami hypersplenismu, kostní poškození s rozsáhlými osteolytickými ložisky s nebo bez patologických fraktur, malabsorpce a váhový úbytek způsobený mastocytární infiltrací gastrointestinálního traktu (5, 13) (viz Tab. 6 a 7).

Indolentní systémová mastocytóza

ISM je nejčastější formou onemocnění (cca 80 %), medián věku je 45–57 let, což je signifikantně méně než u skupiny pacientů s ASM a SM-AMN. Je definována méně než 2 B-symptomy a žádným C-symptomem, vyloučeny jsou rovněž MCL a SM-AMN. Pacienti mají velmi často kožní

symptomatologii (nejčastěji urticaria pigmentosa) a gastrointestinální obtíže nebo jiné příznaky spojené s degranulací mastocytů v rámci mediátorového syndromu. Vedle závažných alergických reakcí je nutné vždy myslet i na možné kostní poškození. Často je provázeno neurčitě lokalizovanými bolestmi skeletu. Vyšetření kostí magnetickou rezonancí

Tab. 6. ICC kritéria pro B-symptomy (Leguit et al.), upraveno (5)

Vysoká nálož mastocytů: > 30 % infiltrace mastocytárními agregáty v kostní dřeni, sérová tryptáza > 200 ng/ml
Cytopenie, která nesplňuje kritéria pro C-symptomy nebo – cytóza. Nejsou splněna kritéria pro jinou myeloidní malignitu, reaktivní stav je vyloučen.
Hepatomegalie bez poškození jaterních funkcí, splenomegalie bez hypersplenismu včetně trombocytopenie, a/nebo lymfadenopatie (> 1cm) palpačně nebo při zobrazovacím vyšetření

Tab. 7. ICC kritéria pro C-symptomy (Leguit et al.), upraveno (5)

Dysfunkce dřeně způsobená infiltrací neoplastickými mastocytami, ≥ 1 cytopenie: absolutní počet neutrofilů < $1 \times 10^9/l$, hemoglobin < 100 g/l, trombocyty < $100 \times 10^9/l$
Hepatomegalie s poškozením jaterních funkcí, ascites a/nebo portální hypertenze
Kostní poškození, osteolytické léze skeletu s nebo bez patologických fraktur
Splenomegalie s hypersplenismem
Malabsorpce s váhovým úbytkem (infiltrace gastrointestinálního traktu neoplastickými mastocytami)

(MRI) obvykle prokáže neurčité 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 trpí 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 splněními 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 obraze 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 anafylaxi 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 indikována 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)

Tab. 8. Souhrnná tabulka poruch mastocytů obsahující hlavní klinické a laboratorní charakteristiky jednotlivých podtypů onemocnění (1, 13, 20, 21, 22) Zkratky – viz text

Poruchy mastocytů	Hereditární α-tryptasemie	Klonální mastocytů	Mediátorový syndrom	Nádorový syndrom	Sérová tryptáza (> 20 ng/ml)	KIT p.(D816V) nebo jiná aktivní mutace genu KIT	Histologie a morfologie KD	Léčba	Prognóza
MCAS		NE (přítomny pouze v případě mMCAS)	+	–	platí vzorec zvýšení ze základní hodnoty jednotlivce na 120 % + 2 ng/ml	– (výjimkou je mMCAS)	bez postižení KD	symptomatická	dobrá
Mastocytózy									
Kožní mastocytóza			+/-	–	– (+) (obvykle v mezích normy, popisovány jsou však i případy zvýšených hladin)	+/-	bez postižení KD	symptomatická, topická, v těžších případech imunosupresiva, fotochemoterapie, biologická léčba	dobrá spontánní (často spontánní ústup)
Systémová mastocytóza									
ISM			+	–	+	+	infiltráty patologických mastocytů (≥ 15 mastocytů v agregátu) v KD jako hlavní diagnostické kritérium, případně exprese povrchových CD znaků a aktivní mutace KIT jako vedlejší diagnostická kritéria dg. SM	symptomatická, příp. cytoredukční	příznivá (dle některých zdrojů srovnatelná s běžnou populací)
BMM	2–3x vyšší výskyt hereditární α-tryptasemie, který vede ke zvýšené základní hodnotě sérové tryptázy		+	–	+	+		symptomatická, příp. cytoredukční	příznivá
SSM			+	+/-	+	+		symptomatická, příp. cytoredukční	horší než ISM, lepší než u ASM a MCL (v závislosti na progresi onemocnění)
ASM			+	+	+	+		symptomatická a cytoredukční, aloHsCT	nepříznivá
SM-AMN			+	+	nehodnotitelná (může být zvýšena u jiných myeloidních malignit)	+		symptomatická, cytoredukční (většinou zaměřená na AMN), aloHsCT	nepříznivá
MCL			+	+	+	+	+	symptomatická, cytoredukční a aloHsCT	velmi špatná
Mastocytární sarkom			+	+	+/-	+/-	KD může a nemusí být infiltrována patologickými mastocytami	chirurgická, radioterapie, aloHsCT	velmi špatná

i wildtype), ale také na geny *PDGFRα/β*, *VEGFR2*, a *FLT3* (13). Midostaurin je vhodný jako první linie léčby, stejně jako salvage terapie u pacientů progredujících nebo refrakterních na terapii interferonem alfa nebo kladribinem (viz níže). Vedlejšími účinky jsou gastrointestinální obtíže, cytopenie, vyšší hodnoty jaterních testů nebo prodloužení QTc intervalu.

V červnu roku 2021 byl schválen pro léčbu SM TKi avapritinib, který inhibuje aktivační smyčku mutovaného receptoru KIT. Avapritinib rovněž inhibuje mutace v genu *PDGFRA* p.(D842V), který se vyskytuje u imatinib refrakterních gastrointestinálních stromálních tumorů. Avapritinib je účinný u ASM, SM-AMN a v nižší dávce také u ISM (16). Kromě klinické odpovědi lze u některých pacientů dosáhnout avapritinibem hluboké molekulární odpovědi. Vedlejšími účinky této látky jsou nejčastěji periorbitální edém (69 %), anémie (55 %), průjem (45 %) a trombocytopenie (44 %). U 13 % pacientů se vyskytlo jako nejzávažnější vedlejší účinek intrakraniální krvácení, tento přípravek není indikován u pacientů s významnějším stupněm trombocytopenie (13).

Neselektivní cyto redukční terapií je kladribin (2-chlorodeoxyadenosin). Před vstupem TKi do léčby SM to byla hlavní modalita v terapii pokročilých SM, zejména ASM a MCL. Retrospektivní analýza prokázala vyšší přežití u pacientů léčených midostaurinem v porovnání s kladribinem. Kladribin je neselektivní cyto redukční lék, jehož výhodou je časově omezená terapie (3–6 měsíců) a rychlý nástup účinku (tzv. debulking effect). Nevýhodou kladribinu je myelotoxicitá, imunosuprese a vznik možných oportunních infekcí. Využívá se v první linii při nutnosti debulkingu a dále jako salvage terapie u pacientů po selhání léčby TKi nebo jiné cyto redukční terapie (13).

Interferon alfa (dnes pegylované formy) s kortikosteroidy nebo bez nich hraje v léčbě SM dnes spíše okrajovou roli. Jeho použití bylo testováno na malých souborech, odpovědi u SM vč. ASM zaznamenány byly (53 %), častěji u pacientů s mediátorovým syndromem, a může vést k ústupu kostního postižení. Jeho použití ale limituje špatná tolerance, zejména v psychické oblasti (deprese), která je a priori často u pacientů se SM postižená. Pozitivní efekt na kostní denzitu a bolesti kostí je dnes dosažitelný spíše použitím bisfosfonátů (17).

Prvním TKi zkoušeným u SM byl imatinib. Jeho významnější efekt byl zaznamenán pouze u *KIT* p.(D816V) negativních pacientů, zejména u vzácných mutací *KIT* p.(F522C) nebo p.(K509I). V těchto raritních případech může jít o lék volby (18). V současné době jsou vyvíjeny další TKi s potenciálem menších nežádoucích účinků (16).

Léčba SM-AMN je založena na ovlivnění převažující složky tohoto onemocnění s dvojitým fenotypem. Většinou je v popředí myeloidní složka, kterou je nutno léčit, nicméně midostaurin prokázal účinnost u této formy SM (13).

V léčbě akutní varianty MCL se bez úspěchu zkoušela indukční terapie jako u AML. Opět pouze kladribin vedl k navození odpovědi, která u fit pacientů s dárce umožnila časnou alogenní transplantaci krvetvorných buněk (AloHSCT). Bohužel, i po alogenní transplantaci je tříleté přežití neuspokojivých 17 % (15).

AloHSCT je teoreticky jedinou potenciálně kurativní léčbou u pokročilých forem. Výsledky této metody u MCL byly zmíněny výše. Nedávná analýza výsledků aloHSCT u 71 pacientů s pokročilou SM (ASM, SM-AMN a MCL) z německého registru ukázala 30% mortalitu nesouvisící s relapsem, při tom během nebo po transplantaci 42 % pacientů zrelabovalo nebo bylo refrakterní na léčbu. Medián celkového přežití u pacientů s odpovědí byl 4,6 roku, u pacientů bez odpovědi 1,1 rok. Lepší prognózu měli ti pacienti se SM-AMN, jejichž AMN byla před transplantací v remisi, horší prognózu, kromě pacientů s MCL, měli pacienti s komplexním karyotypem, negativní pro *KIT* p.(D816V) a ti, u nichž nebyl v době před transplantací použit TKi. V současnosti se diskutuje o potenciálu použití TKi (midostaurin, avapritinib) v po-transplantační léčbě ve formě udržovací/preemptivní terapie (19).

Závěr

SM je stále poddiagnostikované onemocnění s pestrými škálami klinických symptomů. Pomyšlení na tuto diagnózu je v současné době největší výzvou. Diagnostický proces je klíčový pro terapii, která se opírá o nové cílené molekuly TKi, jež mohou dramaticky zlepšit kvalitu života pacientů se SM.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Tato práce vznikla za podpory Univerzity Karlovy (Projekt Cooperatio Onkologie a hematologie a Cooperatio Medicínská diagnostika). **Poděkování:** Za odbornou pomoc a vedení prof. MUDr. Tomáši Kozákovi, Ph.D., MBA, a doc. RNDr. Markétě Kalinové, Ph.D. **Registrace v databázích:** N/A **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. ISSN 0887-6924. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.
2. Cohen S, Skovbo S, Vestergaard H, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *British Journal of Haematology*. 2014;166(4):521-528. ISSN 0007-1048. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.12916>.
3. Beyens M, Elst J, Van der Poorten ML, et al. Mastocytosis and related entities: a practical roadmap. *Acta Clinica Belgica*. 2023;78(4):325-335. ISSN 1784-3286. Available from DOI: <https://doi.org/10.1080/17843286.2022.2137631>.
4. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α-tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;147(2):622-632. ISSN 0091-6749. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.035>.
5. Leguit RJ, Wang SA, George TI, et al. The international consensus classification of mastocytosis and related entities. *Virchows Archiv*. 2023;482(1):99-112. ISSN 0945-6317. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03423-3>.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228. ISSN 0006-4971. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>.
7. Valent P, Hartmann K, Bonadonna P, et al. Mast Cell Activation Syndromes: Collegium Internationale Allergologicum Update 2022. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2022;183(7):693-705. ISSN 1018-2438. Available from: <https://doi.org/10.1159/000524532>.
8. Castells M, Austen KF. Mastocytosis: Mediator-Related Signs and Symptoms. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2002;127(2):147-152. ISSN 1018-2438. Available from: <https://doi.org/10.1159/000048188>.
9. Wang M, Seibel MJ. Skin and bone: systemic mastocytosis and bone. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023(2):22-0408. Available from: <https://doi.org/10.1530/EDM-22-0408>.

10. Patel J, Chang ChF, et al. Pulmonary involvement of systemic mastocytosis. *Chest* 2016;149(4): A468. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.487>.
11. Carvalhosa A, Damaj G, Canioni D, et al. Mast Cell Disease and Blood Coagulation Abnormalities: Discussion on 14 Cases and Review of the Literature. *Blood*. 2014;124:2856. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.2856.2856>.
12. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *HemaSphere*. 2021;5:11. ISSN 2572-9241. Available from: <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000646>.
13. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2023;98(7):1097-1116. ISSN 0361-8609. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.26962>.
14. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009;113:5727-5736. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-205237>.
15. Zanelli M, Quintini M, Magnasco S, et al. Mast Cell Leukemia: An Update with a Practical Review. *Cancers (Basel)* 2023;15(6):1664. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers15061664>.
16. Gotlib J. Available and emerging therapies for bona fide advanced systemic mastocytosis and primary eosinophilic neoplasms. *Hematology*. 2022;1:34-46. ISSN 1520-4391. Available from: <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000368>.
17. Cassassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon- α : results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol*. 2002;119(4):1090-7. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03944.x>.
18. Zhang LY, Smith ML, Schultheis B, et al. A novel K509I mutation identified in familial mastocytosis – in vitro and in vivo responsiveness to imatinib therapy. *Leuk Res*. 2006;30:373-378. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2005.08.015>.
19. Christen D, Lübke J, Kaiser A, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. *Blood*. 2023; 142. (Suppl. 1): 3605. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-178304>.
20. Valent P, Hartmann K, Bonadonna P, et al. Global Classification of Mast Cell Activation Disorders: An ICD-10-CM-Adjusted Proposal of the ECNM-AIM Consortium. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022;10(8):1941-1950. ISSN 22132198. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.007>.
21. Monnier J, Georgin-Lavialle S, Canioni D, et al. Mast cell sarcoma: new cases and literature review. *Oncotarget* 2016; 7(40): 66299-66309. Available from: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11812>.
22. Sandru F, Petca R-C, Costescu M, et al. Cutaneous Mastocytosis in Childhood – Update from the Literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(7). Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm10071474>.