

## 13. Doporučení pro diagnostiku a léčbu systémové mastocytózy

Michael Doubek, Tomáš Kozák

### 13.1. Systémová mastocytóza

Systémová mastocytóza je myeloproliferativní choroba, která vychází z žírných buněk neboli mastocytů, odpovídajících tkáňovým makrofágům (1). 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 (2-4), 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.

#### 13.1.1. Patogeneze

Mastocyty mají původ v CD34+/KIT+ pluripotentních hematopoetických buňkách kostní dřeně (5-7). Progenitory mastocytů exprimují znaky CD13 a CD34 (9) a lze je zjistit nejen v kostní dřeni, ale i periferní krvi (26). Nejdůležitějším faktorem, který řídí růst a diferenciaci mastocytů, je faktor kmenových buněk (*stem cell factor*, SCF, c-kit ligand). Tento cytokin je ligandem receptoru c-kit (CD117), jenž se objevuje na myeloidních progenitorech, progenitorech mastocytů a zralých mastocytech (7,8).

Mastocyty se liší od jiných myeloidních buněk 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 (7,9). Expresi různých CD antigenů na normálních a maligních mastocytech a na dalších krevních buňkách ukazuje tabulka 13.1.

Systémová mastocytóza byla oddělena od dalších myeloidních neoplázií Lennertem a Parwareschem v roce 1979 (10). Klonální podstata nemoci byla potvrzena roku 1995, kdy byla zjištěna asociace mutace Asp-816-Val (D816V) genu označovaného KIT pro receptor c-kit (substituce aspartát/valin v kodonu 816) (11,12). 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, například v monocytární řadě

(7). Mutaci KIT má většina dospělých nemocných se systémovou mastocytózou (2, 12). V některých případech systémové mastocytózy bývá také zjišťována translokace genu *PDGFRβ* (t(4;5)) či fuzní gen *FIP1L1/ PDGFRα* (9,13). Jde především o systémové mastocytózy spojené s lymfadenopatií a eozinofilii. Sporadicky lze najít i cytogenetické změny: del 20(q12), +9, t(8;21) (1,7).

Jak už bylo zmíněno, patologické mastocyty u nemocných se systémovou mastocytózou uvolňují řadu látek: histamin, heparin, tumor nekrotizující faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), leukotrieny (LTC<sub>4</sub>), transformující růstový faktor (TGF $\beta$ ), tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA), prostaglandin D<sub>2</sub>, interleukiny (IL-1, -2, -3, -5, -6, -9, -10, -13), chemokiny (IL-8, MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein*), MIP-1 $\alpha$  (*macrophage inflammatory protein*)) a proteázy (7). Tyto biologicky aktivní látky jsou zodpovědné za některé klinické příznaky nemoci. Viz níže.

### 13.1.2. 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 (1).

### 13.1.3. Klasifikace mastocytózy

Podle nové klasifikace Světové zdravotnické organizace se mastocytóza dělí především na kožní mastocytózy a systémové mastocytózy (1,14).

**Kožní mastocytózy** jako všechny typy mastocytóz vykazují klinické rysy nebo jejich podstatnou část vyvolanou nadměrnou produkcí mediátorů uvolňovaných mastocyty. Jde především o urtikariální otok, podklad tzv. erektilních eflorescencí (15).

Kožní mastocytózy mají několik forem: 1. *Makulopapulózní systémová mastocytóza*, neboli *urticaria pigmentosa*, 2. *Difúzní kožní mastocytóza*, 3. *Solitární mastocytom kůže* (1,15,16).

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, týká se to především obličeje, plosek a dlaní. Mírné podráždění v oblasti makuly či papuly vede ke vzniku urtikariálního 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 plenami. 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.

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

U kožních mastocytóz nejsou zjistitelná postižení dalších tkání a orgánů. Pacienti s kožní mastocytózou by ale měli být vyšetřeni důkladně, neboť řada nemocných může mít zatím asymptomatické postižení dalších orgánů.

*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.

**Systémová mastocytóza** se dělí na **indolentní systémovou mastocytózu (ISM)**, která má dále podskupinu takzvané izolované mastocytózy kostní dřevě (BMM), **doutnající systémovou mastocytózu (SMM)**, **systémovou mastocytózu asociovanou spojenou s dalším klonálním hematologickým onemocněním** (akutní myeloidní leukemií, myelodysplastickým syndromem, myeloproliferativním onemocněním, chronickou myeloidní leukemií nebo ne-Hodgkinovými lymfomy) (SM-AHN), **agresivní systémovou mastocytózu (ASM)** a **mastocytární leukemii (MCL)** (23). Pod ASM spadá dále nová kategorie agresivní systémové mastocytózy v transformaci (ASM-t), se zastoupením 5 %-20 % mastocytů v nátěrech kostní dřevě (stále však nesplňující kritéria pro MCL). Velmi vzácně se mohou vyskytnout i lokalizované mastocytární tumory – mastocytární sarkom a extrakutánní mastocytom (23). Vzhledem k extrémně vzácnému výskytu byl extrakutánní mastocytom vyňat ze současné WHO klasifikace. Mastocytární sarkom je dle nové klasifikace podtypem MCL (14).

Klinické a laboratorní nálezy u jednotlivých typů mastocytózy představuje tabulka 13.2.

K rozlišení jednotlivých podtypů systémové mastocytózy pomáhají takzvané B- a C-příznaky. U pacientů se systémovou mastocytózou a méně než 2 B-příznaky a žádnými C-příznaky je stanovena diagnóza **indolentní systémové mastocytózy (ISM)**. Pokud je přítomno 2 a více B-příznaků ale žádné C-příznaky nejsou přítomny, jedná se o **doutnající systémovou mastocytózu (SSM)**. Pokud je přítomno 1 nebo více C-příznaků (s nebo bez přítomných B-příznaků), jedná se buď o diagnózu **agresivní systémové mastocytózy (ASM)** (<20 % mastocytů v nátěrech kostní dřeně) nebo **mastocytární leukemie** (mastocyty tvoří  $\geq 20$  % v nátěrech kostní dřeně) (14). Seznam B-a C-příznaků shrnuje tabulka 13.3.

#### 13.1.4. 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*, 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 postižení má asi 80 % nemocných se systémovou mastocytózou (1). 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 hypersplenismem, osteoporóza, osteolýza nebo malabsorpce (7,17).

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 (7).

Diferenciální diagnostiku systémové mastocytózy, reaktivní hyperplazie mastocytů, akutní myeloidní leukemie s mutací KIT D816V a myeloidních neoplázií se zvýšenou hladinou tryptázy uvádí tabulka 13.4.

### 13.1.5. 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, denzitometické vyšetření kostí, vyšetření kostní dřeně trepanobiopsií a vyšetření periferní krve. Histolog v kostní dřeni vidívá shluky mastocytů. Molekulárně biologické vyšetření často v buňkách kostní dřeně (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 pozitivitu 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 (2,11-12). Viz níže.

**Velkým kritériem** pro stanovení diagnózy systémové mastocytózy je nález více jak 3 denzních infiltrátů mastocytů v biopsii kostní dřeně (viz níže). **Malými kritérii** jsou: 1) nález více jak 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 tři malá kritéria (18). Viz tabulka 13.3.

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<sub>2α</sub>. V moči lze detekovat histamin nebo N-metylhistamin (7).

### 13.1.6. Histopatologické nálezy u systémové mastocytózy

Velkým kritériem pro stanovení diagnózy systémové mastocytózy je nález více jak 3 denzních infiltrátů mastocytů v biopsii kostní dřeně. Takovýto infiltrát je agregátem více jak 15 atypických mastocytů a lze ho najít v kostní dřeni nebo v jiné tkáni či orgánu (1).

Morfologické charakteristiky typických a atypických mastocytů shrnuje tabulka 13.4. Typické cytomorfologické nálezy v kostní dřeni a periferní krvi nemocných se systémovou mastocytózou pak uvádí tabulka 13.5.

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 kresylovou violetí).

## **13.2. Terapie**

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

### **13.2.1. Terapie systémových příznaků**

V léčbě systémových (mediátory uvolněnými z patologických buněk způsobených) příznaků se uplatňují antihistaminika (antagonisté H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub> receptorů). Antihistaminika je nutné podávat u pacientů se symptomy dlouhodobě. V případě, že antihistaminika efekt nemají, je zapotřebí nasadit kortikoidy. V léčbě zažívacích potíží provázejících 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 dávkami kortikoidů a katecholaminů. Je také vhodné pacienty vybavit pohotovostním aplikátorem adrenalinu k možnosti rychlé intervence v případě opakování anafylaktické reakce. Analgetika jsou indikována v léčbě bolestivých zejména kostních lézí. V terapii osteopenie a osteoporózy jsou indikovány bisfosfonáty, kalcium a vitamín D (7, 19-21).

### **13.2.2. 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) (22).

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-methoxypsoralenem 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 laser (16).

### **13.2.3. 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.

**Interferon alfa** je lékem, který u nemocných potlačuje systémové příznaky choroby. Aplikuje se většinou v dávce 3 miliony jednotek podkožní injekcí 3x 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 (7,19-21,24).

**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 (23-24). Imatinib je dále 100% účinný u nemocných s pozitivním nálezem fúzního genu *FIP1L1/PDGFRα* (19).

**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* (27).

**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 (například kladribin) (18,28-29).

**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 III s tímto lékem u výrazně symptomatické indolentní a doutnající systémové mastocytózy prokázaly výraznou redukci systémových příznaků nemoci u pacientů a dobrou toleranci léčby. (30).

**Midostaurin** je multikinázový inhibitor, s inhibičním účinkem na mastocyty s mutovaným i *wild type KIT*. Tento lék byl primárně studován pro léčbu pokročilé systémové mastocytózy. V celosvětové studii II. fáze, zahrnujících 116 pacientů s *ASM*, *SM-AHN* a *MCL*, dosahovala celková odpověď na léčbu dosahovala až 60 % a medián přežití dosáhl 28.7 měsíce. Navíc, až u 45 % pacientů došlo k ústupu příznaků spojených s orgánovým poškozením (C-příznaků). (31). V roce 2017 byl ve Spojených Státech schválen FDA pro léčbu pokročilých stadií mastocytózy. V České republice pro tento lék toho času úhrada není schválena, lze o něj ale žádat v rámci tzv. §16.

Od roku 2021 (FDA), respektive 2022 (EMA) je schválen pro léčbu pokročilé systémové mastocytózy (AdvSM) **avapritinib**. Jde o inhibitor tyrozinkinázy (TKi), který ovlivňuje aktivační smyčku mutovaného receptoru *KIT*. Avapritinib rovněž inhibuje mutace v genu *PDGFRA p.(D842V)*, které se vyskytují u imatinib refrakterních gastrointestinálních

stromálních tumorů. Avapritinib prokázal účinnost u ASM, SM-AMN a MCL, dle FDA je indikován u AdvSM bez ohledu na linii léčby, EMA schválila jeho použití v rámci druhé a další linie léčby. Avapritinib se podává perorálně, počáteční dávka je 200mg denně, lze ji event. snižovat dle efektu a tolerance. Léčba se podává do progresu onemocnění nebo do ztráty tolerance. V nižší dávce (25mg denně) je avapritinib účinný také u ISM, proto jej v této indikaci schválily v roce 2023 jak FDA, tak EMA. EMA avapritinib schválila pro ISM se středně závažnými, resp. závažnými symptomy nereagujícími adekvátně na symptomatickou léčbu. 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 %). Jako nejzávažnější vedlejší účinek bylo popsáno intrakraniální krvácení, z tohoto důvodu není tento přípravek indikován u pacientů s významnějším stupněm trombocytopenie ( $PLT < 50 \times 10^9/l$ ). Avapritinib by se také neměl užívat současně se středními a silnými inhibitory CYP3A4, které zvyšují jeho hladiny, mohou se objevit nežádoucí účinky, včetně prodloužení intervalu QT a příslušných arytmií (32, 33).

Úhrada avapritinibu je v České republice schválena pro nemocné s agresivní systémovou mastocytózou.

**13.2.4. Chemoterapie a další léčebné možnosti** – v léčbě pomalu progredujících systémových mastocytóz může mít efekt aplikace kladribinu (2-chlordeoxy-adenosin; 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 mastocytární leukemie je však i přes tuto razantní terapii velmi špatná (7,19-21). Nemocní se SM-AHN samozřejmě profitují z léčby základního onemocnění.

### **13.3. 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 (34).

K nezávislým rizikovým faktorům systémové mastocytózy se řadí: věk  $\geq 65$  let, váhový úbytek, hladina hemoglobinu  $\leq 100$  g/l, trombocyty v periferní krvi  $\leq 100 \times 10^9/l$ , hypalbuminemie  $a > 5$  % blastů v kostní dřeni (34).



#### **13.4. Závěr**

Systemová 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*. Nová molekulární léčiva, zejména Midostaurin, přinášejí naději pro zmírnění příznaků i dosažení dlouhodobé remise onemocnění.

### 13.5. Literatura

1. Swerdlow, S.H., Campo, E., Hartus, N.L. a kol. (eds.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO Press, Ženeva 2008, 440 s.
2. Kozák, T., Doubek, M., Polívka, J., Janovská, M., Peková, S.: Diagnostika a léčba systémové mastocytózy. XXIV. olomoucké hematologické dny. Sborník abstrakt, 2010, abstrakt 1756.
3. Nováková, L., Kučera, P.: Systémová mastocytóza. *Transfuzie Hematol. dnes* 15(1), 2009, s. 31–38.
4. Pěč, M. (ed): Mastocytózy. Osveta, Martin 2004, 125 s.
5. Kirshenbaum, A.S., Goff, J.P., Semere, T. a kol.: Demonstration that human mast cells arise from a progenitor cell population that is CD34(+), c-kit(+), and expresses aminopeptidase (CD13). *Blood* 94, 1999, s. 2333–2342.
6. Kitamura, Y., Yokoyama, M., Matsuda, H., Ohno, T., Mori, K.J.: Spleen colony-forming cell as common precursor for tissue mast cells and granulocytes. *Nature* 291, 1981, s. 159–160.
7. Valent, P., Akin, C., Sperr, W. a kol.: Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. *Br. J. Haematol.* 122, 2003, s. 695–717.
8. Valent, P., Spanblöchl, E., Bankl, H.C. a kol.: Kit ligand/mast cell growth factor-independent differentiation of mast cells in myelodysplasia and chronic myeloid leukemic blast crisis. *Blood* 84, 1994, s. 4322–4332
9. Pardanani, A., Kimlinger, T., Reeder, T., Li, C.Y., Tefferi, A.: Bone marrow mast cell immunophenotyping in adults with mast cell disease: a prospective study of 33 patients. *Leuk. Res.* 28, 2004, s. 777–783.
10. Lennert, K., Parwaresch, M.R.: Mast cells and mast cell neoplasia: a review. *Histopathology* 3, 1979, s. 349–365.
11. Nagata, H., Worobec, A.S., Oh, C.K. a kol.: Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cell of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 1995, s. 10560 – 10564.
12. Garcia-Montero, A.C., Jara-Acevedo, M., Teodosio, C. a kol.: KIT mutation in mast cells and other bone marrow haematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* 108, 2006, s. 2366–2372.

13. Pardanani, A., Brockman, S.R., Páternoster, S.F. a kol.: FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood* 104, 2004, s. 3038 – 3045.
14. Valent, P., Akin, C., & Metcalfe, D. D. (2017). Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*, 129(11), 1420-1427.
15. Amon, U.: Mastocytózy v Dermatológia a venerológia , Ed. Braun-Falco O., Plewig, G., Wolff, H.H., Vydavateľstvo Osveta, s.r.o., Martin, 2001, s. 1313 – 1319.
16. Carter, M.C., Metcalfe, D.D.: Biology of Mast Cells and the Mastocytosis Syndromes in Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Ed. Wolff, K., Goldsmith, L.A., Katz, S.I. et al, Mc Graw Hill, 2008, s. 1434–1443.
17. Metcalfe, D.D., Akin, C.: Mastocytosis: molecular mechanisms and clinical disease heterogeneity. *Leuk. Res.* 25, 2001, s. 577–582.
18. Aichberger, K.J., Sperr, W.R., Gleixner, K.V., Kretschmer, A., Valent, P.: Treatment response to cladribine and dasatinib in rapidly progressing aggressive mastocytosis. *Eur. J. Clin Invest.* 38, 2008, s. 869–873.
19. Valent, P., Akin, C., Sperr, W. a kol.: Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk. Lymphoma* 46, 2005, s. 35–48
20. Valent, P., Sperr, W. R., & Akin, C. (2010). How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood*, 116(26), 5812-5817.
21. Coltoff A., Mascarenhas J. Relevant updates in systemic mastocytosis. *Leuk Res.* 2019 Apr 4;81:10-18.
22. Brockow, K., Scott, L.M., Worobec, A.S. a kol.: Regression of urticaria pigmentosa in adult patients with systemic mastocytosis: correlation with clinical patterns of disease. *Arch Dermatol.* 138, 2002, s. 785–790.
23. Bubnoff, N. von, Gorantla, S.H.P., Kancha, R.K. a kol.: The systemic mastocytosis-specific activating cKit mutation D816V can be inhibited by tyrosine kinase inhibitor AMN107. *Leukemia* 19, 2005, s. 1670–1671.
24. Butterfield, J.H., Tefferi, A., Kozuch, G.F.: Successful treatment of systemic mastocytosis with high-dose interferon- $\alpha$ : long-term follow-up of a case. *Leuk. Res.* 29, 2005, s. 131–134.
25. Ma, Y., Zeng, S., Metcalfe, D.D. a kol.: 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* 99, 2002, s. 1741–1744.

26. Pardanani, A., Elliott, M., Reeder, T. a kol.: Imatinib for systemic mast cell disease. *Lancet* 362, 2003, s. 535–536.
27. Bubnoff, N. von, Gorantla, S.H.P., Kancha, R.K. a kol.: The systemic mastocytosis-specific activating cKit mutation D816V can be inhibited by tyrosine kinase inhibitor AMN107. *Leukemia* 19, 2005, s. 1670–1671.
28. Purtil, D., Cooney, J., Sinniah, R. a kol.: Dasatinib therapy for systemic mastocytosis: four cases. *Eur. J. Hematol.* 80, 2008, s. 456–458.
29. Ustun, C., Corless, C.L., Sabate, N. a kol.: Chemotherapy and dasatinib induce long-term hematologic and molecular remission in systemic mastocytosis with acute myeloid leukemia with KIT D816V. *Leuk. Res.* 33, 2009, s. 735–741.
30. Lortholary, O., Chandesris, M. O., Bulai Livideanu, C., Paul, C., Guillet, G., Jassem, E., Hermine, O. et al. (2017). Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*, 389(10069),612–620.
31. Valent P., Akin C., Hartmann K., George T.I., Sotlar K., Peter B., Gleixner K.V., Blatt K., Sperr W.R., Manley P.W., Hermine O., Kluin-Nelemans H.C., Arock M., Horny H.-P., Reiter A., Gotlib J., Midostaurin: a magic bullet that blocks mast cell expansion and activation, *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue 10, October 2017, 2367–2376
32. Deangelo DJ, Radia DH, George TI. et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nature Medicine* 2021;27(12):2183-2191
33. Gotlib J, Castells M, Elberink HO. et al. Avapritinib versus placebo in indolent systemic mastocytosis. *NEJM Evid* 2023; 2 (6):1-15
34. Lim, K-H., Tefferi, A., Laso, T.L. a kol.: Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: surfoval studies and prognostic factors. *Blood* 113, 2009, s. 5727–5736

## Tabulky

**Tabulka 13.1.** Exprese antigenů na normálních a patologických mastocytech a dalších krevních buňkách. Podle: Valent a kol., 2003 (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)	+	+	+	-	-

**Tabulka 13.2.** Klinické a laboratorní známky systémové mastocytózy. ISM - indolentní systémová mastocytóza, SSM – doutnající systémová mastocytóza, SM-AHN – systémová mastocytóza spojená s klonálním hematologickým onemocněním, ASM – agresivní systémová mastocytóza, MCL – mastocytární leukemie. Izolovaná mastocytóza kostní dřene (BMM) není do tabulky zahrnuta, neboť pro ni je typická jen méně než 30% infiltrace kostní dřene mastocyty.

	ISM	SSM	SM-AHN	ASM	MCL
Hepatomegalie	-	+/-	+/-	+/-	+/-
Splenomegalie	-	+	+/-	+	+/-
Lymfadenopatie	-	+/-	+/-	+/-	-/+
Hypercelulární kostní dřeň	-	+	+	+	+
Myeloproliferace	-	+	+	+/-	+
Postižení kostní dřene mastocyty nad 30 %	-	+/-	+/-	+/-	+
Anémie	-	-	+/-	+	+
Trombocytopenie	-	-	+/-	+	+
Zvýšená laktát dehydrogenáza v séru	-	-	+/-	+/-	+
<i>Urticaria pigmentosa</i>	+	+/-	+/-	-/+	-
Osteoporóza	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-

**Tabulka 13.3.** Definice a kritéria B-příznaků a C-příznaků zaznamenaných u pacientů se systémovou mastocytózou (SM). Zkratky: SM, systémová mastocytóza MC, mastocyty; WHO, světová Zdravotnická Organizace; MDS, myelodysplastický syndrom; MPN, myeloproliferativní onemocnění; CT, počítačová tomografie; ANC, absolutní počet neutrofilů; HGB, hemoglobin; PLT, počet destiček.

B-Příznaky: Indikují vysokou nálož mastocytů (MC) a expanzi neoplastického procesu do více hematopoetických linií, bez zjevného zhoršení orgánových funkcí	
1.	Infiltrace kostní dřevě mastocyty >30 % dle histologie a zároveň zvýšená hodnota sérové tryptázy >200 ng/ml.
2.	Hypercelulární kostní dřevě se ztrátou tukových buněk, diskrétní známky dysmyelopoézy bez zásadních cytopenií nebo splněných WHO kritérií pro MDS nebo MPN
3.	Organomegalie: hmatná hepato- nebo splenomegalie, nebo hmatná lymfadenopatie (na CT nebo ultrazvuku >2 cm) bez zhoršení orgánových funkcí
C-Příznaky: Indikují orgánové poškození způsobené infiltrací mastocytů (pokud možno, potvrzené biopsií)	
1.	Cytopenie: ANC <1,000/ $\mu$ L or Hgb<10 g/dL or PLT<100,000/ $\mu$ L
2.	Hepatomegalie s ascitem a poškozenou funkcí jater (elevace transamináz, porucha syntetické funkce jater)
3.	Hmatná splenomegalie s asociovaným hypersplenismem
4.	Malabsorpce s hypoalbuminemií a ztrátou váhy
5.	Léze skeletu (jako u myelomu): osteolýzy většího rozsahu s patologickými frakturami
6.	Život ohrožující orgánové postižení v jiných orgánových systémech způsobené MC infiltráty ve tkáních

**Tabulka 13.4.** Diferenciální diagnostika systémové mastocytózy, reaktivní hyperplazie mastocytů, akutní myeloidní leukemie s mutací KIT D816V a myeloidních neoplázií se zvýšenou hladinou tryptázy.

<b>Diagnóza</b>	<b>Hlavní nálezy</b>
<i>Systémová mastocytóza</i>	Nejméně jedno velké a jedno malé kritérium systémové mastocytózy nebo tři malá kritéria

	systemové mastocytózy (viz text).
<i>Reaktivní hyperplazie mastocytů</i>	Nález dalšího onemocnění (lymfomy, infekce červy, bazaliom, melanom, tkáňové infekce); kritéria systemové mastocytózy nejsou naplněna.
<i>Akutní myeloidní leukemie s mutací KIT D816V</i>	Diagnóza akutní myeloidní leukemie podle klasifikace Světové zdravotnické organizace; kritéria systemové mastocytózy nejsou naplněna; nejsou zmnoženy charakteristické patologické mastocyty; mutace KIT D816V je přítomna.
<i>Myeloidní neoplázie se zvýšenou hladinou sérové tryptázy</i>	Diagnóza akutní myeloidní leukemie, myelodysplastického syndromu nebo myeloproliferativní nemoci podle klasifikace Světové zdravotnické organizace; zvýšená hladina sérové tryptázy nad 20 ng/ml; kritéria systemové mastocytózy nejsou naplněna; nejsou zmnoženy charakteristické patologické mastocyty.

Tabulka 13.5. Morfologické charakteristiky typických a atypických mastocytů.

<b>Buňka</b>	<b>Charakteristika</b>
<i>Typický mastocyt</i>	Kulaté a bohatě granulované buňky s centrálně uloženým kulatým jádrem.
<i>Atypický mastocyt typu I</i>	Protážená buňka, často tvaru vřetena; hypogranulární nebo jen lokálně nahromaděná granula v cytoplazmě; oválné jádro, které není uloženo ve středu buňky.
<i>Atypický mastocyt typu II (promastocyt)</i>	Nezralá buňka s dvoj- nebo vícelaločnatým jádrem.

**Tabulka 13.6.** Typické cytomorfológické nálezy v kostní dřeni a periferní krvi u jednotlivých typů systemové mastocytózy. ISM – indolentní systemová mastocytóza, BMM – izolovaná mastocytóza kostní dřene, SSM – doutnající systemová mastocytóza, SM-AHN – systemová mastocytóza spojená s dalším klonálním hematologickým onemocněním, ASM – agresivní systemová mastocytóza, MCL – mastocytární leukemie. Valent a kol., 2003 (26).

Nález	ISM	BMM	SSM	SM-AHN	ASM	MCL
<b>Kostní dřeň</b>						
Procento mastocytů						
Pod 1 %	+/-	+	-	-/+	-	-
1–5 %	+	+	+/-	+	+/-	-
5–10 %	-	-	+/-	+/-	+/-	+
10–20 %	-	-	-	-	-/+	+
Nad 20 %	-	-	-	-	-	+
Dominují atypické mastocyty typu I	+	+/-	+	+	+/-	-/+
Dominují promastocyty	-	-	-/+	+/-	+/-	+
Metachromatické						

blasty	-	-	-	-/+	+/-	+
<b>Periferní krev</b>						
Cirkulující mastocyty	-	-	-	-	-	+
Cirkulující blasty	-	-	-	+/-	-	+/-
Eozinofilie	+/-	-	+	+/-	+	+/-
Monocytóza	-/+	-	+/-	+/-	+/-	+/-