

MASTOCYTOSIS – DEFINITION, SYMPTOMS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Sheniz Yuzeir-Salieva

Clinic of Hematology, Medical University in Varna, Bulgaria, shenizyuzeir@abv.bg

Abstract: Mastocytosis is a rare clonal disease characterized by the abnormal accumulation and proliferation of mast cells in the skin, bone marrow, and internal organs (liver, spleen, gastrointestinal tract, and lymph nodes). In the etiology and pathogenesis of mastocytosis, KIT mutation plays a key role. Somatic KIT mutation is found in most patients and may be responsible for the autonomous growth and proliferation of the neoplastic mast cells. Symptoms are related to the release of histamine and prostaglandin and include anaphylaxis, flushing, itching, bronchospasm, and abdominal pain. Mastocytosis can develop in early childhood and occurs with high frequency in adults. According to the World Health Organization and international consensus, mastocytosis is categorized into three main forms: cutaneous mastocytosis, systemic mastocytosis, and mast cell sarcoma. Cutaneous mastocytosis is the most common form, especially in children. It primarily affects the skin, where mast cells cause maculopapular rash (urticaria pigmentosa) that may itch or form vesicles. Systemic mastocytosis is more common in adults, and this form involves the accumulation of mast cells in internal organs, such as the bone marrow, liver, spleen, and gastrointestinal tract. It is further divided into subtypes, ranging from indolent to aggressive forms. Mast cell sarcoma is an extremely rare form of malignant tumor composed of abnormal mast cells. The main methods used for diagnosis are skin biopsy, bone marrow biopsy, and testing for KIT D816V mutations. Depending on the variant and severity of symptoms, there are different therapeutic options. Treatment of mastocytosis focuses on symptom management, prevention of histamine release, and reduction of mast cell recruitment. The main therapeutic options include antihistamines (H1 and H2 blockers), steroids, monoclonal antibodies, and targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (midostaurin, avapritinib) in advanced cases.

Mastocytosis is a clonal malignant neoplasms characterized by a complex biology, variable clinical course and unclear prognostic significance. This review summarises the current knowledge on the genetics, etiology, and pathology of mastocytosis, as well as updated diagnostic criteria and new concepts for the treatment of mastocytosis.

Keywords: mastocytosis, mast cells, KIT mutation

МАСТОЦИТОЗА-ДЕФИНИЦИЯ, СИМПТОМИ, ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ

Шениз Юзеир-Салиева

Клиника по Хематология, УМБАЛ “Света Марина“, Медицински университет, Варна, България,
shenizyuzeir@abv.bg

Резюме: Мастоцитозата е рядко клонално заболяване, характеризиращо се с абнормна акумулация и пролиферация на мастоцити в кожата, костния мозък и вътрешните органи (черен дроб, слезка, стомашно-чревния тракт и лимфните възли). В етиологията и патогенезата на мастоцитозата ключова роля играе КИТ мутацията. Соматичната КИТ мутация се открива при повечето пациенти и може да е отговорна за автономния растеж и пролиферацията на неопластичните мастоцити. Симптомите са свързани с освобождаването на хистамин и простагландин и включват анафилаксия, зачервяване, сърбеж, бронхоспазъм и коремна болка. Мастоцитозата може да се развива в ранна детска възраст и се среща с висока честота при възрастни. Според Световната здравна организация и международния консенсус, мастоцитозата се категоризира в три основни форми: кожна мастоцитоза, системна мастоцитоза и мастоклетъчен сарком. Кожната мастоцитоза е най-често срещаната форма, особено при деца. Тя засяга предимно кожата, където мастоцитите причиняват макуло-папулозен обрив (уртикария пигментоза), които могат да сърбят или да образуват везикули. Системната мастоцитоза е по-често срещана при възрастни, като тази форма включва натрупване на мастоцити във вътрешни органи, като костен мозък, черен дроб, слезка и стомашно-чревния тракт. Тя се разделя допълнително на подтипове, вариращи от индолентни до агресивни форми. Мастоцитичният сарком е изключително рядка форма на малигнен тумор, съставен от аномални мастоцити. Основните методи, които се използват за диагностика са кожна биопсия, костно-мозъчна биопсия и изследване за КИТ D816V мутации. В зависимост от варианта и тежестта на симптоматиката съществуват различни терапевтични опции. Лечението на мастоцитозата се фокусира върху овладяване на симптомите, предотвратяване на освобождаването на хистамин и намаляване на натрупването на мастоцити. Основните терапевтични възможности включват антихистамини (H1 и H2 блокери), стероиди,

моноклонални антитела, таргетна терапия с тирозин-киназни инхибитори (мидостаурин, авапритиниб) при авансирани случаи.

Мастоцитозата е клонална малигнена неоплазия, характеризираща се със сложна биология, променлив клиничен ход и неясно прогностично значение. Този обзор обобщава съвременните знания за генетиката, етиологията и патологията на мастоцитозата, както и актуализираните диагностични критерии и новите концепции за лечение на мастоцитоза.

Ключови думи: мастоцитоза, мастоцити, КИТ мутация

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Мастоцитозата е рядко заболяване, характеризиращо се с абнормна пролиферация, акумулация и активация на мастоцити в кожата, костния мозък, лимфни възли и вътрешните органи, като черен дроб, слезка, стомашно-чревния тракт. Мастоцитите (тъканните базофили) произлизат от плурипотентна хематопоеична стволова клетка. Те са фиксирани клетки, имат продължителен живот и могат да пролиферират при възпалителни процеси (Arber DA et al, 2016; Theoharides TC et al, 2015).

Мастоцитозата се среща в съотношение 1:1 при мъже и жени. Тя засяга 1 на 10 000 до 20 000 души и представлява истинско клинично и диагностично предизвикателство за клиницистите. При около 75% от случаите на мастоцитоза започват в ранна детска възраст, но висока честота се наблюдава и във възрастовата група 39-40 години. (Brookow K et al, 2014).

Мастоцитозата е придобито генетично заболяване, дължаща се на мутации на прото-онкогена c-kit. Ключова роля в патогенезата на мастоцитозата играе мутацията в кодон 816. В над 90% от случаите се наблюдава тази мутация, която води до конститутивна активност на тирозин-киназния рецептор (КИТ), предизвиквайки неконтролиран растеж, абнормна пролиферация, трансформация и удължен живот на мастоцитите (Valent P, 2013).

2. КЛАСИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ

Според ревизираната класификация на СЗО за хематолимфоидни неоплазии от 2022 година съществуват три основни форми на мастоцитоза (Khoury JD et al, 2022):

1) Кожната мастоцитоза обикновено засяга детската възраст, но може да боледуват и възрастни. Уртикария пигментоза е най-често срещаната форма, която дебютира с макуло-папулозен обрив и образуване на еритемни плаки, вариращи по брой и големина. При механично въздействие последните реагират с образуване на еритемо-ексудативни и силно сърбящи обривни елементи. Този симптом се нарича признак на Darier и проявата му се дължи на дегрануация на мастоцитите, индуцирана от механичната стимулация.

2) При системната мастоцитоза мастоцитните клетки се акумулират в различни органи, като костен мозък, лимфни възли, слезка, черен дроб, кости, гастро-интестинален тракт, бели дробове и др.

Различават се четири подвида на системната мастоцитоза:

- индолентна мастоцитоза
- тлееща мастоцитоза
- агресивна мастоцитоза
- системна мастоцитоза, асоциирана с хематологична неоплазия

При всички форми на системна мастоцитоза се доказва костно-мозъчно ангажиране при извършена костно-мозъчна биопсия (Broesby-Olsen S et al, 2016).

3) Мастоцитоза с сарком

Пациентите с мастоцитоза имат хетерогенна клинична картина, променлив от индолентен до агресивен клиничен ход, както и неясна еволюция и прогноза. Дебютиращите симптоми варират в зависимост от засегнатата зона и тъкан.

Честите алергични реакции се предизвикват от медиатори, като хистамин, хепарин, левкотриени, простагландини, протеази и цитокини (напр. тумор некрозис фактор- TNF) получени при мастоцитната дегрануация (Valent P et al, 2020; Theoharides TC et al, 2015). При кожната мастоцитоза при над 80 % от случаите се наблюдават макуло-папулозни лезии придружени със сърбеж и зачервяване. Хипотонията и синкопът са по-чести при пациенти със съпътстваща алергия.

При засягане на стомашно-чревния тракт най-често срещаните симптоми са коремна болка, спазми, запек, диария, малабсорбция, консумативен синдром, както и органомегалия (хепатомегалия и/или спленомегалия) (Rossignol J et al, 2024; Hamilton MJ et al, 2023).

Системната мастоцитоза, свързана с хематологична неоплазия се презентира с агресивен клиничен ход. Най-характерните симптоми при тази форма са промените в кръвната картина: анемия, левкоцитоза или

тромбоцитоза, както и костно- мозъчно ангажиране с морфологични или диспластични промени на мастоцитите (дисплазия или фиброза, наличие на бласти) (Muñoz-González Jiet al,2021)

При авансиралите форми на мастоцитоза като агресивна мастоцитоза или мастоклетъчен сарком се срещат широка плеада от неврологичните прояви, които включват главоболие, мигрена, когнитивна дисфункция, депресия, поведенчески отклонения, липса на концентрация, повишена сънливост и раздразнителност, високи нива на тревожност и емоционална нестабилност (Jendoubi F et al, 2021). При засягане на костите най-характерните симптоми и метаболитни заболявания са остеопения, остеопороза и патологични фрактури, които се срещат при варианти на мастоцитоза с предимно агресивен растеж и неблагоприятна прогноза (Leone A et al, 2021).

3. ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ

Според последната ревизирана класификация на миелопролиферативните неоплазии от международната работна група 2022г основните диагностичните критерии за мастоцитоза са наличието на един главен и четири малки критерии (Valent P et al, 2023).

Главният критерий за поставяне на диагноза мастоцитоза е наличието на мултифокални инфилтрати на над 15 мастоцити на агрегат в извършената костно-мозъчната биопсия и/ или участъци от висцералните органи.

Допълнителните (малки) критерии за поставяне на диагнозата са:

1. Откриване на над 25% от атипични мастоцити с вретеновидна форма в костно-мозъчния инфилтрат;
2. Наличие на KIT точкова мутация в кодон 816;
3. Положителна експресия на маркери CD2 и/илиCD25;
4. Нивото на серумната триптаза е над 20 ng/ ml;

Мултидисциплинарният подход е от съществено значение при пациенти със съмнение за такава рядко срещана патология. В диагностичния алгоритъм задължителни са детайлната анамнеза, клиничен преглед с конкретна насоченост за симптоми и/или органомегалия или лимфаденомегалия (Valent T et al, 2013). От параклиничните изследвания се установяват лабораторни данни за анемия, левкоцитоза и/ или тромбоцитоза при по-агресивните форми. Базалните серумни нива на триптаза могат да се използват като скринингов тест при над 70% от пациентите с доказани нива над 20 ng/mL на триптаза (Pardanani A et al, 2019). При тези пациенти важен диагностичен критерий е наличието на KIT D816V мутация, който се среща при почти половината от пациентите, диагностицирани със системна мастоцитоза. Златен стандарт за поставяне на диагнозата остава осъществяване на биопсия на орган или костномозъчна биопсия с имунохистохимично оцветяване на костния мозък за триптаза, CD117/KIT, откриване на специфичните за мастоцитоза имунофронтни маркери CD2, CD25 (Pardanani A et al, 2004; Jordan JH et al, 2001). Повишената активност на серумната алкална фосфатаза, особено при авансирала форма на мастоцитоза е често срещана. В скорошно проучване се установи корелация между повишените серумни нива на алкална фосфатаза и високото натоварване с метаболитен склерозант в чернодробната тъкан. (Pardanani A et al, 2018).

Индолентната системна мастоцитоза представлява най-често срещаната форма с бавно развитие и благоприятна прогноза. Системната мастоцитоза, асоциирана с хематологична неоплазма е на второ място по честота и с около 89% от случаите се асоциират с миелоидна неоплазия. Средната обща преживяемост на системната мастоцитоза е 24 месеца, като може да варира в зависимост от различните форми (Pardanani A, 2019).

Агресивната системна мастоцитоза представлява по-малко от 10% от случаите, прогнозата е неблагоприятна, средната преживяемост е 2-4 години. При около 13 % от пациентите с мастоцитоза могат да трансформират в остра левкемия (Pardanani A, 2019).

4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ

При индолентна и тлееща мастоцитоза се препоръчва стратегията “watch and wait “наблюдение при асимптоматично заболяване. Критериите за започване на лечение имат само пациенти, при които има изразена симптоматика и/или имат ангажиране на жизненоважен орган /система със съответна дисфункция. Основните групи медикаменти, които се използват за овладяване на клиничните прояви или на регистрираните усложнения, свързани със заболяването са антихистамини (комбинация на H1- и H2-блокери), инхибитори на протонната помпа, антилевкотриени, кортикостероиди и стабилизиращи мастоцитните клетки агенти, като кромолин (при резистентност към антихистаминова терапия) и омализумаб при изразени сърдечно-съдови или белодробни прояви (Lemal R et al, 2019). При тежък анемичен синдром се провеждат хемотрансфузии, при остеопороза, костни лезии и костна болка се прилагат

бифосфонати. Алтернатива на бифосфонатите е фармакологичния агент денозумаб, който се прилага при липса на отговор към лечение с бифосфонати или при контраиндикации поради нарушена бъбречна функция (Leone A et al, 2021).

Циторедуктивна терапия е индицирана при пациенти с авансирала мастоцитоза (Valent P et al, 2017). Основните медикаменти, които таргетират мастоцитите са мидостаурин в дозировка 100 мг перорално два пъти дневно и авапритиниб при тромбоцитен брой над $50 \times 10^9 /L$ в дозировка 200 mg перорално, веднъж дневно (Valent P et al, 2017). Те индуцират клетъчна смърт в мастоцитите и в техните прекурсори и прогенитори, и по този начин инхибират KIT D816V мутацията (Gotlib J et al, 2016; Gotlib J et al, 2021). Благодарение на невероятния таргетиращ механизъм на действие и напълно управляем профил на безопасност на тези фармакологични агенти, се постига бърз и дълбок терапевтичен отговор, подобрява се качеството на живот, удължава се свободната от прогресия преживяемост и общата преживяемост на пациентите (Hartmann K et al, 2020).

В лечението на мастоцитозата се използват тирозин-киназни инхибитори и по-конкретно иматиниб, който се прилага при авансирани форми без доказана KIT D816V мутация (Alvarez-Twose I et al, 2017).

Алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки е терапевтична алтернатива при форми на системна мастоцитоза с агресивен клиничен ход и резистентност към таргетна терапия (Gotlib J et al, 2013).

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мастоцитозата се дефинира като клонална неоплазия с хетерогенна клинична изява и лабораторни промени, представлява истинско диагностично предизвикателство за клиницистите. С оглед рядкостта на заболяването в клиничната практика, неясната прогноза и еволюция поставянето на навременна и точна диагноза е особено трудно. При авансиралите форми на мастоцитоза прогнозата е неблагоприятна и при около 1 % от случаите могат да трансформират в мастоклетъчна левкемия. Ефективното лечение обикновено включва мултидисциплинарен екип, който адаптира стратегиите за лечение към индивидуалните нужди, обръща внимание на симптомите и наблюдава за потенциални усложнения.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Alvarez-Twose, I., Matito, A., Morgado, J.M., et al.(2017). Imatinib in systemic mastocytosis: a phase IV clinical trial in patients lacking exon 17 KIT mutations and review of the literature. *Oncotarget*.;8(40):68950-68963.
- Arber, D.A. et al. (2016).The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. May 19;127 (20):2391-405.doi:10.1182/blood-2016-03-643544.Epub 2016Apr 11
- Broesby-Olsen S et al.(2016). Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus. *Acta Derm Venereol* ;96:602-612
- Brockow, K.(2014). Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. May 31;34 (2):283-95
- Gotlib, J., et al. (2013). International Working Group- Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *BLOOD*, (121):13
- Gotlib, J., Kluin-Nelemans, H.C., George, T.I., et al.(2016). Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med* ;374(26):2530-2541.
- Gotlib, J., Reiter, A., Radia, D.H., et al.(2021). Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med*;27(12):2192-2199.
- Hamilton, M.J. (2023).Gastrointestinal disease in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43(4):711-722.
- Hartmann, K., Gotlib, J., Akin, C., et al.(2020). Midostaurin improves quality of life and mediator-related symptoms in advanced systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*.146(2):356-366.e4
- Jendoubi, F., Severino-Freire, M., Negretto, M., Arbus, C., Paul, C., et al (2021). Neuropsychiatric, cognitive and sexual impairment in mastocytosis patients. *Orphanet J Rare Dis*.16(1):118-124.
- Jordan, J.H., Walchshofer, S., Jurecka, W., et al.(2001). Immunohistochemical properties of bone marrow mast cells in systemic mastocytosis: evidence for expression of CD2, CD117/Kit, and bcl-x(L). *Hum Pathol*.;32(5):545-552.
- Khoury, J.D., Solary, E., Ablu, O., et al. (2022).The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*.36(7):1703-1719.
- Lemal, R., Fouquet, G., Terriou, L., et al.(2019). Omalizumab therapy for mast cell-mediator symptoms in patients with ISM, CM, MMAS, and MCAS. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 7(7):2387-2395.e3.

- Muñoz-González, J.I., Álvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, et al. (2021). Proposed global prognostic score for systemic mastocytosis: a retrospective prognostic modelling study. *Lancet Haematol.*8(3):e194-e204
- Pardanani, A.(2019). Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 94(3):363-377.
- Pardanani, A., Kimlinger, T., Reeder, T., Li, C.Y., & Tefferi, A.(2004). Bone marrow mast cell immunophenotyping in adults with mast cell disease: a prospective study of 33 patients. *Leuk Res.*28(8):777-783.
- Pardanani, A., Shah, S., Mannelli, F, et al.(2018). Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Adv.* 2(21):2964-2972.
- Rossignol, J., Canion, D, Aouba A, et al. (2024). Histological characterization of liver involvement in systemic mastocytosis. *Liver Int.*;44(7):1680-1688.
- Theoharides, T.C., Valent, P., & Akin, C.(2015). Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med.* 373(19):1885-1886.
- Valent, P.(2013). Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology. *Am J Cancer Res.*3(2):159-172
- Valent, T., et al.(2013). Guidelines and diagnostic algorithm for patients with suspected systemic mastocytosis : a proposal of the Austrian competence network (AUCNM). *Am J Blood Res.* 3 (2):174-180
- Valent, P., Akin, C., Hartmann, K., et al. (2020). Mast cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: From Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts. *Theranostics.*10(23):10743-10768.
- Valent, P., Sotlar, K., Horny, H.P., Arock, M., & Akin, C. (2023). World Health Organization classification and diagnosis of mastocytosis: update 2023 and future perspectives. *Immunol Allergy Clin North Am.* 43(4):627-649
- Valent, P., Akin, C., & Metcalfe, D.D.(2017). Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.*129(11):1420-1427. Google ScholarCrossref PubMed 10.
- Valent, P., Akin, C., Hartmann, K., et al. (2017). Advances in the classification and treatment of mastocytosis: current status and outlook toward the future. *Cancer Res.* 77(6):1261-1270. Google ScholarCrossref PubMed 11.
- Valent, P., Akin, C., Hartmann, K., et al. (2021). Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: a consensus proposal. *Hemasphere.* 5(11):e646