

# Mastocytosis - „off label“ liečba omalizumabom

## Mastocytosis – „Off Label“ Treatment by Omalizumab

Bukovinská, Z., Nemilová, Š.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: nemilova@jfmf.uniba.sk

### Súhrn

Autori analyzujú výsledky prvých prípadov liečby kutánnej aj systémovej mastocytosis omalizumabom u dospelých, ale aj detí. Uvedená liečba sa ukazuje ako vysoko efektívna a bezpečná.

**Kľúčové slová:** mastocytosis, liečba, omalizumab

### Abstract

The authors analyse the first cases results of the treatment of cutaneous and also system mastocytosis by omalizumab in both adults as well as children. The mentioned treatment seems to be both highly effecient and safe.

**Key words:** mastocytosis, treatment, omalizumab

### Úvod

Čo sa týka orgánového postihnutia, klinických prejavov, ako aj vzťahu ku ochoreniam myeloproliferatívneho a lymfoproliferatívneho systému je mastocytóza ochorenie heterogénne. Toto ochorenie je sprevádzané zvýšeným počtom mastocytov v tkanivách. Mastocytóza je považovaná za relatívne zriedkavé ochorenie, ale je veľmi pravdepodobné, že množstvo prípadov je diagnosticky nesprávne klasifikovaných.

Súčasný poznatky podporujú koncept, podľa ktorého mechanizmy zvyšujúce počet mastocytov u mastocytóz sú vysoko komplexné a heterogénne. Svoju úlohu môžu zohrávať dysregulácie proliferácie a prežívania mastocytov. Sú potrebné ďalšie analýzy jednotlivých procesov podieľajúcich sa na bunkovom delení, apoptóze a bunkovom cykle mastocytov, čo umožní lepšie pochopenie príčin patologických zmien u mastocytóz. Podľa toho, ktoré orgány sú postihnuté, rozlišujeme kutánnu formu mastocytózy s izolovaným postihnutím kože a systémovú mastocytózu, s alebo aj bez postihnutia kože. Degranulácia širokého spektra zápalových mediátorov a cytokínov z mastocytov vedie k pestrým lokálnym a systémovým klinickým prejavom. V rámci tvorenia komplexnej klasifikácie mastocytóz sa ako najväčšia výzva ukazuje stanovenie hranice, do ktorej možno považovať ochorenie za hyperproliferatívny stav mastocytov, a od ktorej sa už začína ich nádorová transformácia. Klasifikácia mastocytóz sa ukazuje ako jedna z kľúčových otázok, najmä z hľadiska cielej terapie tohto ochorenia.

V diagnostike mastocytóz vychádzame z anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia, laboratórnych nálezov, zo špecifických vyšetrení. U dospelých pacientov je potrebné doplniť vyšetrenie sérovej tryptázy, molekulárne vyšetrenie mutácie c-kit v postihnutom tkanive a podrobné histopatologické vyšetrenie kostnej drene.

Súčasný možnosti liečby môžeme rozdeliť na anti-mediátorovú terapiu, zameranú na redukcii účinkov asociovaných s degranuláciou mastocytov a cytoreduktívnu terapiu, zameranú na zníženie mastocytárneho zaťaženia.

Omalizumab je rekombinantná DNA, odvodená humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG1 $\kappa$ ), cieleňá na voľný cirkulujúci imunoglobulín E (IgE), v dôsledku čoho predchádza interakcii IgE s vysoko afinitným IgE receptorm (Fc $\epsilon$ RI, Fc $\epsilon$ RII), v dôsledku čoho sa prerušuje kaskáda alergických pochodov [1, 2]. Molekuly IgE sa vysoko, ale aj nízko afinitne viažu na receptory pre Fc región IgE (Fc $\epsilon$ RI a Fc $\epsilon$ RII) na povrchu tkanivových mastocytov a cirkulujúcich bazofilov. Omalizumab svojim účinkom teda znižuje hladiny cirkulujúcich IgE väzbou na konštantný región (Ce3) IgE molekuly, v dôsledku čoho nedochádza k interakcii voľného IgE s vysoko a nízko afinitnými receptormi (Fc $\epsilon$ RI a Fc $\epsilon$ RII) [2, 3]. Redukciou hladín voľných IgE omalizumab znižuje reguláciu expresie Fc $\epsilon$ RI na bunkách zápalu, ako aj *in vivo* expresiu Fc $\epsilon$ RI na dendritických bunkách, čo ďalej navodzuje redukcii tvorby alergén prezentujúcich T buniek, ako je blokovanie Th2 cesty alergie [2]. Omalizumab teda znižuje uvoľňovanie proinflamačných mediátorov a redukuje alergický zápal, čiastočne znižuje aktiváciu a senzitivitu mastocytov ako aj eozinofilov, a redukuje infiltráciu eozinofilov v miestach zápalu. Omalizumab sa javí ako bezpečná molekula s veľmi dobrým profilom tolerancie s incidenciou anafylaxie v menej ako 0,2 % prípadov. V klinickej praxi sa používa v liečbe chronickej spontánnej urtikárie a astmy a tiež ako „off label“ liečba mastocytosis.

Prvý prípad, kde liečba omalizumabom zlepšila klinické prejavy mastocytózy bol uverejnený v roku 2007 [4, 5]. Odvtedy bolo vo svetovom písomníctve publikovaných viacero takýchto prípadov aj v detskom veku [6].

Vo všetkých prípadoch bola mastocytóza špecifikovaná vyšetrením hladín sérovej tryptázy, vyšetrením mutácie D816V na KIT géne ako aj trepanobiopsiou kostnej drene. Sokol a spol. [4] popísali prípad 77-ročného muža s 20-ročnou anamnézou teleangiectasia macularis eruptiva perstans s opakovanými abdominálnymi kŕčmi, nauzeou, hnačkami a hypotenziou nastupujúcimi po degranulácii mastocytov. Pacient mal ťažké reakcie po poštípaní rodu Hymenoptera, mal vysoké sérové hodnoty celkových IgE (806/ml pri referenčných hodnotách 0-180) a vysoké hodnoty špecifického IgE, bol liečený na závažné ochorenie koronárnych artérií, aortálnej stenózy a hypertenzie. U pacienta nebola potvrdená systémová mastocytosis. Liečbou omalizumabom spočiatku v dávke 375 mg, neskôr 375 mg 1-krát mesačne došlo ku dramatickému zlepšeniu kožného nálezu, liečbu výborne toleroval.

Paraskevopoulos a spol. [7] liečili 25-ročného muža s opakovanými epizódami anafylaxie s urticaria pigmentosa trupu aj končatín. Trepanobiopsia pre prolongovaný aktivovaný parciálny tromboplastínový čas nebola zrealizovaná. Hodnoty celkových IgE boli 180 KU/L. Liečbou omalizumabom 300 mg mesačne, neskôr každých 7 týždňov, došlo ku výraznému zníženiu počtu mastocytov v infiltráte dermis a kompletnému ústupu anafylaktických reakcií. Liečba omalizumabom bola veľmi dobre tolerovaná. Hughes a spol. [6] liečili kutánnu mastocytózu u dvoch chlapcov vo veku 2 rokov. Obidvaja chlapci nemali mutáciu KIT D816V a sérové hladiny tryptázy boli v rámci referenčných

hodnôt. V prvom prípade liečbou 150 mg omalizumabu s.c. 1-krát sa mesiac došlo už po prvom mesiaci ku kompletnej regresii prejavov urticaria pigmentosa bez akejkoľvek celkovej symptomatológie. Liečbu pacient dobre toleroval. V druhom prípade (analogickom s prvým chlapcom) po iniciálnom podaní omalizumabu v dávke 150 mg s.c. dostal silnú zápalovú reakciu tak, že museli mu byť podané perorálne kortikosteroidy. Po dvoch týždňoch pacient dostal s.c. 300 mg omalizumabu, ďalej nasledovalo podávanie omalizumabu 300 mg každé 2 týždne mesačne a ďalej 1-krát za mesiac. Po 3 mesiacoch liečby omalizumabom došlo k úplnej regresii prejavov urticaria pigmentosa aj klinickej symptomatológie.

Broesby-Olsen a spol. [8] liečili 14 pacientov so systémovou mastocytosis omalizumabom priemerne v trvaní 17 mesiacov 300 mg s.c. mesačne. U pacientov výrazne ustúpili prejavy anafylaxie a kožných symptómov, menej gastrointestinálne, muskuloskeletálne a neuropsychické symptómy. Výrazne sa zlepšila kvalita života pacientov a neboli zaznamenané žiadne vedľajšie účinky liečby.

### Záver

Omalizumab predstavuje mimoriadne účinnú a bezpečnú liečbu kutánnu aj systémovú mastocytosis. Výrazne zlepšuje aj kvalitu života pacientov a preto liečba mastocytosis omalizumabom bude mať veľkú perspektívu.

### Literatúra

1. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(4):406-411.
2. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ. Et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368(10):924-935.
3. Zuberbier T., Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(2):171-180.
4. Sokol KC, Ghazi A, Kelly BC, Grant A. Omalizumab as a desensitizing agent and treatment: mastocytosis: a review of the literature and case report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(3):266-270.
5. Strokes J, Casale TB. The use anti-IgE therapy beyond allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(2):162-166.
6. Hughes JDM, Olynyc T, Chapdelaine H, Segal L, Miedzybrodzki B, Ben-Shoshan M. Effective management of severe cutaneous mastocytosis in young children with omalizumab (Xolair). *Clin Exp Dermatol* 2018;43:573-576.
7. Paraskevopoulos G, Sifnaios E, Christodoulopoulos K, Mantopoulou F, Parakonstantis M, Saraziotis D. Successful treatment of mastocytosis anaphylactic episodes with reduction of skin mast cells after anti-IgE therapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013;45(2):52-55.
8. Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Mortz CG, Jensen B, Havelund T, Hermann AP, Siebenhaar F, Moller MB, Kristensen TK, Bindslev-Jensen C. Omalizumab prevents anaphylaxis and improves symptoms in systemic mastocytosis. Efficacy and safety observations. *Allergy* 2018; 73: 230-238.