

# Mastocytóza, diagnostika a klasifikácia ochorenia z pohľadu dermatológa

## Mastocytosis – Diagnosis and Classification of the Disease from the Point of View of the Dermatologist

Bukovinská, Z.<sup>1</sup>, Péč, J.<sup>1</sup>, Nemilová, Š.<sup>1</sup>, Péč, M.<sup>2</sup>, Burjanivová, T.<sup>3</sup>, Adamicová, K.<sup>4</sup>, Martinásková, K.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

<sup>2</sup>Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

<sup>3</sup>Ústav molekulárnej biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

<sup>4</sup>Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

<sup>5</sup>Dermatovenerologické oddelenie Fakultnej nemocnice A. Reimana v Prešove

korešpondencia: jpec@jf.uniba.sk

### Súhrn

Autori diskutujú o otázkach úlohy mastocytu v koži a v ostatných tkanivách a orgánoch, predovšetkým v kostnej dreni. Okrem uvedených poznatkov článok poskytuje pohľad na problematiku mastocytózy, pohľad na nové trendy klasifikácie mastocytóz, na otázku genetickej dispozície ochorenia a diagnostických kritérií.

**Kľúčové slová:** mastocytóza, diagnostika, klasifikácia

### Abstract

The authors discuss the points of the mast cell role in the skin and in the other tissues and organs, especially in the bone marrow. Besides the mentioned knowledge the article presents an opinion on the problems of mastocytosis, an opinion on the new trends of classification of mastocytoses, on the genetic disposition of the disease and the diagnostic criteria.

**Key words:** mastocytosis, diagnosis, classification

### Úvod

Podľa Metcalfa [1] je mastocytóza zriedkavé ochorenie charakterizované abnormálnym narastaním počtu mastocytov v tkanivách. Klinické prejavy ochorenia sú vyvolané mediátormi uvoľňovanými procesom degranulácie mastocytov s rozličným lokálnym a systémovým efektom. Mastocytóza je ochorenie variabilné čo sa týka orgánového postihnutia, klinických prejavov, ako aj vzťahu ku ochoreniam myelo- a lymfoproliferatívneho systému [1].

Charakterizovať prevalenciu mastocytózy v populácii je problematické, nakoľko veľa prípadov je nesprávne diagnosticky klasifikovaných. Kožné lézie ochorenia, niekedy iba ojedinelé, sú nezriedka nesprávne interpretované a nie vždy sú histologizované. Napriek tomu sa predpokladá, že do roku 1970 bolo vo svetovom písomníctve publikovaných do 1.000 prípadov mastocytóz [2]. Predpokladá sa, že jeden prípad tohto ochorenia pripadá na 1.000 – 8.000 nových pacientov navštevujúcich dermatologické kliniky [3]. Ochorenie mastocytózou postihuje obidve pohlavia a približne rovnako všetky rasy. Až 55 % prípadov mastocytóz sa diagnostikuje u detí do druhého roka života s maximom výskytu do 6 mesiacov veku. Ďalších 10 % prípadov sa diagnostikuje vo veku 2 – 15 ročných a 35 % prípadov po 15-tom roku života. Druhý vrchol incidencie mastocytóz je koncom tretej a vo štvrtéj dekáde života [4].

Rodinný výskyt ochorenia je raritný, napriek tomu bolo vo svetovom písomníctve popísaných 51 prípadov mastocytóz u viac ako jedného člena rodiny. Napriek týmto údajom sa vo všeobecnosti genetická predispozícia ochorenia neuznáva [5].

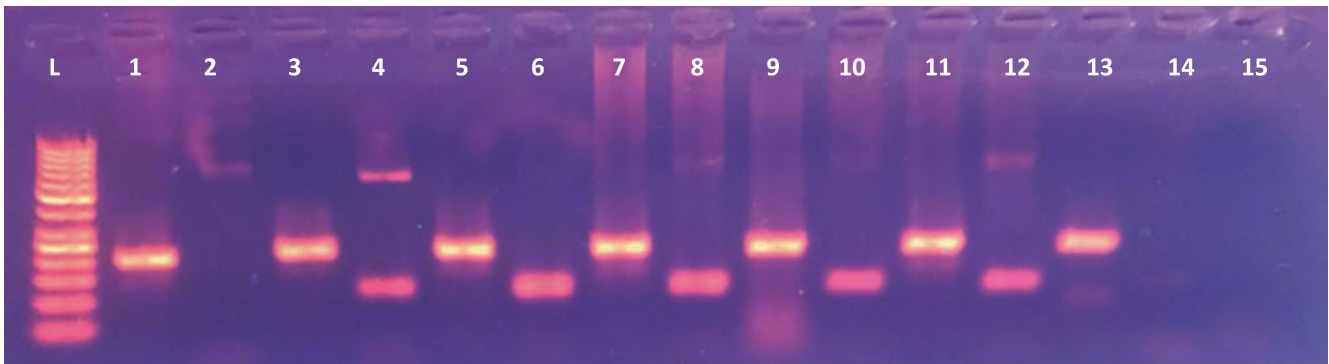
Klinické prejavy kožnej mastocytózy po prvý krát popísal Nettleship a Tay [6], ako chronickú urtikáriu, zanechávajúcu hnedo zafarbené lézie. Taktiež popísali inflamáciu lézií v mieste ich predchádzajúceho mechanického dráždenia. Tento fenomén sa neskôr stal známy ako „Darierov znak“. Neskôr o osem rokov Ehrlich [7] histochemickým farbením objavil mastocyt a popísal lokalizáciu týchto buniek v koži a orgánoch. Pojem „urticaria pigmentosa“, pod ktorým sa ochorenie označuje prakticky dodnes, zaviedli Saugster [8] a Unna [9]. Pod týmto pojmom si obaja autori predstavovali makuly bronzovej až hnedej farby, v mieste ktorých sa nachádzali mastocytové infiltráty dermis, predovšetkým však horného kória. Pojem mastocytózy, popisujúci systémovú formu ochorenia, uvádzajú po prvý krát Sézary a spol. [10]. Sézary takisto zaviedol do klinickej praxe pojem mastocytoma, t.j. tumor najčastejšie solitárny, vytvorený denzným mastocytovým infiltrátom horného kória. Sézary však pod týmto pojmom myslel aj na tumor vzniknutý v mieste urticaria pigmentosa. Problematiku systémovej mastocytózy po prvý krát definoval a rozpracoval Ellis [11].

**Úloha mutácií proto-onkogénu kit v patogenéze mastocytóz**

Medzi dôležité biologické markery výskytu mastocytóz patria zvýšené sérové hladiny tryptázy [12], prítomnosť aktivačnej mutácie D816V u proto-onkogénu KIT [13] alebo výskyt aberantných imunofenotypov CD25+ a CD2+ u mastocytov v kostnej dreni [14]. Identifikácia uvedených biologických markerov umožnila lepšie pochopiť molekulovo-biologické mechanizmy mastocytóz, prispela k vylepšeniu diagnostiky a klasifikácie choroby.

Identifikácia prítomnosti mutácie D816V u KIT spolu s dôslednou charakteristikou imunofenotypu u klonovaných mastocytov pacientov s mastocytózou predstavuje dôležitý krok k urýchleniu výskumu a aplikácii novej cieľenej molekulovej terapie založenej na inhibítoroch KIT - špecifickej tyrozínovej kinázy, ale tiež ďalších látok

v prípadoch cytoreduktívnej terapie [15]. Mutácia D816V u proto-onkogénu KIT bola po prvý krát popísaná autormi Furitsu a spol. [13] u mastocytov ľudskej bunkovej línie MHC-1. Neskôr sa ukázalo, že mutácia D816V je v KIT prítomná aj u pacientov so systémovou mastocytózou [16]. Presná frekvencia uvedenej mutácie zostáva otázkou odbornej diskusie, u indolentnej systémovej mastocytózy bol u pacientov publikovaný výskyt od 31 % [17] až po takmer 100 % [18]. U systémovej mastocytózy bola pozorovaná mutácia D816V u 93 % dospelých pacientov, u 27 % pacientov bez mutácie D816V bola u proto-onkogénu KIT prítomná iná mutácia v tyrozín-kinázovej doméne 2 (TK2) [19]. Aj keď tieto výsledky vyžadujú ďalšie potvrdenie, zdá sa, že mutácia D816V predstavuje charakteristický znak systémovej mastocytózy u dospelých pacientov (Obr. 1).



**Fig. S1.** AS-PCR for *D816V*. Ladder marker 50 bp (L), wild type DNA from saliva (Lines 1, 2), DNA from saliva isolated from twins (Lines 3, 4, 5, 6), DNA from *D816V* carriers (7-14), sample without DNA (Line 15) (2% agarose gel). PCR products were amplified with *D816V* specific primer in lines 4, 6, 8, 10, 12 and 14.

**Obr. 1 • Mutácia D816 u proto-onkogénu KIT****Ako príklad uvádzame metodiku stanovenie mutácie D816V u dvoch pacientov, mladých mužov (jednovaječných dvojčiat)**

Od pacientov sa odoberajú vzorky krvi aj slín. Izoluje sa DNA použitím DNeasy Blood and Tissue Kit (Qiagen). Najprv sa pracuje s DNA izolovanou z celej krvi, následne sa realizuje sekvenovanie celej kódujúcej oblasti protoonkogénu KIT Sangerovou metódou.

Keďže Sangerovo sekvenovanie *c-kit* protoonkogénu nepreukázalo patologickú mutáciu rozhodli sme sa analyzovať celý exóm, kde už bola mutácia D816V KIT génu dokázaná u dvoch pacientov z nášho súboru. Aj keď v oboch prípadoch bola mutačná miera pomerne nízka, čo aj reflektuje, prečo sekvenovanie Sangerovou metódou neodhalilo mutáciu.

Alelovo špecifická PCR pre KIT D816V bola realizovaná vo vzorkách slín pacientov.

Z DNA boli pripravené sekvenčné knižnice použitím Agilent Sure Select XT Human AllExon V5 kit podľa odporúčaní výrobcu (Agilent, Technologies USA). Vysokovýkonné sekvenovanie (2x75 cyklov) bolo realizované

pomocou NextSeq500 s využitím sady High Output Kit (Illumina, USA). Čítané páry boli zosúladené s ľudským genómom (hg19) použitím BWA aligner a ďalej spracované s Picard tools (<http://broadinstitute.github.io/picard/>). Varianty boli overené VarScan programom. Cieľové oblasti boli vizuálne hodnotené v prehliadači Integrative Genomics Viever (IGV). Časť exónu 17 (Chr4:55599271-55599370; hg19) na KIT géne (NM\_000222) v okolí D816V bola amplifikovaná pomocou SR-PCR použitím primerov uvedených v Tabuľke č.1.

Výsledné označené knižnice boli sekvenované na Ion Torrent PGM použitím 400 bp podľa odporúčaní výrobcu (Life Technologies, USA). FASTq súbory boli spracované z raw dát a výstupy mapované na hg19 pomocou softvéru Torrent Suite software (Life Technologies). Varianty boli overené s pripojením Variant Caller ku softvéru Torrent Suite software (nastavenie parametrov: frekvencia somatic variant, low stringency). Zmapované výstupy boli vizuálne hodnotené v prehliadači IGV.

Na rozlíšenie mutácie D816V od potenciálnych PCR a/alebo sekvenčných chýb, analyzovali sme mieru chybovosti na vzorkách od zdravých jedincov.

**Tabuľka č. 1 • Primery použité pre knižnice na amplikónové sekvenovanie**

Primery použité pre knižnice na amplikónové sekvenovanie	
Primer pár 1	P1-Fow CCTCTCTATGGGCAGTCGGT-GAT- <i>CCTTACTCATGGTCGGATCACAAAG</i>
A-Rev	CCATCTCATCCCTGCGTGTCTCCGACTCAG-index-GAT- <i>ATGGGTAICTACGTTTCCTTTAACCA</i>
Primer pár 2	A-Fow CCATCTCATCCCTGCGTGTCTCCGACTCAGC -index-GAT- <i>CCTTACTCATGGTCGGATCACAAAG</i>
P1-Rev	CCTCTCTATGGGCAGTCGGT-GAT- <i>ATGGGTAICTACGTTTCCTTTAACCA</i>

Pomlčka oddeľuje primerové elementy: P1 a A, index, kľúč, šablóna pre špecifický primer (kurzíva)

### Kritériá pre diagnostiku kožnej mastocytózy

Diagnostika kožnej mastocytózy je založená na klinickom a histologickom rozbere kožných ložísk a absencii jednoznačných prejavov systémového typu mastocytózy, čo je:

- typický exantém a Darierov príznak;
- biopsia kože s pozitívnym nálezom, t.j. mastocytárny infiltrát (nad 15 buniek) alebo rozptýlené žirne bunky (viac ako 20 buniek) v neprítomnosti ostatných zápalových buniek, hlavne v hornej časti dermis okolo ciev (Obr. 2);
- zistenie mutácie c-kit.

Lekár by nemal stanoviť diagnózu kožnej mastocytózy na základe necielenej kožnej biopsie alebo biopsie kožnej lézie, ktorá nemá morfológický vzhľad urticaria pigmentosa alebo mastocytómu [20].

### Kritériá pre diagnostiku systémovej mastocytózy

Diagnóza systémovej mastocytózy môže byť stanovená u pacientov, ktorých biopsia vnútorných orgánov (obvykle kostnej drene) spĺňa aspoň jedno veľké a jedno malé kritérium alebo najmenej tri malé kritériá.

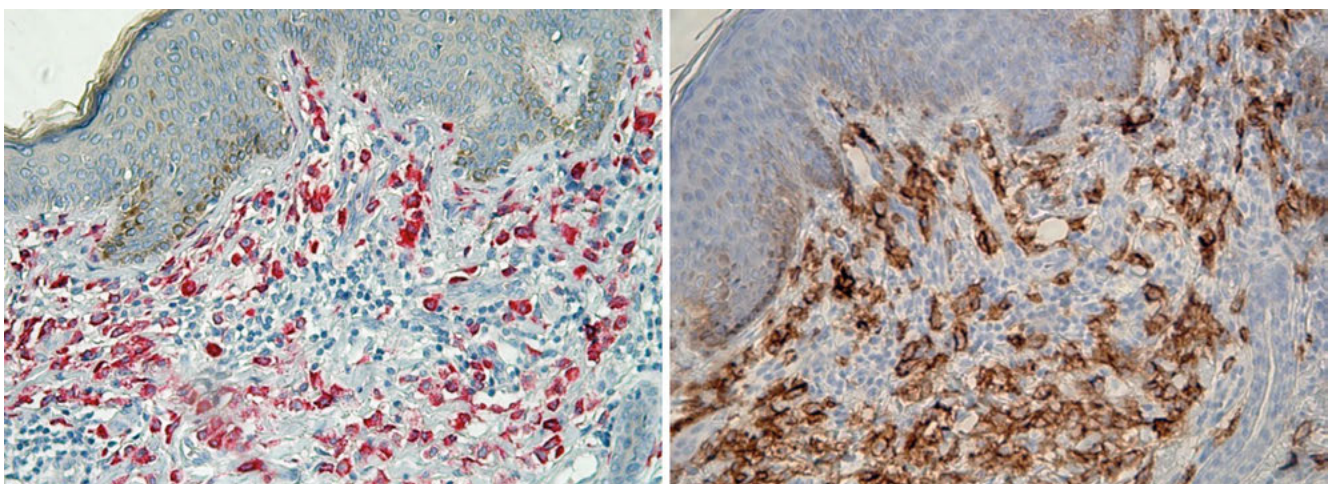
#### Veľké kritérium:

- prítomnosť mnoholožiskových zhlukov a abnormálnych mastocytov v kostnej dreni v počte väčšom než 15.

#### Malé kritériá:

- viac ako 25 % mastocytov je atypických, majú abnormálnu morfológiu (vretenovitý vzhľad, abnormálne granulácie alebo výbežky cytoplazmy);
- prítomnosť KITD816V mutácie;
- expresia abnormálnych mastocytov CD25 pozitívnych;
- elevácia celkových hladín sérovej tryptázy.

Väčšina biopsických vzoriek ku stanoveniu diagnózy systémovej mastocytózy pochádza z kostnej drene. Napriek tomu, patologický nález môže byť zistený aj v iných tkanivách [20].



**Obr. 2 • Urticaria pigmentosa - histologický obraz farbenia chloacetát esterázou a CD 117**

**WHO kritériá pre diagnostiku SM**

V posledných rokoch sa venuje veľká pozornosť klasifikácii mastocytóz. Za posledných necelých 30 rokov tímy vedcov zaoberajúcich sa problematikou mastocytóz vypracovali 3 klasifikácie tohto ochorenia, prvá bola v roku 1991 [1] a nasledujúce v rokoch 2001 a 2016. Pre bližšie porovnanie uvádzame posledné dve WHO klasifikácie:

Systémová mastocytóza (SM) je častejšie diagnostikovaná v dospeljej populácii. Diagnóza SM je postavená hlavne na histologickom a imunohistochemickom vyšetrení trepanobiopsických vzoriek kostnej drene [21]. Diagnostické kritériá pre SM rozlišujú hlavné a vedľajšie kritériá [22, 23]. Hlavné kritériá sú multifokálne, denzné infiltráty MC (15 alebo viac MC v jednom zhluku), ktoré sú diagnostikované v histologických rezoch kostnej drene a/alebo iných extrakutánných orgánov (orgánu) a sú potvrdené imunohistochemickým vyšetrením na dôkaz tryptázy alebo inými špeciálnymi farbeniami. Vedľajšie kritériá sú:

- histologických rezoch kostnej drene alebo iných extrakutánných orgánov má viac ako 25 % MC v infiltráte vretenovitý tvar alebo atypickú morfológiu, alebo v krvných náteroch je nezrelých alebo atypických viac ako 25 % všetkých MC;
- detekcia c-kit mutácie D816 v kostnej dreni, krvi alebo iných extrakutánných orgánoch;
- MC v kostnej dreni, krvi alebo iných extrakutánných orgánoch exprimujú co-expresiu CD117 s CD2 a/alebo CD25;
- vyšetrenie sérovej tryptázy: >20 ng/ml (pokiaľ nie je asociované klonálne myeloidné ochorenie v tomto prípade tento parameter neplatí).

Diagnóza SM môže byť stanovená, ak je prítomné jedno hlavné a jedno vedľajšie kritérium alebo ak sú prítomné tri vedľajšie kritériá.

**WHO klasifikácia mastocytóz z roku 2001**

WHO klasifikácia sa opiera o intenzívny výskum a pokroky v tejto oblasti, ktoré vyústili do konsenzuálnej klasifikácie mastocytóz navrhutej v r. 2001 [22, 23]. Nový klasifikačný systém je akceptovaný, pretože rozlišuje nielen SM od hyperplázie MC, ale aj SM od kutánnej mastocytózy (CM), umožňuje tiež odlišenie SM od podobných myelocytových ochorení so známkami mastocytovej diferenciácie. WHO klasifikácia mastocytóz definuje tri hlavné podskupiny:

- CM;
- SM - v tejto podskupine sú zahrnuté štyri hlavné podtypy: indolentná SM (ISM), agresívna SM (ASM), SM s asociovaným non-mastocytovým klonálnym hematologickým ochorením (SM-AHNMD) a MC leukémia (MCL);
- extrakutánný mastocytóm.

**Kutánná mastocytóza (CM)**

Kutánná mastocytóza je benígne ochorenie, pri ktorom MC infiltrácia je ohraničená na kožu, častá je v detskej populácii a má tendenciu k spontánnej regresii. Táto jednotka je podrobne opísaná v predchádzajúcom texte.

**Systémová mastocytóza (SM)****a) Indolentná systémová mastocytóza - ISM (ICD-O 9741/1)**

ISM reprezentuje najčastejší variant SM, predstavuje a koža sú postihnuté takmer vo všetkých prípadoch. MC infiltráty však môžu byť detegované v rôznych orgánoch a systémoch, napr. pečeň, slezina, žalúdok, črevný trakt, a pod. V kostnej dreni sa nachádzajú multifokálne denzné infiltráty, rozsah infiltrácie je však obvyčajne menší ako 30 %. Charakteristickým nálezom je aj osteoskleróza a fibróza kostnej drene. V niektorých prípadoch je infiltrácia kostnej drene dokázaná len imunohistochemickými metódami (napr. CD25) alebo molekulárnymi metódami (D816V). Väčšina pacientov má sérovú tryptázu >20 ng/ml, ale obvyčajne nepresahuje 500 ng/ml. ISM má dobrú prognózu, takmer všetci pacienti prežívajú dvadsať a viac rokov. V malom percente prípadov však môže nastať evolúcia do ASM alebo do SM-AHNMD [14, 22, 23].

**b) Agresívna systémová mastocytóza - ASM (ICD-O 9741/3)**

ASM je oveľa menej častá ako ISM, predstavuje asi len 5 % všetkých prípadov SM. ASM sa klinicky manifestuje poškodením orgánov, ktoré sú infiltrované MC. Najčastejšie sú postihnuté pečeň, slezina, kostná dreň a gastrointestinálny trakt. Koža obvyčajne nie je infiltrovaná. ASM môže mať niekedy pomalý klinický priebeh, ale v ďalších prípadoch progreduje veľmi rapídne. Napriek infiltrácii dôležitých orgánov je diagnóza často odhalená len histologickým vyšetrením. ASM je teda charakterizovaná progresívnou infiltráciou rozličných orgánov, často veľkými a splývavými infiltrátmi MC s následným a klinicky významným poškodením ich funkcie:

- abnormálny krvný obraz - ťažké cytopénie, leukocytóza, eozinofília, monocytóza, bazofília, trombocytóza;
- hepatomegália, poškodená funkcia;
- splenomegália, abnormálna funkcia;
- malabsorbcia so stratou telesnej hmotnosti;
- patologické fraktúry kostí a/alebo veľké ložiská straty kalcia v kostiach (prítomnosť samotnej osteoporózy nie je považovaná za „agresívnu“ črtu);
- poškodenie iných vnútorných orgánov.

Pri hodnotení horeuvedených nálezov je dôležité, že výrazná orgánomegália je sprevádzaná aj poškodenou funkciou infiltrovaných orgánov [22, 23]. Opísaný bol zriedkavý subvariant ASM s výraznou eozinofiliou v periférnej krvi a orgánoch a generalizovanou lymfadenopatiou. Označený bol ako lymfadenopatická mastocytóza s eozinofiliou [24].

**c) Systémová mastocytóza s asociovaným non-mastocytovým klonálnym hematologickým ochorením - SM-AHNMD (ICD-O 9741/3)**

SM-AHNMD je druhý najčastejší typ SM, predstavuje asi 1/4 až 1/3 všetkých prípadov. V týchto prípadoch musia byť splnené WHO kritériá tak pre SM ako aj pre AHNMD. Tým sa táto skupina ochorení radí medzi veľmi zvláštne klinicko-morfologické jednotky, kde sa kombinujú dva úplne odlišné morfologické obrazy a chorobné

kategórie do jedného typu SM [25]. Veľká väčšina (asi 80 – 90 %) AHNMD sú myeloidné ochorenia: MDS (myelodysplastický syndróm), MPS (myeloproliferatívny syndróm), MDS/MPS, AML (akútna myeloblastová leukémia), CML (chronická myelocytová leukémia) a CEL (chronická eozinofilová leukémia). Najčastejšie sú ochorenia zo skupiny MDS/MPS (chronická myelomonocytová leukémia). Non-Hodgkinove lymfómy alebo iné lymfoidné nádorové ochorenia sú menej časté, predstavujú približne 10 – 20 % všetkých AHNMD [26]. SM-AHNMD sa prezentuje troma histologickými obrazmi:

1. kostná dreň je výrazne hypercelulárna, zreteľné multifokálne infiltráty SM a obyčajne difúzny a kompaktný infiltrát AHNMD;
2. normocelulárna alebo hypocelulárna kostná dreň, najmä u pacientov s plazmocytovým myelómom alebo CLL (chronická lymfocytová leukémia), v oboch prípadoch sú infiltráty mnohopočetné, ale samotná hemopoéza je kvalitatívne intaktná;

3. „okultná“ mastocytóza, ktorá sa odhalí iba po chemoterapii.

SM-AHNMD je zaujímavá aj tým, že v oboch prítomných nádorových kategóriách je veľmi často diagnostikovaná c-kit mutácia, ktorá môže byť dokonca detegovaná aj v prítomných lymfoidných nádoroch [27].

d) MC leukémia - MCL (ICD-O 9742/3)

MCL je systémové ochorenie, ktoré je charakterizované leukemickou infiltráciou orgánov nezrelými nádorovými MC. Ide o veľmi zriedkavý typ leukémie so zlou prognózou. Pacienti s MCL spĺňajú kritériá pre SM, pričom krvné nátery musia obsahovať viac než 20 % nezrelých buniek. Vo väčšine prípadov sú prítomné cirkulujúce MC v periférnej krvi. V typických prípadoch tejto leukémie MC predstavujú viac než 10 % cirkulujúcich krvných buniek, pri aleukemickom variante MCL je zastúpenie MC v periférnej krvi menšie než 10 %.

Väčšina pacientov je v dospelom veku, kožné lézie obyčajne nie sú prítomné. Klinické symptómy sú často prejavom multiorgánového zlyhávania [22, 23].

### WHO klasifikácia mastocytóz 2016; [28 – 33]

#### WHO klasifikácia mastocytóz 2016

**Kutánná mastocytóza (CM):** *Urticaria pigmentosa* (UP) - makulopapulózna kutánná mastocytóza (MPCM); difúzna kutánná mastocytóza (DCM), mastocytóm kože, bez systémového postihnutia, väčšina prípadov sú deti, prognóza dobrá (Obr. 3, 4).

**Systémová mastocytóza (SM):** Indolentná (lenivá) mastocytóza (ISM) – neprítomné B ani C nálezy, väčšina pacientov sú dospelí, prognóza dobrá.

**Smoldering (tlejúca) SM (SSM):** 2 alebo viac B nálezov, nie C nálezy, prognóza dobrá +/-.

**SM asociovaná s hematologickou neopláziou (SM-AHN):** SM kritériá a WHO diagnostické kritériá pre AHN sú splnené, často v asociácii s myeloidnými AHN (MPN, MDS, MPN/MDS) raritne lymfoidná AHN; prognóza závisí na type SM alebo AHN.

**Agresívna SM (ASM):** najmenej jedno z C nálezov, prognóza zlá.

**Mastocytárna leukémia (MLC):** 20 % MCs infiltrácia vzoriek BM; viac ako 10 % MCs v PB vzorkách; prognóza veľmi zlá.

**Mastocytový sarkóm (MCL):** raritná forma solídneho MC nádoru vysokého stupňa malignity, veľmi atypické MCs, prognóza veľmi zlá.

(Vysvetlivky: ANC - absolútny počet neutrofilov; BM - kostná dreň; GI - gastrointestinálny trakt; Hb - hemoglobín; MCs - mastocyty; MDS - myelodysplastický syndróm; MPN - myeloproliferatívna neoplázia; PB - periférna krv)

#### B nálezy:

- a) BM biopsia vykazuje väčšiu ako 30 % infiltráciu MCs (ložiskové, denzné agregáty), sérová tryptáza nad 200 ng/ml;
- b) znaky dysplázie alebo myeloproliferácie v non MC líniiach, ale insuficientné kritériá na definíciu diagnózy hematologickej neoplázie (AHN) s normálnym alebo mierne abnormálnym krvným obrazom;
- c) hepatomegália bez postihnutia hepatálnych funkcií a áno alebo nie s palpačnou splenomegáliou bez hypersplenizmu, nie alebo s palpačnou lymfadenopatiou.

#### C nálezy:

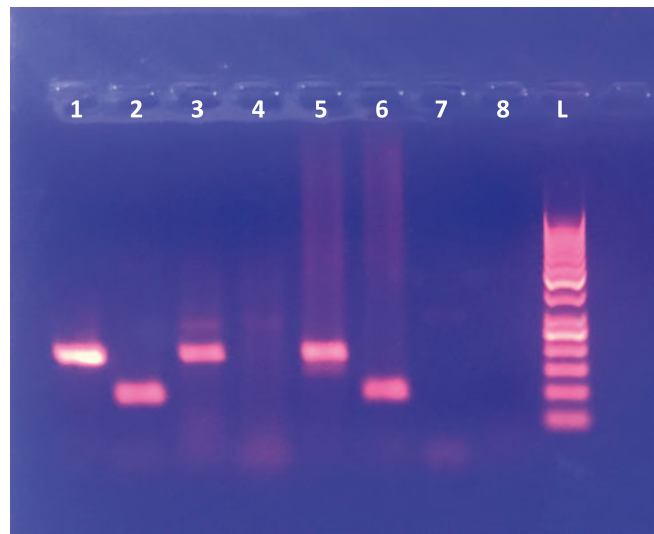
- a) poškodenie BM pozostávajúce z infiltrácie neoplastickými MCs s následnou cytopéniou (ANC menej ako  $1,0 \times 10^9/L$ , Hb menej ako 100 g/L, trombocyty menej ako  $100 \times 10^9/L$ ); (b) palpačná hepatomegália so SM poškodenými funkciami pečene ako ascites, bez alebo s portálnou hypertenziou;
- c) postihnutie skeletu s veľkými (niekoľko centimetrovými osteolytickými léziami a bez alebo s patologickými fraktúrami) vyvolanými lokálnymi SM infiltrátmi;
- d) palpačná splenomegália s hypersplenizmom; malabsorpcia so stratou váhy v súvislosti s GI MC infiltrátmi.



**Obr. 3** • Kutánná mastocytóza urticaria pigmentosa, makulopapulózny typ (teleangiectasia macularis eruptiva perstans – TMEP) a urticaria pigmentosa

### Záver

Mastocytóza predstavuje širokú paletu rôznych typov ochorení od benigných foriem až po raritné onkologické ochorenia vysokého stupňa malignity s veľmi zlou prognózou. Problematike mastocytózy sa vo svete venuje veľa vedeckých tímov so stále kvalitnejšou klasifikáciou a diagnostikou predovšetkým z oblasti molekulovej biológie a genetiky, z čoho vyplývajú stále modernejšie diagnostické a liečebné možnosti.



**Obr. 4** • AS-PCR pre mutáciu D816V. Ladder marker 50 bp (L), DNA from our patient (Lines 1, 2), wild type DNA from peripheral blood (Lines 3, 4), DNA from D816V carriers (5-6), sample without DNA (Lines 7,8) (1,5 % agarose gel). PCR products were amplified with D816V specific primer in lines 2, 4, 6, 8.

### Literatúra:

1. Metcalfe DD. Introduction to: Clinical advances in mastocytosis: An interdisciplinary round table discussion. *J Invest Dermatol* 1991;96:1S-2S.
2. Jelinek JE. Urticaria pigmentosa bei drei leiblichen Bruder. *Hautarzt* 1970;21:303-306.
3. Longley J, Duffy TP, Kohn S. The mast cell and mast cell disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:545-561.
4. Caplan RM. The natural course of urticaria pigmentosa: analysis and follow-up of 112 cases. *Arch Dermatol* 1963;87:146-157.
5. Soter NA. The skin in mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991;96:32-39.
6. Nettleship E, Tay W. Rare forms of urticaria. *Brit Med J* 1869;2:323-324.
7. Ehrlich P. Beiträge zur Kenntnis der Anilinfärbungen und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik. *Arch Mikros Anat* 1877;13:263-277.
8. Saugster A. An anomalous mottled rash, accompanied by pruritus factitious urticaria and pigmentation "urticaria pigmentosa"? *Trans Clin Soc London* 1878;11:161-163.

9. Unna PG. Beitrage zur Anatomie und Pathogenese der Urticaria simplex und pigmentosa. *Mschr Prakt Dermatol* 1887;6:E.H.1.
10. Sézary A, Lévy-Coblentz G, Chauvillon P. Dermagraphisme et mastocytose. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1936;43:359-361.
11. Ellis JM. Urticaria pigmentosa: a report of a case with autopsy. *Arch Pathol* 1949;48:426-435.
12. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JJ, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Eng J Med* 1987;316:1622-1626.
13. Furitsu T, Tsujimura T, Tono T. Identification of mutations in the coding sequence of the protooncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. *J Clin Invest* 1993;92:1736-1744.
14. Escribano L, Orfao A, Diaz-Agustin B. Indolent systemic mast cell disease in adults: immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells and its diagnostic implication. *Blood* 1998;91:2731-2736.
15. Valent P, Akin C, Sperr WR. Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma* 2005;46:35-48.
16. Nagata H, Worobec AS, Oh CK. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Nat Acad Sciences USA* 1995;92:10560-19564.
17. Pardanani A, Reeder TL, Kimlinger TK. Flt-3 and c-kit mutation studies in a spectrum of chronic myeloid disorders including systemic mast cell disease. *Leukemia Res* 2003;27:739-742.
18. Fritze-Polanz R, Jordan JH, Feix A. Mutation analysis of C-KIT in patients with myelodysplastic syndromes without mastocytosis and cases of systemic mastocytosis. *Br J Haematol* 2001;113:357-364.
19. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* 2006;108:2366-2372.
20. Greenhawt M, Akin C. Mastocytosis and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:387-392.
21. Sotlar K, Horny HP, Simonitsch I. CD25 indicates the neoplastic phenotype of mast cells: a novel immunohistochemical marker for the diagnosis of systemic mastocytosis in routinely processed bone marrow biopsy specimens, *Am J Surg Pathol* 2004; 25:1319-1325.
22. Valent P, Horny HP, Escribano L. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25: 603-625.
23. Valent P, Horny HP, Li CY. Mastocytosis In: Jaffe ES., Harris NL., Stein H., et al editors, *World Health Organisation classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues*, Lyon: IARC Press 2001;291-302.
24. Hauswirth AWR, Sperr WR, Ghannadan M, Scherthaner GH, Jordan JH, Fritsche-Planz. A case of smouldering mastocytosis with peripheral blood eosinophilia and lymphadenopathy. *Leuk Res* 2002;26:601-606.
25. Horny HP, Ruck M, Wehrmann M, Kaiserling E. Blood findings in generalized mastocytosis: evidence of frequent simultaneous occurrence of myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 1990;76:186-193.
26. Horny HP, Sotlar K, Sperr WR, Valent P. Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage disease (SM-AHNMD): a histopathological challenge. *J Clin Pathol* 2004;57:604-608.
27. Akin C, Kirshenbaum AS, Semere T, Worobec AS, Scott LM, Metcalfe DD. Analysis of the surface expression of c-kit Asp816Val activating mutation in T cells, B cells, and myelomonocytic cells in patients with mastocytosis. *Exp Hematol* 2000;28:140-147.
28. Arock M, Sotlar K, Gotlib J, Sperr WR, Hartmann K, Schwartz LB, Akin C, Horny HP, Valent P. New development in the field of mastocytosis and mast cell activation syndromes: a summery of the annual meeting of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) 2019. *Leukemia Lymphoma*, <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1703974>
29. Fletcher L, Borato U. Novel approaches for systemic mastocytosis. *Curr Opin Hematol* 2019;26:112\_118.
30. Pardadani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2019;94: 363-377.
31. Vojvodic A, Vlaskovic-Jovicevic T, Vojvodic P, Vojvodic J, Goldust M, Petric-Hajzler Z, Matovic D, Sijan G, Stepic N, Wolina U, Fioranelli M, Tirant M, Van Thuong Nguyen, Lotti T. Melanoma and Mastocytosis. *Open Access Maced J Med Sci* 2019;7(18): 3050-3052.
32. Rossignol J, Polivka L, Matouche-Chrétien L, Frenzel L, Dubrieuil P, Hermine L. Recent advances in the understanding and therapeutic management of mastocytosis (version 1 peer review: 4 approved). *F1000Research* 2019, 8(F 1000 Faculty Rev):1961 Last update 22 NOV 2019 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.19463.1>)
33. Craig JW, Hasserjian RP, Kim AS, Aster JC, Pinkus GS, Hornick JL, Steensma DP, Lindsley RC, DeAngelo DJ, Morgan EA. Detection of the KIT(D816V) mutation in myelodysplastic and/or myeloproliferative neoplasms and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes predicts concurrent systemic mastocytosis. *Modern Pathology* <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0447-x>