

Indolentná systémová mastocytóza, liečba omalizumabom – popis prípadu

Indolent Systemic Mastocytosis, the Treatment by omalizumab – the Case Report

Péč, J.¹, Vorčáková, K.¹, Rajcigelová, T.¹, Nemilová, Š.¹, Adamicová, K.², Péč, J. jr.³

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Oddelenie intervenčnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb v Bratislave
korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú prípad indolentnej systémovej mastocytózy, pôvodne klinicky klasifikovanej ako lichenoidná dermatitída s výrazným postihnutím kostnej drene pri referenčných hodnotách laktikodehydrogenázy, pečňových enzýmov aj eozinofilov. V kostnej dreni bola detegovaná aktivita kódu 816 KIT (exprimovaná mutácia KIT D816V). V súčasnosti prebieha liečba omalizumabom (1 rok, mesačne je aplikovaný omalizumab 2 x 150 mg s. c., doteraz celkom 11 podaní). V kazuistike autori prezentujú výsledky monitorovania hladín biochemických parametrov za obdobie od r. 2022 do r. 2025.

Kľúčové slová: indolentná systémová mastocytóza, biopsie kože, trepanobiopsie kostnej drene, biochémia, omalizumab

Abstract

The authors present a case report of indolent systemic mastocytosis which was originally classified as lichenoid dermatosis with a notifiable affection of the bone marrow with reference levels of lactic dehydrogenase, liver enzymes and also eosinophils. Using the bone marrow the authors proved genetically the KIT mutation. Besides undergoing the basic treatment, for one year the patient is undergoing omalizumab the dose 2 x 150 mg s. c. monthly. In the presented case report the authors present the results of monitoring the levels of biochemical parameters for the period from the year 2022 up to 2025.

Key words: indolent systemic mastocytosis, skin biopsy, trepanobiopsy of the bone marrow, biochemistry, omalizumab

Úvod

Mastocytóza je zriedkavá hematologická neoplázia charakterizovaná heterogénnymi klinickými manifestáciami v závislosti od excesívnej proliferácie abnormálnych klonov mastocytov v rôznych kutánných a extrakutánných miestach ako kostná dreň, slezina, lymfatické uzliny a gastrointestinálny trakt [1]. Odhaduje sa, že prevalencia systémovej mastocytózy sa u dospelých osôb pohybuje od 1:10 000 až po 1:100 000 prípadov ročne.

Klinické prejavy mastocytózy sú veľmi heterogénne od prejavov typicky limitovaných iba na kožu detí (kutánná mastocytóza) so spontánnou regresiou do puberty, po difúzne extrakutánnu postihnutie s viac agresívnymi prejavmi u dospelých pacientov, nazývané tiež systémová mastocytóza s multiorgánovou dysfunkciou a skráteným prežívaním [2].

Vďaka novým poznatkom molekulárnej genetiky systémovej mastocytózy sa zistilo, že až 90 % prípadov systémovej mastocytózy má mutácie v KIT génoch,

diagnostikovali sa tiež ďalšie somatické mutácie génov SRSF2, ASXL1, RUNX1, EZH2. Strata funkcií exprimovaných génov SETD2 môže navodiť vznik agresívnych foriem systémovej mastocytózy [3]. Liečba systémovej mastocytózy nie je jednoznačná a liečebne môžu byť využité rozličné molekuly, ako sú interferóny, midostaurín, avapritinib, DCC-2618, imatinib mesylat, 2-chlorodeoxyadenosin a aj omalizumab.

Autori prezentujú prípad indolentnej systémovej mastocytózy liečenej omalizumabom.

Kazuistika

65-ročná pacientka (hmotnosť 56 kg, výška 160 cm, BMI 21,88, povrch tela 1,58 m²), silná fajčiarka od 14 rokov veku (20 cigariet denne). Pracuje ako dojička kráv na farme. V minulosti bola liečená na hypertenziu, artrotické zmeny sakroiliakálnych zhybov, chondrosis intervertebralis L4, L5. Zmeny chrbtice pravdepodobne vznikli po autohavárii. Alergické ochorenia neprekonala, mastocytózu má posledných

14 rokov. Najprv bolo ochorenie klinicky klasifikované ako lichenoidná dermatitída. Postupne sa na celom tele vrátane hrudníka, chrbta, brucha, horných aj dolných končatín vytvoril drobný makulopapulózny exantém s makulami veľkosti 2 – 3 mm husto rozosiатыmi po koži celého tela s tendenciou miestami splývať, farby červenohnedej (Obr. 1).

Dve biopsie kože stehna a pod klavikulou vľavo zobrazovali nález ľahko akantotickej epidermis, pod ktorou boli morfológicky nenápadné, prevažne perivaskulárne a periadnexálne lokalizované, miestami splývajúce zhluky granulovaných aj degranulovaných mastocytov s profilom CHAE+, CD20-, CD5-, CD25 iba slabó +, a CD117+. Opísaný obraz zodpovedal klinicky známej indolentnej systémovej mastocytóze. V kostnej dreni sa nachádzali známky ložiskovej paratrabekulárnej proliferácie patologických mastocytov s jemnou granulárnou pozitivitou CHAE a fenotypom CD117+, CD25+, CD2, ktoré sú sprevádzané prímiesou eozinofilov a hojných B- (CD20+) a T-lymfocytov (CD3+). Zostávajúca hemopoéza je tvorená proporcionálne zastúpenými prekuzormi všetkých troch radov, ktorých maturácia je zachovaná. Erytropoéza je normoblastová, nakopená v drobných zhlukoch a pruhoch, zásoby Fe pigmentu sú miestami redukované. Megakaryocyty sú rozptýlené, prevažne stredne veľké s normo- alebo hypolobulizovanými a prímiešanými nahými denznými jadrami bez známk myeloproliferácie. V interstíciu je difúzna retikulárna fibróza (MF1) akcentovaná v miestach infiltrácie (MF2). Opísaný obraz zodpovedá pretrvávajúcej infiltrácii klinicky známou verifikovanou myeloproliferáciou typu indolentnej systémovej mastocytózy s celkovým rozsahom infiltrátov s podielom samotných mastocytov 10 %. V kostnej dreni bola detegovaná aktivita kódu 816 KIT (exprimovaná mutácia KIT D816V).

Ultrasonograficky neboli pozorované nijaké patologické zmeny na viscerálnych orgánoch (pečeň, slezina, obličky, nadobličky, pankreas). Ultrasonograficky nebola pozorovaná ani lymfadenopatia intraabdominálnych lymfatických uzlín. RTG hrudníka bolo bez akýchkoľvek chorobných zmien. Scintigrafia skeletu zobrazila vychytávanie rádofarmaka v mieste kalvy, orbity a vo štvrtom rebre. Za celé sledované obdobie od diagnózy systémovej indolentnej mastocytózy boli hladiny kálie, nátrie, chloridov, magnézia, sérového železa, feritínu, transferínu, kalcia, fosforu v rámci referenčných hodnôt. V rámci referenčných hodnôt boli aj všetky hepatálne enzýmy, tiež amylázy aj laktikodehydrogenáza, kreatinínfosfokináza, celkový aj konjugovaný bilirubín rovnako ako aj kreatinín, urea, kyselina močová, glukóza, imunoglobulíny IgA, IgM, reumatoidný faktor, antistreptolýzín O, tiež C-reaktívny proteín. Negatívny bol aj chemicky vyšetrený moč. V periférnom krvnom obraze boli v rámci referenčných hodnôt všetky parametre vrátane eozinofilov, monocytov. V norme boli aj parametre elektroforeogramu (ELFO) bielkovín. Liečbou omalizumabom niektoré biochemické parametre poklesli až na hladiny referenčných hodnôt (Tabuľka č. 1).

Biochemické parametre a ich zmeny v roku 2022 vo vzťahu k liečbe omalizumabom a ďalšiemu vývoju indolentnej systémovej mastocytózy v roku 2025 zobrazuje Tabuľka č. 1.



Obr. 1 • Drobný makulopapulózny exantém indolentnej systémovej mastocytózy pred liečbou omalizumabom

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre a porovnanie ich vývoja v rokoch 2022 a 2025, kedy pacientka už bola liečená omalizumabom

Parameter	Hodnota (2022 / 2025)	Referenčné hodnoty	Jednotky
Imunoglobulín G	18,92 / 11,4	7,0 - 16,0	g/l
Kappa	46,29 / 30,34	3,30 - 19,40	mg/l
Lambda	46,96 / 29,12	5,71 - 26,30	mg/l
Kappa/lambda	28,56 / 1,04	0,26 - 1,65	
Beta-2-mikroglobulín	3,73 / 2,53	0,80 - 1,80	mg/l
Interleukín 6	7,93 / 9,51	0 - 6,4	ng/l
Sérová tryptáza	172,0	-20,0	ng/mL
Imunoglobulín E	400,9 / 401,3	0 - 100,00	KU/l
Trombocyty	506 / 377	140 - 400	10 ⁹ /l
Lymfocyty	70,5 / 38,1	25 - 46	%
ELFO gamma	22,6 / 17,6	7,1 - 19,5	%
FW	80		1 hodina



Obr. 2 • Drobný makulopapulózny exantém indolentnej systémovej mastocytózy po jedenástom podaní omalizumabu, pohľad na hrudník a chrbát

Počas ročnej liečby omalizumabom, celkom 11 podaní omalizumabu v dávke 2 x 150 mg s. c. 1x mesačne, došlo k výraznej normalizácii niektorých biochemických parametrov (Tabuľka č. 1). Klinický obraz ochorenia po jedenástom podaní omalizumabu regredoval tiež asi o 40 % (Obr. 2, 3).

Diskusia

Indolentná systémová mastocytóza patrí do skupiny systémových mastocytóz spolu s tlejúcou (*smoldering*) systémovou mastocytózou, systémovou mastocytózou s asociovanou hematologickou malignitou, agresívnou systémovou mastocytózou a s mastocytárnou leukémiou [4, 5]. Laboratórne testy vykazujú eozinofíliu, elevované hodnoty kyseliny močovej, alterované pečňové testy so zvýšenými hodnotami laktikodehydrogenázy a so zvýšenou hodnotou sérovej tryptázy, čo je najzákladnejší biochemický diagnostický parameter. Pre diagnostiku systémovej mastocytózy je kľúčovým bodom aspirácia reprezentatívnej vzorky kostnej drene, alebo biopsia extrakutánneho tkaniva infiltrovaného orgánu. Dôležitými diagnostickými metodikami sú tiež prietoková cytometria a imunohistochemia [6]. U prezentovanej pacientky boli všetky uvedené biochemické parametre, až na hodnoty sérovej tryptázy, výsledku biopsie kostnej drene a pozitivity mutácie KIT, v rámci referenčných hodnôt.

Symptomatológia systémovej mastocytózy navodená procesom aktivácie mastocytov a ich následnou degranuláciou za uvoľňovania mediátorov môže byť ovplyvnená blokovaním receptorov mastocytov (H1, H2, tiež leukotriénových receptorov). Inhibíciu syntézy mediátorov navodí aspirín, uvoľňovanie mediátorov ovplyvní chromoglykát sodný cestou molekúl s anti IgE účinkom. Tiež sa odporúča kombinácia molekúl anti H1 s neseďatívnym účinkom (cetirizin, levocetirizin) s molekulami anti H1 so sedatívnym účinkom, ktoré by sa mali podávať predovšetkým večer pred spaním (diphenhydramin, alebo hydroxyzin). Blokádu receptorov H2 navodia inhibítory protónovej pumpy (ranitidin, cimetidin, famotidin), ktoré tiež ovplyvňujú gastrointestinálnu symptomatológiu [7, 8].

V liečbe mastocytózy sa môže využívať omalizumab, liečba ktorým pre zvýšené hodnoty celkových IgE (400,0 KU) a tiež pozitívitu sérovej tryptázy (ešte nedosahujúcej hladinu nad 200 ng/ml), a ktorý je plne indikovaný, je vhodná. Omalizumab je rekombinantná DNA, odvodená humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG1 κ) cielená na voľný cirkulujúci imunoglobulín E (IgE), v dôsledku čoho predchádza interakcii IgE s vysoko afinitným IgE receptorom (Fc ϵ RI, Fc ϵ RII), v dôsledku čoho sa prerušuje kaskáda alergických pochodov [9]. Molekuly IgE sa vysoko, ale aj nízko afinitne viažu na receptory pre Fc región IgE (Fc ϵ RI a Fc ϵ RII) na povrchu tkanivových mastocytov a cirkulujúcich bazofilov. Omalizumab svojím účinkom teda znižuje hladiny cirkulujúcich IgE väzbou na konštantný región (Ce3) IgE molekuly, v dôsledku čoho nedochádza k interakcii voľného



Obr. 3 • Drobný makulopapulózny exantém dolných končatín po jedenástej aplikácii omalizumabu

IgE s vysoko a nízko afinitnými receptormi (Fc ϵ RI a Fc ϵ RII) [8]. Redukciou hladín voľných IgE omalizumab znižuje reguláciu exprese Fc ϵ RI na bunkách zápalu, ako aj *in vivo* expresiu Fc ϵ RI na dendritických bunkách, čo ďalej navodzuje redukciu tvorby alergén prezentujúcich T buniek, ako je blokovanie Th2 cesty alergie [8, 9]. 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. V klinickej praxi sa používa v liečbe chronickej spontánnej urtikárie a astmy a tiež ako „off label“ liečba mastocytózy [9].

Prvý prípad, kedy liečba omalizumabom zlepšila klinické prejavy mastocytózy bol uverejnený v roku 2007 [10, 11]. Odvtedy bolo vo svetovom písomníctve publikovaných viacero takýchto prípadov aj v detskom veku [12]. Vo všetkých prípadoch bola mastocytóza špecifikovaná vyšetrením hladín sérovej tryptázy, vyšetrením mutácie D816V na KIT géne ako aj trepanobiopsiou kostnej drene.

Sokol a spol. [10] popísali prípad 77-ročného muža s 20-ročnou anamnézou teleangiektasia macularis eruptiva perstant s opakovanými abdominálnymi krčmi, nauzeou, hnačkami a hypotenziou nastupujúcimi po degranulácii mastocytov. Pacient mal ťažké reakcie po poštípaní hmyzom (radu blanokrídlovce – 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 mastocytóza. 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. [13] 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. [12] 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 za 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 300 mg každé 2 týždne mesačne a neskôr 1x za mesiac. Po 3 mesiacoch liečby omalizumabom došlo k úplnej regresii prejavov urticaria pigmentosa aj klinickej symptomatológie.

Broesby-Olsen a spol. [14] liečili 14 pacientov so systémovou mastocytózou omalizumabom v trvaní priemerne 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 mastocytózu. Výrazne zlepšuje kvalitu života pacientov a preto liečba mastocytózy omalizumabom bude mať veľkú perspektívu.

Literatúra

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-2405.
- Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. A systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: Survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009; 113:5727-5736.
- Martelli M, Monaldi C, De Santis S, et al. Recent Advances in the Molecular Biology of Systemic Mastocytosis: Implication for Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Int J Mol Sci* 2020; 21:3987.
- Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment (Review). *Blood* 2017;129(11): 1420-1427.
- Nicolosi M, Patriarca A, Andorno A, et al. Precision Medicine in Systemic Mastocytosis. *Medicina* 2021; 57: 1135. <https://doi.org/10.3390/medicina57111135>.
- Escribano L, Díaz-Augustin B, López A, et al. Immunophenotypic analysis of mast cells in mastocytosis: When and how to do it. Proposals of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA). *Cytom Part B Clin Cytom* 2004; 58B: 1-8.
- Tefferi A, Shah S, Reichard KK, et al. Smoldering mastocytosis: Survival comparisons with indolent and aggressive mastocytosis. *Am J Hematol* 2019; 94: E1-E2.
- Jendoubi F, Gaudenzio N, Gallini A, et al. Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: A systemic review. *Clin Exp Allergy* 2020; 50: 654-661.
- Zuberbier T, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11(2): 171-180.
- 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.
- Strokes J, Casale TB. The use anti-IgE therapy beyond allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3(2): 162-166.
- 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.
- 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.
- 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.