

ÜBERSICHTSARBEIT

Die Mastozytose

Eine Erkrankung der hämopoetischen Stammzelle

Hans-Peter Horny, Karl Sotlar, Peter Valent, Karin Hartmann

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Die Mastozytose ist eine ungewöhnliche klonale Erkrankung der hämopoetischen Stammzelle.

Methode: Die Aussagen der nachfolgenden Arbeit stützen sich auf eine selektive Literaturrecherche mittels der Datenbank „PubMed“ sowie eigene klinische Erfahrungen der Autoren.

Ergebnisse: Die klinische Präsentation und Symptomatik der Mastozytose umfasst ein breites Spektrum, das von der häufigen, prognostisch günstigen kutanen Mastozytose bis hin zu der seltenen, tödlich verlaufenden Mastzellleukämie reicht. In der Regel sprechen Mediator-vermittelte Symptome auf H1-Antihistaminika an. Für die zytoreduktive Behandlung der progressiven systemischen Formen fehlen bisher therapeutische Standards.

Diskussion: Da die Symptomatik der Mastozytose zum Teil unspezifisch ist und anderen Erkrankungen ähnelt, besteht die Gefahr, sie als Grunderkrankung zu übersehen. Andererseits kann es vorkommen, dass aufgrund einzelner Symptome zwar an eine Mastozytose gedacht wird, morphologische und molekulare Befunde diese jedoch ausschließen. Die Mastozytose sollte anhand definierter Kriterien von anderen Erkrankungen mit überlappenden Symptomen abgegrenzt werden.

Dtsch Arztebl 2008; 105(40): 686–92
DOI: 10.3238/arztebl.2008.0686

Schlüsselwörter: Mastozytose, Differenzialdiagnose, anaphylaktische Reaktion, Urtikaria, Diagnosedstellung

Seit ihrer Erstbeschreibung durch Paul Ehrlich in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts (1) war die Gewebsmastzelle (= Mastzelle) selten von so großem Interesse wie heute. Bis vor kurzem hat man die Mastzelle überwiegend als Effektorzelle bei allergischen Erkrankungen gesehen. Erst neuere Befunde aus den letzten zehn Jahren konnten zeigen, dass Mastzellen auch entscheidende Funktionen in der Abwehr von Pathogenen besitzen und bei vielen Prozessen wie Wundheilung, Tumorkontrolle und Transplantattoleranz eine wichtige immunregulatorische Rolle spielen (2, 3). Eine primäre klonale Vermehrung von Mastzellen findet sich bei den verschiedenen Formen der Mastozytose.

Schon kurz nach Entdeckung der Mastzelle konnte die sogenannte Urticaria pigmentosa mit einer kutanen Mastzellvermehrung in Verbindung gebracht werden. Es dauerte aber noch bis Mitte des 20. Jahrhunderts, ehe eine systemische Mastozytose und wenig später auch der erste Fall einer Mastzellleukämie erkannt wurden.

Patienten mit Mastozytose bieten ein vielfältiges klinisches Erscheinungsbild, das jedoch, abgesehen von den charakteristischen makulopapulösen pigmentierten Hautveränderungen der Urticaria pigmentosa, zunächst nicht an diese Erkrankung denken lässt. Neben Pruritus, Quaddeln und Anaphylaxien kommt es häufig auch zu unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Schwindel oder gastrointestinalen Beschwerden, die auf eine vermehrte, gleichsam überschießende Freisetzung von Mastzellmediatoren zurückzuführen sind (unter anderem Histamin, Heparin, Tryptase, Leukotriene, Prostaglandine und Zytokine wie Interleukine und Tumornekrosefaktor). Zunehmend häufiger denkt man deshalb bei Patienten mit unklarer gastrointestinaler Symptomatik differenzialdiagnostisch an eine Mastozytose. Die Diagnose einer Mastozytose sollte jedoch in jedem Fall nur entsprechend den WHO-Kriterien gestellt werden und die hierzu notwendigen histologischen, immunhistochemischen und molekularen Untersuchungen beinhalten (4, 5). Die Diagnosesicherung der Mastozytose anhand eines anamnestischen Fragebogens entspricht nicht den allgemein anerkannten Kriterien der WHO. „Mastzellaktivierungssyndrome“ bei reaktiver (nicht klonaler) Vermehrung der Mastzellen zeigen ein ähnliches, teilweise überlappendes klinisches Erscheinungsbild, müssen jedoch klar von der Mastozytose abgegrenzt werden (6).

Institut für Pathologie (Referenzzentrum für Hämatopathologie im Rahmen des European Competence Network on Mastocytosis), Ansbach: Prof. Dr. med. Horny

Institut für Pathologie, Ludwig-Maximilians-Universität München: Prof. Dr. med. Sotlar

Innere Medizin I (Hämatologie), Universität Wien, Österreich: Prof. Dr. med. Valent

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Klinikum der Universität zu Köln: PD Dr. med. Hartmann

Methodik

Grundlage dieser Arbeit ist zum einen die publizierte Literatur zur Mastozytose (selektive Literaturlaufarbeitung der in „PubMed“ gelisteten Publikationen unter Benutzung der Suchworte „mastocytosis“, „systemic mastocytosis“ und „human“), zum anderen die eigene Erfahrung der Autoren durch die klinische Betreuung von Patienten mit Mastozytose oder die Beurteilung der Morphologie und Histopathologie von Patientengewebe.

Definition

Die Mastozytose ist eine klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle mit einem breiten klinischen und morphologischen Erscheinungsbild (4, 7). Bei der kutanen Mastozytose beschränkt sich die Vermehrung der Mastzellen auf die Haut. Die systemische Mastozytose befallt mindestens ein extrakutanes Organ. Fast immer ist hier das Knochenmark betroffen, seltener wird die Erkrankung histologisch auch in Lymphknoten, Milz, Leber oder anderen Organen nachgewiesen. Die meisten Patienten weisen eine aktivierende Punktmutation des Kit-Gens auf (Kit^{D816V}). Sowohl die Expression von Kit (CD117) auf der Zellmembran wie auch die Kit^{D816V}-Mutation sind allerdings nicht spezifisch für eine Mastozytose.

Häufigkeit

Genauere Angaben zur Häufigkeit der Mastozytose fehlen. So wurde eine Inzidenz von 5 bis 10 Neuerkrankten pro eine Million Einwohner pro Jahr geschätzt (3). In dermatologischen Praxen und Polikliniken weist ein Patient unter 1 000 bis 8 000 neu vorgestellten Fällen eine Mastozytose auf (8). Die häufigsten Mastozytosekategorien sind die kutane und die indolente systemische Mastozytose. Am seltensten ist die Mastzellenleukämie, sie gilt sogar als die seltenste Leukämieform des Menschen überhaupt. Etwa zwei Drittel der Patienten sind Kinder, ein Drittel Erwachsene.

Pathogenese

Wichtige Beiträge zur molekularen Pathogenese der Mastozytose wurden während der letzten 15 Jahre publiziert (9). So führt bei normalen reifen Mastzellen die Aktivierung des Kit-Rezeptors (CD117) durch seinen Liganden Stammzellfaktor (stem cell factor = SCF) zu vermehrter Proliferation, verlängertem Überleben und verstärkter Mediatorfreisetzung. Bei der Mastozytose sind diese Funktionen durch eine somatische Mutation des kodierenden Kit-Gens im Sinne einer autokrinen Dysregulation verstärkt. Der überwiegende Teil der Patienten mit Mastozytose zeigt eine Punktmutation des Kit-Gens in Kodon 816 (= Kit^{D816V}) (10, 11, e1). Selten kommen auch andere Mutationen des Kit-Gens vor (10, e1, e2).

Kit wird zusammen mit dem „platelet-derived-growth-factor-receptor-alpha“ (PDGFRA) zur Subgruppe III der transmembranären Rezeptortyrosinkinasen gerechnet. Eine Aktivierung des PDGFRA durch das Genarrangement Fip1-like-1-PDGFRA (FIP1L1-PDGFRA) ist häufig mit Hypereosinophiliesyndrom



Abbildung 1: Typische makulopapulöse Hautveränderungen (Urticaria pigmentosa) bei Erwachsenen mit kutaner oder systemischer Mastozytose



Abbildung 2: Die makulopapulösen Hautveränderungen bei Kindern sind meist größer als bei Erwachsenen, in der Regel besteht keine systemische Beteiligung

oder chronischer Eosinophilenleukämie assoziiert (12). Zum Teil wurden hier Überschneidungen mit der systemischen Mastozytose beobachtet: Bei der Mehrzahl der Patienten mit Hypereosinophiliesyndrom wird eine Vermehrung atypischer Mastzellen beobachtet, umgekehrt wurden auch seltene Fälle einer systemischen Mastozytose mit assoziierter chronischer Eosinophilenleukämie (SM-CEL) gesehen (7, 13). Bisher ist es noch nicht gelungen, die beiden molekularen Defekte Kit^{D816V} und FIP1L1-PDGFRA bei einem Patienten gleichzeitig nachzuweisen (13). Im Unterschied dazu konnte man bei anderen, mit der Mastozytose assoziierten hämatologischen Neoplasien, durchaus neben Kit^{D816V} die für die jeweilige Neoplasie charakteristische molekulare Veränderung identifizieren (14). Der Nachweis von Kit^{D816V} oder FIP1L1-PDGFRA ist von besonderer therapeutischer Bedeutung, da der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib nur bei FIP1L1-PDGFRA wirksam ist (10, 15).

Klinik

Die Symptome der Mastozytose sind vielfältig (3, 4). Bei etwa 80 % der Patienten entstehen charakteristische braunrote Hautveränderungen. Diese makulopapulösen Läsionen sind bei Erwachsenen in der Regel kleiner als 0,5 cm Durchmesser und treten anfangs vor allem an

Abbildung 3:

Solitäres Mastozytom im Bereich des distalen Unterschenkels. Mastozytome sind braun oder braun-rot, meist scharf begrenzt und erhaben. Nach mechanischer Reizung mit dem Holzspatel zeigt sich bei den verschiedenen Hautveränderungen der Mastozytose eine Rötung und urtikarielle Schwellung (Darier-Zeichen). Nach Abklingen der Rötung kann es zu einer weißen anämischen Verfärbung von einigen Minuten kommen, wie hier im Bereich links um das Mastozytom dargestellt.



Abbildung 4:

Bei diffuser kutaner Mastozytose ist die Haut gleichmäßig gelb-rot verfärbt und verdickt; histologisch zeigt sich eine ausgeprägte Mastzellvermehrung in der Dermis



Oberschenkeln und am Rumpf auf (Abbildung 1). Bei Kindern sind die Effloreszenzen meist größer (0,5 bis 3 cm) und betreffen oft das gesamte Integument (Abbildung 2), typischerweise auch den Kopf und das laterale Gesicht. Beide Formen werden als makulopapulöse kutane Mastozytose (früher: Urticaria pigmentosa) bezeichnet. Das solitäre Mastozytom der Haut ist selten (Abbildung 3). Eine ungewöhnliche kutane Unterform ist die diffuse „erythrodermische“ Mastozytose mit gleichmäßiger gelbroter Verfärbung des gesamten Integuments (Abbildung 4). Die mechanische Reizung der Mastozytoseherde führt durch Freisetzung von Mastzellmediatoren zu Rötung, urtikarieller Schwellung und Juckreiz (Darier-Zeichen). Die kleinen makulopapulösen Hautveränderungen können sowohl bei der rein kutanen als auch bei den systemischen Mastozytosen auftreten. Patienten mit Hautveränderungen leiden oft unter Juckreiz und Quaddelbildung, vor allem bei Exposition gegenüber Wärme oder Kälte. Bei kleinen Kindern sind die Mastozytoseläsionen zum Teil mit Blasen assoziiert (bullöse kutane Mastozytose).

Alle Formen der Mastozytose können mit gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und anfallsartigen

Diarrhöen verbunden sein, die wahrscheinlich durch eine Histaminämie hervorgerufen werden (5, 16). Viele Patienten berichten zudem über muskuloskeletale Symptome und Abgeschlagenheit, selten wurden auch neurologische Symptome beschrieben. Von besonderer Bedeutung sind die Anaphylaxien, insbesondere nach Insektenstichen (17, e3). Bei Patienten, die sich wegen Anaphylaxie nach Wespen- oder Bienenstich bei einem Arzt vorstellen, kann gelegentlich eine bisher nicht erkannte Mastozytose nachgewiesen werden (17, e3). Diese Patienten zeigen in der Regel eine isolierte Knochenmarkmastozytose ohne Hautveränderungen. Etwa 10 bis 30 % der Patienten mit systemischen Mastozytosen entwickeln eine Osteopenie beziehungsweise Osteoporose. Pathologische Frakturen können auch das erste Symptom einer Mastozytose sein (e4).

Eine Untergruppe von Patienten mit Mastozytose weist signifikante Blutbildveränderungen wie zum Beispiel Eosinophilie, Monozytose oder Blastenvermehrung auf. Diese Befunde sind Hinweis auf eine systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer nicht-mastozytärer klonaler Erkrankung der Hämatopoese (SM-AHNMD). Diese Assoziation zwischen Mastozytose und nicht-mastozytärer hämatologischer Neoplasie ist einmalig im gesamten Spektrum der hämatologischen Neoplasien (5, 7). Als assoziierte hämatologische Erkrankung wurden fast alle myeloischen und lymphatischen Neoplasien mit unterschiedlicher Häufigkeit beschrieben. Es kommen Erkrankungen aus der Gruppe der myeloischen Neoplasien, speziell myelodysplastische/myeloproliferative Syndrome (MDS/MPS) weitaus häufiger als lymphatische Neoplasien vor, bei denen multiple Myelome dominieren (7). Die eigene nosologische Stellung der SM-AHNMD wird auch durch molekulare Befunde bestätigt, denn durch Mikrodissektionsanalysen konnte nachgewiesen werden, dass die aktivierende Mutation $\text{Kit}^{\text{D816V}}$ nicht nur in Mastzellen sondern auch in Zellen des AHNMD-Kompartments vorkommt (14).

Die aggressive systemische Mastozytose (ASM) ist durch eine diffuse verdrängende Mastzellinfiltration charakterisiert, die zu einer Beeinträchtigung der Organfunktion, speziell einer Knochenmarkinsuffizienz, führt (4). Als Folge dieser seltenen exzessiven Mastzellvermehrung haben die Patienten Organomegalien, meist Splenomegalie, Zytopenien, Leberversagen, Malabsorption, Kachexie oder Osteolysen mit pathologischen Frakturen.

Die Mastzellenleukämie muss von der ASM abgegrenzt werden und ist durch mehr als 20 % atypische Mastzellen im Knochenmarkausstrich gekennzeichnet. Im Blut sieht man ebenfalls eine signifikante Mastzellvermehrung (> 10 % der Leukozyten). Aleukämische Mastzellenleukämien kommen vor. Stets ist auch hier eine Vermehrung der Mastzellen im Markausstrich von mehr als 20 % der kernhaltigen Zellen zu fordern (Abgrenzung zur ASM).

Eine Rarität unter den Mastozytosen ist das initial lokalisierte, später generalisierte beziehungsweise leukämisch verlaufende Mastzellsarkom (4).

Prognose

Patienten mit kutaner und indolenter systemischer Mastozytose haben eine günstige Prognose, das heißt bei mehr als 95 % der Patienten ist die Lebenserwartung nicht verkürzt (4, e5). Bei mehr als der Hälfte der kindlichen kutanen Mastozytosen kommt es zu einer spontanen Remission bis zur Adoleszenz. Bei adulten Patienten ist die Erkrankung in der Regel chronisch, nur bei einem kleinen Teil der Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose zeigt sich eine Rückbildungstendenz. Bei Patienten mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHNMD) ist die assoziierte Erkrankung (AHNMD) in der Regel für die Prognose entscheidend. Die progressiven Verlaufsformen der systemischen Mastozytose, speziell die aggressive systemische Mastozytose und die Mastzellenleukämie, sind lebensbedrohlich und führen ohne zytoreduktive Therapie innerhalb weniger Monate zum Tod (16).

Klassifikation

Einen ersten Klassifikationsversuch der Mastozytosen legten 1979 die beiden Kieler Pathologen Lennert und Parwaresch vor (18). Nach verschiedenen Modifikationen verständigte sich 2000 eine internationale Experten-Gruppe auf die Klassifikation, die 2001 von der WHO übernommen wurde (4) und weitgehend unverändert auch in der revidierten WHO-Publikation zur Klassifikation der hämatologischen Neoplasien von 2008 übernommen werden wird (Kasten). Diese Klassifikation unterscheidet sieben Kategorien:

- reine kutane Mastozytose (häufigste Variante: makulopapulöse kutane Mastozytose oder Urticaria pigmentosa),
- indolente systemische Mastozytose mit Befall zumindest eines extrakutanen Gewebes, vorwiegend des Knochenmarks,
- systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHNMD),
- aggressive systemische Mastozytose,
- Mastzellenleukämie,
- Mastzellsarkom und
- extrakutanen (benigen) Mastozytom.

Historische Termini wie „generalisierte Mastozytose“, „maligne Mastozytose“, „Mastzellretikulose“ und „Morbus Rywlin“ (sogenannte eosinophile fibrohistiozytische Läsion) sind obsolet (7).

Diagnostische Kriterien

Grundsätzlich ist die Diagnose einer Mastozytose nur histologisch am Gewebeschnitt möglich, wobei die Organe Haut für die kutane Form und Knochenmark für die systemischen Varianten die entscheidenden Entnahmeorte für Biopsate sind (4, 16). Für die kutane Mastozytose wurden in der WHO-Klassifikation, neben den histologisch nachweisbaren intradermalen Mastzellinfiltraten, die typischen klinischen Hautläsionen der verschiedenen Formen als diagnostisches Kriterium angewendet. Da normale und reaktive Mastzellen nur in sehr seltenen Fällen – nach Applikation von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren – kompakt-kohäsive Infiltrate im

KASTEN

Klassifikation der Mastozytosen (WHO)

- kutane Mastozytose
- indolente systemische Mastozytose
- systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer nicht mastozytärer Neoplasie (SM-AHNMD*)
- aggressive systemische Mastozytose
- Mastzellenleukämie
- Mastzellsarkom
- extrakutanen Mastozytom

*SM-AHNMD, systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer nichtmastozytärer klonaler Erkrankung („disease“)

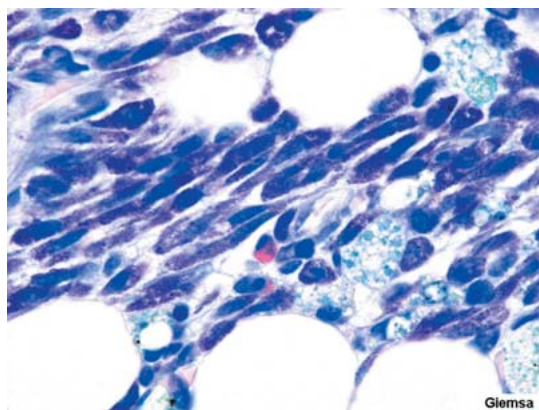


Abbildung 5: Fokale Infiltration des Knochenmarks durch eine systemische Mastozytose. Die Mastzellen sind dicht gelagert, zumeist spindelig und hypogranuliert. Dieser Befund entspricht dem Hauptkriterium (kompaktes Mastzellinfiltrat) und einem Nebenkriterium (spindelförmige Mastzellen) der WHO-Kriterien für die morphologische Diagnose einer systemischen Mastozytose

Knochenmark ausbilden, definierte man den Nachweis kompakter Mastzellinfiltrate als einziges und entscheidendes diagnostisches Hauptkriterium für die systemische Mastozytose. Zwei der vier diagnostischen Nebenkriterien für eine systemische Mastozytose (gehäuftes Vorkommen von spindelförmigen Mastzellen und aberante Expression von CD25 und/oder CD2 auf Mastzellen) sind ebenfalls am Gewebeschnitt leicht nachzuweisen oder auszuschließen. Die Expression von CD25 lässt sich, neben der Immunhistochemie, auch gut mittels Durchflusszytometrie des Knochenmarks darstellen und quantifizieren (e5). Weitere diagnostische Nebenkriterien beinhalten den Nachweis einer aktivierenden Kit-Mutation in Exon 17, meist Kit^{D816V}, und eines chronisch erhöhten Serumtryptasewerts (> 20 µg/mL). Da für die Diagnose einer systemischen Mastozytose entweder das Hauptkriterium und wenigstens eines der vier Nebenkriterien oder, bei fehlendem Hauptkriterium, drei der vier Nebenkriterien zu erfüllen sind, kann

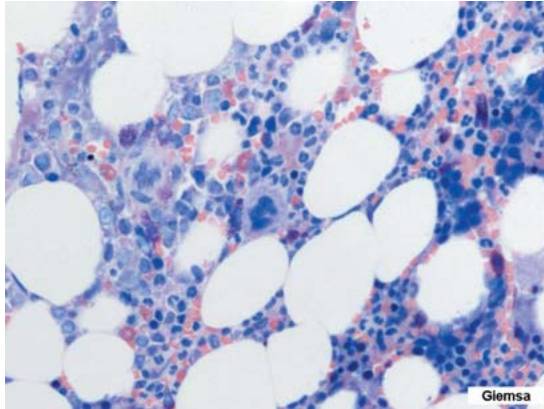


Abbildung 6: Geringe diffuse Vermehrung teilweise spindelförmiger, oft hypogranulierter Gewebsmastzellen ohne die Ausbildung kompakter (diagnostischer) Infiltrate. Dieser Befund ist typisch für adulte Patienten mit Hautveränderungen im Sinne der kutanen Mastozytose (Urticaria pigmentosa), bei denen im Rahmen des Stagings das Knochenmark untersucht wird. Eine weitere Abklärung durch immunhistochemische Spezialfärbungen (insbesondere CD25) und eine molekulargenetische Untersuchung zum Nachweis/Ausschluss einer Kit-Mutation in Exon 17 sind hier notwendig. Bei Nachweis eines atypischen Immunphänotyps mit Expression von CD25 durch die Mastzellen und eines positiven Mutationsbefundes, die Spindelzelligkeit eingeschlossen, waren in diesem Fall drei diagnostische Nebenkriterien erfüllt und die Diagnose einer indolenten systemischen Mastozytose mit Befall von Haut und Knochenmark gegeben.

die Diagnose einer systemischen Mastozytose durch den Pathologen in der Regel allein mit dem Gewebeschnitt gestellt werden (*Abbildungen 5 bis 7*). Meist handelt es sich um Knochenmark, seltener um Schleimhaut des Gastrointestinaltraks. Für beide Gewebe gilt, dass ein Nachweis kompakter Infiltrate, die mehr als 25 % spindelförmige und/oder CD25-positive Mastzellen enthalten, nötig ist (4).

Vorgehen bei Verdacht auf Mastozytose

1. Bestimmung der Serum-Tryptase
2. Dermatologische Untersuchung zum Nachweis oder Ausschluss einer kutanen Mastozytose
3. Histologische/immunhistochemische Untersuchung des Knochenmarks (Beckenkammtrepanat) oder eines anderen Gewebes (zum Beispiel Schleimhaut aus dem Gastrointestinaltrakt)
4. Molekulare Untersuchung des Gewebes zum Nachweis oder Ausschluss einer aktivierenden Kit-Mutation in Exon 17 (evtl. auch Untersuchung mikrodissasierter gepoolter Mastzellen und von Zellen der assoziierten Neoplasie bei Fällen einer SM-AHNMD).

Therapie

Für alle Patienten mit Mastozytose ist die Aufklärung und Beratung bezüglich der erhöhten Neigung zu Anaphylaxien von besonderer Bedeutung. Auslöser von Anaphylaxien können zum Beispiel Insektenstiche, Medikamente, Narkosen oder Nahrungsmittel sein (17, e3). Vor diesem Hintergrund empfehlen die Autoren allen Patienten mit Anaphylaxie-Anamnese, bullösen Haut-

veränderungen und diffuser kutaner Mastozytose, ein Notfallset mitzuführen.

Zur medikamentösen Therapie der Mastozytose existieren bisher nur wenige nicht randomisiert kontrollierte Studien mit kleinen Fallzahlen (19, 20) – das Evidenzlevel für die folgenden Empfehlungen ist daher gering (Evidenzlevel 4a und 4b). Die klinische Erfahrung zeigt, dass sich viele kutane, aber auch systemische Symptome, die durch vermehrte Mastzellmediatorfreisetzung hervorgerufen werden, durch H₁-Antihistaminika bessern (20, e6). Für die Antihistaminika-Behandlung der Urtikaria, die ebenfalls mit Mediatorfreisetzung assoziiert ist, wird empfohlen, moderne nicht oder nur gering sedierende Antihistaminika zu bevorzugen, weil sie in ihrer mediatorhemmenden Wirkung den älteren Antihistaminika vergleichbar sind und ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum haben (21). Die Behandlung mit UV-Licht führt bei einem Teil der Mastozytosepatienten temporär zum Abblassen der Hautveränderungen und zur Reduktion des Juckreizes (22, e7). Bei gastrointestinalen Beschwerden kann man Cromoglicinsäure (Dinatriumcromoglykat) verabreichen (3). Kortikosteroide sind teilweise wirksam zur Prophylaxe bei häufigen Anaphylaxien und bei schweren Formen mit Malabsorption, Diarrhöen und Aszites (19). Zytoreduktive Substanzen sind den aggressiven und leukämischen systemischen Mastozytosen sowie Fällen einer SM-AHNMD vorbehalten (10,16, 23). An kleinen Patientengruppen konnte gezeigt werden, dass Cladribin (2CdA) und Interferon- α , zum Teil kombiniert mit niedrig dosierten Kortikosteroiden, bei etwa 20 bis 50 % der Patienten das Mastzellwachstum inhibieren (24). Bei SM-AHNMD ist in der Regel die AHNMD der klinisch entscheidende Teil der Erkrankung, der nach den jeweiligen etablierten onkologischen Therapieleitlinien behandelt werden muss. Eine gezielte Behandlung mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib ist bei Patienten mit Kit^{D816V}-Mutation nicht möglich, weil diese Mutation mit Imatinib-Resistenz verbunden ist (15). Der klinische Stellenwert der neueren Kit-Tyrosinkinaseinhibitoren (PKC412/Midostaurin, Dasatinib und andere), welche in vitro eine deutlich antiproliferative Wirkung auf Mastzellen mit Kit^{D816V}-Mutation ausüben, ist derzeit noch unklar (10, 23).

Diskussion und Differenzialdiagnose

Wegen der oft unspezifischen Symptome umfasst die Differenzialdiagnose der Mastozytose ein ungewöhnlich breites Spektrum klinischer Syndrome, zum Beispiel immunologische Prozesse wie Autoimmunerkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen, aber auch den Karzinoid-Flush (4, 7). Viele Patienten mit morphologisch geringer Infiltration des Gewebes (in der Regel bei indolenter systemischer Mastozytose) sind trotzdem durch ihre Mediatorsymptome, wie zum Beispiel Diarrhö, stark belastet. Es ist deshalb bemerkenswert, dass – im Gegensatz zu vielen anderen klonalen Erkrankungen – der Infiltrationsgrad bei Mastozytosen, speziell bei den häufigen Formen der Erkrankung (kutane und indolente systemische Mastozytose), in der Regel gering ist. So macht die Zahl der Mastzellen im Knochenmark bei

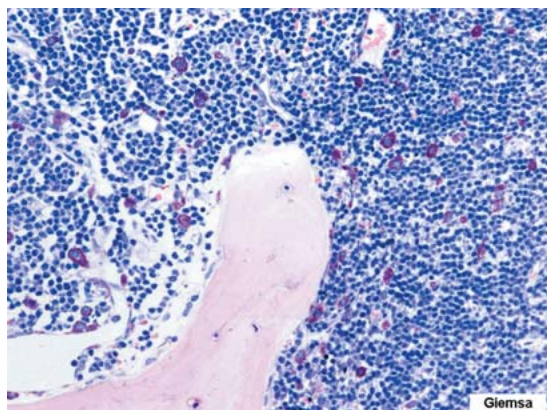


Abbildung 7: Deutlich hyperzelluläres Knochenmark mit diffus-kompakten Infiltraten eines lymphozytischen Lymphoms bei Prädominanz kleiner lymphatischer Zellen und subtotaler Depletion von Fettzellen sowie normalen Blutzellvorstufen. Zu beachten ist die diffuse Vermehrung mittelgroßer, runder, stets locker verstreuter Gewebsmastzellen mit zahlreichen metachromatischen Granula. Typischer Befund einer reaktiven Mastzellvermehrung (Mastzellenhyperplasie), die hier eindeutig von der systemischen Mastozytose abzugrenzen ist.

der Mehrzahl der Fälle weniger als 0,01 % aller kernhaltigen Zellen aus (e5).

Die Basis für die Diagnose einer systemischen Mastozytose ist der morphologische Nachweis eines kompakten Gewebsinfiltrates aus Mastzellen mit atypischem Immunphänotyp und Koexpression von CD25, in der Regel assoziiert mit einer aktivierenden Kit-Mutation im Kodon 816 (4). Tendenzen, die Diagnose nur durch serologische oder andere biochemische Verfahren (zum Beispiel Urinanalyse) und mit einem Fragebogen zu stellen, ist entschieden zu widersprechen. Ein erhöhter Serumtryptasewert wird bei einer Vermehrung der Mastzellmasse beobachtet, berechtigt allein jedoch nicht zur Diagnose einer systemischen Mastozytose, weil auch die reaktive Mastzellvermehrung (Mastzellenhyperplasie) klinisch ein ganz ähnliches Bild bieten kann. Die Mastozytose muss als klonale Erkrankung der Mastzelle beziehungsweise ihrer CD34-positiven, hämatopoetischen Progenitorzelle (Vorläuferzelle) von allen reaktiv-hyperplastischen Mastzellenvermehrungen abgegrenzt werden (6). Ein erhöhter Serumtryptasewert ist stets Anlass, insbesondere bei Blutbildauffälligkeiten und/oder einer Organomegalie, die histologische Untersuchung des Knochenmarks zu erwägen.

In der morphologischen Differenzialdiagnose der Mastozytose sind zum Teil sehr seltene hämatologische Neoplasien wie chronische Basophilenleukämie, myelomastozytäre Leukämie oder Tryptase-positive akute myeloische Leukämie aufzuführen (7). Bei den ungünstig verlaufenden Subvarianten, wie aggressive systemische Mastozytose oder Mastzellenleukämie, kommen differenzialdiagnostisch auch maligne Lymphome oder myeloproliferative beziehungsweise myelodysplastische Erkrankungen infrage. Die Mastozytose stellt sowohl für den erfahrenen Kliniker als auch den Hämatopathologen oft eine besondere diagnostische Herausforderung dar.

Klinische Kernaussagen

- Die Mastozytose ist eine klonale Erkrankung des Knochenmarks, die meist mit einer aktivierenden Punktmutation des Kit-Gens vom Typ KitD816V assoziiert ist.
- Die Mastozytose ist klinisch und morphologisch sehr heterogen.
- Die Prognose der häufigen Mastozytosekategorien, kutane und indolente systemische Mastozytose, ist günstig, jedoch sind viele Patienten durch Juckreiz, Quaddeln, Anaphylaxien oder gastrointestinale Symptome belastet.
- Die Diagnose einer Mastozytose sollte auf den von der WHO empfohlenen Kriterien beruhen. Hauptkriterium ist der histologische Nachweis von kompakten Mastzellinfiltraten im Gewebe.
- Die Mastozytose muss von einem „Mastzellaktivierungssyndrom“ infolge einer reaktiven (nicht klonalen) Mastzellvermehrung abgegrenzt werden.
- Therapeutisch ist bei kutaner Mastozytose mit Juckreiz und Quaddeln ein H1-Antihistaminikum, bei der aggressiven systemischen Mastozytose Interferon- α und Cladribin zu empfehlen. Imatinib ist bei KitD816V-positiven Mastozytosen nicht wirksam.

Die Autoren sind aktive Mitglieder des deutschen Kompetenznetzwerks Mastozytose und des European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). Nationale und internationale Referenzzentren finden sich auf den Internetseiten der beiden Netzwerke (www.mastozytose.net, www.ecnm.net).

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 10. 5. 2007, revidierte Fassung angenommen: 9. 6. 2008

LITERATUR

1. Ehrlich P: Beiträge zur Kenntniss der granulierten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukocythen. Arch Anat Physiol 1879; 3: 166–9.
2. Galli SJ, Tsai M: Mast cells: versatile regulators of inflammation, tissue remodeling, host defense and homeostasis. J Dermatol Sci 2008; 49: 7–19.
3. Hartmann K, Henz BM: Mastocytosis: recent advances in defining the disease. Br J Dermatol 2001; 144: 682–95.
4. Valent P, Horny H-P, Li CY et al.: Mastocytosis (mast cell disease). In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Hrsg.): World Health Organization (WHO) classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press 2001; 291–302.
5. Valent P, Horny H-P, Escribano L, Longley JB, Li CY, Schwartz LB et al.: Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. Conference report of „Year 2000 Working Conference on Mastocytosis“. Leuk Res 2001; 25: 603–25.
6. Sonneck K, Florian S, Müllauer L et al.: Diagnostic and subdiagnostic accumulation of mast cells in the bone marrow of patients with anaphylaxis: monoclonal mast cell activation syndrome. Int Arch Allergy Immunol 2006; 142: 158–64.

7. Horny H-P, Sotlar K, Valent P: Mastocytosis: state of the art. *Pathobiology* 2007; 74: 121–32.

8. Sagher F, Even-Paz Z: Incidence of mastocytosis. In: Sagher F, Even-Paz Z (Hrsg.): *Mastocytosis and the mast cell*. Basel, New York: Karger 1967; 14–7.

9. Akin C: Clonality and molecular pathogenesis of mastocytosis. *Acta Haematol* 2005; 114: 61–9.

10. Orfao A, Garcia-Montero AC, Sanchez L, Escribano L; REMA: Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. *Br J Haematol* 2007; 138: 12–30.

11. Sotlar K, Escribano L, Landt O et al.: One-step detection of c-kit point mutations using peptide nucleic acid-mediated polymerase chain reaction clamping and hybridization probes. *Am J Pathol* 2003; 162: 737–46.

12. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J et al.: A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1201–14.

13. Maric I, Robyn J, Metcalfe DD et al.: KIT D816V-associated systemic mastocytosis with eosinophilia and FIP1L1/PDGFRA-associated chronic eosinophilic leukemia are distinct entities. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 680–7.

14. Sotlar K, Bache A, Stellmacher F, Bültmann B, Valent P, Horny H-P: Systemic mastocytosis associated with chronic idiopathic myelofibrosis: a distinct subtype of systemic mastocytosis associated clonal hematological nonmast cell lineage disorder carrying the activating point mutations KITD816V and JAK2V617F. *J Mol Diagn* 2008; 10: 58–66.

15. Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD et al.: 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* 2002; 99: 1741–4.

16. Valent P, Akin C, Escribano L et al.: Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 435–53.

17. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J: Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008; 63: 226–32.

18. Lennert K, Parwaresch MR: Mast cells and mast cell neoplasia: a review. *Histopathology* 1979; 3: 349–65.

19. Metcalfe DD: The treatment of mastocytosis: an overview. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 55–6.

20. Friedman BS, Santiago ML, Berkebile C, Metcalfe DD: Comparison of azelastine and chlorpheniramine in the treatment of mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 520–6.

21. Wedi B: Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 306–17.

22. Godt O, Proksch E, Streit V, Christophers E: Short- and long-term effectiveness of oral and bath PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *Dermatology* 1997; 195: 35–9.

23. Tefferi A, Verstovsek S, Pardanani A: How we diagnose and treat WHO-defined systemic mastocytosis in adults. *Haematologica* 2008; 93: 6–9.

24. Hauswirth AW, Simonitsch-Klupp I, Uffmann M et al.: Response to therapy with interferon- α -2b and prednisolone in aggressive mastocytosis: report of five cases and review of the literature. *Leuk Res* 2004; 28: 249–57.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Hans-Peter Horny
 Institut für Pathologie
 (Referenzzentrum für Hämatopathologie im Rahmen des
 European Competence Network on Mastocytosis)
 Escherichstraße 6
 91522 Ansbach
 E-Mail: horny@pathologie-ansbach.com

SUMMARY

Mastocytosis – A Disease of the Hematopoietic Stem Cell

Introduction: Mastocytosis is an unusual clonal disease of the hematopoietic stem cell. **Methods:** This article is based on a selective literature search and on the authors' clinical and pathological experience. **Results:** The clinical manifestations of mastocytosis range from cutaneous mastocytosis, a common, prognostically favorable presentation, to mast cell leukaemia, a rare, life-threatening disease. The mediator-induced symptoms usually respond well to H1 antihistamines. Therapeutic standards for cytoreduction in the progressive, systemic forms of mastocytosis are still lacking. **Discussion:** Because some of the manifestations of mastocytosis are non-specific and can be mimicked by other diseases, there is a risk of two types of diagnostic error: mastocytosis may remain undiagnosed when it is actually present, or it may be diagnosed even though morphological and molecular findings rule out mastocytosis. Well-defined criteria should be used to differentiate mastocytosis from other diseases with a similar clinical presentation.

Dtsch Arztebl 2008; 105(40): 686–92
 DOI: 10.3238/arztebl.2008.0686

Key words: mastocytosis, diagnosis, differential diagnosis, anaphylactic reaction, urticaria



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit4008

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

ÜBERSICHTSARBEIT

Die Mastozytose

Eine Erkrankung der hämopoetischen Stammzelle

Hans-Peter Horny, Karl Sotlar, Peter Valent, Karin Hartmann

eLITERATUR

- e1. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C et al.: KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* 2006; 108: 2366–72.
- e2. Sotlar K, Marafioti T, Griesser H et al.: Detection of c-kit mutation Asp-816-Val in microdissected bone marrow infiltrates in a case of systemic mastocytosis associated with chronic myelomonocytic leukemia. *Mol Pathol* 2000; 53: 188–93.
- e3. Ruëff F, Placzek M, Przybilla B: Mastocytosis and hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 284–8.
- e4. Akin C: Molecular diagnosis of mast cell disorders. A paper from the 2005 William Beaumont Hospital Symposium on Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2006; 8: 412–9.
- e5. Escribano L, Orfao A, Diaz-Agustin B et al.: Indolent systemic mast cell disease in adults: immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells and its diagnostic implications. *Blood* 1998; 91: 2731–6.
- e6. Kettelhut BV, Berkebile C, Bradley D, Metcalfe DD: A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of ketotifen versus hydroxyzine in the treatment of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 866–70.
- e7. Kolde G, Frosch PJ, Czarnetzki BM: Response of cutaneous mast cells to PUVA in patients with urticaria pigmentosa: histomorphometric, ultrastructural, and biochemical investigations. *J Invest Dermatol* 1984; 83: 175–8.