

Mastozytosen – eine fachübergreifende Herausforderung

Mastozytosen sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch Anhäufungen von Mastzellen in der Haut oder in den inneren Organen charakterisiert sind. Eine kutane Mastozytose liegt vor, wenn die Anzahl der Mastzellen ausschließlich in der Haut erhöht ist (Urticaria pigmentosa); eine systemische Mastozytose liegt vor, wenn sich Mastzellen in anderen Geweben und Organen ansammeln wie beispielsweise im Knochenmark, in Leber und Milz, Magen-Darm-Trakt oder Lymphknoten.

Grundlegend unterscheiden wir Mastozytosen des Kindesalters von Mastozytosen, die bei Erwachsenen vorkommen sowie zwischen kutanen Mastozytosen, die ausschließlich die Haut betreffen, und verschiedenen Formen der systemischen Mastozytosen. Die Mastozytosen des Kindesalters betreffen überwiegend nur die Haut, haben einen gutartigen Verlauf und zeigen eine hohe Rate von Spontanremissionen nach einigen Jahren. Sie unterscheiden sich im klinischen Bild von Mastozytosen des Erwachsenenalters, bei denen oft deutlich weniger, jedoch meist größere und in Form und Gestalt unterschiedliche Hautläsionen auftreten.

Hautmastozytose

Die Hautmastozytose des Erwachsenenalters zeigt das klassische Bild einer makulopapulösen kutanen Mastozytose (Urticaria pigmentosa) mit kleinen, rötlich-bräunlichen, meist im Hautniveau gelegenen Hautveränderungen. Das Ausmaß der Hautbeteiligung reicht von einigen wenigen Läsionen – meist an den Oberschenkeln – bis hin zu einer großflächigen Ausbreitung über Extremitäten und Stamm mit teils zusammenfließenden (konfluierenden) Hautveränderungen (Abb.3). Bei allen Formen der kutanen Mastozytose lässt sich das sogenannte „Darier'sche Zeichen“ in unterschiedlicher Intensität auslösen. Durch mechanische Irritation der Hautläsionen, beispielsweise durch kräftiges Reiben mit einem Holzspatel, entstehen im Bereich der sichtbaren Hautveränderungen Quaddeln, Rötungen und bei einigen Patienten Juckreiz. Dieses klinische Zeichen ist pathognomonisch für eine Mastozytose der Haut, darf jedoch nicht mit einem Dermographismus verwechselt werden, bei dem es unabhängig von sichtbaren Hautläsionen zu Quaddelbildung durch mechanische Reizung der Haut kommt. Das typische klinische Bild und die Auslösbarkeit des Darier'schen Zeichens auf der Haut



Abbildung 1
Kutane
Mastozytose
des Kindes-
alters

weisen den Weg zur Diagnose einer Mastozytose der Haut; eine Hautbiopsie ist meist nicht erforderlich. Ohnehin existieren keine sicheren histologischen Kriterien für eine kutane Mastozytose, die sich histologisch kaum von einer reaktiv erhöhten Anzahl von Mastzellen unterscheiden lässt, wie sie bei einer Vielzahl entzündlicher und proliferativer Dermatosen vorkommt.

Systemische Mastozytose

Ogbleich im Erwachsenenalter zwischen kutaner und systemischer Mastozytose unterschieden wird, ist das Vorhandensein einer Mastozytose der Haut bei Erwachsenen ein starker prädiktiver Faktor für das Vorliegen einer systemischen Mastozytose, die sich bei etwa 95 % der erwachsenen Patienten nachweisen lässt. Die Diagnose einer systemischen Mastozytose erfolgt anhand der zuletzt 2016 aktualisierten WHO-Kriterien, und erfordert in der Regel die Untersuchung des Knochenmarks (siehe Tabelle 1).

Um die Diagnose einer systemischen Mastozytose stellen zu können, müssen entweder das Haupt- und ein Nebenkriterium oder drei Nebenkriterien vorliegen. Die Serum-Tryptase ist bei Patienten mit systemischer Mastozytose meist erhöht. Die regelmäßige, i.d.R. jährliche Bestimmung der Serum-Tryptase, stellt einen robusten Verlaufparameter dar. Für die Diagnose respektive die Einschätzung des Vorliegens einer systemischen Mastozytose haben erhöht messbare Tryptase-Werte im Blut einen starken positiven Vorhersagewert, jedoch lässt sich bei nicht erhöhter Serum-Tryptase eine Mastozytose nicht unbedingt ausschließen. Eine Reihe von Patienten weisen trotz nur gering erhöhter Werte (< 20µg/l) oder sogar normwertiger Serum-Tryptase eine systemische Mastozytose auf.



PD Dr. med. Frank Siebenhaar



Prof. Dr. med. Marcus Maurer

WHO-Kriterien für die Diagnose systemischer Mastozytosen

- Hauptkriterium** – Multifokale, dichte Mastzellinfiltrate (> 15 Zellen) in der Knochenmarkshistologie und/oder einem extrakutanen Organ
- Nebenkriterien**
- > 25% spindelförmige oder atypische Mastzellen
 - Nachweis einer Kit-Mutation im Kodon 816 im Knochenmark, peripherem Blut oder extrakutanem Organ
 - Expression von CD25 auf Mastzellen (Koexpression mit Tryptase oder CD117)
 - Basale Serum-Tryptase permanent > 20µg/l

Für die Diagnose einer systemischen Mastozytose müssen entweder das Haupt- und ein Nebenkriterium oder drei Nebenkriterien vorliegen.

Tabelle 1

Abbildung 2
Makulopapulöse
kutane Mastozytose
des Erwachsenen-
alters



Ein weiterer, und hinsichtlich der prädiktiven Wertigkeit für eine systemische Mastozytose deutlich sensitiverer Biomarker, ist der Nachweis der Kit-D816V-Mutation im peripheren Blut mittels hochsensitiver quantitativer PCR. Die Kit-D816V-Mutation lässt sich bei

etwa 98 % der erwachsenen Patienten mit systemischer Mastozytose im peripheren Blut nachweisen und korreliert ausgesprochen gut mit dem Vorliegen einer systemischen Mastozytose im Knochenmark.

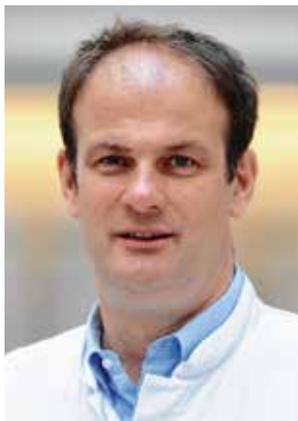
Dieser Parameter wird in immer mehr molekularbiologischen Laboratorien angeboten und erleichtert die Diagnose einer systemischen Mastozytose erheblich, da der Nachweis der Kit-D816V-Mutation bei Patienten mit Verdacht auf systemische Mastozytose einen klaren Hinweis auf das Vorliegen einer klonalen Mastzellpopulation darstellt. Zu beachten ist hierbei, dass diese Analyse mittels einer hochsensitiven quantitativen PCR und einer Nachweisgrenze von unter 0,01 % erfolgen sollte, da herkömmliche Methoden mit deutlich geringerer Sensitivität bei Nachweis im Blut zu falsch-negativen Ergebnissen führen können. Die Mutationslast der Kit-D816V-Mutation im peripheren Blut liegt bei Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose in der Regel deutlich unter 1 %, wobei Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose eine meist höhere Mutationslast aufweisen (siehe Tabelle 2).

Der überwiegende Anteil, etwa 80 %, der erwachsenen Patienten mit systemischer Mastozytose sind von einer indolenten systemischen Mastozytose betroffen, d.h., es handelt sich um eine gutartige Vermehrung von Mastzellen in verschiedenen Organen, meist des Knochenmarks, des Magen-Darm-Traktes und der Haut. Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose sind also nicht durch die erhöhte Anzahl von Mastzellen in

ihrer Lebenserwartung eingeschränkt, können jedoch eine massive Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität durch das Auftreten Mastzellmediator-vermittelter Beschwerden aufweisen. Diese Beschwerden reichen von ausgeprägtem Juckreiz über anfallsartige gastrointestinale Beschwerden mit Krämpfen und Durchfällen, Flushsymptomatik, Abgeschlagenheit, Knochen- und Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen und allergieähnlichen Beschwerden bis zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock. Etwa 30-50 % der Patienten sind von anaphylaktischen Reaktionen insbesondere auf Insektengifte, Medikamente (v.a. Analgetika, Kontrastmittel, Narkotika) oder selten Nahrungsmittel betroffen. Die Tatsache, dass Patienten eine erhöhte Anzahl von Mastzellen aufweisen, erhöht das Risiko für schwere und lebensbedrohliche Reaktionen. Da sich das individuelle Risiko für das Auftreten schwerer anaphylaktischer Reaktionen bislang nicht verlässlich einschätzen lässt, wird allen erwachsenen Patienten mit diagnostizierter Mastozytose das Mitführen eines Mastozytose-Ausweises und Notfallmedikamenten, einschließlich Adrenalin/Epinephrin Autoinjektor, empfohlen. Neben der Anaphylaxie stellt eine sekundäre Osteopenie/Osteoporose eine weitere, etwa ein Drittel der Patienten betreffende, Komorbidität dar. Daher sollte bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose nach Diagnosestellung und im Verlauf alle zwei bis drei Jahre eine Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) durchgeführt werden.

Etwa 10-15 % der erwachsenen Patienten mit systemischer Mastozytose weisen keine Hautbeteiligung auf, so dass das Auftreten einer schweren lebensbedrohlichen Anaphylaxie oder einer nicht anders erklärbaren Osteoporose die einzigen klinischen Hinweise für eine zugrundeliegende Mastozytose sein können. Daher sollte bei diesen Patienten in der diagnostischen Abklärung die Messung der Serum-Tryptase und idealerweise die Bestimmung der Kit-D816V-Mutation im peripheren Blut erfolgen. Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose zeigen in der Regel einen chronisch-stabilen oder sehr langsam progredienten Verlauf ohne in eine höhere Kategorie der fortgeschrittenen Mastozytose überzugehen. Die Formen, die wir als fortgeschrittene systemische Mastozytosen bezeichnen, beinhalten die aggressive systemische Mastozytose, die systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie und die Mastzelleukämie. Diese Formen sind glücklicherweise extrem selten, zeigen aber mitunter fulminante Verläufe und bedürfen einer intensiven hämato-onkologischen Betreuung. Die Diagnose der fortgeschrittenen systemischen Mastozytosen erfolgt anhand von B- und C- Kriterien.

Bei Vorliegen von mindestens zwei der drei B-Kriterien spricht man von der schwelenden (smoldering) systemischen Mastozytose. Sie zeichnet sich durch eine hohe Mastzelllast mit über 30 % Mastzellen in der Knochenmarkshistologie und Tryptase-Werten über 200 µg/l sowie durch das Auftreten von Dysmyelopoese und/oder (Hepato-)



Prof. Dr. med.
Philipp le Coutre



Dr. med. Michaela Schwarz

B- und C-Kriterien für die Diagnose fortgeschrittener systemischer Mastozytosen

- Infiltration des Knochenmarks mit > 30% Mastzellen in der Histologie und Serum-Tryptase > 200µg/l
 - Dysmyelopoiesis
 - Organomegaly
-
- Ausgeprägte Zytopenie
 - Osteolysen mit/ohne pathologischen Frakturen
 - Splenomegalie mit Hyperplenismus
 - Malabsorption mit Gewichtsverlust
 - Hypoalbuminämie
 - Hepatopathie mit Aszites

Indolente Formen	Kutane Mastozytose (CM) Indolente systemische Mastozytose (ISM) (Keine B- oder C-Kriterien)
Intermediäre Form	„Smoldering“ systemische Mastozytose (SSM) (2/3 B-Kriterien)
Fortgeschrittene Formen	Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) Aggressive systemische Mastozytose (ASM) Mastzellleukämie (MCL) (C-Kriterien)

Tabelle 2

Splenomegalie aus. Obgleich diese Form für sich noch nicht zu den fortgeschrittenen Formen der systemischen Mastozytosen gehört, zeigen diese Patienten ein erhöhtes Risiko für den Übergang in eine fortgeschrittene systemische Mastozytose und bedürfen daher einem engmaschigen klinischen und laborchemischen Monitoring. Ab dem Vorliegen mindestens eines C-Kriteriums ist die Diagnose einer fortgeschrittenen systemischen Mastozytose gestellt. Bei Nachweis von mehr als 20 % Mastzellen im Knochenmarkausstrich liegt eine Mastzellleukämie vor.

Therapieoptionen

Während die Behandlung der indolenten systemischen Mastozytose hauptsächlich auf die Kontrolle der Mastzellmediator-vermittelten Beschwerden sowie den Schutz vor lebensbedrohlichen Anaphylaxien abzielt, erfordern die fortgeschrittenen Formen der systemischen Mastozytosen meist den Einsatz zytoreduktiver Therapien. Es kommen unter anderem Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Anwendung, deren Wirkprinzip auf eine Hemmung der autoaktivierenden Kit-Mutation sowie begleitender Mutationen, die häufig bei fortgeschrittenen Formen der Mastozytose zusätzlich zu finden sind, zielt.

Ein kürzlich für die Behandlung der aggressiven systemischen Mastozytose, der systemischen Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie und der Mastzellleukämie sowie für die FLT3-mutierte akute myeloische Leukämie zugelassener Tyrosinkinase-Inhibitor ist Midostaurin, der sich in klinischen Studien als wirksam in der Behandlung fortgeschrittener systemischer Mastozytosen erwiesen hat. Midostaurin hemmt als Multikinase-Inhibitor nicht nur die Wirkung der aktivierenden Kit-Mutation, sondern auch weiterer Kinasen, die möglicherweise eine Rolle in der Pathogenese und dem Verlauf fortgeschrittener systemischer Mastozytosen spielen. So beobachtet man bei Patienten unter der Behandlung mit Midostaurin einen Rückgang der Mastzellvermehrung des Knochenmarks sowie damit einhergehend einen Abfall der Serum-

Tryptase und der Kit-Mutationslast im peripheren Blut. Obgleich Midostaurin nicht zu einer Heilung der Erkrankung führt, verlängert es bei vielen Patienten das Überleben oder ermöglicht die Vorbereitung und Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation. Weitere Therapieoptionen zur Behandlung systemischer Mastozytosen wie Avapritinib, ein „Kit-selektiver“ Tyrosinkinase-Inhibitor oder Masitinib sowie der anti-Siglec-8 Antikörper Antolimumab befinden sich derzeit in der klinischen Entwicklung.

Eine besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung stellt die Gruppe der systemischen Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) dar. Bei dieser Kombination hämatologischer Neoplasien bestimmt sowohl die Relation der Komponenten zueinander als auch die Kategorie der assoziierten hämatologischen Neoplasie die Prognose und Therapieentscheidung. Die Diagnose einer SM-AHN bereitet im klinischen Alltag häufig Schwierigkeiten, da sich nicht in allen Fällen die führende Erkrankung (SM versus AHN) klar identifizieren lässt oder die systemische Mastozytose als Manifestation einer hämatologischen Neoplasie gänzlich unerkannt bleibt, und sich somit die Option für einen zielgerichteten therapeutischen Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren nicht eröffnet. Es zeigt sich jedoch zunehmend, dass der Einsatz der Bestimmung der Serum-Tryptase und der molekularbiologische Nachweis einer aktivierenden Kit-Mutation in der Diagnostik myeloproliferativer Neoplasien (MPN) wichtige Orientierungshilfen sein können. Bei Patienten mit MPN und erhöhter Serum-Tryptase und/oder nachgewiesener Kit-Mutation sollte stets auch an eine systemische Mastozytose als begleitende neoplastische Komponente gedacht werden. Patienten mit einer klinisch und therapeutisch relevanten Mastzellerkrankung weisen in der Regel eine deutlich erhöhte Serum-Tryptase und eine hohe Kit-Mutationslast auf.

Literatur beim Verfasser



Abbildung 3
Konfluierende makulopapulöse Hautmanifestation bei aggressiver systemischer Mastozytose

Informationen

■ PD Dr. med. Frank Siebenhaar
Prof. Dr. med. Marcus Maurer
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin
www.allergie-centrum-charite.de
www.mastozytose-charite.de

■ Prof. Dr. med. Philipp le Coutre
Dr. med. Michaela Schwarz
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin
www.haema-onko-cvk.charite.de

■ Novartis Medical Competence Center
Der medizinische Infoservice ist montags bis freitags von 8:00 bis 18:00 Uhr erreichbar.
+49 (0)911 273 12100
infoservice.novartis@novartis.com
www.leben-mit-advsm.de