

Mastozytose – Diagnostisches und therapeutisches Management

Mastocytosis – Diagnostic and Therapeutic Management



N. Wagner¹, K. Hartmann²

¹Hautklinik, Klinikum Darmstadt

²Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Köln

Lernziele



Kenntnisse über:

- ▶ pathogenetische Grundlagen der Mastozytose
- ▶ Symptome der verschiedenen Mastozytoseformen
- ▶ diagnostische Kriterien, Bedeutung der Serumtryptase
- ▶ Prävention von Anaphylaxie, Notfallset
- ▶ therapeutische Hemmung der Mastzelldegranulation und -proliferation

Einleitung



Die verschiedenen Formen der Mastozytose sind durch eine klonale Vermehrung von Mastzellen charakterisiert [1–5]. Am häufigsten finden sich Mastzellinfiltrate in der Haut und im Knochenmark. Es können jedoch auch andere innere Organe, wie Leber, Milz, Lymphknoten und Gastrointestinaltrakt, betroffen sein. Die Ausprägung der Mastzellvermehrung, die Symptomatik und der Verlauf der Mastozytose sind sehr variabel. Die meisten Symptome werden durch Aktivierung der Mastzellen verursacht, verbunden mit der Ausschüttung von Histamin und anderen Mastzellmediatoren.

Die aktuelle WHO-Klassifikation unterteilt die Mastozytose in 7 verschiedene Kategorien (Tab. 1) [1,2]. Entsprechend der Beteiligung von Haut und/oder Knochenmark kann zunächst grob zwischen kutaner Mastozytose und systemischer Mastozytose unterschieden werden. Bei den kutanen Mastozytosen beschränkt sich die Mastzellvermehrung auf die Haut, während die systemischen Mastozytosen durch Infiltrate im Knochenmark oder anderen inneren Organen, oft verbunden mit kutanen Infiltraten, gekennzeichnet sind.

Die Mastozytose ist eine seltene Erkrankung; ihre Inzidenz wird auf unter 10 Neuerkrankungen pro 1 Mio. Einwohner geschätzt (<0,001%) [6]. Es ist keine Geschlechts- oder Ethnienprävalenz zu beobachten. Die Mastozytose kann in jedem Alter

auftreten, die Erstmanifestation findet sich jedoch in zwei Dritteln der Fälle im Kindesalter [7,8]. In der Regel ist die Mastozytose eine sporadische Erkrankung, nur sehr selten kommen auch familiäre Formen vor [9].

Bei der Mastozytose handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die durch eine pathologische Vermehrung von Mastzellen gekennzeichnet ist. Die meisten Symptome werden durch Aktivierung der Mastzellen und Ausschüttung von Mastzellmediatoren, wie Histamin, verursacht.

Pathogenetische Grundlagen



In der Pathogenese der Mastozytose nehmen aktivierende Mutationen des Protoonkogens KIT eine Schlüsselrolle ein [10,11]. Das KIT-Gen codiert für den transmembranären Tyrosinkinase-rezeptor KIT/CD117. Dieser Rezeptor findet sich auf Mastzellen, Melanozyten, neuronalen Zellen, Cajal'schen Zellen, Keimzellen und hämatopoetischen Stammzellen. Der Ligand von KIT ist das Zytokin SCF (stem cell factor, Stammzellfaktor). Die Bindung von SCF an KIT führt zur Dimerisierung des Rezeptors und Stimulation der intrinsischen Tyrosinkinaseaktivität. Bei Mastzellen induziert die SCF-KIT-Aktivierung sowohl die Proliferation und Differenzierung der Zelle als auch die Freisetzung von Mastzellmediatoren. Etwa 60–90% der Patienten mit Mastozytose weisen eine somatische KIT-Mutation in Exon 17, Codon 816, auf, bei der Aspartat durch Valin substituiert wird (KIT^{D816V}) [11]. Einzelne Patienten, vor allem pädiatrische, tragen andere KIT-Mutationen in Exon 8, 9, 10, 11 oder 17 [8]. Die KIT^{D816V}-Mutation sowie die KIT-Mutationen in den anderen Exons führen zu einer autonomen, von SCF unabhängigen Aktivierung des KIT-Rezeptors (Gain-of-Function-Mutation), d.h. die Mastzellen und ihre Vorläufer zeigen bei den Mastozytosepatienten spontan eine verstärkte Proliferation und Mediatorfreisetzung.

VNR

2760512011060000440

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1256887>
Akt Dermatol 2011; 37: 419–427 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med.

Karin Hartmann

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln
karin.hartmann@uni-koeln.de

Tab. 1 Klassifikation der Mastozytose.

Kategorie	Prognose
kutane Mastozytose	günstig
indolente systemische Mastozytose	günstig
systemische Mastozytose mit assoziierter klonaler, hämatologischer Erkrankung (SM-AHNMD)	entspricht der assoziierten hämatologischen Erkrankung
aggressive systemische Mastozytose	variabel, meist ungünstig
Mastzelleukämie	ungünstig
Mastzellsarkom	ungünstig
extrakutanes Mastozytom	günstig

Tab. 2 Subklassifikation der kutanen Mastozytose.

makulopapulöse kutane Mastozytose/Urticaria pigmentosa
typische Urticaria pigmentosa
Plaueform
noduläre Form
Teleangiectasia macularis eruptiva perstans
diffuse kutane Mastozytose
solitäres Mastozytom der Haut

Neben den aktivierenden KIT-Mutationen spielen wahrscheinlich auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle für die Entstehung und Ausprägung der Mastozytose. So korreliert ein Polymorphismus des IL-4-Rezeptors mit kutanen Mastozytoseformen und ein IL-13-Promoter-Polymorphismus mit systemischen Formen [12,13]. Für die Bedeutung von genetischen Faktoren spricht auch die Beobachtung von typischen klinischen „Mustern“ bei verschiedenen Patientengruppen, die unabhängig vom Vorliegen bestimmter KIT-Mutationen sind: Kinder entwickeln die ersten Mastozytoseläsionen fast immer innerhalb der ersten Lebensmonate, weisen in der Regel eine kutane Mastozytose auf und zeigen oft eine Spontanremission bis zur Adoleszenz, während erwachsene Patienten meist durch systemische Mastozytosen und einen chronischen oder progredienten Verlauf gekennzeichnet sind [7].

In der Pathogenese der Mastozytose spielen aktivierende KIT-Mutationen eine entscheidende Rolle. Durch diese Mutationen kommt es zu einer autonomen Mastzellproliferation und -mediatorfreisetzung. Die Ausprägung der Mastozytose wird möglicherweise auch durch genetische Faktoren, wie Polymorphismen, reguliert.

Klinisches Bild

Bei 80–90% der Mastozytosepatienten finden sich Hautveränderungen. Oft sind diese Hautläsionen wegweisend für die Diagnose. Sie können entweder als alleinige Manifestation auftreten – dann klassifiziert als kutane Mastozytose – oder Teilsymptom einer systemischen Mastozytose sein [1,2]. Bestimmte kutane Formen sind selten mit systemischen Kategorien assoziiert, während die typische Urticaria pigmentosa, ein Subtyp der

makulopapulösen kutanen Mastozytose, in der Regel zusammen mit einer systemischen Beteiligung auftritt.

Entsprechend der kutanen Mastzellvermehrung ist Juckreiz das häufigste klinische Symptom aller Mastozytoseformen. Durch eine Reizung der Hautmastzellen, z. B. durch Reibung, Wärme oder Kälte, kann es zum Auftreten von Urtikae und systemischen Histamineffekten, wie Flush, Kopfschmerzen und auch Anaphylaxie, kommen. Bei systemischen Mastzellinfiltraten ist die Neigung zu Anaphylaxien noch verstärkt [14], zusätzlich können auch gastrointestinale Beschwerden, z. B. Sodbrennen, Erbrechen, Bauchkrämpfe und Diarrhöen, muskuloskeletale Schmerzen, Abgeschlagenheit und Osteoporose auftreten. Eine ausgeprägte Mastzellvermehrung im Knochenmark führt durch Verdrängen der anderen Zellreihen zur Zytopenie.

Patienten mit Mastozytose weisen ein besonderes Risiko für Anaphylaxien auf. Weitere häufige Symptome sind Pruritus, Zephalgien, abdominelle Krämpfe, Diarrhöen und Osteoporose.

Kutane Mastozytosen

▼ Makulopapulöse kutane Mastozytose/ Urticaria pigmentosa

Die Urticaria pigmentosa, heute auch als makulopapulöse kutane Mastozytose bezeichnet, wurde 1869 erstmalig beschrieben [6]. Damals waren Mastzellen noch nicht bekannt, sie wurden erst einige Jahre später von Paul Ehrlich entdeckt. Historisch beruht der irreführende Name „Urticaria pigmentosa“ auf der Beobachtung, dass die Hautläsionen durch mechanische Reizung anschwellen und jucken – ein Phänomen, das als „Darier-Zeichen“ bezeichnet wird. Erst 1887, kurz nach Entdeckung der Mastzellen, konnte die Verbindung zwischen Urticaria pigmentosa und Mastzellen hergestellt werden.

Klinisch manifestieren sich die verschiedenen Unterformen der makulopapulösen kutanen Mastozytose als braunrote Makulae oder Papeln (► **Tab. 2**). Die Subform „typische Urticaria pigmentosa“ betrifft meist erwachsene Patienten und beginnt häufig an den Oberschenkeln oder im Bereich des unteren Stamms (► **Abb. 1**) [2,3]. Über mehrere Jahre dehnen sich die Hautveränderungen dann langsam auf den oberen Stamm und die Extremitäten aus. Meist bleiben Gesicht, Kapillitium, Palmae und Plantae unbeeinträchtigt. Bei Kindern finden sich häufig größere Läsionen mit einem Durchmesser von 1–5 cm, die auch plaqueförmig oder nodulär sein können (► **Abb. 2**) [15]. Eine blasige Umwandlung der größeren Hautveränderungen ist möglich, wird allerdings nur bei kleinen Kindern bis zum Alter von 2–3 Jahren beobachtet. Als Ursache der Blasenbildung wird eine erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber



Mastzellproteasen im Kleinkindalter diskutiert [7].

Diffuse kutane Mastozytose

Eine seltene kutane Form ist die diffuse kutane Mastozytose. Sie beginnt meist innerhalb der ersten Lebensmonate mit großflächigen Blasen, daneben zeigt sich eine generalisierte gelb-rote Verfärbung und pachydermieartige Verdickung der Haut (Abb. 3). Histologisches Korrelat ist eine massive dermale Infiltration durch Mastzellen. In Einzelfällen findet sich auch eine diffuse Mastzellinfiltration anderer Organe. Die Prognose ist günstig, in der Regel bessert sich die Blasenbildung bereits nach einigen Monaten, und die gelbliche Verfärbung der Haut bildet sich spontan bis zum Erwachsenenalter zurück.

Solitäres Mastozytom

Solitäre Mastozytome manifestieren sich ebenfalls meist während des ersten Lebensjahrs. Diese Form ist durch einen einzelnen braunen oder rotbraunen Plaque gekennzeichnet, der nach Reibung urtikariell anschwillt (Abb. 4). Gelegentlich sind anfangs auch Blasen mit dem Mastozytom assoziiert, zum Teil getriggert durch einen Infekt oder die Einnahme von Kodein, einem direkten Mastzelliberator. Die Prognose ist gut, eine Rückbildung ist in der Mehrzahl der Fälle bis zur Pubertät zu beobachten.

Die kutanen Mastozytoseformen umfassen die makulopapuläre kutane Mastozytose/Urticaria pigmentosa, die diffuse kutane Mastozytose und das solitäre Mastozytom. Für alle Formen ist das „Darier-Zeichen“ typisch – das Anschwellen der Hautveränderungen mit Juckreiz nach mechanischer Reizung.

Systemische Mastozytosen

Indolente systemische Mastozytose

Die indolente systemische Mastozytose ist durch mäßig ausgeprägte Mastzellinfiltrate im Knochenmark (Abb. 5), selten auch in anderen inneren Organen, gekennzeichnet. In der Regel tritt sie im jungen Erwachsenenalter auf. Über 90% der Patienten weisen zusätzlich eine makulopapulöse kutane Mastozytose auf, fast immer eine typische Urticaria pigmentosa mit kleinen braun-roten Hautveränderungen (Abb. 1). Die Prognose ist günstig, der Verlauf ist meist chronisch stationär oder langsam progredient [16].

Seltene Unterformen der indolenten systemischen Mastozytose stellen die isolierte Knochenmarkmastozytose und die Smoldering Systemic Mastocytosis dar. Patienten mit isolierter Knochenmarkmastozytose weisen keine Hautveränderungen auf und zeigen oft als führendes Symptom Anaphylaxien [17]. Bei der Smoldering systemic Mastocytosis liegt im Knochenmark eine Mastzellvermehrung von über 30% vor, die Mastzelltryptase ist mit Werten über 200 µg/l



Abb. 1 Makulopapulöse kutane Mastozytose bei einem erwachsenen Patienten. Subtyp: typische Urticaria pigmentosa (Bild: Dermatologie, Uniklinik Köln).



Abb. 2 Makulopapulöse kutane Mastozytose bei einem Kind. Subtyp: Plaqueform (Bild: Dermatologie, Uniklinik Köln).

deutlich erhöht, zum Teil finden sich Hepatomegalie, Splenomegalie oder Lymphadenopathie, und der Verlauf ist möglicherweise ungünstiger als bei der indolenten systemischen Mastozytose.

Systemische Mastozytose mit assoziierter klonaler, nicht der Mastzellreihe zuzuordnender hämatologischer Erkrankung

Einige Patienten mit systemischer Mastozytose weisen zusätzlich andere hämatologische Erkrankungen auf (SM-AHNMD: systemische Mastozytose mit assoziierter klonaler, nicht der Mastzellreihe zuzuordnender, hämatologischer Erkrankung). Die Prognose des Krankheitsverlaufs richtet sich bei dieser Form nach der hämatologischen Erkrankung, die meist als myelodysplastisches Syndrom, myeloproliferatives Syndrom oder chronische myeloische Leukämie manifest wird, selten auch als akute myeloische Leukämie oder chronische Eosinophilenleukämie [18].

Aggressive systemische Mastozytose

Bei diesem Krankheitsbild tritt eine so ausgeprägte, progrediente Mastzellvermehrung auf, dass es zu einer Dysfunktion des entsprechenden Organs



Abb. 3 Diffuse kutane Mastozytose bei einem Kind. Im Bereich des oberen Rückens Blasenbildung, im Bereich des unteren Rückens urtikarieller Dermografismus (Bild: Dermatologie, Uniklinik Köln).



Abb. 4 Solitäres Mastozytom bei einem Kind (Bild: Dermatologie, Uniklinik Köln).



kommt. Mögliche Symptome sind: Splenomegalie, Hepatomegalie mit konsekutivem Aszites, Osteoporose, Osteolysen, pathologische Frakturen, Malabsorption und Kachexie. Im Knochenmark wird die Hämatopoese verdrängt und es resultiert eine Zytopenie. Die Prognose ist eher ungünstig.

Mastzellleukämie

Die Mastzellleukämie zeigt mehr als 20% Mastzellen im Knochenmarksausstrich. Die Mastzellen sind hier oft unreif oder blastär. Anhand der Anzahl der zirkulierenden Mastzellen im peripheren Blut werden die typische Mastzellleukämie (mehr als 10% Mastzellen innerhalb der zirkulierenden kernhaltigen Zellen) und die seltene aleukämi-

sche Variante (weniger als 10% Mastzellen) unterschieden [18]. Die Prognose quoad vitam ist ungünstig, meist sterben die Patienten innerhalb von 2 Jahren.

Die meisten Patienten mit systemischer Mastozytose weisen eine indolente systemische Mastozytose mit günstiger Prognose auf. Einige Patienten entwickeln jedoch zusätzlich andere hämatologische Erkrankungen oder zeigen progrediente Formen, wie die aggressive systemische Mastozytose und die Mastzellleukämie mit ungünstiger Prognose.

Diagnostik

Für die Diagnostik der Mastozytosen haben sich die Kriterien der WHO bewährt (Tab. 3) [1, 2, 5]. Bei Kindern und Verdacht auf kutane Mastozytose empfehlen sich folgende Untersuchungen: Inspektion des Integuments, Provokation des Darier-Zeichens (cave: Anaphylaxie bei Patienten mit Anaphylaxieneigung!), Ganzkörperstatus, Hautbiopsie und Bestimmung der Serumtryptase. Bei Erwachsenen und Verdacht auf systemische Mastozytose sollten zusätzlich folgende Untersuchungen vorgenommen werden: Routinelabor, Differenzialblutbild, Knochenmarkstanze und -ausstrich, KIT-Mutationsanalyse (Material: Knochenmark), Sonografie des Abdomens und Osteodensitometrie [2]. Für die Diagnose einer systemischen Mastozytose wird gefordert, dass entweder das Haupt- und ein Nebenkriterium oder 3 Nebenkriterien vorliegen (Tab. 3).

Im Verlauf sollten Patienten mit kutaner Mastozytose regelmäßig klinisch kontrolliert werden, für Patienten mit systemischer Mastozytose wird empfohlen, das Differenzialblutbild und die Tryptase jährlich zu überprüfen. Bei Osteoporose empfiehlt sich eine Kontrolle der Osteodensitometrie alle 2–3 Jahre. Eine erneute Knochenmarkuntersuchung ist nur bei klinischer Verschlechterung, z.B. bei Splenomegalie oder Gewichtsabnahme, bei pathologischen Blutbildveränderungen oder bei deutlichem Anstieg des Tryptasewerts notwendig.

Es gibt Patienten, die klinisch unter Mediatorsymptomen leiden und möglicherweise auch erhöhte Tryptasewerte oder eine KIT-Mutation aufweisen, jedoch nach den WHO-Kriterien nicht einer systemischen Mastozytose entsprechen. Hier kommt differenzialdiagnostisch ein Mastzellaktivierungssyndrom in Betracht [17, 19]. Auch diese Patienten sollten regelmäßig kontrolliert werden.

Bestimmung der Tryptase

Die Tryptase ist eine Serinendoprotease, die spezifisch ist für Mastzellen [20]. Die Bestimmung der Tryptase im Serum mittels Fluoroenzymimmunoassay spiegelt relativ zuverlässig die ge-



sammte Mastzelllast eines Patienten wider und kann somit auch zur Verlaufskontrolle der Mastozytose verwendet werden. Der gemessene Wert setzt sich sowohl aus der α -Tryptase, die kontinuierlich freigesetzt wird, als auch der β -Tryptase, die bei Mastzellaktivierung sezerniert wird, zusammen. Deshalb sollte nach einer Anaphylaxie immer mindestens 48 Stunden abgewartet werden, bevor die Tryptase als Parameter für die Mastzelllast bestimmt wird. Tryptasewerte bis ca. 5 $\mu\text{g/l}$ finden sich bei Gesunden, eindeutig pathologische Werte liegen über 20 $\mu\text{g/l}$ (95. Perzentile < 11,5 $\mu\text{g/l}$).

Patienten mit kutaner Mastozytose zeigen meist Normwerte der Tryptase, die oft zwischen 5 und 15 $\mu\text{g/l}$ liegen, bei Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose finden sich in der Regel Werte zwischen 20 und 200 $\mu\text{g/l}$. Bei einem Tryptasewert über 20 $\mu\text{g/l}$ sollte immer eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden, auch wenn klinisch keine kutane Mastozytose vorliegt. Es könnte sich hier z. B. um eine isolierte Knochenmarkmastozytose, eine aggressive systemische Mastozytose oder eine Mastzellleukämie – bei diesen Formen fehlen häufig auch die Hautveränderungen – oder um ein Mastzellaktivierungssyndrom handeln [19]. Tryptasewerte über 200 $\mu\text{g/l}$ finden sich bei der Smoldering systemic Mastocytosis, bei aggressiver systemischer Mastozytose und Mastzellleukämie.

Differenzialdiagnostisch können erhöhte Tryptasewerte bei Anaphylaxie, akuter myeloischer Leukämie, myelodysplastischen Syndromen, hypereosinophilem Syndrom, Nierenversagen und unter Onchozerkose-Therapie vorkommen [21].

Die Tryptase korreliert besser mit der Gesamtmastzellzahl als die Abbauprodukte des Histamins im 24-Stunden-Urin, Methylhistamin und 1,4-Methylimidazolessigsäure.

Hautbiopsie

Bei kutaner Beteiligung finden sich histologisch multifokale oder diffuse Mastzellinfiltrate in der oberen Dermis. Zur Darstellung der Mastzellen werden eine Giemsa-Färbung oder eine immunhistologische Färbung mit Tryptase-Antikörpern empfohlen.

Knochenmarkstanze

Bei systemischer Beteiligung zeigen sich typischerweise multifokale dichte Mastzellinfiltrate im Knochenmark (● Abb. 5). Charakteristisch für die systemischen Mastozytosen ist auch die Expression von CD25 auf Knochenmarksmastzellen. Da der Entkalkifizierungsprozess die metachromatische Färbung der Mastzellmediatoren beeinflusst, wird eine immunhistochemische Untersuchung mit Antikörpern gegen KIT (CD117) und CD25 empfohlen [18].

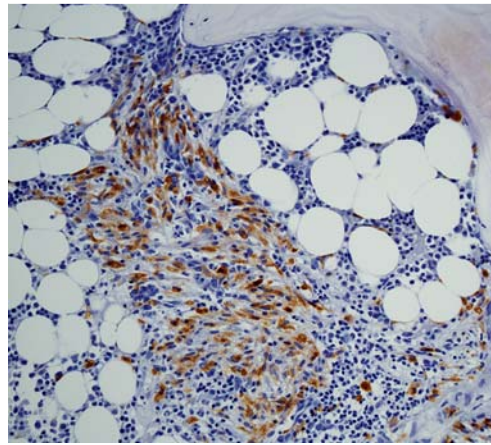


Abb. 5 Mastzellinfiltrat im Knochenmark bei einem erwachsenen Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose. Die Mastzellen wurden mit einem Anti-Tryptase-Antikörper angefärbt (braun) und zeigen eine spindelförmige Morphologie (Bild: Dermatologie, Uniklinik Köln).

Tab. 3 Diagnosekriterien der Mastozytose.

kutane Mastozytose

- Hautveränderungen, die typisch sind für entweder makulopapulöse kutane Mastozytose, diffuse kutane Mastozytose oder solitäres Mastozytom
- multifokales oder diffuses Mastzellinfiltrat in Hautbiopsie
- Fehlen von ausreichenden Kriterien für eine systemische Mastozytose

systemische Mastozytose

Hauptkriterium

- multifokale dichte Mastzellinfiltrate (Aggregate von 15 oder mehr Zellen) in Schnitten des Knochenmarks und/oder anderer extrakutaner Organe

Nebenkriterien

- spindelförmige oder atypische Morphologie der Mastzellen in Infiltraten des Knochenmarks oder eines anderen extrakutanen Organs
- aktivierende KIT-Mutation im Knochenmark oder anderem extrakutanen Organ
- Mastzellen im Knochenmark oder anderem extrakutanen Organ exprimieren CD25 und/oder CD2
- Tryptase im Serum dauerhaft > 20 $\mu\text{g/l}$

Für die Diagnose einer systemischen Mastozytose wird gefordert, dass entweder das Hauptkriterium und ein Nebenkriterium oder 3 Nebenkriterien zutreffen.

Untersuchung anderer Gewebe

Je nach Klinik sollten in Einzelfällen auch andere Gewebe hinsichtlich einer Mastzellinfiltration untersucht werden. Bei deutlichen gastrointestinalen Beschwerden, wie abdominellen Krämpfen oder Diarrhöen, empfiehlt sich z. B. eine Gewebeentnahme aus dem Gastrointestinaltrakt. Hier ist zu berücksichtigen, dass im Magen-Darm-Trakt aufgrund der physiologisch hohen Mastzellzahl nur multifokale kompakte Mastzellinfiltrate von mehr als 15 Mastzellen pro Aggregat als diagnostisches Major-Kriterium gelten.

Für die Diagnose einer kutanen Mastozytose werden typische Hautveränderungen und der Nachweis von Mastzellinfiltraten in einer Hautbiopsie gefordert. Die Diagnosekriterien für systemische Mastozytosen umfassen Mastzellinfiltrate im Knochenmark oder einem anderen extrakutanen Organ, eine spindelförmigen Morphologie der Mastzellen, eine KIT-Mutation in Codon 816, die Expression von CD25 auf Mastzellen und dauerhaft erhöhte Tryptasewerte > 20 $\mu\text{g/l}$.



Therapie

Zunächst ist die Aufklärung der betroffenen Patienten hinsichtlich ihres besonderen Risikos für Anaphylaxien sehr wichtig. Bedingt durch die erhöhte Mastzellzahl kann es zu einer massiven Ausschüttung von Histamin und anderen Mastzellmediatoren kommen, entweder durch Substanzen, die eine direkte Mastzelldegranulation verursachen, wie z.B. Röntgenkontrastmittel, Alkohol, Kodein und bestimmte Narkotika, oder durch eine echte, IgE-vermittelte allergische Reaktion, wie beispielsweise die Insektengiftallergie. Patienten mit Mastozytose weisen häufig schwere Narkosezwischenfälle und schwere Insektenstichreaktionen mit rascher Bewusstlosigkeit, oft ohne begleitende kutane Symptomatik, auf [14, 22, 23]. Die Aufklärung der Patienten sollte deshalb sowohl Informationen über potenzielle Mastzellliberatoren als auch über die klinischen Symptome der akuten Mastzelldegranulation und Anaphylaxie enthalten (**Kasten**). Die Gefahr einer Anaphylaxie ist bei pädiatrischen Mastozytosepatienten wahrscheinlich geringer als bei erwachsenen Patienten [14].

Medikamente, die bei Mastozytosepatienten die Freisetzung von Mastzellmediatoren provozieren können:

- intravenöse Anästhetika (Vollnarkosen)
- Azetylsalizylsäure und andere nicht steroidale Antiphlogistika
- Morphin, Codein (bei Einsatz als Schmerzmittel oder hustenstillende Medikamente)
- Röntgenkontrastmittel
- kolloidale Volumenersatzmittel
- Muskelrelaxantien

Für alle erwachsenen Patienten wird ein Notfallset, bestehend aus einem Antihistaminikum, einem Kortikosteroid, jeweils in flüssiger Form, sowie einem Adrenalin-Pen, empfohlen [2]. Patienten, die ein hohes Risiko für Hypotension tragen, sollten 2 Adrenalin-Autoinjektoren mitführen. In diesem Zusammenhang wird dringend angeraten, dass Mastozytosepatienten keine Beta-Blocker einnehmen, außer bei vitaler Indikation. Alle pädiatrischen Patienten mit ausgeprägter kutaner Mastozytose, mit Blasen oder mit Anaphylaxieanamnese sollten ebenfalls ein gewichtsadaptiertes Notfallset mitführen.

Das Kompetenznetzwerk Mastozytose e.V. hat einen Pass für Mastozytosepatienten entwickelt, in dem die häufigsten Mastzellliberatoren und die schrittweise Anwendung des Notfallsets aufgelistet sind (www.mastozytose.net).

Mastozytosepatienten und ihre Angehörigen sollten über die Gefahr einer Anaphylaxie und die wichtigsten Auslöser der Anaphylaxie (vor allem Insektenstiche und Narkosen) gut aufgeklärt sein. Für alle erwachsenen Patienten und alle Kinder mit schweren Mastozytoseformen wird das Mitführen eines Notfallsets empfohlen.

Antihistaminika und Inhibition der Mediatorfreisetzung

Mediatorsymptome, wie Pruritus, Flush, Hypotension, Zephalgien und Müdigkeit, werden in erster Linie mit H1-Antihistaminika, möglichst nicht sedierend, behandelt. Bei ungenügendem Ansprechen ist in Einzelfällen, ähnlich wie bei der chronischen Urtikaria, auch die Steigerung der Dosierung bis auf das 4-Fache der empfohlenen Tagesdosis hilfreich [24]. Für gastrointestinale Symptome, wie Sodbrennen, Bauchkrämpfe und Diarrhöen, können zusätzlich H2-Antihistaminika, Cromoglicinsäure oder Protonenpumpenhemmer verordnet werden. Kortikosteroide sollten nur bei akuter Mastzelldegranulation eingesetzt werden. Eine Untergruppe, jedoch nicht alle Mastozytosepatienten, profitiert wahrscheinlich von einer Diät, die arm an Histamin und anderen biogenen Aminen ist. In mehreren Einfallberichten wurde Omalizumab erfolgreich bei rezidivierenden Anaphylaxien eingesetzt, die nicht ausreichend durch Antihistaminika kontrolliert werden konnten [25].

UV-Therapie

UVB- und UVA1-Licht hemmen *in vitro* die Freisetzung von Mastzellmediatoren und das Überleben der Mastzellen [26]. Die UV-induzierte Mastzellapoptose wurde jedoch nur bei proliferierenden Mastzellen beobachtet, ruhende Mastzellen zeigten sich resistent. Auch klinisch lässt sich durch UV-Behandlung meist nur eine passagere Linderung der Mediatorsymptome und ein vorübergehendes Abblassen der Hautveränderungen erzielen, weshalb die zusätzliche UV-Belastung mit ihren potenziellen Folgen gegenüber dem klinischen Nutzen gut abgewogen werden sollte. Bei Lokalisation von Mastozytomen palmar oder plantar kann eine lokale Creme- oder Bade-PUVA-Therapie, ggf. in Kombination mit einem topischen Steroid, erwogen werden.

Interferon alpha und Cladribin

Bei Patienten mit progredienter Zunahme der Mastzellzahl, z.B. bei Smoldering systemic Mastocytosis oder aggressiver systemischer Mastozytose, kann Interferon alpha, allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden, zu einer Hemmung der Mastzellproliferation führen [27]. Interferon alpha verbessert zum Teil auch die Osteoporose bei Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose und ausgeprägter Knochenbeteiligung. Neben Interferon alpha zeigte Cladribin, allein



oder in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder Interferon alpha, bei Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose und Mastzelleukämie eine proliferationshemmende Wirkung.

Tyrosinkinaseinhibitoren

Ein neuer therapeutischer Ansatz für Patienten mit Mastzelleukämie und aggressiver systemischer Mastozytose ist die Blockierung des KIT-Rezeptors durch Tyrosinkinaseinhibitoren. Da die KIT^{D816V}-Mutation eine Resistenz gegenüber Imatinib aufweist, ist Imatinib jedoch nur für Patienten mit untypischen KIT-Mutationen geeignet. Der Tyrosinkinaseinhibitor Midostaurin/PKC412 zeigte in vitro eine gute Blockierung von KIT^{D816V} und wird derzeit in einer klinischen Studie an Mastozytosepatienten getestet [28,29]. Interessanterweise hemmt Midostaurin in vitro sowohl die Proliferation der Mastzellen als auch die Mediatorfreisetzung.

Spezifische Immuntherapie bei Mastozytose

Mastozytosepatienten, die unter IgE-vermittelten Anaphylaxien leiden, sollten einer spezifischen Immuntherapie zugeführt werden [30]. Wie oben besprochen, können insbesondere Insekten-giftallergien zu schweren, rasch verlaufenden, teils letalen Anaphylaxien führen. Bei Insekten-giftallergie sollte die spezifische Immuntherapie deshalb unter Gabe von Antihistaminika durchgeführt und nach bisherigem Kenntnisstand auch lebenslang fortgesetzt werden. Mastozytosepatienten mit Bienengiftallergie sind möglicherweise durch die doppelte Erhaltungsdosis von 200 µg Bienengift besser vor weiteren anaphylaktischen Stichreaktionen geschützt.

Mediatorsymptome werden in erster Linie mit nicht sedierenden Antihistaminika behandelt. Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose und Mastzelleukämie sprechen zum Teil auf Interferon alpha und Cladribin an. Patienten mit KIT^{D816V}-Mutation zeigen eine Resistenz gegenüber Imatinib. Andere Tyrosinkinaseinhibitoren werden zurzeit in klinischen Studien getestet.

Zusammenfassung

Die Mastozytose ist eine seltene Erkrankung mit klonaler Vermehrung der Mastzellen. Die meisten Patienten tragen aktivierende Mutationen des KIT-Gens, in der Regel KIT^{D816V}. Typisch für Mastozytose sind braune Hautveränderungen, die nach mechanischer Reizung anschwellen (Darier-Zeichen). Andere häufige Symptome sind Anaphylaxien, Pruritus, Kopfschmerzen, abdominelle Krämpfe, Diarrhöen und Osteoporose. Die verschiedenen Formen der Mastozytose werden unterteilt in die kutane Mastozytose, bei der die Mastzellinfiltration auf die Haut beschränkt ist, und mehrere Unterformen der systemischen

Mastozytose, die durch Mastzellinfiltrate im Knochenmark oder anderen inneren Organen charakterisiert sind. Kinder zeigen meist kutane Mastozytosen, während erwachsene Patienten am häufigsten die indolente systemische Mastozytose mit chronischem Verlauf aufweisen. Für die Diagnostik der verschiedenen Formen stehen etablierte Kriterien zur Verfügung. Empfohlene Untersuchungen umfassen die Bestimmung der Serumtryptase, eine Hautbiopsie, eine Knochenmarkstanze, eine KIT-Mutationsanalyse und eine Osteodensitometrie. Patienten mit Mastozytose sollten sorgfältig hinsichtlich ihres besonderen Anaphylaxierisikos aufgeklärt werden. Alle erwachsenen Patienten und alle Kinder mit schweren Formen sollten ein Notfallset mitführen. Mediatorsymptome werden mit nicht sedierenden Antihistaminika behandelt. Für Patienten mit fortschreitenden systemischen Mastozytosen stehen Interferon und Cladribin zur Verfügung. Tyrosinkinaseinhibitoren werden zurzeit evaluiert, allerdings ist hier zu berücksichtigen, dass KIT^{D816V} gegenüber Imatinib resistent ist.

Literatur

- 1 Horny HP, Metcalfe DD, Bennett J et al. Mastocytosis. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, Hrsg. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008: 54–63
- 2 Hartmann K, Biedermann T, Brockow K et al. Mastozytose. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). Allergo J 2009; 18: 196–207
- 3 Valent P, Horny HP, Li CY et al. Mastocytosis (Mast Cell Disease). In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, Hrsg. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001: 291–302
- 4 Valent P, Horny HP, Escribano L et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. Leuk Res 2001; 25: 603–625
- 5 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: 435–453
- 6 Hartmann K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. Br J Dermatol 2001; 144: 682–695
- 7 Hartmann K, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. In: Metcalfe DD, Soter NA, Hrsg. Mast Cell Disorders. Hematol Oncol Clin North Am 2000; 14: 625–640
- 8 Bodemer C, Hermine O, Palmérini F et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. J Invest Dermatol 2010; 130: 804–815
- 9 Hartmann K, Wardelmann E, Ma Y et al. Novel germline mutation of KIT associated with familial gastrointestinal stromal tumors and mastocytosis. Gastroenterology 2005; 129: 1042–1046
- 10 Nagata H, Worobec AS, Oh CK et al. 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 Natl Acad Sci USA 1995; 92: 10560–10564



- 11 Orfao A, Garcia-Montero AC, Sanchez L et al. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. *Br J Haematol* 2007; 138: 12–30
- 12 Daley T, Metcalfe DD, Akin C. Association of the Q576R polymorphism in the interleukin-4 receptor alpha chain with indolent mastocytosis limited to the skin. *Blood* 2001; 98: 880–882
- 13 Nedoszytko B, Niedoszytko M, Lange M et al. Interleukin-13 promoter gene polymorphism-1112C/T is associated with the systemic form of mastocytosis. *Allergy* 2009; 64: 287–294
- 14 Brockow K, Jofer C, Behrendt H et al. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008; 63: 226–232
- 15 Brockow K, Akin C, Huber M et al. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 508–516
- 16 Escribano L, Álvarez-Twose I, Sánchez-Munoz L et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: A long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 514–521
- 17 Alvarez-Twose I, González de Olano D, Sánchez-Munoz L et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1269–1278
- 18 Horny HP. Mastocytosis: an unusual clonal disorder of bone marrow-derived hematopoietic progenitor cells. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 438–447
- 19 Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1099–1104
- 20 Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 451–463
- 21 Lange L, Rietschel E, Hunzelmann N et al. Elevated levels of tryptase in children with nummular eczema. *Allergy* 2008; 63: 947–949
- 22 Chaar CI, Bell RL, Duffy TP et al. Guidelines for safe surgery in patients with systemic mastocytosis. *Am Surg* 2009; 75: 74–80
- 23 Wagner N, Fritze D, Przybilla B et al. Fatal anaphylactic sting reaction in a patient with mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146: 162–163
- 24 Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427–1443
- 25 Carter MC, Robyn JA, Bressler PB et al. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1550–1551
- 26 Guhl S, Hartmann K, Tapkenhinrichs S et al. Ultraviolet irradiation induces apoptosis in human immature, but not in skin mast cells. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 837–844
- 27 Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2010; 116: 5812–5817
- 28 Gleixner KV, Mayerhofer M, Aichberger KJ et al. PKC412 inhibits in vitro growth of neoplastic human mast cells expressing the D816V-mutated variant of KIT: comparison with AMN107, imatinib, and cladribine (2CdA) and evaluation of cooperative drug effects. *Blood* 2006; 107: 752–759
- 29 Krauth MT, Mirkina I, Herrmann H et al. Midostaurin (PKC412) inhibits immunoglobulin E-dependent activation and mediator release in human blood basophils and mast cells. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1711–1720
- 30 Rueff F, Dugas-Breit S, Przybilla B. Stinging hymenoptera and mastocytosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 338–342



CME-Fragen Mastozytose – Diagnostisches und therapeutisches Management

1 Welche Aussage zum Vorkommen der Mastozytose trifft zu?

- A Frauen leiden häufiger an einer Mastozytose als Männer.
- B Mastozytose findet sich nur bei Kaukasiern, nicht bei anderen Ethnien.
- C Kinder leiden im Vergleich zu Erwachsenen seltener an einer Mastozytose.
- D Die Inzidenz der Mastozytose beträgt 1%.
- E Meist ist die Mastozytose eine sporadische Erkrankung, selten tritt sie jedoch auch familiär auf.

2 Viele Mastozytosepatienten tragen folgende aktivierende (gain-of-function) Mutation:

- A JAK2^{V617F}
- B KIT^{D816V}
- C N-RAS
- D BCR-ABL
- E FIP1L1-PDGFRα

3 Welche Aussage trifft nicht zu? Die aktuelle WHO-Klassifikation umfasst folgende Mastozytosekategorien:

- A multiple Mastozytome
- B aggressive systemische Mastozytose
- C Mastzellsarkom
- D Mastzelleukämie
- E indolente systemische Mastozytose

4 Welche Aussage trifft nicht zu? Folgende Symptome sind häufig mit Mastozytose assoziiert:

- A Pruritus
- B Flush
- C Diarrhöen
- D Ekzeme
- E Anaphylaxien

5 Welche Aussage trifft nicht zu?

- A Erwachsene mit Mastozytose leiden häufiger als Kinder an Anaphylaxien.
- B Azetylsalizylsäure kann bei Mastozytosepatienten die Freisetzung von Mastzellmediatoren provozieren.
- C Anaphylaxie ist oft das Erstsymptom einer Mastozytose.
- D Nüsse sind typische Auslöser für Anaphylaxien bei Mastozytose.
- E Insektengift ist ein typischer Auslöser für Anaphylaxien bei Mastozytose.

6 Welche Aussage trifft nicht zu? Bei Verdacht auf systemische Mastozytose sollten folgende Untersuchungen erfolgen:

- A Differenzialblutbild
- B Bestimmung der Serumtryptase
- C EKG
- D Knochenmarkbiopsie
- E Osteodensitometrie

7 Welche Aussage zur Tryptase trifft zu?

- A Die Tryptase im Serum wird mittels ELISA bestimmt.
- B Die Tryptase ist bei allen Formen der Mastozytose deutlich erhöht.
- C Erhöhte Tryptasewerte finden sich nur bei Mastozytose, nicht bei anderen Erkrankungen.
- D Histamin und Histaminabbauprodukte korrelieren besser als die Tryptase mit der Gesamtmastzellzahl bei Mastozytose.
- E Bei Tryptasewerten über 20 mg/l sollte eine Knochenmarkstanze erfolgen.

8 Welche Aussage trifft zu? Patienten mit folgender Mastozytosekategorie haben eine günstige Prognose:

- A Mastzelleukämie
- B Mastzellsarkom
- C diffuse kutane Mastozytose
- D aggressive systemische Mastozytose
- E systemische Mastozytose mit assoziierter klonaler, hämatologischer Erkrankung (SM-AHNMD)

9 Welche Aussage trifft zu? Therapie der ersten Wahl bei kutaner Mastozytose ist

- A ein nicht sedierendes Antihistaminikum.
- B der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib
- C die UV-Therapie.
- D ein topisches, potentes Kortikosteroid.
- E ein orales Kortikosteroid.

10 Welche Aussage zur Therapie der aggressiven systemischen Mastozytose und Mastzelleukämie ist nicht richtig?

- A Eine KIT-Mutationsanalyse vor Therapie ist sinnvoll.
- B Eine therapeutische Option ist Interferon alpha.
- C Die Patienten sprechen zum Teil auf Cladribin an.
- D Die Patienten sprechen meist gut auf Imatinib an.
- E Tyrosinkinaseinhibitoren können in vitro KIT-Mutationen hemmen.