



Mastozytose

Stand: Mai 2020

Durch kontinuierliche Forschung und zielgerichtete Untersuchungen von Blut und Knochenmark ergeben sich verschiedene diagnostische Empfehlungen für Patienten mit Mastozytose.

Diagnostische Empfehlung

Methoden	Antikoagulans	Empfehlung
Zytomorphologie	EDTA	obligat
Immunphänotypisierung	EDTA oder Heparin	obligat
Chromosomenanalyse	Heparin	obligat
FISH	EDTA oder Heparin	fakultativ
Molekulargenetik	EDTA oder Heparin	obligat



Definition und Merkmale

Die Mastozytose ist durch eine Ansammlung neoplastischer Mastzellen in einem oder mehreren Organen charakterisiert. Es handelt sich um eine heterogene Erkrankung, die von Hautläsionen bis zu aggressiven hämatologischen Neoplasien reicht.

Klassifikation der Mastozytose

Laut WHO 2017 lässt sich die Mastozytose in drei Hauptkategorien einordnen: Die kutane Mastozytose, die systemische Mastozytose und das seltene Mastzellsarkom. Die kutane und systemische Mastozytose lassen sich jeweils in weitere Subgruppen unterteilen. Während sich bei der kutanen Mastozytose die Mastzellen in der Haut ansammeln, kommt es bei der systemischen Variante zur Involvierung von mindestens einem extrakutanen Organ, wobei fast immer das Knochenmark infiltriert ist. Bei einem Mastzellsarkom handelt es sich um einen soliden Tumor, der aus atypischen, malignen Mastzellen besteht.

WHO-Klassifikation 2017 der Mastozytose (Swerdlow et al. 2017)

Kutane Mastozytose

- Urticaria Pigmentosa/Makulopapulöse kutane Mastozytose
- Diffuse kutane Mastozytose
- Mastozytom der Haut

Systemische Mastozytose

- Indolente systemische Mastozytose (ISM)
- Smoldering systemische Mastozytose (SSM)
- Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer nicht mastozytärer Neoplasie (SM-AHN)*
- Aggressive systemische Mastozytose (ASM)
- Mastzelleukämie (MZL)

Mastzellsarkom

*Bei einer systemischen Mastozytose, die mit einer hämatologischen Neoplasie assoziiert ist, können alle bekannten lymphatischen und myeloischen Neoplasien auftreten. Den Großteil stellen jedoch die myeloischen Neoplasien, besonders die CMML, dar.

Diagnose-Kriterien nach WHO 2017:

Kutane Mastozytose

Hautläsionen, die der Urticaria Pigmentosa/Makulopapulösen kutanen Mastozytose, einer diffusen kutanen Mastozytose oder einem Mastozytom der Haut entsprechen und eine histologisch gesicherte multifokale oder diffuse Mastzellinfiltration der Haut aufweisen. Außerdem dürfen die Kriterien für eine systemische Mastozytose nicht erfüllt sein.

Systemische Mastozytose

Für die Diagnose einer systemischen Mastozytose müssen entweder das Hauptkriterium und mindestens ein Nebenkriterium oder mindestens 3 der Nebenkriterien erfüllt sein.

Hauptkriterium:

Multifokale, dichte Mastzelleninfiltrate (mehr als 15 zusammenliegende Mastzellen) in der Knochenmarkbiopsie und/oder in Biopsien aus anderen extrakutanen Organen.

Nebenkriterien:

1. Nachweis atypischer spindelförmiger Mastzellen ($\geq 25\%$ aller Mastzellen): histologisch im KM oder in anderen extrakutanen Organen bzw. zytologisch im KM-Ausstrich
2. Nachweis einer KIT D816 Punktmutation im Knochenmark, peripheren Blut oder einem anderen extrakutanen Organ
3. Mastzellen im Knochenmark, peripheren Blut oder einem anderen extrakutanen Organ exprimieren CD25 mit oder ohne CD2
4. Serumtryptase >20 ng/mL (bei einer assoziierten myeloischen Neoplasie ist dieses Kriterium zur Diagnose einer systemischen Mastozytose nicht geeignet)

Diagnostik der Mastozytose

Zytomorphologie

Die Zytomorphologie kann eine Vermehrung atypischer Mastzellen im Knochenmark oder sehr selten eine Ausschwemmung ins periphere Blut feststellen. Außerdem ist sie besonders bei der SM-AHN von Relevanz, da sie zur Einordnung der assoziierten hämatologischen Neoplasie beiträgt. Die Haupt- und Nebenkriterien sind in der Histologie und Immunhistologie besser zu erfassen.

Immunphänotypisierung

Neoplastische Mastzellen exprimieren im Vergleich zu normalen/reaktiven Mastzellen CD25 mit oder ohne CD2.

Chromosomenanalyse

Die zytogenetische Untersuchung wird bei Patienten mit systemischer Mastozytose zwar empfohlen, in der Regel lassen sich zytogenetische Aberrationen allerdings nur bei der SM-AHN nachweisen. Es treten keine spezifischen Aberrationen auf und meistens entsprechen sie denen, die für andere myeloische Neoplasien beschrieben sind. Am häufigsten sind Deletionen (del(5q), del(11q), del(20q)), gefolgt von Trisomien (+8), Monosomien



(-7) und komplexe Karyotypen nachzuweisen. Zudem kann die Zytogenetik eine Einschätzung der Prognose ermöglichen (siehe Prognose) (Naumann et al. 2018, Onkopedia Leitlinie systemische Mastozytose 2020).

Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)

Bei der Diagnostik der Mastozytose ist die FISH-Analyse in der Regel als ergänzende Methode zur klassischen Chromosomenanalyse zu sehen und wird gezielt zur Beantwortung bestimmter Fragestellungen verwendet.

Molekulargenetik

Eine gain-of-function Mutation in Codon 816 der Rezeptor Tyrosin Kinase *KIT* ist bei $\geq 90\%$ der Patienten mit systemischer Mastozytose nachzuweisen. Bei mehr als 95% der Patienten mit *KIT* Mutation wird hierbei Aspartat durch Valin substituiert (*KIT* D816V). Auch alternative *KIT* Mutationen sind beschrieben, jedoch selten. Hierzu zählen D816Y, D816H, D816F, D815K, F522C, V560G und D820G (<5%). Je nach Subgruppe der Mastozytose kann die Mutationslast im peripheren Blut und Knochenmark variieren, weshalb eine quantitative Analyse aus beiden Materialien empfohlen wird. Die quantitative Bestimmung der Mutationslast ist zudem als Verlaufsparemeter unter Therapie von Bedeutung.

Bei über 80% der Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose (hierzu zählen ASM, SM-AHN und MZL) sind neben der *KIT* Mutation zusätzliche Mutationen beschrieben. Betroffene Gene sind hierbei unter anderem *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *JAK2*, *CBL*, *N/KRAS*, *EZH2*, *IDH1/2* und *SF3B1*. Besonders eine Mutation in mindestens einem der Gene *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1* (sogenanntes S/A/R Gen Panel) hat einen signifikanten Einfluss auf Prognose und das Therapieansprechen (siehe Prognose), weshalb bei einem Verdacht auf eine fortgeschrittene systemische Mastozytose neben dem Nachweis der *KIT* Mutation eine erweiterte molekulargenetische Diagnostik empfohlen wird (Jawhar et al. 2016, Schwaab et al. 2013, Onkopedia Leitlinie systemische Mastozytose 2020).

Prognose bei Mastozytose

Die kutane Mastozytose verläuft in der Regel günstig. Sie tritt vermehrt im Kindesalter auf. Meistens bilden sich die Hautläsionen bis zum Erwachsenenalter von selbst wieder zurück (Valent et al. 2017).

Die systemische Mastozytose entwickelt sich fast ausschließlich im Erwachsenenalter. Die Prognose ist hierbei von der zugehörigen Subgruppe abhängig. Die ISM verläuft in der Regel günstig und die Patienten weisen in den meisten Fällen eine normale Lebenserwartung auf. 5-10% der ISM zeigen jedoch einen Progress zu einer fortgeschrittenen systemischen Mastozytose und einer damit verbundenen ungünstigeren Prognose. Es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass bei der ISM neben der *KIT* Mutation zusätzliche Mutationen in den Genen *ASXL1*, *RUNX1* und/oder *DNMT3A* (VAFs $\geq 30\%$) mit einem kürzeren progressionsfreien und Gesamtüberleben assoziiert sind (Muñoz-Gonzalez et al. 2019).

Die ASM, die MZL und das Mastzellsarkom weisen jeweils eine ungünstige Prognose auf (Lim et al. 2009, Monnier et al. 2016). Bei der SM-AHN sollte für die Einschätzung der Prognose auch die assoziierte hämatologische Neoplasie und die damit verbundenen zyto- und/oder molekulargenetischen Veränderungen berücksichtigt werden (Naumann et al. 2018, Wang et al. 2013). Für zytogenetische Veränderungen ist je nach assoziierter hämatologischer Neoplasie eine Einordnung in Risikogruppen möglich. Eine Studie von Naumann et al. zeigt, dass ein ungünstiger Karyotyp einen unabhängigen Faktor in Bezug auf das Gesamtüberleben darstellt. Bei Patienten mit einem assoziierten MDS wird ein komplexer Karyotyp (≥ 3 Aberrationen) oder eine Monosomie 7 der ungünstigen Risikogruppe zugeordnet. Zu der günstigen Risikogruppe gehören hingegen Patienten, die einen normalen Karyotyp, del(5q), Trisomie 8, del(1q) oder del(12p) aufweisen. Bei einer assoziierten AML werden Patienten mit einem komplexen Karyotyp, einer Monosomie 7 oder del(5q) zu der ungünstigen Risikogruppe gezählt (Naumann et al. 2018).

$\geq 90\%$ der Patienten mit systemischer Mastozytose weisen eine *KIT* D816V Mutation auf. Zusätzliche Mutationen sind besonders bei der ASM, der SM-AHN und der MZL zu finden. Die am häufigsten zusätzlich mutierten Gene sind *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1* und *CBL*, wobei besonders für Mutationen in den Genen *SRSF2*, *ASXL1* und *RUNX1* eine ungünstige Prognose beschrieben wurde (Jawhar et al. 2016, Jawhar et al. 2019, Schwaab et al. 2013, Naumann et al. 2018).

Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/erkrankungendiagnostik/hypereosinophilie-und-mastozytose/mastozytose.html#referenzen>