



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

HematoLog

2012: 2 ■ 1

Dr. Akif Selim Yavuz

Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
e-posta: yavuzas@istanbul.edu.tr
Tel: 0212 414 20 00-33183

Anahtar Sözcükler

Mastositoz, mast hücreleri, miyeloproliferatif neoplazi,
c-kit mutasyonu

MASTOSİTOZ

ÖZET

Sistemik mastositoz bir veya birden fazla deri dışındaki organda anormal mast hücrelerinin klonal proliferasyonu ile ortaya çıkan ve nadir olarak görülen bir hastalıktır. Tanıda, kemik iliğinde, morfolojik olarak anormal mast hücrelerinden oluşan toplulukların görülmesi, serum triptaz düzeylerinde artış, CD25 ve/veya CD2 nin mast hücreleri tarafından anormal bir şekilde eksprese edilmeleri ve KITD816V mutasyonunun varlığı önemlidir. Sistemik mastositozlu hastalarda 2008 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre indolent sistemik mastositoz, agresif sistemik mastositoz, mast hücre dışı klonal başka bir hematolojik hastalıkla birlikte olan sistemik mastositoz ve mast hücreli lösemi kategorilerinin ayırt edilmesi tedavi ve prognoz açısından büyük önem taşır. İndolent sistemik mastositozlu hastaların yaşam süreleri normal kişilerle aynıdır. Agresif sistemik mastositozlu hastalarda interferon ve kortikosteroidler belirtileri kontrol altına alsalar da kolay tolere edilemediklerinden yaşam kalitesini bozabilirler. Kladrabin, mast hücre kitlesini azaltmak için etkili bir tedavidir. İmatinib, KITD816V mutasyonu olmayan nadir hastalarda etkilidir. Dasatinib ve nilotinib ile olan deneyimler tatmin edici değildir. Midostaurin ile yapılan klinik çalışmalarda mast hücre kitlesini azaltma konusunda anlamlı sonuçlar alınmıştır.

SİSTEMİK MASTOSİTOZ

Patogenez

Mast hücreleri (MH), çok işlevli efektör hücrelerdir. Değişik organlarda yuvalanan bu hücreler bazik boyalarla metakromatik boyanan granüller içerirler (1). MH bu granüller içinde bir dizi vazoaktif ve immün regülasyon yapan mediyatörler bulunur (Tablo 1) ve bunlar bazı stimulusların etkisi ile hücre aktive olduğunda açığa çıkarlar (2) (Tablo 3). Bu mediyatörlerin bazılarının, örneğin mast hücre triptazının düzeyi, neoplastik mast hücre kitlesinin indirekt bir göstergesi olarak serumda tayin edilebilir (3,4).

MH, hematopoietik progenitör hücrelerden kaynağını alır. Kemik iliği ve periferik kanda mast hücre progenitörleri gösterilmiştir (5,6). Bu hücrelerin göç ederek çeşitli organlarda farklılaşıp olgunlaştıkları düşünülmektedir (7). Mast hücrelerinin gelişim ve farklılaşmalarında sitokinler ve başka faktörler karmaşık bir ağ içinde etki yaparlar. Büyüme faktörlerinin en önemlisi kök hücre faktörüdür ["stem cell factor (SCF)"]. Bu faktör, mast hücre büyüme faktörü veya KIT ligandı olarak da adlandırılır. Kök hücre

Tablo 1 ■ İnsan Mast Hücresi Kaynaklı Majör Mediyatörler (4)

Sınıf	Mediyatörler	Fizyolojik etkileri
Önceden yapılandırılmış mediyatörler	Histamin, serotonin, heparin, nötral proteazlar (triptaz ve kimaz, karboksipeptidaz, katepsin G), majör bazal protein, asit hidrolazlar, peroksidaz ve fosfolipazlar	Vazodilatasyon, vazokonstriksiyon, anjiyogenez, mitogenez, ağrı, protein yapımı/yıkımı, lipid/proteoglikan hidrolizi, arazişidonik asid yapımı, doku hasarı ve tamiri, inflamasyon
Lipid mediyatörler	LTB ₄ , LTC ₄ , PGE ₂ , PAF	Lökosit kemotaksisi, vazokonstriksiyon, bronkokonstriksiyon, trombosit aktivasyonu, vazodilatasyon
Sitokinler	TNF- α , TGF- β , INF- α , INF- β , IL-1 α , IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-13, IL-16, IL-18	Inflamasyon, lökosit migrasyonu/proliferasyonu
Kemokinler	IL-8 (CXCL8), I-309 (CCL1), MCP-1 (CCL2), MIP-1 α S (CCL3), MIP1 β (CCL4), MCP-3 (CCL7), RANTES (CCL5), eotaksin (CCL11), MCAF (MCP-1)	Kemoatraksiyon ve lökositlerin doku infiltrasyonu
Büyüme faktörleri	SCF, M-CSF, GM-CSF, bFGF, VEGF, NGF, PDGF	Çeşitli hücre tiplerinin gelişimi, vazodilatasyon, neovaskülarizasyon, anjiyogenez

faktörü, mast hücrelerinin “uncommitted” CD34+ progenitör hücrelerinden gelişmesini sağlar (8,9). Kök hücre faktörünün mast hücreleri ve mast hücre progenitörleri üzerindeki etkileri c-kit protoonkogeni tarafından kodlanan ve SCF için tirozin kinaz yapısında bir reseptör olan KIT aracılığı ile olur (10). Mast hücrelerinin gelişimi ve farklılaşmaları için SCF ve SCFye bağlı KIT aktivasyonu mutlaka gereklidir. Bu bilgiyle uyumlu olarak c-kit geni veya SCF geni defekti olan farelerde mast hücre yetersizliği görülür (11,12). Buna karşın KIT proteinin kinaz bölgesinde yer alan “fonksiyon kazandıran” mutasyonlar, mast hücrelerinin ve bunların progenitörlerinin aşırı gelişimine yol açarlar (13).

Hücrelerin transformasyonuna yol açan bu mutasyonlardan özellikle Asp-816-Val mutasyonu erişkin sistemik mastositozlu hastalarda sıkça görülür (14,15,16,17). Sistemik mastositozda görülen mutasyonlar ve translokasyonlar Tablo 2’de görülmektedir.

Kök hücre faktörüne bağlı olarak gelişen farklılaşma sırasında MH progenitörleri değişik morfolojik ve fenotipik özellikler gösterirler. Morfolojik olarak olgunlaşma esnasında dört aşama ayırdedilir: [1] triptazla boyanan ve granül içermeyen blast, [2] metakromatik granüller içeren blast, [3] iki veya çok loblu nükleuslar içeren promastosit ve [4] olgun mast hücresi (tipik dokularda görülen mast hücresi) (18). Olgunlaşmamış mast hücreleri agresif sistemik mastositozda veya mast hücre lösemisinde görülür. İndolent mastositozda ise mast hücreleri daha olgundur ve sitoplazmik çıkıntılar, oval nükleuslar ve sitoplazmada hipogranülasyon gibi özellikler gösterirler. Bu hücreler, tip I atipik mast hücreleri olarak adlandırılır ve indolent mastositoza özgüdür. İndolent mastositozlu hastaların küçük bir

Tablo 2 ■ Sistemik Mastositozda Görülen Mutasyonlar ve Translokasyonlar, (12)

Bulgu	Bildirilen hasta grubu	SM’lu hastalardaki yaklaşık sıklık
c-kit D816V	SM’un tüm varyantlar, nadiren “CM”	>%80
c-kit D816Y	“CM”, SM, SM-AHNMD	<%5
c-kit D816F	“CM”, SM	<%5
c-kit D816H	SM-AHNMD	<%5
c-kit D820G	ASM	<%5
c-kit V560G	SM	<%5
c-kit F522C	SM	<%5
c-kit E839K	“CM”	<%5
c-kit V530I	SM-AML	<%5
c-kit K509I	SM (familial tip)	<%5
FIP1L1/PDGFRA	HES, Eozinofiliyle birlikte olan SM	<%5

Kısaltmalar: “CM”, kutanöz mastositoz; SM, sistemik mastositoz, “SM-AHNMD”, mast hücre dışı hematolojik klonal bir hastalıkla birlikte olan SM; ASM, agresif sistemik mastositoz; HES, hipereozinofilik sendrom

grubunda ise klonal mast hücrelerinin morfolojisi normal dokudaki mast hücrelerinden ayırt edilemez (18).

Mast hücreleri normal dokularda veya sistemik mastositozlu hastaların dokularında kendilerine özgü yüzey antijen fenotipi gösterirler. Farklılaşmamış mast hücre progenitörleri CD34, CD13 ve CD117 eksprese ederler (19). Olgunlaşma esnasında mast hücreleri CD34 ile birlikte başka bazı reseptörleri kaybederler, ancak CD117 ve CD13 eksprese etmeye devam ederler. Olgunlaşmanın son safhasında CD13 ekspresyonu azalır (20). Fizyolojik hallerde mast hücreleri ve mast hücre progenitörleri CD2, CD25 ve CD35 taşımazken, sistemik mastositozlu hastalarda bu hücrelerde bu antijenler eksprese olur (21).

Hastalığın Tanımı ve Hastalığa Ait Ölçütler

Mastositoz terimi, mast hücrelerine ait gelişim düzensizliği ve bir veya birden çok organda bunların anormal birikimi sonucu gelişen ve nadir görülen hastalıklar spektrumunu ifade eder (22). Çeşitli faktörlerin etkisiyle mast hücre mediyatörleri degranülasyona uğrayarak mastositozun çeşitli formlarında klinik tabloya katkıda bulunabilirler (Tablo3) (23).

Kutanöz mastositoz genellikle puberteden önce ortaya çıkar ve sistemik mastositozdan farklı bir tablodur (24). Ciltte mast hücre infiltrasyonu olan hastaların %10–15'inde (daha çok erişkinlerde) sistemik mastositoz mevcuttur. Sistemik mastositozda tanı kemik iliğinin incelenmesi ile konur (25). Ancak kemik iliği dışında karaciğer, dalak, lenf düğümleri ve gastrointestinal sistem de tutulabilir (26). Sistemik mastositozdan farklı olarak çocuklarda görülen kutanöz mastositoz olguların büyük bir bölümünde kendiliğinden geriler (27). Bu gerileme genellikle puberte esnasında olur. Sistemik mastositoz ise erişkinlerde persiste eden bir hastalık olarak kendisini gösterir. Olguların büyük bir bölümünde KIT-Asp-816-Val mutasyonu mevcuttur (13,14,15,16). Vurgulanması gereken bu mutasyonun yalnızca mast hücrelerinde değil aynı zamanda diğer hematopoietik hücrelerde ve hatta multipotent progenitör hücrelerde gösterilmiş olmasıdır (15,16,17,28). Bu nedenle sistemik mastositoz 2008 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında miyeloproliferatif neoplaziler içinde yer almıştır (29). Dahası, sistemik mastositozlu hastalarda birlikte mast hücre hastalığıyla beraber akut miyeloid lösemi ve multipl miyeloma gibi klonal hematolojik başka bir hastalık gelişebilir (30,31,32).

Son yıllarda normal ve neoplastik mast hücrelerinin morfolojik, fenotipik ve genetik karakterlerinin tanımlanmasına yönelik birçok gelişmenin yaşanması sonucu mastositozda güncelleştirilmiş konsensus sınıflamasının önerilmesinin yolu açılmıştır (33,34). Bahsedilen ölçütler, sistemik mastositoz (SM) ölçütleri olarak adlandırılmış ve majör ve minör olarak iki bölüme ayrılmıştır. Tablo 4'de verilen bu ölçütlerden 1 majör ve 1 minör ölçütün birlikte bulunması veya en az üç minör ölçütün birlikte bulunması tanı için yeterlidir.

Tablo 3 ■ Mastositozda Degranülasyona Yol Açabilecek Faktörler (23)

Grup	Örnekler
Fiziksel etkenler	Ani ısı değişimi, soğuk, sıcak, kuvvetlice ovma/ sürtünme, şiddetli terleme, ağır fizik egzersiz, yoğun olarak UV ışığına maruziyet
Psikovejetatif etkenler	Stres, korku
Analjezikler	Asetilsalisilik asid, NSAİ ilaçlar, kodein, morfin
Yiyecekler	Özellikle yüksek oranda histamin içeren alkol (kırmızı şarap), çok acı baharatlı gıdalar, fazla miktarda narenciye ürünü, çilek, domates, deniz ürünleri, peynir, tütsülenmiş sosis, konserve balık, fermente edilmiş sebzeler, soya ürünleri
Antibiyotikler	Vankomisin, polimiksin B, amfoterisin B
Genel anestezi ilaçları	Enfluran, etomidat, izofluran, tiopental, atrakurium, doksakurium, d-tubokurarin, metokurium, mivakurium, rokuronium, süksinilkolin
Kardiyovasküler ilaçlar	Klonidin, metoprolol
Lokal anestetikler	Lidokain
Plazma genişleticiler	Dekstran
Psikofarmakolojik ajanlar	Klometiazol, midozolam
Radyolojik kontrast meddeleri	İyonik radyolojik kontrast maddeler
Zehirler	Böcek ve yılan zehirleri

Tablo 4 ■ Sistemik Mastositoz Ölçütleri (29, 33)**Majör***

- Kemik iliği veya diğer deri dışı organlarda multifokal yoğun mast hücre infiltrasyonu (agregatlarda 15'den fazla mast hücresi varlığı)

Minör*

- Kemik iliği veya diğer deri dışı organlardaki mast hücrelerinde anormal morfolojik görünüm varlığı (>%25)
- Deri dışı organlarda Asp-816-Val c-kit mutasyonunun gösterilmesi**
- Kemik iliğindeki mast hücrelerinde CD2 ve CD25 pozitifliği
- Serum triptaz düzeyinin >20 ng/mL olması (birlikte mast hücre dışı hematolojik klonal bir hastalık varsa geçerli değildir)

*1 majör ve 1 minör ölçütün birlikte bulunması veya en az üç minör ölçütün birlikte bulunması tanı için yeterlidir

**816. kodonda yer alan başka aktive edici mutasyonlar da geçerlidir

Erişkin hastaların tanısall yaklaşımındaki en önemli adım kemik iliği incelemesidir. Kemik iliği biopsisinde multifokal ve yoğun mast hücre topluluklarının gösterilmesi SMda majör ölçüttür. Kemik iliği biopsi örneklerinde mast hücrelerini göstermek için MH triptazına karşı kullanılan antikorlar tanı yaklaşımı açısından değerlidir (35). Bu sayede yoğun ve diffüz mast hücre infiltrasyonları gösterilebilir. Tanı koyduran yoğun mast hücre infiltrasyonlarına bazen deri dışındaki diğer organ ve dokularda da rastlanabilir (dalak, lenf düğümleri, karaciğer ve diğer organlarda). Bu tutulum şekli de majör SM ölçütü olarak değerlendirilir. Ancak sistemik mastositozda öncelikle incelenmesi gereken organ kemik iliği olmalıdır (30).

Minör SM ölçütleri, [1] MHnin morfolojisini (iğ şeklinde, tip I atipik mast hücreleri), [2] MHnin fenotipini (CD2, CD25), [3] yüksek serum triptaz düzeyini ve [4] c-kit geninde 816. kodonda aktive edici mutasyonun varlığının gösterilmesini içerir. Bu ölçütlerin kullanılması tanı için önemlidir, çünkü bazen reaktif MH hiperplazisinde ve miyelomastositik hastalıklarda MH artıp fokal infiltratlar oluşturabilirler (36,37).

Ayırıcı Tanı

SM düşünülen bir hastada ayırıcı tanıya giren hastalıklar şunlardır: Selim kutanöz “flushing”, idyopatik anafaksi, karsinoid sendrom, MH hiperplazisi (Parazit infeksiyonları, tümörler), miyelomastositik lösemi, MDSde miyelomastositik hücre artışı, aberan olarak CD2 eksprese eden KIT pozitif akut miyeloid lösemi (FAB M4Eo), triptaz pozitif hücre birikimi gösteren kronik miyeloid lösemi, fokal MH infiltrasyonu gösteren idyopatik miyelo-fibroz, MH artışıyla birlikte akut veya kronik bazofilik lösemi ve kemik iliğinde reaktif fokal MH artışı gösteren immunositoma.

Mastositoz Kategorileri

Konsensus ölçütlerine göre kutanöz ve sistemik mastositozun alt tipleri belirlenmiştir. Tablo 5’de DSÖ sınıflamasına göre bu alt tipler görülmektedir (29).

KUTANÖZ MASTOSİTOZ

Kutanöz mastositozda (CM) hastalık deride lokalizedir ve bunun alt tipleri inspeksiyon ve biyopsi ile belirlenir. Buna dayanarak üç ayrı alt tip tanımlanmıştır: [1] makülopapüler CM (urticaria pigmentosa), [2] diffüz CM ve [3] derinin soliter mastositomasi. Olguların büyük çoğunluğunu çocuklar oluşturur. Serum triptaz düzeyi genellikle 20 ng/mL den düşüktür. Çocukların çoğunda deri lezyonları püberte esnasında geriler ve sistemik mastositoz gidiş olağan değildir. Erişkinlerde ise hastalık persiste eder ve sistemik mastositoz dönüşür. Bazı kutanöz mastositozlu olgularda deri lezyonları yaygındır ve tedavi gerektirir. Tedavide antihistaminikler, cilt bakımı ve psoralen-UV A (PUVA) uygulanabilir. Ağır olgularda topikal kortikosteroidler kullanılabilir.

Tablo 5 ■ Mastositoz İçin DSÖ Sınıflaması (29)

Tip	Kısaltma	Alt Tip
Kutanöz mastositoz	“CM”	– Urticaria Pigmentosa (UP)=Makulopapüler “CM” (“MPCM”)
İndolent Sistemik Mastositoz	ISM	– “Smouldering” sistemik mastositoz (SSM) – İzole kemik iliği mastositozu (“BMM”)
Mast hücre dışı klonal hematolojik bir hastalıkla beraber olan sistemik mastositoz	“SM-AHNMD”	– SM-AML – SM-MDS – SM-MPD – SM-CMML – SM-NHL
Agresif Sistemik Mastositoz	ASM	– Eozinofili ile birlikte olan lenfadenopatik SM*
Mast hücreli Lösemi	“MCL”	– Alösemik “MCL”
Mast Hücreli Sarkom	“MCS”	
Ekstrakutanöz Mastositoma		

*Olguların küçük bir kısmında FIP1L1/PDGFA füzyon geni pozitif bulunur.

Kısaltmalar: DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; “CM”, kutanöz mastositoz; SM, sistemik mastositoz; “SM-AHNMD”, mast hücre dışı klonal hematolojik bir hastalıkla beraber olan sistemik mastositoz; AML, akut miyeloid lösemi; MDS, miyelodisplastik sendrom; MPD, miyeloproliferatif hastalık; “CMML”, kronik miyelomonositik lösemi; “MCL”, mast hücreli lösemi; NHL, non-Hodgkin lenfoma; “MCS”, mast hücreli sarkom.

SİSTEMİK MASTOSİTOZ

SM, indolent veya agresif bir seyir gösterebilir. Agresif sistemik mastositoz (ASM) organlarda yaptığı yoğun infiltrasyon sonucu organ fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir. Bunun sonucu olarak gelişen bulgular “C bulguları” olarak adlandırılırlar. Organomegali ile birlikte olan MH infiltrasyonu her zaman organopati olarak yorumlanmamalıdır, çünkü organ fonksiyonları bozulmadan indolent ve “smouldering” gidişli hastalarda da organomegali görülebilir. Bu bulgu ise “B bulguları” olarak adlandırılır. B ve C bulguları Tablo 6’da görülmektedir (33).

İndolent Sistemik Mastositoz (ISM)

ISM, sistemik mastositozun en sık görülen şeklidir. Tanı SM ölçütlerine göre konur. “Urticaria pigmentosa”ya benzer deri lezyonlarıyla birlikte belirgin organomegali ve organopati olmaksızın indolent bir seyir gösterir. Prognozu iyidir. “Flushing” ve abdominal kramplar gibi semptomlar hipotansiyon ataklarına göre daha sıktır. Kemik iliği hemen daima tutulmuştur, ancak tipik ISMda infiltrasyon boyutu oldukça düşüktür. Mast hücreleri genellikle iğ şeklinde görülürler. ISMli hastalar sitoredüktif değil mediya-törleri hedef alan ilaçlarla tedavi edilirler. Kaşıntı, döküntü, dermografizm, “flushing” ve deride yanma hissi varlığında 2. ve 3. kuşak sedasyon yap-

mayan antihistaminikler (H1–reseptör antagonisti, örneğin feksofenadin 3x180 mg) ve beraberinde H2 reseptör antagonistleri uygulanabilir. Ağır hipotansiyon ataklarında epinefrin kullanılır. Karın ağrısı, kusma, ishal ve meteorizm gibi gastrointestinal belirtileri olan hastalarda yukarıdaki tedaviye ek olarak kromoglisik asid, antiasitler, proton pompa inhibitörleri kullanılabilir. Deri lezyonları için semptomatik tedavi yapılır ve PUVA'dan geçici yarar sağlanabilir. İzole kemik iliği mastositozu ISM'nin nadir bir alt tipidir ve diğer organlara yayılım görülmez. Osteoporoz gelişen hastalarda kalsiyum, D vitamini ve bifosfonatlar kullanılmalıdır. "Smouldering" sistemik mastositozda (SSM) 2 veya daha fazla B bulgusu ortaya çıkar. Bu B bulguları, MH kitlesinin arttığına ve klonal hastalığın çeşitli miyeloid dizilere yayıldığına işaret eder (38). Klinik olarak SSM değişken bir gidiş gösterir. Olguların bir kısmında gidiş uzun süreli ve sessiz iken, başka hastalarda agresif sistemik mastositoz veya başka bir hematolojik klonal hastalık gelişebilir (39).

Mast Hücre Dışı Klonal Hematolojik Bir Hastalıkla Birlikte Olan Sistemik Mastositoz ("SM–AHNMD").

Bu hastalarda hem sistemik mastositoz ölçütleri, hem de MH dışı klonal hematolojik bir hastalığa ait ölçütler var olmalıdır. Olguların çoğunda mastositozla birlikte miyeloid neoplazmlar gelişir (40). Miyelom, lenfoma, kronik lenfositik lösemi gelişimi ise daha nadirdir (41). Tedavide sistemik

Tablo 6 • B ve C Bulguları

B Bulguları = Mast hücre kitlesinde artış varlığı ve organ disfonksiyonu olmadan genetik defektli çeşitli miyeloid dizi hücrelerine de yayılması
B = "Borderline benign"

1. Kemik iliği biyopsisinde MH infiltrasyon oranının $>30\%$ olması ve serum total triptaz düzeyinin >20 ng/ml olması
2. Yağ hücre kaybı ile birlikte olan hipersellüler kemik iliği, sitopeni olmaksızın veya MDS ve MDS'ye ait DSÖ ölçütleri olmadan hafif miyelodisplastik değişiklikler
3. Organomegali: organ fonksiyonunu bozmayan ele gelen hepatomegali, splenomegali, veya lenfadenomegali (BT veya US'de >2 cm)

C Bulguları = Mast hücre infiltrasyonuna bağlı organ disfonksiyonuna ait bulgular (olguların çoğunda biopsi ile konfirme edilmelidir)
C = "Consider Cytoreduction"

1. Sitopeniler: Nötrofil $<1000/\mu\text{L}$, Hb <10 g/dL, veya trombosit $<100000/\mu\text{L}$
2. Asit ve karaciğer disfonksiyonuyla beraber hepatomegali
3. Hipersplenizme yol açan ele gelen splenomegali
4. Hipoalbuminemi ve kilo kaybı ile giden hepatomegali
5. Kemik lezyonları: patolojik fraktürlere yol açan büyük osteolitik alanlar ve/veya ağır osteoporoz
6. Dokudaki neoplastik infiltrasyonun kesinlikle mast hücreleri tarafından oluşturulduğu gösterilmiş hayatı tehdit eden diğer sistemlerdeki organopatiler

mastositoz ve mast hücre dışı klonal hematolojik hastalık ayrı ayrı tedavi edilmelidir.

Agresif Sistemik Mastositoz (ASM)

Sistemik mastositozun nadir görülen bu şeklinde mast hücreleri değişik organları infiltre ederek organ disfonksiyonuna yol açarlar (42). Mast hücreli lösemiden farklı olarak kemik iliğindeki mast hücre oranı %20 nin altındadır. İndolent sistemik mastositoz ve “smouldering” mastositozdan farklı olarak organ disfonksiyonuna ait C bulguları (Tablo 3) görülür (33). En fazla etkilenen organlar karaciğer, kemik iliği ve iskelet sistemidir. “Urticaria pigmentosa”ya benzer lezyonlar genellikle görülmez. ASM li hastalar sitoredüktif tedavi yapılmaya aday hastalardır. Yavaş ilerleme gösteren hastalar glukokortikoid ve interferon- α ile tedavi edilebilir. 1–3 milyon U, haftada üç gün olarak başlanan interferon dozu hastanın toleransına göre artırılabilir. Ağır osteoporozu olanlarda kortikosteroidler kullanılmamalıdır. ASM hızlı ilerliyorsa veya interferona yanıt yoksa 2–klorodeoksiadenozin (kladribin) kullanılabilir. Hedefe yönelik tedavi olarak imatinib, eozinofili ve FIP1L1/PDGFRA füzyon geni olan hastalarda etkilidir. C–kit geninde mutasyon olmayan veya c–kit geninde D816V mutasyonundan farklı mutasyon taşıyan hastalar da imatinibe yanıt verebilir. D816V mutasyonu taşıyan hastaların imatinibe dirençli oldukları bilinmektedir. 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörleri olan dasatinib ve nilotinib ile de tedavi sonuçları tatminkar değildir (41). PKC412 (midostaurin) KİT tirozinkinazı ile birlikte başka tirozinkinazları inhibe eden yeni bir ajandır ve halen süren faz II çalışmasında umut verici sonuçlar alınmıştır (48,49).

Mast Hücreli Lösemi (“MCL”) ve Mast Hücre Sarkomu (“MCS”)

Mast hücreli lösemi (“MCL”), sistemik mastositozun nadir görülen bir alt tipidir ve dolaşan mast hücreleri ve agresif seyir ile karakterize olur. Hastalar genellikle karaciğer, kemik iliği ve diğer organları ilgilendiren ve hızlı ilerleyen organopati ile karşımıza gelir. Kemik iliği yaymalarında mast hücre sayısı %20 nin üzerine çıkar ve diffüz ve yoğun infiltrasyon göze çarpar. Mast hücreleri immatür ve blast benzeri görünüme sahiptir ve/veya hipersegmente nükleusları vardır (promastosit). Tipik mast hücre lösemisinde periferik kanda mast hücre sayısı %10’u aşar. Daha nadir olarak mast hücre sayısı %10’un altındadır ve bu tablo alösemik “MCL” var-yanıtı olarak adlandırılır. D816V c–kit mutasyonu gösterilebilir. Prognoz kötüdür. Olguların çoğu bir yıldan az yaşarlar ve sitoredüktif ilaçlara ve kemoterapiye iyi yanıt vermezler (42).

Mast hücre sarkomu (“MCS”) mastositozun çok nadir bir şeklidir. Bu güne kadar 3 olgu bildirilmiştir (42). Lokal olarak sarkoma benzer tümöral gelişim gösteren mast hücreleri çok atipik görünümlüdür ve dokuda destrüksiyona yol açarlar. Başlangıçta sistemik yayılım görülmesine de terminal dönemde tabloyu ASM veya “MCL”den ayırmak güçtür. Prognoz çok kötüdür.

SONUÇ

Sistemik mastositoz heterojen bir klinik tabloya sahip olduğu için tanı ve tedavide disiplinler arası ortak bir çalışma gerekir. Açıklanamayan anaf-laksi hallerinde araştırılması gereken bir durumdur. Sitoredüktif tedavi gereken agresif formlar mutlaka hematoloji uzmanları tarafından izlen-melidir. Nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle başarılı bir tedavi elde etmek için çok merkezli ve kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Galli SJ. Biology of disease: new insights into "the riddle of mast cells": microen-vironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. Lab Invest 1990;62:5-33.
2. Schwartz LB. The mast cell. In Kaplan AP, editor. Allergy, vol.1. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1985. p. 53-92.
3. Akin C, Metcalfe DD. Surrogate markers of disease in mastocytosis. Int Arch Allergy Immunol 2002;128:136-141.
4. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. Blood 2008; 112: 946-956.
5. Kitamura Y, Yokoyama M, Matsuda H, Ohno T, Mori KJ. Spleen colony forming cell as common precursor for tissue mast cells and granulocytes. Nature 1981;291:159-160.
6. Rottem M, Okada T, Golff JP, Semere T, Metcalfe DD. Mast cells cultured from peripheral blood of normal donors and patients with mastocytosis originate from a CD34+/FceRI- cell population. Blood 1994;84:2489-2496.
7. Valent P. The riddle of the mast cell: c-kit ligand as missing link? Immunol Today 1994;15:111-114.
8. Mitsui H, Furitsu T, Dvorak AM, et al. Development of human mast cells from umbilical cord blood cells by recombinant human and murine c-kit ligand. Proc Natl Acad Sci U S A 1990;90:753-759.
9. Valent P, Spanplöchl E, SperrWR, et al. Induction of differentiation of human mast cells from bone marrow and peripheral blood mononuclear cells by recombinant human stem cell factor (SCF)/kit ligand (KL) in long term culture. Blood 1992;80:2237-2245.
10. Galli SJ, Tsai M, Wershil BK. The c-kit receptor, stem cell factor and mast cells: what each is teaching us about the others. Am J Pathol 1993;142:965-974.
11. Kitamura Y, Go S, Hatanaka S. Decrease of mast cells in W/W^mmice and their increase by bone marrow transplantation. Blood 1978;52:447-452.
12. Kitamura Y, Go S. Decrease production of mast cells in Sl/Sl mice. Blood 1979;53:492-497.
13. Feger F, Ribadeau DA, Leriche L, Valent P, Arock M. Kit and c-kit mutation in mastocytosis: a short overview with special reference to novel molecular and diagnostic concepts. Int Arch Allergy Immunol 2002;127:110-114.
14. Longley BJ, Metcalfe DD, Tharp M, et al. Activating and dominant inactivating c-kit catalytic domain mutations in distinct forms of mastocytosis. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:1609-1614.

15. Akin C, Kirschenbaum AS, Semere T, Worobec AS, Scott LM, Metcalfe DD. Analysis of the surface expression of c-kit and recurrence of the c-kit Asp816Val mutation in T cells, B cells and myelomonocytic cells in patients with mastocytosis. *Exp Hematol* 2000;28:140-147.
16. Yavuz AS, Lipsky PE, Yavuz S, Metcalfe DD, Akin C. Evidence for the involvement of a hematopoietic progenitor cell in systemic mastocytosis from single cell analysis of mutations in the c-kit gene. *Blood* 2002;100:661-665.
17. Kocabas CN, Yavuz AS, Lipsky PE, Metcalfe DD, Akin C. Analysis of the lineage relationship between mast cells and basophils using the c-kit D816V mutation as a biologic signature. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1155-1161.
18. Sperr WR, Escribano L, Jordan JH, et al. Morphologic properties of neoplastic mast cells: delineation of stages of maturation and implication for cytological grading of mastocytosis. *Leuk Res* 2001;25:529-536.
19. Shimuzi Y, Sakai K, Miura T, et al.. Characterization of 'adult-type' mast cells derived from human bone marrow CD34+ cells cultured in the presence of stem cell factor and interleukin-6: interleukin-4 is not required for constitutive expression of CD54, Fc epsilon RI alpha and chymase, and CD13 expression is reduced during differentiation. *Clin Exp Allergy* 2002;32:872-880.
20. Rottem M, Okada T, Golff JP, Semere T, Metcalfe DD. Mast cells cultured from peripheral blood of normal donors and patients with mastocytosis originate from a CD34+ /FceRI- cell population. *Blood* 1994;84:2489-2496.
21. Escribano L, Orfao A, Diaz-Augustin B, et al. Indolent systemic mast cell disease in adults: immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells and its diagnostic implication. *Blood* 1998;91:2731-2736.
22. Metcalfe DD. Classification and diagnosis of mastocytosis: current status. *J Invest Dermatol* 1991;96:25-4S.
23. Amon U, Hartmann K, Horny HP, Nowak A. Mastocytosis – an update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:695-711.
24. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res* 2001;24:219-228.
25. Horny H-P, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res* 2001;25:543-551.
26. Metcalfe DD. The liver, spleen, and lymph nodes in mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991;96:45S-46S.
27. Brockow K. Urticaria pigmentosa. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24:287-316
28. Sotlar K, Marafioti T, Griesse H, et al. Detection of c-kit mutation in microdissected bone marrow infiltrates in a case of systemic mastocytosis associated with chronic myelomonocytic leukemia. *Mol Pathol* 2000;53:188-193.
29. Horny HP, Akin C, Metcalfe DD, et al. Mastocytosis (mast cell disease). In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *World Health Organization (WHO) Classification of Tumours: Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, France: IARC Press; 2008:54-63.
30. Lawrence JB, Friedman BS, Trawis WD, Chinchilli VM, Metcalfe DD. Hematologic manifestation of systemic mast cell disease: a prospective study of laboratory and

- morphologic features and their relation to prognosis. *Am J Med* 1991;91:612–624.
31. Hagen W, Schwarzmeier J, Walchshofer S, Zojer N, Chott A, Sillaber C, Ackermann J, Simonitsch I, Buhning HJ, Drach J, Lechner K, Horny HP, Valent P. A case of bone marrow mastocytosis associated with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 1998;76:167–174.
 32. Stellmacher F, Sotlar K, Balleisen L, Valent P, Horny HP. Bone marrow mastocytosis associated with IgM kappa plasma cell myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2004;45:801–5.
 33. Valent P, Horny H-P, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. Conference report of Year 2000 Working Conference on Mastocytosis. *Leuk Res* 2001;25:603–625.
 34. Valent P, Horny H-P, Li CY, et al. Mastocytosis (mast cell disease). In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. *World Health Organization (WHO) Classification of Tumours: Pathology and Genetics. Tumours of Hematopoietic and Lymphatic Tissues*. Lyon, France: IARC Press;2001.p.291–302.
 35. Li C-Y. Diagnosis of mastocytosis: value of cytochemistry and immunohistochemistry. *Leuk Res* 2001;25:537–541.
 36. Prokocimer M, Polliack A. Increased bone marrow mast cells in preleukemic syndromes, acute leukemia, and lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 1981;75:34–38.
 37. Valent P, Samorapoompichit, Sperr WR, Horny H-P, Lechner K. Myelomastocytic leukemia: myeloid neoplasm characterized by partial differentiation of mast cell-lineage cells. *Hematol J* 2002;3:90–94.
 38. Valent P, Akin C, Sperr WR, Hony H-P, Metcalfe DD. Smouldering mastocytosis: a new type of systemic mastocytosis with slow progression. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;127:137–139.
 39. Horny H-P, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histophological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res* 2001;2001:543–551.
 40. Sperr WR, Horny H-P, Lechner K, Valent P. Clinical and biologic diversity of leukemias occurring in patients with mastocytosis. *Leuk Lymphoma* 2000;37:473–486
 41. Pardanani A and Tefferi A. Systemic mastocytosis in adults: a review on prognosis and treatment based on 342 Mayo Clinic patients and current literature. *Curr Opin Hematol* 2010; 17:125–132.
 42. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk Res* 2003;27:635–641.
 43. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon- α , hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2009; 84: 790–794.
 44. Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormall JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood*.2003;102:4270–4276.

45. Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR α fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;102:3093-3096.
46. Akin C, Fumo G, Yavuz AS, Lipsky PE, Neckers L, Metcalfe DD. A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib. *Blood* 2004;103:3222-3225.
47. Akin C, Brockow K, D'Ambrosio C, et al. Effects of tyrosine kinase inhibitor STI571 on human mast cells bearing wild-type or mutated forms of c-kit. *Exp Hematol* 2003;31:686-692.
48. Gotlib J, Berube C, Gowney JD, et al. Activity of the tyrosine kinase inhibitor PKC412 in a patient with mast cell leukemia with the D816V KIT mutation. *Blood* 2005; 106:2865-2870.
49. Gotlib J, George TI, Corless C et al. The KIT tyrosine kinase inhibitor midostaurine (PKC412) exhibits a high response rate in aggressive systemic mastocytosis: Interim results of a phase II trial. *Blood* 2007; 110: Abstract 3536.