

## Системска мастоцитоза – приказ случаја с прегледом литературе

Мирјана Митровић<sup>1</sup>, Маја Перуничкић-Јовановић<sup>2</sup>, Александра Сокић-Милутиновић<sup>3,4</sup>, Слађана Андрејевић<sup>5</sup>, Нада Сувајцић<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Клиника за хематологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Служба за патологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>3</sup>Клиника за гастроентерологију и хепатологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>4</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

<sup>5</sup>Клиника за алергологију и имунологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Мастоцитоза је клонско неопластично обољење мастоцита разноврсне клиничке слике која варира од неагресивне (индолентне) болести с вишедеценијским преживљавањем до агресивне неоплазме с преживљавањем болесника од око шест месеци. Системска мастоцитоза (СМ) се одликује инфилтрацијом мастоцита у једном или више органа, са захватањем коже или без њега.

**Приказ болесника** Болесник којег приказујемо представљао је велики дијагностички и терапијски изазов. У тренутку постављања дијагнозе имао је хепатоспленомегалију, тромбоцитопенију, повишену вредност триптазе у серуму и инфилтрацију коштане сржи са *CD117*, *CD25* и *CD68* позитивним ћелијама. Према критеријумима Светске здравствене организације из 2008. године, болест је одговарала агресивној СМ. С друге стране, болест је имала седмогодишњи индолентан ток, без компликација. Стога је болесник сврстан у групу са тзв. *smouldering* или интермедијарним клиничким током и није лечен циторедуктивном терапијом.

**Закључак** Упркос општеприхваћеним критеријумима за дијагнозу СМ и њену класификацију на подтипове, код малог броја болесника не могу се јасно раздвојити агресивна и индолентна болест. Терапијски приступ у оваквим случајевима је индивидуалан, а прогноза неизвесна.

**Кључне речи:** системска мастоцитоза; интермедијарни облик; анафилакса; класификација Светске здравствене организације; сива зона

### УВОД

Мастоцитоза је ретко клонско неопластично обољење мастоцита које је проузроковано малигним растом и акумулацијом мастоцита у једном ткиву и органу или више њих [1-5]. Симптоми обољења настају због механичке инфилтрације различитих ткива и ослобађања проинфламаторних цитокина из мастоцита [1-5]. Болест се одликује веома хетерогеном клиничком сликом, с распоном од кожног облика, који може спонтано да се повуче, до веома агресивне неоплазме са смртним исходом [1-5].

У класификацији тумора хематопоетског и лимфног ткива Светске здравствене организације (СЗО) из 2008. године, мастоцитоза је сврстана у групу мијелопролиферативних неоплазми [1]. Болест је подељена на кожну и системску мастоцитозу (СМ), а оне су потом класификоване у засебне подтипове [1].

СМ се одликује инфилтрацијом једног или неколико екстракутанних органа мастоцитима, са захватањем коже или без њега [1-5]. Дијагноза болести се може поставити уколико је задовољен један „мајор” и један „минор” дијагностички критеријум, или ако су испуњена три „минор” критеријума. „Мајор” критеријум подразумева постоја-

ње мултифокалних инфилтрата мастоцита у биоптату коштане сржи или екстракутанних органа. Четири „минор” критеријума су: 1) вретенаст облик или нетипични морфолошки изглед код више од 25% мастоцита; 2) мутација у кодону *816 KIT*; 3) експресија *CD2*, односно *CD25* уз нормалне маркере за мастоците; 4) повишен ниво укупне триптазе у серуму. На основу тока болести, СМ се дели на индолентни и агресивни подтип обољења. Агресивни облик болести се дијагностикује уколико постоји бар један С знак: 1) цитопенија (хемоглобин  $<100$  g/l, апсолутни број неутрофила  $<1 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $<100 \times 10^9/l$ ); 2) хепатомегалија с оштећењем функције јетре, асцитесом или портном хипертензијом; 3) хиперспленизам; 4) скелетна болест (остеолизе и патолошке фрактуре); 5) малапсорпција са губитком телесне масе.

СМ се засад сматра неизлечивом болешћу, а терапијски приступ је индивидуалан и зависи од типа обољења и испољених симптома [1-5]. Код особа с индолентним обликом болести превенција и лечење симптома и знакова који су последица дегранулације мастоцита једини су неопходни вид лечења. С друге стране, код болесника с агресивним обликом СМ неопходна је примена циторедуктивне терапије [1-10].

### Correspondence to:

Mirjana MITROVIĆ  
Klinika za hematologiju  
Klinički centar Srbije  
Dr Koste Todorovića 2  
11000 Beograd  
Srbija  
mmg@beotel.net

## ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 46 година упућен је у Клинику за хематологију Клиничког центра Србије под сумњом да болује од Гошеове болести. Седам година раније установљена је тромбоцитопенија ( $112 \times 10^9/l$ ), а ултразвучним прегледом трбуха утврђена је хепатоспленомегалија. С обзиром на то да хепатоспленомегалија није напредовала, болесник је клинички надгледан без даљег упућивања на дијагностичке прегледе и без терапије. На првом прегледу у нашој установи болесник је негирао претходне поремећаје општег стања, анафилактичке и алергијске реакције. Приликом клиничког прегледа, јетра се палпирала за 3 *ст* испод десног ребарног лука, док се слезина палпирала до нивоа умбиликуса. У крвној слици уочена је тромбоцитопенија умереног степена ( $90 \times 10^9/l$ ), уз нормалне вредности осталих параметара. Целокупне биохемијске анализе биле су у границама нормале. Гошеова болест је искључена на основу нормалних вредности феритина, ангиотензин-конвертујућег ензима, киселе фосфатазе и хитотриозидазе у серуму. Ултразвучним прегледом трбуха установљен је пречник јетре од 170 *mm*, а знакова цирозе и портне хипертензије није било. Слезина је била пречника 200 *mm*. Током даље дијагностике урађена је биопсија коштане сржи. Патохистолошки преглед биоптата открио је периваскуларне и паратрабекуларне инфилтрате вретенастих ћелија, које су чиниле 30% ћелијских елемената коштане сржи (Слика 1). Имунохистохемијска анализа је показала да су ћелије инфилтрата позитивне на *CD117* (Слика 2), *CD25*, *CD68* и мастоцитну триптазу, а негативне на *CD14*, *CD15* и *CD16*.

На основу патохистолошког прегледа биоптата коштане сржи посумњало се на СМ, те су предузета допунска испитивања. Ниво триптазе у серуму био је повишен: 57,3  $\mu g/l$  (референтни опсег: 2-11,4  $\mu g/l$ ). Радиографски снимци ендокранијума, хумеруса, оба рамена, целе кичме, карлице, фемура, срца и плућа били су нормални. Езофагогастродуоденоскопија и колоноско-

пија су указале на хронични гастритис и хијатус хернију. Патохистолошки преглед ткива добијеног биопсијом антрума, корпуса желуца, дуоденума и колоне није показао инфилтрацију са мастоцитима. Биопсија јетре није урађена због високог ризика од настанка дегранулације мастоцита и последичне анафилаксе.

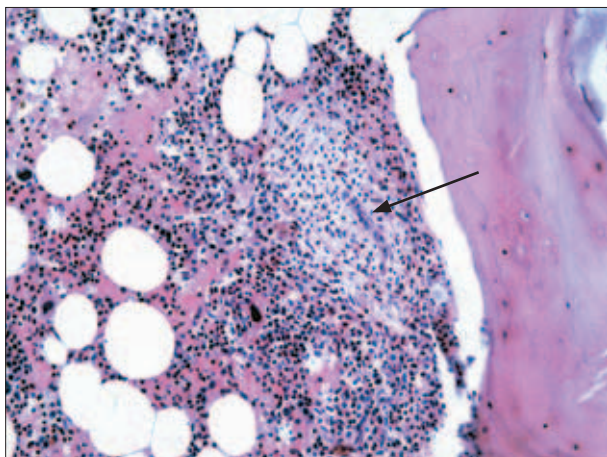
Резултати целокупног испитивања показали су да болесник испуњава три „минор“ дијагностичка критеријума СЗО, на основу којих је постављена дијагноза СМ. Код болесника су се у тренутку дијагностиковања обољења испољавала два С знака, чиме је испуњавао дијагностичке критеријуме за агресивну СМ. Међутим, имајући у виду седмогодишњи асимптоматски клинички ток болести, он је ипак сврстан у групу болесника с интермедијарним обољењем које није потребно лечити.

Због ризика од покретања дегранулационе мастоцитне реакције, болеснику је забрањено коришћење неких лекова, алкохола и јодних контрастних средстава. У случају потребе за применом једног контрастног средства или хируршке интервенције, препоручена је тродневна припрема антихистаминицима (*H<sub>1</sub>* и *H<sub>2</sub>*) и кортикостероидима. Болесник се клинички и лабораторијски прати у шестомесечним интервалима.

## ДИСКУСИЈА

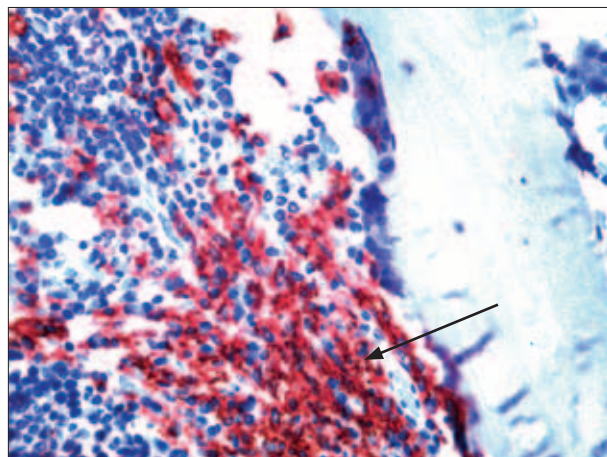
СМ је ретко обољење разноврсне клиничке слике и различитог преживљавања болесника, услед чега се класификује у бројне подтипове који се могу преклапати [1-5]. Независно од типа, СМ могу компликовати анафилактичке реакције опасне по живот болесника [1-5]. Инциденција анафилаксе код особа оболелих од СМ је 4,3-5,5% годишње [1-5, 11].

Приказани болесник био је велики дијагностички и терапијски изазов за нас. У тренутку постављања дијагнозе болест је, према критеријумима СЗО, одговарала агресивној СМ. С друге стране, клиничка слика је била блага, ток болести спор, а тегобе и компликације



**Слика 1.** Биоптат коштане сржи болесника: паратрабекуларни инфилтрат вретенастих маст ћелија (HE,  $\times 200$ )

**Figure 1.** The patient's bone marrow trephine biopsy: paratrabecular mast cell infiltration (HE,  $\times 200$ )



**Слика 2.** Биоптат коштане сржи болесника с имунохистохемијом, инфилтрација маст ћелија (*CD117+*)

**Figure 2.** The patient's bone marrow trephine biopsy – immunohistochemistry, mast cell infiltration (*CD117+*)

током седмогодишњег периода нису биле значајне. У литератури је описан мали број болесника са СМ које није било могуће сврстати ни у групу с индолентним, ни у групу с агресивним типом болести [12]. Вредности њихових клиничких и лабораторијских параметара показивале су спор развој болести, без знакова агресивног обољења и других хематолошких неоплазми. Ови болесници су сврстани у групу особа с интермедијарним или тзв. *smouldering* СМ [12]. Прогноза овог облика болести засада је непозната.

На основу клиничког тока и лабораторијских параметара закључено је да је код приказаног болесника заступљен узнапредовали интермедијарни облик болести који засад треба само клинички пратити. Због велике учесталости анафилактичких реакција, пре свега радиолошких поступака који захтевају примену контрастног средства, као и пре хируршких интервенција (укључујући дијагностичке пункционе процедуре), неопходни су консултовање алерголога и одговарајућа премедикација. Болеснику је такође неопходно препоручити да избегава узимање супстанци и лекова ко-

ји покрећу дегранулацију мастоцита (ацетилсалицилна киселина, нестероидни антиинфламаторни лекови, морфин, кодеин и ванкомицин). Лечење од алергијских реакција подразумева примену инхибитора хистамина и леукотријена, инхибитора протонске пумпе, кортикостероида и адреналина у случају развоја анафилактичког шока.

СМ је обољење о којем постоје бројне недоумице, као што је потврдио и овај наш приказ. Иако је класификација СЗО дала јасне дијагностичке критеријуме СМ, „сиве зоне” услед преклапања подтипова болести и даље постоје. Код болесника с таквим облицима изузетно је тешко проценити када и код кога примени-ти циторедуктивну терапију.

## НАПОМЕНА

Израду и објављивање овог рада помогло је Министарство за науку и технолошки развој Републике Србије финансирањем пројекта 41004.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Horny HP, Metcalfe DD, Bennetti JM, Bain BJ, Akin C, Escribano L, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyone, France: International Agency for Research and Cancer (IARC); 2008. p.54-63.
2. Horny HP, Sotlar K, Valent P. Mastocytosis: state of the art. Pathobiology. 2007; 74:121-32.
3. Pardanani A, Tefferi A. Systemic mastocytosis in adults: a review on prognosis and treatment based on 324 Mayo Clinic patients and current literature. Curr Opin Hematol. 2010; 17:125-32.
4. Metcalfe DD. Mast cell and mastocytosis. Blood. 2008; 112:946-56.
5. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. Leuk Res. 2001; 25:603-25.
6. Brockow K, Jofer C, Benhrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study of history, clinical features and risk factors in 120 patients. Allergy. 2008; 63:226-32.
7. Fritsche-Polanz R, Jordan JH, Feix A, Sperr WR, Sunder-Plassmann G, Valent P, et al. Mutation analysis of C-KIT in patients with myelodysplastic syndromes without mastocytosis and case of systemic mastocytosis. Br J Haematol. 2001; 113:357-64.
8. Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, Horny HP. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114:3-11.
9. Pardanani A. WHO subvariants of indolent mastocytosis: clinical details and prognostic evaluation in 159 consecutive adults. Blood. 2010; 115:150-1.
10. Fritsche-Polanz R, Fritz M, Huber A, Sotlar K, Sperr WR, Mannhalter C, et al. High frequency of concomitant mastocytosis in patients with acute myeloid leukemia exhibiting the transformin KIT mutation D816V. Mol Oncol. 2010; 4:335-46.
11. Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. Anesth Analg. 2003; 97:1381-95.
12. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Metcalfe DD. Smouldering mastocytosis: a novel subtype of systemic mastocytosis with slow progression. Int Arch Allergy Immunol. 2002; 127:137-9.

## Systemic Mastocytosis: Case Report with Literature Review

Mirjana Mitrović<sup>1</sup>, Maja Peruničić-Jovanović<sup>2</sup>, Aleksandra Sokić-Milutinović<sup>3,4</sup>, Sladjana Andrejević<sup>5</sup>, Nada Suvajdžić<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Haematology Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>Centre for Pathology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>3</sup>Clinic of Gastroenterology and Hepatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>4</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

<sup>5</sup>Clinic of Allergy and Immunology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Mastocytosis is a clonal neoplastic disorder of the mast cells. The clinical signs and symptoms of mastocytosis are heterogeneous ranging from indolent disease with a long-term survival to a highly aggressive neoplasm with survival of about 6 months. Systemic mastocytosis (SM) is characterized by mastocyte infiltration of one or more organs, with or without skin involvement.

**Case Outline** The presented patient presents a highly challenging diagnostic and therapeutic case. A 46-year-old man was referred to our Centre due to the 7-year-long history of hepatosplenomegaly and mild thrombocytopenia. Ultrasound examination showed hepatosplenomegaly (liver 170 mm; spleen 200 mm), platelet count was  $90 \times 10^9/L$ , serum tryptase level was elevated and bone marrow biopsy showed infiltration with mast

cells (CD117, CD25 and mast cell tryptase positive). Our patient was diagnosed with aggressive systemic mastocytosis (SM) according to WHO Classification (2008), although the clinical course of the disease was indolent, without complications for more than 7 years. Because of the 'intermediate' course, this patient was referred to as smouldering or intermediate SM and was not treated with cytostatics.

**Conclusion** Utilizing the established criteria, indolent SM can be discriminated from the aggressive subvariants of SM in most cases. However, a small group of patients, like our case belongs to the „grey zone“. Therapeutic approach to these patients is individual and prognosis is uncertain.

**Keywords:** systemic mastocytosis; intermediate course; anaphylaxis; World Health Organization classification; grey zone

Примљен • Received: 06/12/2010

Прихваћен • Accepted: 19/01/2011