

Diagnosztikus kihívások gastrointestinalis tünetekkel járó szisztémás mastocytosisban

Várkonyi Judit dr.¹ ■ Szepesi Ágota dr.²
Sághi Márton dr.² ■ Barna Gábor dr.² ■ Kovalszky Ilona dr.²
Tímár Botond dr.² ■ Szakonyi József dr.³ ■ Nagy Eszter dr.⁴
Vásárhelyi Barna dr.⁴ ■ Mihály Emese dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

A mastocytosis ritka megbetegedés: évente hozzávetőlegesen 1 új eset kerül felismerésre 100 000 lakosra vonatkoztatva. A betegség felismerése viszonylag egyszerű, ha bőrtünetek is kísérik, de van, hogy csak a mastocytosaaktivációs tünetek megjelenése hívja fel a figyelmet a betegségre. A tünetek szerteágazóak lehetnek, egyénenként változó a megjelenésük, rendszerint több szervet érintenek, és gyakran allergiás betegségnek vélelmezik. A rohamokban jelentkező kipirulás, ájulás, fejfájás, gyomorégés mellett jellemző a vizes hasmenés, amely az élet minőségét nagyban rontja, de a rovarcsípés/darázscsípés okozta anaphylaxia életet veszélyeztető állapotot is okozhat azonnali beavatkozás nélkül. Jelen közleményünkben egy eset ismertetésével hívjuk fel a figyelmet arra, hogy a nem infektív eredetű, vizes hasmenés kivizsgálása során végzett vastagbéltükrözés során a makroszkóposan épek látszó bélből származó hisztológia igazolhatja a kóros hízósejt-szaporulatot.

Orv Hetil. 2024; 165(18): 717–720.

Kulcsszavak: mastocytosis, triptáz, c-kit, vizes hasmenés, mastocytosaaktivációs tünetek

Diagnostic challenges in systemic mastocytosis with gastrointestinal symptoms

Mastocytosis is a rare disease. The yearly incidence is 1/100,000 in the general population. The diagnosis is relatively simple when cutaneous manifestations are present, but there are cases when just the mastocyte activation syndromes might call attention on the disease. Symptoms might be diverse, varying case to case, involving different organs and are often considered as allergy. Symptoms come suddenly like flush, collapse, headache, pyrosis, watery diarrhoea that influence the life quality, but sting anaphylaxis might be life threatening if not treated immediately. With this case report, authors aimed to call attention to the importance to take bowel biopsy in cases of watery diarrhoea of non-infective origin even when the macroscopic picture of the bowel looks normal, as histological evaluation of the specimen might prove mastocytic infiltration.

Keywords: mastocytosis, tryptase, c-kit, watery diarrhoea, mast cell activation syndromes

Várkonyi J, Szepesi Á, Sághi M, Barna G, Kovalszky I, Tímár B, Szakonyi J, Nagy E, Vásárhelyi B, Mihály E. [Diagnostic challenges in systemic mastocytosis with gastrointestinal symptoms]. Orv Hetil. 2024; 165(18): 717–720.

(Beérkezett: 2024. február 26.; elfogadva: 2024. március 18.)

Rövidítések

AdvSM = (advanced systemic mastocytosis) előrehaladott szisztémás mastocytosis; ASM = (aggressive systemic mastocytosis) agresszív szisztémás mastocytosis; ddPCR = (droplet digital PCR) digitális 'droplet' polimeráz-láncreakció; FDA =

(U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; HE = hematoxinilín-eozin; ICC = (International Consensus Classification) Nemzetközi Konzensusklasszifikáció; ISM = (indolent systemic mastocytosis) indolens szisztémás mastocytosis

tosis; MCL = (mast cell leukaemia) hízósejtes leukaemia; SAP = (serum alkaline phosphatase) szérum-alkalikusfoszfátáz; SM-AHN = (systemic mastocytosis-associated hematological neoplasms) szisztémás mastocytosishoz társult hematológiai malignitások

A mastocytosis ritka myeloid malignitás, melyet több szervet érintő infiltráció jellemez. Főként a csontvelő, a bőr és a belső szervek közül legfőképpen a máj és a gastrointestinalis érintett, de előrehaladott esetben a csont is beszűrt lehet. A WHO és a Nemzetközi Konszenzus-klasszifikáció (ICC) alapján a 15 kóros hízósejtklaszter jelenléte a betegség ún. major diagnosztikus kritériuma. Emellett ún. minor kritériumok a c-kit D816V mutáció jelenléte és az emelkedett szérumtriptázérték. A stádiumbesorolás alapján csak bőrre lokalizált vagy szisztémás betegséget különíthetünk el, ez utóbbi lehet indolens (ISM), lappangó (SSM), illetve agresszív (ASM) a B- és C-tünetek jelenléte vagy hiánya (1. és 2. táblázat) és a c-kit-allélfrekvencia alapján [1–6]. C-kit-allélfrekvencia: ISM<0,285%; SSM<5,991; ASM<9,346 [7].

Mindezeket színezhetik az ún. mastocytosistaaktivációs tünetek, amelyek a definíció szerint visszatérő jellegűek, és több szervet érintenek, mint a viszketés, krónikus urticaria, kipirulás, gyomorégés, hasi görcsök, vizes hasmenés, palpítáció, ájulás, anaphylaxia, csontfájdalom, valamint neurológiai és pszichiátriai tünetek.

1. táblázat | A B-tünetek* definíciója mastocytosisban

- >30%-os csontvelő gócos mastocytás infiltrációja
- Szérumtriptáz >20 µg/l
- MDS/MPN jellegű eltérések hisztológiai igazolása SM-AHN fennállása nélkül
- Organomegalia: hepato-, spleno-, lymphadenomegalia >2 cm (ultrahangvizsgálat, komputertomográfia) a szerv működésének megtartásával

*A B-tünetek a szöveti infiltráció mértékét jelzik

MDS = myelodysplasiás szindróma; MPN = myeloproliferatív neoplasia; M-AHN = szisztémás mastocytosishoz társult hematológiai malignitások

2. táblázat | A C-tünetek* definíciója mastocytosisban

- ≥1 cytopenia: abszolút neutrofilszám <1000/µl; hemoglobín <10 g/dl; trombocytaszám <100 000/µl (a csontvelőfunkció-beszűkülés jeleként)
- Kóros májenzimértékek, portális hipertensio, ascites (a májfunkció-beszűkülés jeleként)
- Osteoporosis vagy patológiás fracturák (csontérintettségéből adódóan)
- Hypersplénia (lép kóros funkciója)
- Malabsorptio, krónikus hasmenés, testsúlycsökkenés (bélinfiltrációból eredően)

*A C-tünetek a szervi érintettség okozta funkciócsökkenés mértékét jelzik

A besorolás szerint van csak bőrre lokalizált vagy szisztémás ± bőrt érintő forma. A szisztémás lehet indolens, lappangó vagy ún. előrehaladott betegség (advSM). Ez utóbbi csoportba az agresszív (ASM), a hematológiai malignitásokkal társuló (SM-AHN) és a hízósejtes leukaemia (MCL) tartozik.

A betegség alapja a klonális eredetű, ezáltal autonóm hízósejt-felzaporodás és az azt kísérő mediátor- (például hisztamin, leukotriének, szerotonin, interleukinok stb.) felszabadulás.

Gastrointestinalis tünetek az esetek mintegy 50–70%-ában előfordulnak, és gyakran ételintoleranciában, hányinger, hányás, hasi görcsölés, hasmenés formájában jelentkeznek, súlyos esetben felszívódási zavart, testsúlycsökkenést okoznak.

Az ezzel kapcsolatos irodalomban is felhívják a figyelmet arra, hogy differenciáldiagnosztikai jelentősége van a makroszkóposan negatívnak észlelt nyálkahártyából történő mintavételnek és a minta megfelelő immunhisztokémiai vizsgálatának (triptáz, CD117) az eosinophil enteritistől és a mikroszkópos colitistól való elkülönítés céljából [8].

Esetismertetés

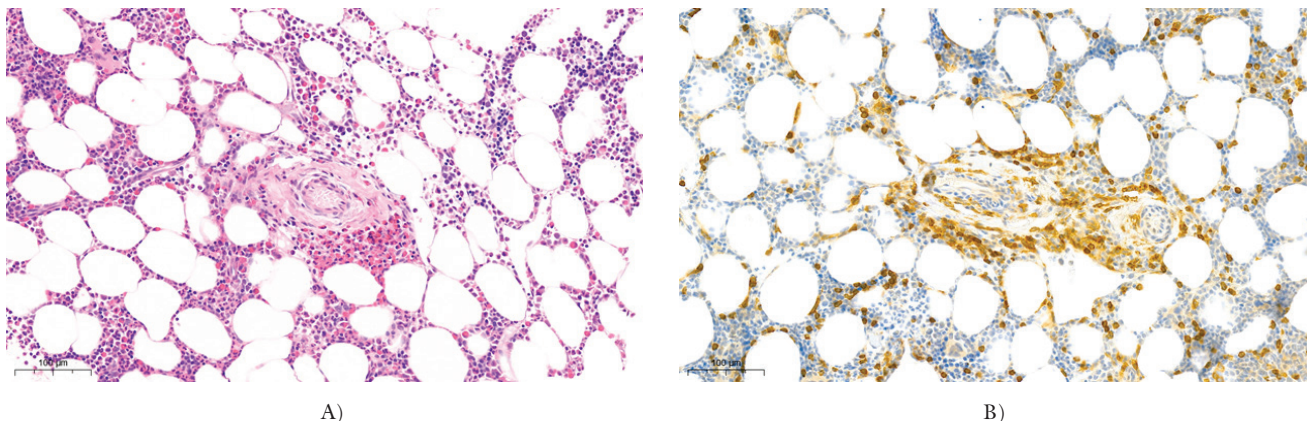
Az 1966-ban született, vidéken élő nőbeteg bőrtünetei 2011-ben, 45 éves korában jelentkeztek, Darier-jelet mutató (dörzsölésre urticaria provokálható) barnás macularis beszűrődések képében (1. ábra). Klinikánkra 50 éves korában egyetemünk bőrgyógyászatáról irányítottan került, a hízósejtes betegségek kivizsgálására és



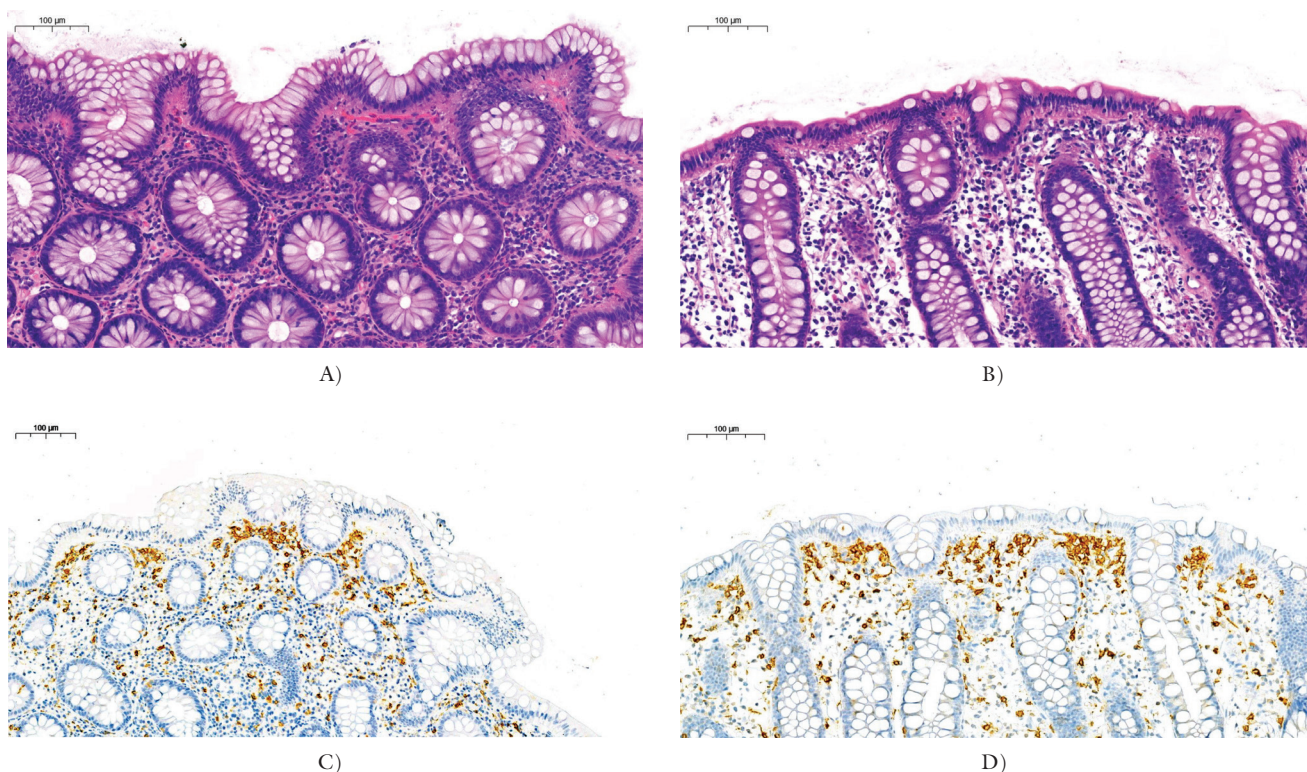
1. ábra | Mastocytosisra jellemző sárgásbarnás macularis bőrinfiltrációk a törzsön

ellátására alakult Semmelweis Mastocytosis Hálózaton keresztül. Ekkor fő panasa a napjában 2–3×, hirtelen rohamokban jelentkező parancsoló székelési inger formájában vizes hasmenés, a mellkasra-nyakra kiterjedő kipirulás (flush), palpitáció és migrénes fejfájás volt. Kivizsgálása részeként csontvelővizsgálat történt, melyen perivascularis elhelyezkedésben több mint 20, orsó

formájú hízósejtcsoport tűnt fel (2/A ábra), melyek az ilyen esetben kötelező immunhisztokémiai reakcióval CD117-pozitívnak bizonyultak (2/B ábra). Molekuláris vizsgálattal 2016-ban az akkor elérhető 17-es exon Sanger-szekvenálással c-kit D816V mutáció tekintetében negatívnak bizonyult. Később, 2023-ban a ddPCR-(digitális 'droplet' polimeráz-láncreakció) módszerrel



2. ábra A) Csontvelőben HE-festéssel több mint 20, megnyúlt morfológiájú hízósejtből álló góc látható. B) A csontvelő immunhisztokémiai vizsgálatával CD117-pozitív mastocyták nagyobb számban helyezkednek el egyesével, illetve gócban az interstitiumban
HE = hematoxilin-cozín



3. ábra A) Colonbiopsziából származó minta, HE, kis nagyítás. A felszíni hám ép. Krónikus lobsejtes beszűrődés a lamina propriában aktív gyulladás jelei nélkül. B) Colonbiopsziából származó minta, HE, nagy nagyítás. A felszíni hám ép. Krónikus lobsejtes beszűrődés a lamina propriában aktív gyulladás jelei nélkül. Lymphocytás colitisre vagy kollagéncolitisre utaló morfológiai jelek a mintában nem láthatók. C) Bélbolyhok harántmetszeti szövettani képe. CD117-immunhisztokémia: pozitív. D) Bélbolyhok hosszsmetszeti szövettani képe. CD117-immunhisztokémia: pozitív
HE = hematoxilin-cozín

az allélfrekvencia 0,4% volt, mely a tünetekkel, leletekkel együtt megfelelt az indolens szisztémás mastocytosis besorolásnak. A beteg statusában mérsékelt máj- és lép-megnagyobbodást regisztráltunk, kóros nyirokcsomókat nem észleltünk. A szisztémás mastocytosis kivizsgálása kiterjed a csontsűrűség-vizsgálatra is, mely esetünkben a T-score-érték alapján 2016-ban -1,1, míg 2018-ban és 2021-ben stabilan -2,5 értéket mutatott. A szérum-triptáz enyhén emelkedett volt: a 26,9 µg/l (normális: <20) értéken. A SAP (szérum-alkalikusfoszfatáz) értéke 133 U/l volt (normális: <120). A szérum albumin-, vérkép- és kalciumértékei rendben voltak. A kezelés 2016-tól alfa-interferon, majd 2020-tól annak pegilált formája volt. 2022. októbertől májenzim-emelkedés és visszatérő panaszokként a vizes hasmenés jelentkezése utalt a betegség klinikai progressziójára. A területen pár hónap különbséggel ismételt elvégzett vastagbélükrözés negatív makroszkópos képet mutatott. Biopszia nem történt. Az *ex juvantibus* bevezetett laktózmentes diéta és probiotikumkezelés nem használt. A tüneti kezelésre ajánlott nátrium-kromoglikát nem volt elérhető. A klinikánkon segítséget kérő betegnél az anamnézis ismeretében kolonoszkópos biopszia történt, s az abból származó minta hisztológiai feldolgozása hízósejtes beszűrődést igazolt (3. ábra – A, B, C, D). A több szervet érintő (bőr, bél, csont), c-kit-mutáció-pozitív és ASM-be progresszív betegség célzott kezelése érdekében a beteg számára az avapritinib tirozin-kináz-gátló kezelést megkérve vényeztük.

Következtetés

A felnőttkorban megjelenő bőrmastocytosis idővel rendszerint szisztémás kórfomába progressziál, ellentétben a gyermekkori esetekkel.

Ha a szisztémás mastocytosisban szenvedő beteg nem infektív eredetű vizes hasmenése a bevezetett tüneti szerekre nem reagál, vagy ha reagál, de a kezelés alatt ismét fellángol, a bélinfiltráció gyanúja fel kell, hogy merüljön, ezért a negatív makroszkópos kép ellenére szükséges a mintavétel és annak a rutin-HE-festésen kívüli immunhisztokémiai feldolgozása (triptáz, CD117).

A c-kit D816V mutáció kimutatására aktuálisan elérhető legérzékenyebb kimutatási módszer a ddPCR.

A betegség aktivitását nem elegendő a triptázszint alapján megítélni: a beteg összes tünetét és leletét együtt kell értékelni.

Az FDA 2021-től törzskönyvezte a c-kit-mutáció-pozitív előrehaladott és/vagy terápiarezisztens mastocytosisban szenvedő betegek számára másodvonalban az avapritinib tirozin-kináz-gátló szert, mely hazánkban egyedi méltányosság alapján kérelmezhető.

tosisban szenvedő betegek számára másodvonalban az avapritinib tirozin-kináz-gátló szert, mely hazánkban egyedi méltányosság alapján kérelmezhető.

Anyagi támogatás: A cikk anyagi támogatás nélkül készült.

Szerzői munkamegosztás: V. J. írta a cikket. Sz. Á. a csontvelőt, S. M. a bél szövettanát leleltezte, K. I. és T. B. a c-kit-analízist, B. G. az áramlási citometriát értékelte. Sz. J. bőrgyógyászati munkával, N. E. és V. B. a triptázvizsgálat bevezetésével és értékelésével járult hozzá a dolgozat elkészítéséhez, M. E. a vastagbélminta vételét végezte.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük Pósa Zsolt laborasszisztens munkáját, amellyel hozzájárult a kézirat elkészítéséhez.

Irodalom

- [1] Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: a consensus proposal. *Hemasphere* 2021; 5: e646.
- [2] Valent P, Akin C, Metfalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017; 129: 1420–1427.
- [3] Valent P, Horny HP, Eskinabó L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001; 25: 603–625.
- [4] Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140: 1200–1228.
- [5] Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1703–1719.
- [6] Várkonyi J. Mastocytosis. Literature Review Summary. [Mastocytosis. Összefoglaló közlemény.] *Orvostovábbk Szle*. 2022; 29: 35–40. [Hungarian]
- [7] Martelli M, Monaldi C, De Santis S, et al. Recent advances in the molecular biology of systemic mastocytosis: implications for diagnosis, prognosis and therapy. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 3987.
- [8] Lübke J, Naumann N, Hoffmann O, et al. A clinical, morphological and molecular study of 70 patients with gastrointestinal involvement in systemic mastocytosis. *Sci Rep*. 2024; 14: 702.

(Várkonyi Judit dr.,
e-mail: varkonyi.judit@med.semmelweis-univ.hu)