

1.3.1 Mastozytosen

von <Frank Siebenhaar und Marcus Maurer>

Die Mastozytosen sind eine gemischte Gruppe von Erkrankungen, die durch eine Vermehrung von Mastzellen in der Haut und/oder anderen Organen gekennzeichnet sind. Mastzellen entstehen im Knochenmark, finden sich aber nicht wie andere Zellen, die dem Knochenmark entstammen, in der Blutzirkulation, sondern wandern als Vorläuferzellen in ihre Zielgewebe ein und differenzieren erst dort zu reifen Mastzellen aus. Reife Mastzellen finden sich vornehmlich in der Haut und in den Schleimhäuten der Atemwege und des Gastrointestinaltraktes.

Es werden kutane Mastozytosen, bei denen ausschließlich die Haut von einer Mastzellvermehrung betroffen ist, von systemischen Mastozytosen unterschieden (Tab.1). Die systemischen Mastozytosen sind häufig mit einer genetischen Veränderung des transmembranösen Tyrosinkinase-Rezeptors KIT (CD117) assoziiert. KIT wird auf der Oberfläche von Mastzellen exprimiert und ist der Rezeptor für den essentiellen Mastzellwachstumsfaktor SCF (stem cell factor). Häufig lässt sich eine somatische KIT-Mutation in Exon 17, Kodon 816, mit Substitution von Valin für Aspartat (Asp816Val) nachweisen. Diese kann durch eine ligandenunabhängige Aktivierung von KIT zu einer Vermehrung von Mastzellen in verschiedenen Geweben führen. Selten finden sich andere Mutationen in Kodon 816 (z.B. Asp816Phe, Asp816His) oder in benachbarten Kodons (z.B. Asp820Gly). Im Gegensatz zu den systemischen Mastozytosen sind die Mechanismen der Entstehung von kutanen Mastozytosen bisher nicht im Detail verstanden, scheinen jedoch deutlich seltener KIT-Mutationen zu involvieren.

Insgesamt sind die Mastozytosen selten. Die jährliche Inzidenz wird auf etwa 5 pro 1 Million geschätzt. Über 60% der Betroffenen sind Kinder, zumeist mit kutaner Mastozytose. Erwachsene weisen hingegen häufiger eine der systemischen Formen der Mastozytose auf.

Klinik

Die häufigste Manifestationsform der kutanen Mastozytose ist die **makulopapulöse kutane Mastozytose** (früher auch Urticaria pigmentosa genannt), die durch makulöse und/oder papulöse braun-rötliche Hautveränderungen gekennzeichnet ist (Abb. 1). Die mechanische Reizung der Hautveränderungen (z.B. durch Reiben der Haut mit einem Holzspatel) führt zu Rötung, Juckreiz und Quaddelbildung („Darier-Zeichen“, Abb. 2). Kinder, die deutlich häufiger an kutaner Mastozytose erkranken als Erwachsene, weisen in der Regel größere, d.h. mehr als einen Zentimeter durchmessende Hautveränderungen auf, während die Läsionen bei erwachsenen Patienten eher kleiner sind. Das Gesicht, die behaarte Kopfhaut sowie die Handflächen und Fußsohlen sind in der Regel nicht betroffen. Erste Hautveränderungen treten meist während der ersten sechs Lebensmonate auf oder sind bereit bei Geburt vorhanden und können bis zum dritten Lebensjahr auch als Blasen in Erscheinung treten. Solitäre Läsionen werden als **kutane Mastozytome** bezeichnet. Mastozytome sind scharf begrenzte, braune bis braunrote, meist mehrere Zentimeter durchmessende, knotige Hautveränderungen (Abb. 3). Die kutanen Mastozytosen im Kindesalter heilen in den meisten Fällen vor oder während der Pubertät spontan ab. Dies gilt auch für die seltene **diffuse kutane Mastozytose**, die durch eine das gesamte Inte-

gument betreffende Mastzellvermehrung gekennzeichnet ist. Klinisch fallen eine einheitliche gelb-rötliche Verfärbung und eine Verdickung der Haut auf. Weiterhin bestehen meist ein deutlicher urtikarieller Dermographismus und initial eine ausgeprägte Blasenbildung.

Die sehr seltene **Teleangiectasia macularis eruptiva perstans** (TMEP) ist durch makulöse Hautveränderungen und Teleangiektasien gekennzeichnet, betrifft ausschließlich Erwachsene und bleibt in der Regel auf die Haut beschränkt. Die TMEP wird aufgrund einer ausgeprägten dermalen Mastzellvermehrung der Gruppe der kutanen Mastozytosen zugeordnet. Es ist jedoch unklar, ob es sich bei der TMEP nicht eigentlich um essentielle Teleangiektasien mit sekundärer Mastzellakkumulation handelt.

Tabelle 1: Charakteristika kutaner und systemischer Mastozytosen

Mastozytosen	Vorkommen	Index ¹⁾	Prognose	Verlauf
Kutane (KM)				
Makulopapulöse KM	Kinder	+++	gut	meist Remission
	Erwachsene	++	gut	meist stabil
TMEP ²⁾	nur Erwachsene	+	gut	stabil
Diffuse KM	nur Kinder	+	gut	chronisch stabil
Kutanes Mastozytom	meist Kinder	+++	gut	meist Remission
Systemische (SM)				
Indolente SM (ISM)	meist Erwachsene	+++	gut	chronisch
SM-AHNMD ³⁾	meist Erwachsene	+	heterogen	progredient
Aggressive SM (ASM)	meist Erwachsene	+	ungünstig	m. progredient
Mastzell-Leukämie (MCL)	meist Erwachsene	+ ⁴⁾	schlecht	progredient

¹⁾ Der Index stellt die Häufigkeit der Unterform innerhalb der Gruppe dar.

²⁾ Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP).

³⁾ SM mit assoziierter klonaler, nicht der Mastzellreihe zuzuordnender, hämatologischer Erkrankung (SM-AHNMD).

⁴⁾ Die Mastzell-Leukämie stellt im Vergleich zu anderen Formen der systemischen Mastozytose eine absolute Rarität dar.



Abb. 1: Makulopapulöse kutane Mastozytose (Urticaria pigmentosa)



Abb. 2: Positives Darier-Zeichen bei makulopapulöser kutaner Mastozytose

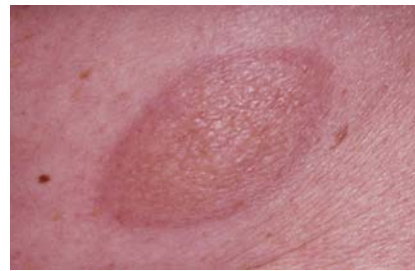


Abb. 3: Kutanes Mastozytom

Bei den verschiedenen Formen der systemischen Mastozytosen finden sich Mastzellinfiltrationen nicht nur in der Haut, sondern auch in anderen Organen. Am häufigsten ist das Knochenmark befallen, aber auch Milz, Leber, Lymphknoten, Gastrointestinaltrakt oder andere Organe können betroffen sein. Selten besteht eine systemische Mastozytose ohne Hautveränderungen.

Die häufigste Form der systemischen Mastozytosen ist die **indolente systemische Mastozytose**, die durch eine geringe Mastzellinfiltration des Knochenmarks und/oder anderer Organe gekennzeichnet ist und häufig erst im Erwachsenenalter auftritt. Typisch für die indolente systemische Mastozytose ist ein chronisch stabiler oder langsam, über Jahre, progredienter Verlauf. Besteht eine stärker ausgeprägte Mastzellvermehrung (Anteil der Mastzellen im Knochenmark >30%) spricht man von einer **indolenten „smoldering“ Mastozytose**, die weiterhin Organomegalien, vor allem von Milz und Leber, aufweisen kann. Eine ausgeprägte systemische Mastozytose mit Beteiligung des Knochenmarks scheint das Risiko für die Entstehung einer zusätzlichen myelodysplastischen oder myeloproliferativen Erkrankung leicht zu erhöhen. Selten finden sich auch assoziierte Leukämien oder Lymphome. Die Kombination aus systemischer Mastozytose und einer assoziierten zusätzlichen klonalen, nicht der Mastzellreihe zuzuordnenden, hämatologischen Erkrankung wird als **SM-AHNMD** (*engl.*: systemic mastocytosis with an associated clonal hematologic non-mast cell lineage disease) bezeichnet. Ist die Mastzellakkumulation derart stark ausgeprägt, dass es zu konsekutiven Organdysfunktionen kommt, spricht man von einer **aggressiven systemischen Mastozytose**. Diese kann klinisch als Zytope-

nie, durch Suppression anderer hämatopoetischer Zellreihen im Knochenmark, Leberinsuffizienz, ausgeprägter Splenomegalie, gastrointestinaler Dysfunktion oder Osteolysen in Erscheinung treten. Finden sich mehr als 10% Mastzellen im peripheren Blut oder mehr als 20% Mastzellen im Knochenmarkausstrich, entspricht das einer **Mastzell-Leukämie**, die jedoch als absolute Rarität bezeichnet werden kann. Weitere Entitäten, die der Gruppe der Mastrozytosen zugeordnet werden, sind das ebenfalls seltene **Mastzellsarkom**, ein hochgradig maligner und destruktiv wachsender Tumor sowie das gutartige **extrakutane Mastozytom**.

Die Symptome einer Mastrozytose hängen wesentlich vom Ort der Mastzellvermehrung ab und erklären sich einerseits durch die Organinfiltration, andererseits durch eine erhöhte Freisetzung von Mastzellmediatoren wie z.B. Histamin, Prostaglandine, Leukotriene und verschiedene proinflammatorische Zytokine.

Im Vordergrund der Beschwerden bei allen Formen der Mastrozytose mit Hautbeteiligung steht der Juckreiz, der entweder spontan oder nach physikalischen Stimuli (z.B. durch Reibung, Wärme, Kälte) meist zusammen mit Rötung und Quaddelbildung an den Mastrozytoseläsionen auftritt. Meist ausgelöst durch bestimmte Triggerfaktoren kann es durch die Freisetzung von Mastzellmediatoren zu Flushsymptomatik und Kreislaufbeschwerden oder anderen Symptomen wie anfallsartige Kopf- oder Gelenkschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle bis hin zu schweren anaphylaktischen Reaktionen kommen.

Diagnostik

Die Diagnose einer kutanen Mastrozytose kann häufig bereits aufgrund des typischen Hautbefundes gestellt werden. Richtungsweisend ist das positive Darier-Zeichen (Rötung, Juckreiz und Quaddelbildung durch mechanische Reizung einer Läsion). In unklaren Fällen kann zur Sicherung der Diagnose die Entnahme einer Hautbiopsie sinnvoll sein. Bei Säuglingen und Kleinkindern sollte eine Hautprobenentnahme nur in Ausnahmefällen erfolgen. Histologisch stellt sich eine kutane Mastrozytose durch ein perivaskuläres, mastzellreiches Infiltrat in der oberen Dermis dar (Abb. 4).

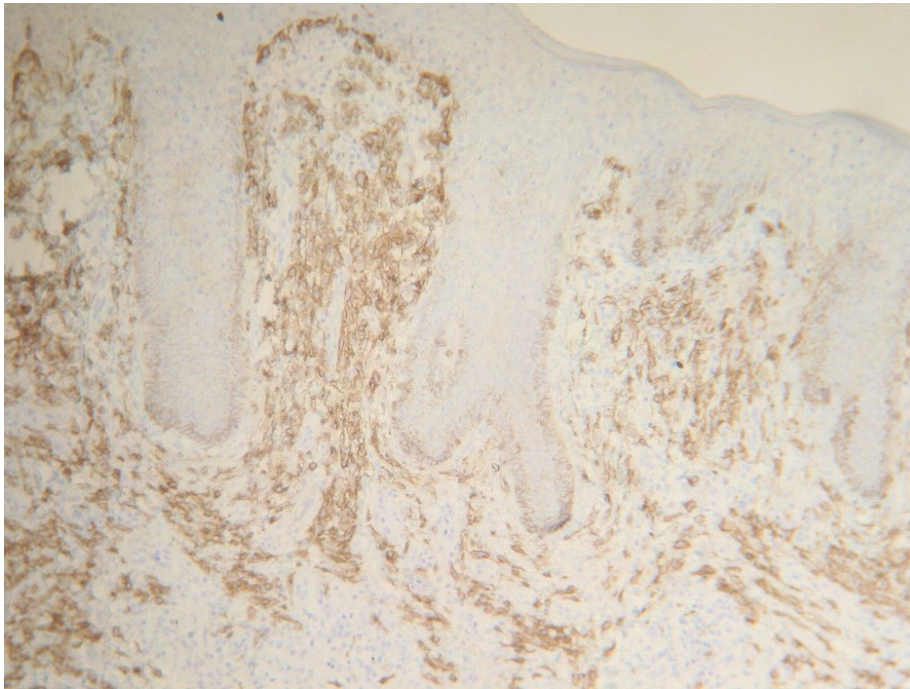


Abb. 4: Dermales Mastzellinfiltrat im oberen Korium bei makulopapulöser kutaner Mastozytose

Als diagnostischer Marker und zum Ausschluss einer systemischen Mastozytose sollte bei allen Patienten die **Tryptase im Serum** bestimmt werden. Die Tryptase ist eine von Mastzellen produzierte Protease, deren basaler Serumspiegel mit der Gesamtzahl an Mastzellen im Körper korreliert (Schwartz 2006). Die Serumtryptase liegt bei allen Formen der kutanen Mastozytose in der Regel unter $20\mu\text{g/l}$. Ist die Tryptase nicht über dieses Maß hinaus erhöht und besteht sonst aufgrund der Symptomatik kein Anhalt auf das Vorliegen einer systemischen Mastozytose, kann auf weitere Untersuchungen verzichtet werden. Eine regelmäßige klinische und laborchemische Kontrolle sollte jedoch in jährlichen Abständen erfolgen.

Ab einem Tryptasewert von $>20\mu\text{g/l}$ oder entsprechender klinischer Beschwerden sollte der Verdacht auf eine systemische Mastozytose erhoben und weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Neben einem Differenzialblutbild sollte eine Knochenmarkbiopsie mit Aspirat entnommen werden. Nach den aktuellen Kriterien für die Diagnose einer systemischen Mastozytose sollte zusätzlich zur Routinebefundung eine Koexpressionsanalyse mit Antikörpern gegen CD 117 (KIT-Rezeptor), CD2 und CD25 durchgeführt werden (Tab. 2). Weiterhin sollte nach Möglichkeit eine KIT-Mutationsanalyse erfolgen. Mittels Sonographie sollten Organomegalien ausgeschlossen werden. Da sich nicht selten eine mit der Mastozytose assoziierte Osteopenie oder Osteoporose findet, die mit pathologischen Frakturen einhergehen können, sollte weiterhin eine Osteodensitometrie erfolgen. Je nach Symptomatik können weitere Untersuchungen wie eine Gastro- oder Koloskopie indiziert sein.

Patienten, die trotz richtungsweisender Symptomatik die diagnostischen Kriterien einer systemischen Mastozytose nicht erfüllen, sollten beobachtet und regelmäßig

kontrolliert werden. Bei unklaren gastrointestinalen Beschwerden sollte differenzialdiagnostisch an eine Histaminintoleranz gedacht werden. Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen (z.B. durch Insektenstiche) sollten einer weiterführenden allergologischen Diagnostik zugeführt werden.

Bei klinisch stabilem Verlauf ist eine jährliche Kontrolle des Differenzialblutbildes und der Serumtryptase empfohlen. Eine Kontrolle des Knochenmarkbefundes kann in größeren Zeitabständen, etwa alle fünf Jahre, erfolgen, sollte jedoch bei Verschlechterung der Symptomatik oder ansteigender Serumtryptase auch vorzeitig durchgeführt werden.

Tabelle 2: Nach derzeit gültigen WHO-Kriterien (2001) darf eine systemische Mastozytose diagnostiziert werden, wenn das Hauptkriterium und ein Nebenkriterium oder drei Nebenkriterien zutreffen

Hauptkriterium	Multifokale, dichte > 15 Zellen im Knochenmark oder einem anderen extrakutanen Organ
Nebenkriterien	> 25% spindelförmige/atypische Mastzellen im Knochenmark oder einem anderen extrakutanen Organ
	Nachweis einer KIT-Mutation in einem extrakutanen Organ
	Koexpression von CD117 mit CD2 und/oder CD25 auf extrakutanen Mastzellen
	Tryptase im Serum wiederholt >20µg/l*

* Nicht gültig bei assoziierter klonaler myeloischer Erkrankung

Therapie und Prognose

Da bislang keine kurativen Therapieoptionen für die Behandlung der Mastozytose bekannt sind, richtet sich die Auswahl der Therapie nach der Schwere der Erkrankung und der Ausprägung der Symptome und besteht in erster Linie in der Identifikation und der Vermeidung von Triggerfaktoren, die zu einer vermehrten Mediatorfreisetzung aus Mastzellen führen. Somit haben viele Patienten auch ohne kontinuierliche medikamentöse Therapie keine oder nur geringe Beschwerden. Bei dauerhaft symptomatischen Patienten werden Medikamente, die die Wirkung von Mastzellprodukten blockieren oder eine Reduktion der erhöhten Mastzellzahl bewirken, eingesetzt. In diesen Fällen sollte eine kontinuierliche Behandlung mit nicht-sedierenden H1-Antihistaminika erwogen werden. Gastrointestinale Beschwerden lassen sich häufig gut mit H2-Antihistaminika, Cromoglycinsäure, Protonenpumpenhemmern oder Antazida beherrschen. Ernährungsrichtlinien wie beispielsweise eine histaminarme Diät, führen nur in Einzelfällen zu einer Reduktion der Beschwerden und sollten daher nicht generell empfohlen werden. Zur Behandlung der kutanen Mastozytosen kommen bislang lediglich die UV-/PUVA-Bestrahlung sowie die kurzfristige isolierte oder kombinierte topische Anwendung hochpotenter Kortikosteroide in Betracht. Der Erfolg beider Therapieverfahren ist jedoch limitiert und meist nur passager, weshalb eine gründliche Nutzen-/Risiko-Abwägung erfolgen sollte. Eine assoziierte Osteopenie oder Osteoporose sollte mit Kalzium, Vitamin D und/oder Bisphosphonaten behandelt und im Verlauf kontrolliert werden.

Anaphylaktische Reaktionen treten vor allem nach Insektenstichen oder nach Verabreichung mastzellaktivierender Medikamente (z.B. Opiate, Narkotika, Röntgenkontrastmittel) auf. Vor entsprechenden Interventionen sollte daher eine prophylaktische Gabe von H1-Antihistaminika und Kortikosteroiden erfolgen. Bei Mastozytosepa-

tienten mit nachgewiesener IgE-vermittelter Insektengiftallergie sollte entsprechend aktueller Empfehlungen eine lebenslange, hochdosierte spezifische Immuntherapie erwogen werden. Aufgrund der Gefahr von anaphylaktischen Reaktionen sollten alle erwachsenen Patienten mit einem Notfallset, bestehend aus Epinephrin-Autoinjektor, Kortikosteroid (z.B. Celestamine[®] N 0,5 liquidum) und einem H1-Antihistaminikum (z.B. Fenistil[®] Tropfen) ausgestattet sein. Bei Kindern mit unkomplizierter kutaner Mastozytose besteht hierfür keine Notwendigkeit. Ein Notfallset sollte jedoch bei bekannten anaphylaktischen Reaktionen sowie bei bullösen Hautveränderungen oder diffuser kutaner Mastozytose verordnet werden. Von der Einnahme eines Betablockers ist wegen der zu erwartenden Wechselwirkung mit dem Notfallmedikament Epinephrin (Adrenalin) abzuraten.

Für die Behandlung der schwereren Formen der systemischen Mastozytose stehen weitere Therapieoptionen zur Verfügung:

Interferon-alpha kann bei Patienten mit ausgeprägter Mastzellvermehrung im Knochenmark wie bei der indolenten ‚smoldering‘ oder der aggressiven systemischen Mastozytose die Mastzellzahl senken (z.B. 6 Mio. I.E. 3x wöchentlich) (Worobec 2000). Weiterhin soll sich eine Behandlung mit Interferon-alpha günstig auf den Verlauf einer ausgeprägten assoziierten Osteoporose auswirken.

Cladribin, ein Purin-Nukleosid Analogon, führt Studien zufolge bei Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose ebenfalls zu einer Reduktion der Mastzellzahl (Tefferi 2001, Kluin-Nelemans 2003).

Tyrosinkinaseinhibitoren wie **Imatinib** stellen eine weitere Erfolg versprechende Therapieoption dar. Das Prinzip der Tyrosinkinaseinhibitoren liegt in der Verminderung der Aktivität des mutierten KIT-Rezeptors. Imatinib war der erste in der Behandlung der Mastozytose eingesetzte Inhibitor. Es hat sich jedoch gezeigt, dass Imatinib aufgrund seiner Bindungseigenschaften am KIT-Rezeptor bei Patienten, die die am häufigsten vorkommende aktivierende Mutation (D816V) tragen, nur eine eingeschränkte Wirksamkeit besitzt (Ma 2002). Bei Patienten mit anderen KIT-Mutationen kann Imatinib hingegen zu einer Reduktion der Mastzellzahl und einer Besserung der klinischen Beschwerden führen. Weitere Tyrosinkinaseinhibitoren (z.B. PKC412) (Gleixner 2006) befinden sich derzeit in klinischer Erprobung.

Die Prognose der Mastozytosen ist in der Regel günstig. Die kutanen Mastozytosen zeigen im Kindesalter meist Spontanremissionen bis zur Pubertät. Bei Erwachsenen verläuft die kutane Mastozytose und die indolente systemische Mastozytose in der Regel chronisch stabil oder langsam progredient. Die Prognose der SM-AHNMD hängt von der assoziierten hämatologischen Erkrankung ab. Die Mastzell-Leukämie und das Mastzellsarkom haben meist einen ungünstigen Verlauf.

Literatur

- Akin C, Valent P, Escribano L. Urticaria pigmentosa and mastocytosis: the role of immunophenotyping in diagnosis and determining response to treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6:282-8.
- Brockow K, Akin C, Huber M, Metcalfe DD. 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; 48:508-16.
- Butterfield JH. Systemic mastocytosis: clinical manifestations and differential diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26:487-513.
- Castells M. Mast cell mediators in allergic inflammation and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26:465-85.

- Escribano L, Akin C, Castells M, Schwartz LB. Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006; 5:61-77.
- Gleixner KV, Mayerhofer M, Aichberger KJ, Derdak S, Sonneck K, Bohm A, Gruze A, Samorapoompichit P, Manley PW, Fabbro D, Pickl WF, Sillaber C, Valent P: 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; 107:752-9.
- Hartmann K, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14:625-40.
- Hartmann K, Brockow K, Grabbe J, Horny HP, Lippert U, Maurer M, Molderings GJ, Raithel M, Rietschel E, Ruëff F, Sotlar K für das Kompetenznetzwerk Mastozytose e.V.: Leitlinie Mastozytose. *JDDG* 2007; *under revision*
- Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, Van't Wout JW, Verhoef G, Gerrits WB, van Dobbenburgh OA, Paasmans SG, Fijnheer R: Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 2003; 102:4270-6.
- Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD, Akin C, Dimitrijevic S, Butterfield JH, McMahon G, Longley BJ: The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations. *Blood* 2002; 99:1741-4.
- Robyn J, Metcalfe DD. Systemic mastocytosis. *Adv Immunol* 2006; 89:169-243.
- Rueff F, Placzek M, Przybilla B. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:284-8.
- Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26:451-63.
- Tefferi A, Li CY, Butterfield JH, Hoagland HC: Treatment of systemic mast-cell disease with cladribine. *N Engl J Med* 2001; 344:307-9.
- Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25:603-25.
- Valent P, Horny HP, Li CY, et al. Mastocytosis (Mast Cell Disease). In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2001; pp. 291-302.
- Valent P, Arock M, Bischoff SC, et al. The European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116:647-51.
- Valent P. Diagnostic evaluation and classification of mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26:515-34.
- Weber A, Knop J, Maurer M. Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping. *Br J Dermatol* 2003; 148:224-8.
- Wilson TM, Metcalfe DD, Robyn J. Treatment of systemic mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26:549-73.
- Worobec AS: Treatment of systemic mast cell disorders. In: Mast Cell Disorders. Herausgeber: Metcalfe DD, Soter NA. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:659-87.

Zurück zum Inhaltsverzeichnis: [DNO](#)