

Etiopatogeneza mastocytozy w świetle współczesnych poglądów

Aethiopathogenesis of mastocytosis: current options

Magdalena Lange¹, Marek Niedożytko², Bogusław Niedożytko¹, Jolanta Gleń¹

¹Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

²Klinika Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 3: 142–145

Streszczenie

Mastocytozy są heterogenną grupą rzadko występujących chorób, charakteryzujących się wzmożoną proliferacją i/lub nagromadzeniem komórek tucznych – mastocytów (*mast cells* – MC) – w jednym lub wielu narządach. Objawy choroby zależą od mediatorów uwalnianych przez MC w procesie ich degranulacji oraz nacieczenia narządów przez te komórki. W niniejszym artykule przedstawiono osiągnięcia w badaniach nad etiopatogenezą mastocytoz dokonane w ostatnim dziesięcioleciu. Wyniki badań genetycznych wskazują na kluczową rolę stymulującej proliferację MC mutacji c-kit w rozwoju mastocytozy układowej. Mutacja ta, prowadząca do konstytutywnej aktywacji receptora dla czynnika wzrostu komórek pnia (*stem cell factor* – SCF), nie wyjaśnia jednak znacznych różnic obrazu klinicznego poszczególnych postaci mastocytoz. W złożonej i niewyjaśnionej do końca etiopatogenezie tych schorzeń rozważa się także znaczenie innych defektów genetycznych, wariantów polimorficznych genów cytokin, zmian ekspresji antygenów powierzchniowych MC oraz zaburzeń związanych z proliferacją i apoptozą MC.

Słowa kluczowe: mastocytoza, etiopatogeneza, klasyfikacja.

Abstract

Mastocytosis is a group of rare, heterogeneous disorders characterized by abnormal growth and/or accumulation of mast cells (MC) in one or more organ systems. Signs and symptoms of the disease mostly result from MC-derived mediators and MC organ infiltration. Here we present major advances that have been made over the last 10 years in the understanding of mastocytosis pathogenesis. Genetic findings indicate the key role of activating mutation of c-kit, encoding the stem cell receptor (SCF) in systemic mastocytosis. However, this mutation does not explain all aspects and the heterogeneity of the disease. Numerous factors, such as other gene defects, genetic polymorphisms, abnormal expression of cell surface adhesion antigens, dysregulation of MC proliferation and apoptosis have also been discussed as contributing to the highly complex pathogenesis of mastocytosis, which still remains unclear.

Key words: mastocytosis, pathogenesis, classification.

Wprowadzenie

Termin „mastocytoza” jest określeniem opisującym heterogenną grupę chorób, które łączy patologiczny wzrost lub nagromadzenie komórek tucznych – mastocytów (*mast cells* – MC) – w różnych narządach. Do nadmiernego skupiania się MC dochodzi w skórze (*cutaneous mastocytosis* – CM) i/lub narządach wewnętrznych, przede wszystkim w szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie, wę-

złach chłonnych i przewodzie pokarmowym (*systemic mastocytosis* – SM) [1–3]. Mastocytozy charakteryzują się bardzo różnorodnym obrazem klinicznym, zależnym zarówno od objawów związanych z uwalnianiem mediatorów z MC, jak i narządowej infiltracji tymi komórkami [4–7].

W ostatnich latach dokonano znacznego postępu w zakresie diagnostyki, terapii oraz oceny roli zaburzeń genetycznych w patogenezie mastocytozy [7–9]. Przyczyniło się

Adres do korespondencji: dr n. med. Magdalena Lange, Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel. +48 58 349 25 88, tel. kom. 601 378 899, e-mail: m.lange@amg.gda.pl

Tab. 1. Klasyfikacja mastocytozy

1) Mastocytoza skóry (CM)
A) plamisto-grudkowa CM (<i>maculopapular CM – MPCM</i>)/pokrzywka barwnikowa (<i>urticaria pigmentosa – UP</i>)
Podtypy kliniczne:
a) typowa pokrzywka barwnikowa (<i>urticaria pigmentosa</i>)
b) postać tarczowo-grudkowa (<i>papular/plaque type CM</i>)
c) postać guzkowa (<i>nodular CM</i>)
d) postać telangiektatyczna (<i>telangiectatic type, teleangiectasia macularis eruptiva perstans – TMEP</i>)
B) uogólniona CM (<i>diffuse CM – DCM</i>)
C) <i>mastocytoma</i> skóry
2) Systemowa mastocytoza o powolnym przebiegu (ISM)
3) Mastocytoza układowa z klonalnym rozrostem linii komórkowych niemastocytarnych (SM-AHNMD)
4) Agresywna układowa mastocytoza (ASM)
5) Białaczka mastocytarna (MCL)
6) Chłoniak mastocytarny
7) <i>Mastocytoma</i> w narządach poza skórą

do tego niewątpliwie zaakceptowanie przez Światową Organizację Zdrowia w 2001 r. nowoczesnej, międzynarodowej klasyfikacji choroby (tab. 1.) oraz powołanie w 2002 r. *European Competence Network on Mastocytosis* (ECNM) – europejskiej sieci ośrodków zajmujących się mastocytozą, w ramach której prowadzi się badania epidemiologiczne, doświadczalne i kliniczne [10, 11]. Jest to szczególnie istotne ze względu na stosunkowo rzadkie występowanie tej choroby. Szacuje się, że na mastocytozę zapada poniżej 0,01% ogólnej populacji [12]. Ocena częstości pojawiania się mastocytozy jest trudna i niepełna, ponieważ nie ma wielośrodkowych badań dotyczących epidemiologii tej grupy schorzeń. Prawdopodobnie w wielu krajach stwierdza się zbyt małą rozpoznawalność mastocytozy [12]. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na zwiększoną zachorowalność na anafilaksję [13], która jest jednym z głównych objawów mastocytozy [1, 13]. W tej grupie chorych odnotowuje się również aktywację MC, mutację genu *KIT*, a nawet można stwierdzić obecność kryteriów mniejszych rozpoznania mastocytozy [14]. Największe doświadczenie kliniczne w prowadzeniu chorych na mastocytozę mają kliniki w Groningen (Holandia) i Wiedniu (Austria), monitorujące po ok. 150 pacjentów. Różnice w liczbie ludności między tymi krajami a Polską sugerują, że w naszym kraju na mastocytozę może chorować 400–800 osób. Pod kontrolą Gdańskiego Ośrodka Leczenia Mastocytozy, który otrzymał referencje *Center of Excellence* w ramach ECNM, znajduje się obecnie 75 dzieci i 80 chorych dorosłych z różnymi postaciami klinicznymi mastocytozy.

Patogeneza

Niezależnie od postaci klinicznej mastocytozy, wspólną cechą etiopatogenetyczną tej heterogennej grupy schorzeń jest patologiczne nagromadzenie i/lub wzmożona prolifera-

cja MC w różnych narządach [1–5]. Mastocyty obecne we wszystkich narządach i tkankach są komórkami o szerokim zakresie biologicznego oddziaływania, biorącymi udział w reakcjach zapalnych, odporności immunologicznej, angiogenezie, przebudowie tkanek (tzw. remodeling), gojeniu ran oraz rozwoju nowotworów. Długowieczność, zdolność migracji do tkanek, dojrzewanie pod wpływem mikrośrodowiska oraz wiele mediatorów uwalnianych w procesie degranulacji warunkuje obraz kliniczny mastocytozy. Zmagazynowane w ziarnistościach mediatory preformowane, takie jak: histamina, serotonina, proteoglikany i enzymy (m.in. tryptaza, chymaza, hydrolazy), są uwalniane w sposób ciągły lub w odpowiedzi na aktywację MC. Mediatory niepreformowane, do których należą prostaglandyny, tromboksan, leukotrieny i liczne cytokiny (m.in. IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, VEGF, GM-CSF, SCF, bFGF, MIP-1 α , TNF- α) są produkowane *de novo* w czasie aktywacji komórki [1–5, 13]. Aktywacja MC prowadzi zarówno w wyniku reakcji anafilaktycznej, jak i w odpowiedzi na różne bodźce fizyczne. Czynniki stymulującymi degranulację MC są najczęściej jady owadów błonkoskrzydłych, leki (m.in. kwas acetylosalicylowy, NSAIDs, opiaty, radiologiczne środki kontrastowe, dekstran, leki zwiotczające mięśnie, amfoterycyna, chinina, β -bloker), alergeny pokarmowe, alkohol, zakażenia, stres emocjonalny oraz takie czynniki fizyczne, jak drażnienie mechaniczne i ekspozycja na ciepło lub zimno [3–5]. Objawy układowe związane z uwalnianiem substancji biologicznie aktywnych z MC mogą występować zarówno u chorych na skórą, jak i układową postać mastocytozy. Najczęściej mają one charakter napadowy, rzadziej przewlekły [15, 16]. Najczęstszymi objawami klinicznymi wywołanymi uwalnianiem mediatorów są: epizody niedociśnienia, nadciśnienie, zmęczenie, utrata masy ciała, gorączka, napadowe zaczerwienienie skóry

(flushing), pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, bóle brzucha, biegunki, wymioty, zespół złego wchłaniania, bóle i zawroty głowy oraz bóle kostne [1–5, 15]. Nasilenie tych objawów może być różne – od przejściowego rumienia skóry do wstrząsu anafilaktycznego włącznie [2, 12, 16, 17]. Mastocyty mają na swojej powierzchni receptor wysokiego powinowactwa do IgE, co powoduje, że są one kluczowymi komórkami efektorowymi anafilaksji i innych natychmiastowych reakcji z nadwrażliwości. Drugim kluczowym receptorem MC jest receptor *KIT*, należący do rodziny receptorów kinaz tyrozynowych klasy III, który odgrywa zasadniczą rolę w proliferacji i różnicowaniu MC [2, 4, 13, 18]. Wykazanie obecności mutacji D816V genu *KIT* we krwi szpikowej stanowi obecnie kryterium mniejsze rozpoznania mastocytozy układowej [1, 2, 10]. Mutacje genu *KIT* można również wykazać w komórkach krwi obwodowej, a nawet komórkach nabłonka jamy ustnej. Wykazanie mutacji *KIT* w nabłonku jest czynnikiem rokowniczym rozwoju agresywnych postaci mastocytozy [19]. Badanie mutacji ma również znaczenie w leczeniu chorych na mastocytozę, gdyż jej obecność pozwala przewidzieć brak odpowiedzi na leczenie imatinibem [18]. Obecnie trwają badania nad rolą kolejnych kinaz tyrozynowych (Lyn, Syk, Fyn, Hck) w patogenezie mastocytozy i aktywacji komórek tucznych [20]. Znaczenie kliniczne będą miały prawdopodobnie badania nad rolą kanałów wapniowych MC. Białko stanowiące połączenie kanału z kinazą (*transient receptor potential member proteins* – TRPM) odgrywa najpewniej istotną rolę w aktywacji komórek tucznych. Obecnie prowadzone są prace nad zastosowaniem leków będących blokerami tego kanału w leczeniu chorób alergicznych i mastocytozy [21].

Mastocyty powstają z komórek macierzystych CD34 w szpiku kostnym pod wpływem czynnika różnicowania komórek macierzystych – SCF, który stymuluje dojrzewanie i wzrost tych komórek [2, 4, 11, 13]. Aktywacja receptora *KIT* przez ligand SCF (zwany też ligandem kit) prowadzi do fosforylacji białek i uruchomienia sygnalizacji komórkowej regulującej procesy proliferacji i różnicowania MC. U ok. 80% chorych na SM stwierdza się obecność somatycznej mutacji (D816V) w obrębie eksonu 17 genu *KIT* w MC, prowadzącej do zamiany kwasu asparagowego w walinę w kodonie 816 [1, 18, 22]. Mutacja ta powoduje konstytutywną aktywację receptora i uruchomienie sygnalizacji komórkowej, niezależnie od obecności liganda SCF, co w efekcie warunkuje nieprawidłowy wzrost, zaburzenia różnicowania, dojrzewania oraz dystrybucji MC. Nie wykazano związku między występowaniem mutacji *KIT* a obecnością i ciężkością reakcji anafilaktycznej u chorych na mastocytozę [23]. Mutacja w kodonie 816 genu *KIT* występuje również w rozrodczakach, nasieniakach oraz guzach podścieliska przewodu pokarmowego. Opisano przypadki współistnienia SM z tymi nowotworami [18, 22, 24, 25]. U chorych na SM wykryto również inne mutacje, m.in. mutację PDGFRA, skojarzoną z zespołem hipereozynofilowym, warianty polimorficzne i zaburzenia cytogenetyczne, których rola w patogenezie ma-

stocytozy nie jest jeszcze ostatecznie ustalona [10, 18, 22, 26]. Pozostaje nadal otwartą kwestią, czy obecność pojedynczej mutacji w obrębie protoonkogenu *KIT* jest niezbędna i wystarczająca do zaistnienia rozrostu klonalnego i rozwoju SM. Większość chorych, u których występuje ta mutacja choruje na łagodną postać mastocytozy. Obecność lub brak mutacji genu *KIT* nie wyjaśnia bowiem różnic klinicznych występujących u chorych na SM. Nie stwierdza się jej także u dzieci ze skórną manifestacją choroby czy w przypadkach rodzinnego występowania mastocytozy [10, 18, 22, 26]. Nie przedstawiono dotąd koncepcji etiopatogenetycznej CM jako procesu ograniczonego jedynie do skóry, charakteryzującego się często, zwłaszcza u dzieci, samoograniczającym się przebiegiem, lub też procesu ulegającego progresji do postaci układowej, jak ma to miejsce u większości pacjentów dorosłych [4, 10]. Rozważa się znaczenie wydłużonego czasu przeżycia MC i zaburzeń równowagi między proliferacją i apoptozą MC, która może prowadzić do ogniskowego gromadzenia się tych komórek w skórze, jak również nadekspresję SCF jako czynnika stymulującego proliferację [10, 26, 27].

Kolejnymi aspektami etiopatogenezy SM są różnice w ekspresji niektórych genów między MC nowotworowymi i MC pochodzącymi od osób zdrowych oraz ekspresja cząstek adhezyjnych na powierzchni nowotworowych MC [10, 13]. W nowotworowych MC obserwowano wzrost ekspresji genu α -tryptazy i β -tryptazy, karboksypeptydazy, białek odpowiedzialnych za proliferację komórek i transkrypcję genów oraz genów związanych z apoptozą (TNF- α , TRAIL-2, TRAF-1, GADD45b). Wykazano również, że u części pacjentów z mastocytozą, podobnie jak u 29% zdrowej populacji, nie ma genu odpowiedzialnego za syntezę α -tryptazy. Nie wpływa to jednak na stężenie aktywnej formy tryptazy w surowicy ani nie koreluje z objawami klinicznymi [28, 29]. To stężenie pro- β -tryptazy jest odzwierciedleniem liczby MC w organizmie. Pro- β -tryptaza syntetyzowana stale przez MC jest formą nieaktywną, ulegającą przejściu w aktywną postać – β -tryptazę, której stężenie zwiększa się w czasie reakcji anafilaktycznej. Badanie odziedziczenia haplotypu genów tryptazy, jak i stężenia α -tryptazy, z którym wiązano nadzieję na zastosowanie w diagnostyce, nie ma znaczenia klinicznego [29]. Komórki tuczne w mastocytozie wykazują ekspresję licznych cząstek adhezyjnych, m.in. CD58 i CD2, przy czym tylko CD2 jest charakterystyczne dla komórek nowotworowych. Z tego powodu też przypuszcza się, że interakcje CD2-CD58 mogą powodować powstawanie „gniazd” MC w obrębie zajętych procesem chorobowym narządów, przede wszystkim w szpiku kostnym. Mastocyty zależnie od ich specyfiki narządowej wykazują ekspresję różnych cząstek adhezyjnych [10, 13].

Predyspozycja do rozwoju mastocytozy wydaje się mieć podłoże genetyczne. Jak stwierdzono w badaniach nad polimorfizmami genów cytokin, chorzy z mastocytozą wykazują częściej warianty polimorficzne genu IL-13

oraz czynnika martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* – TNF- α) związane z podwyższoną transkrypcją [30]. Odnotowano, że polimorfizm IL-13 koreluje z występowaniem mastocytozy układowej oraz zwiększeniem stężenia tryptazy i IL-13 w surowicy [30].

Intensywnie prowadzone w licznych ośrodkach badania nad różnymi aspektami mastocytoz nadal nie pozwalają na wyjaśnienie wielu zagadnień związanych z etiopatogenezą tej heterogenicznej grupy schorzeń i zapewne długo jeszcze będą stanowiły fascynujący przedmiot badań naukowych.

Piśmiennictwo

- Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. *Br J Haematol* 2003; 122: 695-717.
- Escribano L, Akin C, Castells M, et al. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 2002; 81: 677-90.
- Roszkiewicz J, Lange M. Mastocytozy: spektrum kliniczne, diagnostyka, leczenie. *Przegl Dermatol* 2000; 87: 369-77.
- Hartman K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol* 2001; 144: 682-95.
- Lange M, Szczerkowska-Dobosz A, Jasiel-Walikowska E. Mastocytoza układowa – spektrum kliniczne, diagnostyka i leczenie. *Przegl Dermatol* 2005; 3: 245-50.
- Renke J, Lange M. Mastocytoza u dzieci. *Przegl Lek* 2006; 63/7: 551-3.
- Horny HP, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res* 2001; 25: 543-51.
- Akin C, Metcalfe DD. Surrogate markers of disease in mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 133-6.
- Metcalfe DD, Akin C. Mastocytosis: molecular mechanisms and clinical disease heterogeneity. *Leuk Res* 2001; 25: 577-82.
- Valent P, Akin C, Sperr WR, al. Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 35-48.
- 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 neoplasmas. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 3-11.
- Niedoszytko M. Epidemiologia. W: Mastocytoza: rozpoznanie i leczenie. Niedoszytko M, Jassem E, Kruszewski J (red.). Agencja Benkowski, Białystok 2007; 23.
- Kuna P, Jarmakowska K. Patofizjologia. W: Mastocytoza: rozpoznanie i leczenie. Niedoszytko M, Jassem E, Kruszewski J (eds). Agencja Benkowski, Białystok 2007; 27-41.
- Akin C. Mast cell activation disorders. *ECNM 2008 Abstract book*: 31.
- Niedoszytko M. Mastocytoza – rozrostowa choroba komórek tucznych związana z ryzykiem reakcji anafilaktycznej. *Pol Merk Lek* 2006; 126: 570-2.
- Lange M, Kaszuba A. Uogólniona skórna mastocytoza przebiegająca z anafilaksją. *Post Dermatol Alergol* 2007; 1: 52-7.
- Marciniak J, Jutel M. Znaczenie mastocytozy w reakcjach anafilaktycznych. *Post Dermatol Alergol* 2006; 1: 17-20.
- Wasąg B. Zaburzenia genetyczne. W: Mastocytoza: rozpoznanie i leczenie. Niedoszytko M, Jassem E, Kruszewski J (red.). Agencja Benkowski, Białystok 2007; 42-4.
- Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* 2006; 108: 2366-72.
- Peavy R, Metcalfe D. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 310-5.
- Vennekenens R, Olausson J, Meissner M, et al. Increased IgE dependent mast cell activation and anaphylactic responses in mice lacking the calcium activated nonselective cation channel TRPM4. *Nat Immunol* 2007; 8: 312-20.
- Feger F, Dumas AR, Leriche L, et al. Kit and c-kit Mutations: a short overview with special reference to novel molecular and diagnostic concepts. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 110-4.
- Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008; 63: 226-32.
- Hirota S, Isozaki K, Hashimoto K, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-80.
- Tian Q, Frierson HF, Krystal GW, Moskaluk CA. Activating c-kit gene mutations in human germ cell tumors. *Am J Path* 1999; 154: 1643-47.
- Pardananani A, Akin C, Valent P. Pathogenesis, clinical features, and treatment advances in mastocytosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19: 595-615.
- Hartman K, Hermes B, Rappersberger K, et al. Evidence for altered mast cell proliferation and apoptosis in cutaneous mastocytosis. *Br J Dermatol* 2003; 149: 554-9.
- Caughey G. Tryptase genetics and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1411-14.
- Akin C, Soto D, Brittain E. Tryptase haplotype in mastocytosis: relationship to disease variant and diagnostic utility of total tryptase levels. *Clin Immunol* 2007; 123: 268-71.
- Niedoszytko B, Niedoszytko M, Lange M, et al. Interleukin-13 promoter gene polymorphism – 1112C/T is associated with the systemic form of mastocytosis. *Allergy* 2009; 64: 287-94.