

Gösta Roupe, professor, avdelningen för dermatologi och venerologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
(gosta.roupe@derm.gu.se)

Mastocytos eller piebaldism – *KIT*-mutation bestämmer

Systemisk mastocytos har en mutation i *KIT*-genen. Denna kodar för mastcellens tyrosinkinasreceptor på vilken stamcells-faktor fäster. Receptorn består av en extracellulär del, en transmembranös del och en cytoplasmatisk del. Stamcells-faktor produceras i huden av fibroblaster och keratinocyter [1]. Receptorstimulering leder till att mastcellen prolifererar. Genmutation gör att receptorn spontant aktiveras utan påverkan av stamcells-faktor.

KIT-receptorn i hud och blod

KIT-genen reglerar proliferation och utmognad inte bara av mastceller utan också av melanocyter i human hud. Båda cellslagen stimuleras till proliferation av stamcells-faktor.

Mastcell och melanocyt är de enda celler i hud som uttrycker *KIT*-tyrosinkinasreceptorn.

Förutom på mastceller och melanocyter återfinns *KIT*-receptorn på hematopoetiska celler. Systemisk mastocytos kan utveckla myeloisk leukemi.

GIST

Gastrointestinal stromacellstumör (GIST) har under många år studerats vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Tumören, som är den vanligaste mesenkymala tumören i mag-tarmkanalen, uppvisar *KIT*-mutation. Denna leder till konstant receptoraktivering med kontinuerlig ökad cellproliferation.

Göteborgsforskarna beskrev i *Läkartidningen* 2003 [2] sina upptäckter, som lett fram till en helt ny behandlingsstrategi för GIST. Artikeln utnämndes till »Årets bästa artikel« i *Läkartidningen* 2003 i kategorin grundvetenskaplig översikt.

Mastocytos

Mastocytos består av en heterogen grupp hematologiska sjukdomar som alla karakteriseras av proliferation och ackumulering av mastceller i hud och interna organ [3]. I hud yttar sig mastocytos som bruna fläckar, som övergår i urtica vid irritation. I fläckarna finns förutom *KIT*-positiva mastceller också melanocyter. Den bruna färgtonen orsakas av melanin-pigment.

Piebaldism

Mutation i genen för *KIT*-receptorn förekommer inte bara vid mastocytos utan även vid piebaldism [4]. Melanoblastens

Sammanfattat

I *Läkartidningen* 2003 beskrev forskare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset upptäckter som lett fram till en helt ny behandlingsstrategi för gastrointestinal stromacellstumör, en tumör som har en mutation i *KIT*-genen.

Mutation i genen för *KIT*-receptorn förekommer också vid mastocytos och piebaldism.

Olikheter i *KIT*-mutation gör att olika signalvägar aktiveras med olika fenotyp som följd. Sjukdomarnas svårighetsgrad beror på mutationens lokalisering

Se även artikeln på sidan 977.

migration, proliferation, differentiering och överlevnad styrs av *KIT*-genen. Mutation i receptorgen resulterar i avsaknad av *KIT*-proteinet på ytan av melanoblasten. Rikligt med *KIT*-positiva melanoblaster ger ökning av melanin-pigment vid mastocytos, medan *KIT*-negativa melanoblaster ger förlust av pigment vid piebaldism.

Olikheter i *KIT*-mutation gör således att olika signalvägar aktiveras med olika fenotyp som följd. Sjukdomarnas svårighetsgrad beror på mutationens lokalisering [5].

Piebaldism är en sällsynt autosomt dominant sjukdom. Patienten har från födelsen en defekt migration och proliferation av melanoblaster från crista neuralis ut i hud. Genmutationen resulterar i en fläckvis depigmentering. I depigmenterade fläckar, men också på normal hud, kan hyperpigmenterade makula förekomma. Vita fläckar saknar melanocyter medan hyperpigmenterade fläckar uppvisar rikligt med melanocyter [6].

Tyrosinkinashämmare

Glivec (imatinibmesylat) hämmar det tyrosinkinas som kodas av *BCR-ABL*-genen och som spelar en viktig roll i pato-

genesen vid kronisk myeloisk leukemi. Den hämmar också KIT-receptortyrosinkinas och PDGF(platelet derived growth factor)-receptorns tyrosinkinas. Behandling med Glivec påverkar receptorns utveckling och funktion hos primitiva, inte fullt differentierade, CD 34-positiva mastcellsprekursorer. Tyrosinkinashämmarnas plats i mastocytoterapi bestäms av receptorns uppbyggnad (se Nya Rön i detta nummer).

Glivec påverkar också melanocyten differentiering och pigmentbildning. En afrikansk patient från Nigeria med gastrointestinal stromacellstumör (GIST) utvecklade under behandling med Glivec hypomelanos distalt på extremiteter [7]. En patient med mastocytos behandlades med Glivec, och de bruna fläckarna bleknade [8].

Stamcellsfaktor påverkar också pigmentering

Stamcellsfaktor produceras av keratinocyter i epidermis och av fibroblaster i dermis. Ökad lokal produktion av stamcells-faktor kan också leda till ökad mängd mastceller i dermis och ökad melaninbildning med hyperpigmentering i den bruna fläcken vid mastocytos. På motsvarande sätt behöver depigmentering vid piebaldism inte enbart orsakas av muterad *KIT*-receptorgen utan också av minskad lokal produktion av stamcellsfaktor från keratinocyter.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

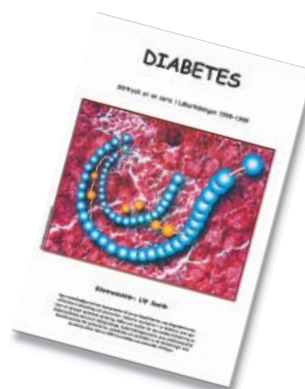
1. Kunisada T, Lu SZ, Yoshida H, Nishikawa S, Nishikawa SI, Mizoguchi M, et al. Murine cutaneous mastocytosis and epidermal melanocytosis induced by keratinocyte expression of transgenic stem cell factor. *J Exp Med* 1998;187:1565-73.
2. Nilsson B, Andersson J, Meis-Kindblom J, Kindblom LG, Engström K, Stierner U, et al. Nya rön om uppkomsten av GIST har lett till ny medicinsk behandling. *Läkartidningen* 2003;100:930-8.
3. Roupe G. Mastocytos – två sjukdomar med olika patofysiologi. *Läkartidningen* 2002;99:2400-4.
4. Richards KA, Fukai K, Oiso N, Paller AS. A novel KIT mutation results in piebaldism with progressive depigmentation. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:288-92.
5. Syrris P, Heathcote K, Carrozzo R, Devriendt K, Elcioglu N, Garrett C, et al. Human piebaldism: Six novel mutations of the protooncogene KIT. *Hum Mutat* 2002;20:234-7.
6. Grabbe J, Welker P, Dippel E, Czarnetzki BM. Stem cell factor, a novel cutaneous growth factor for mast cells and melanocytes. *Arch Derm Res* 1994;287:78-84.
7. Hasan S, Dinh K, Lombardo F, Dawkins F, Kark J. Hypopigmentation in an African patient treated with imatinib mesylate: a case report. *J Natl Med Assoc* 2003;95:722-4.
8. Pardanani A, Elliott M, Reeder T, Li CY, Baxter EJ, Cross NCP, et al. Imatinib for systemic mast-cell disease. *Lancet* 2003;362:535-7.

Särtryck

Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 70 kronor



Diabetes

Beställer härmed.....ex
av "Diabetes"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker