

Mastocytos – en sjukdom med många ansikten

Utredning och behandling bör ske i samråd med Karolinska Universitetssjukhuset



HANS HÄGGLUND, docent, överläkare, Hematologiskt centrum, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
hans.hagglund@ki.se

THEO GÜLEN, specialistläkare, lung- och allergikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

MARIA SÄÄF, med dr, överläkare, kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

BIRGITTA SANDER, docent, överläkare, institutionen för laboriemedicin, avdelningen för patologi, Karolinska institutet; Klinisk patologi/cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

GUNNAR NILSSON, professor, enheten för klinisk immunologi och allergi, institutionen för medicin, Karolinska institutet
gunnar.p.nilsson@ki.se
samtliga Stockholm

Mastocytos är en myeloproliferativ sjukdom med mastcellshyperplasi i olika vävnader [1]. De kliniska symtomen orsakas av frisättning av mediatorer från mastcellerna, t ex histamin, tryptas och prostaglandin D₂, och/eller från den patogena infiltrationen av neoplastiska mastceller i olika vävnader. En rad olika varianter av mastocytos förekommer, varför WHO har infört en klassificering av denna sjukdom i två huvudgrupper: kutan mastocytos (CM) och systemisk mastocytos (SM) (Tabell 1). Systemisk mastocytos är i sin tur indelad i flera subvarianter. Flera av dessa uppvisar inte någon ansamling av mastceller i huden, varför det kan vara lätt att förbise diagnosen systemisk mastocytos hos dessa patienter. Alla patienter med systemisk mastocytos svarar inte heller på mediatorinhibitorer, som antihistaminer, vilket ytterligare kan försvåra att ställa rätt diagnos och därmed sätta in en så bra behandling som möjligt.

Incidensen av mastocytos är oklar men beräknas vara ca 2 per 1 000 000 och år. Förmodligen är sjukdomen underdiagnostiserad, då symtomen ofta är oklara. Därför är det önskvärt att dessa patienter registreras så att incidensen kan bestämmas. För att förbättra diagnostiken och behandlingen av mastocytos har det bildats ett »Centre of excellence« vid Karolinska Universitetssjukhuset, den första svenska noden i ett europeiskt nätverk kring denna sjukdom (European Competence Network on Mastocytosis, <http://www.ecnm.net>) (Figur 1). I detta virtuella center samlas kunskap inom hematologi, dermatologi, endokrinologi, allergologi, gastroenterologi, patologi, klinisk genetik och klinisk immunologi för att tillsammans arbeta för bättre diagnostik och behandling av dessa patienter. För närvarande behandlas tio patienter vid Karolinska Universitetssjukhuset för olika typer av mastocytos.

Vi vill med denna artikel rapportera bildandet av detta centrum och också informera om denna sjukdom, som i många fall kan vara svår att diagnostisera och behandla. Exempel på detta är ett fall av aggressiv systemisk mastocytos, som beskrivs sist i artikeln.

Mastcellens biologi i korthet

Mastceller härstammar från de hematopoetiska stamcellerna som finns i benmärgen. Omogna förstadiyeceller transporteras

från benmärgen via blodet ut i vävnaden, där den slutgiltiga utmognaden sker under inverkan av lokalt producerade cytokiner och tillväxtfaktorer. Den viktigaste faktorn för mastcellers biologi är stamcells faktorn, som fungerar som tillväxtfaktor, differentieringsfaktor, överlevnadsfaktor och som stimulerar migration av mastceller [2]. Stamcells faktorn binder till sin receptor Kit, en produkt av protoonkgenen c-kit, som vi återkommer till, då den är viktig för patogenesen vid mastocytos.

Bland mastcellerna finns det heterogenitet, varför de delas in i två huvudgrupper baserade på vilka proteaser de innehåller [3]. MC_T innehåller tryptas och finns framför allt i slemhinnor. MC_{TC} innehåller – förutom tryptas – kymas och karboxipeptidas A. MC_{TC} är den dominerande mastcellstypen i hud och submukosa i tarm och lunga. Vid aktivering av mastceller via korsbindning av IgE-receptorer, dvs allergisk aktivering, kan inflammatoriska mediatorer frisättas på tre olika sätt. Först degranulerar cellerna, och de mediatorer som är förproducerade och förvaras i granula (histamin, proteaser, heparin och cytokiner) släpps ut. Inom ca 30 minuter frisätts leukotrien C₄ och prostaglandin D₂. Efter 3–8 timmar har en rad olika cytokiner, kemokiner och tillväxtfaktorer syntetiserats och frisätts.

Det är viktigt att påpeka att mastceller kan aktiveras på flera olika sätt, förutom via antikroppsmediert aktivering. Endogena stimuli, som komplementfaktorer, neuropeptider, hormoner, cytokiner, cell–cellkontakt m fl, och exogena faktorer, som patogener (parasiter, bakterier, virus), läkemedel, toxiner, kontrastmedel m fl, kan trigga mastcellerna att släppa ut inflammatoriska mediatorer. En annan viktig egenskap i sammanhanget är att mastcellen inte är en bomb som vid avfyrning släpper ut allt sitt innehåll.

Det finns flera exempel där olika stimuli inte leder till degranulering utan till mer specifik frisättning av arakidonsyrametaboliter och/eller cytokiner/kemokiner. Ett exempel är akti-

SAMMANFATTAT

Mastocytos är en myeloproliferativ sjukdom med mastcellshyperplasi i vävnaden.

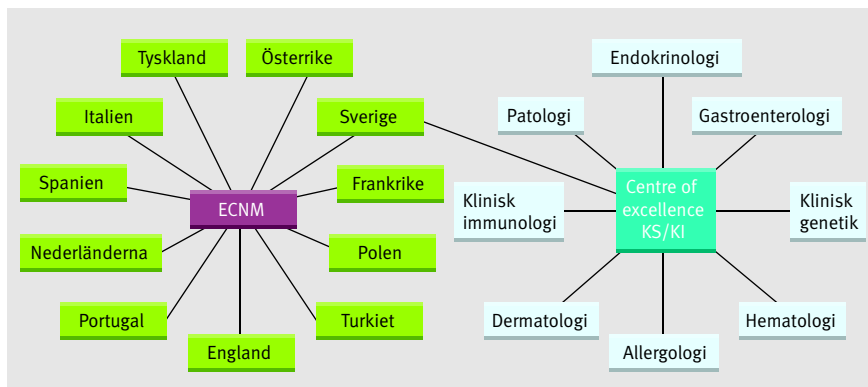
Symtomen orsakas av frisatta mastcellsmediatorer och/eller infiltration av neoplastiska mastceller.

Sjukdomen har många olika förlopp och är förmodligen underdiagnostiserad. En algoritm har tagits fram för att ställa rätt diagnos.

I dag finns det ingen kurativ behandling, men flera nya läkemedel är under klinisk prövning.

För att förbättra diagnostiken

och behandlingen har det bildats ett »Centre of excellence« på Karolinska Universitetssjukhuset/Karolinska institutet, där åtta olika specialiteter har samlats. Detta är den första svenska noden inom European Competence Network on Mastocytosis. **Vi rekommenderar** att utredning, information och behandling av patienter med mastocytos sker i samråd med oss eller att de remitteras till Karolinska Universitetssjukhuset.



Figur 1. Organisationen av det europeiska mastocytosnätverket där elva länder ingår och strukturen på den svenska noden på Karolinska Universitetssjukhuset med åtta ingående specialiteter.

TABELL I. Klassificering av mastocytos enligt WHO.

Varianter och subvarianter	Förkortning ¹
Kutan mastocytos	CM
Urticaria pigmentosa	UP
Diffus kutan mastocytos	DCM
Mastocytom i huden	
Indolent systemisk mastocytos	ISM
Smoldering SM	SSM
Isolerad benmärgsmastocytos	BMM
Systemisk mastocytos med en associerad klonal hematologisk icke-mastcellsderiverad sjukdom	SM-AHNMD
Aggressiv systemisk mastocytos	ASM
Mastcellsleukemi	MCL
Aleukemisk MCL	
Mastcellssarkom	MCS

¹ De engelska förkortningarna anges, då de är vanligast i referenslitteraturen.

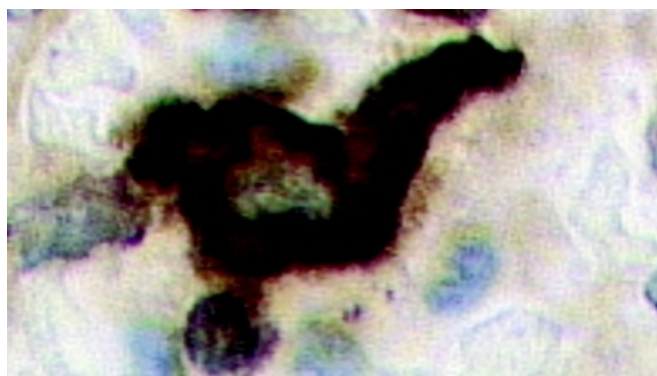
vering av mastceller med CD30 vid Hodgkins lymfom och kroniska hudinflammationer (psoriasis och atopisk dermatit), vilket leder till specifik frisättning av kemokiner, utan föregående degranulering eller sekretion av leukotriener [4]. Det finns därmed en stor variation i hur mastceller kan aktiveras och vilka inflammatoriska mediatorer som frisätts. Denna plasticitet i mastcellens repertoar gör att den kan påverka många olika fysiologiska skeenden, t ex vid akut inflammation. Det medför också att mastcellen är involverad i en rad olika sjukdomar förutom de allergiska, t ex kroniska hudinflammationer, reumatoid artrit, osteoporos och tumörutveckling [5].

Mutationer i c-kit vid mastocytos

Som redan nämnts är stamcells faktorn av stor betydelse för mastcellens biologi och därmed har mutationer i genen (c-kit) som kodar för dess receptor Kit stor påverkan på mastcellens tillväxt och funktion. Bland patienter med systemisk mastocytos har de flesta (>80 procent) en mutation i c-kit, vilken leder till aminosyrasubstitution i position 816 från aspartat till valin, D816V [6-8]. Denna mutation orsakar en ligandberoende autoaktivering av Kit, med ökad tillväxt, överlevnad och migration som följd. Andra mutationer i c-kit, som leder till andra substitutioner i antingen position 816 eller andra positioner, förekommer också men i mycket lägre frekvens (<5 procent) [9].

Normal och patologisk morfologi hos mastceller

Vid mastocytos har mastcellerna oftast annorlunda utseende



Figur 2. Atypisk mastcell i benmärg hos patient med indolent systemisk mastocytos.

och fördelning i vävnaden än normala mastceller [10]. De senare är diffust fördelade i vävnaden, ligger oftast enskilt, är runda eller polygonala och har riklig cytoplasma fylld med granula. De uttrycker CD117 och tryptas, vilket kan påvisas med immunhistokemi. Vid mastocytos finns multifokala ansamlingar eller aggregat av mastceller (15 eller fler mastceller i aggregaten). Även cellmorfologin är förändrad och atypisk så att cellerna blir ovala eller spolformade; de kan ha cytoplasmatiska utskott och ibland sakna granulering (Figur 2). Till skillnad från normala mastceller uttrycker mastceller vid systemisk mastocytos CD117 och tryptas tillsammans med CD2 (adhesionsmolekyl) och/eller CD25 (en del av IL-2-receptorkomplexet).

Klassificering och klinik

Mastocytos karakteriseras av ökad tillväxt och/eller ansamling av mastceller i ett eller flera organ. Mastocytos delas in i flera varianter (Tabell I). Kutan mastocytos är benign och begränsad till huden. Denna form uppträder oftast hos barn, har ett beskedligt förlopp och försvinner oftast i samband med puberteten. Olika former av mastocytos, framför allt de lokaliserade i huden, har tidigare på ett förtjänstfullt sätt beskrivits i Läkartidningen av Gösta Roupe [11].

Systemisk mastocytos är en klonal, myeloproliferativ sjukdom som kan uppträda i många olika skepnader: indolent systemisk mastocytos (ISM), aggressiv systemisk mastocytos (ASM) med eller utan eosinofili, systemisk mastocytos med en associerad klonal hematologisk icke-mastcellsderiverad sjukdom (förkortas SM-AHNMD), mastcellsleukemi (MCL) och mastcellssarkom (MCS). Det är relativt vanligt att systemisk mastocytos är associerad med en annan typ av hematologisk sjukdom (se fallbeskrivningen sist i artikeln). De kliniska sym-

FAKTA 1. Kriterier för diagnosen systemisk mastocytos

Diagnosen systemisk mastocytos kräver ett överordnat och ett underordnat kriterium eller att tre underordnade kriterier föreligger.

Överordnat kriterium

- Flera multifokala mastcellsinfiltrat i benmärg eller annat organ (ej hud) (>15 mastceller per aggregat).

Underordnade kriterier

- Onormal morfologi hos

mastceller i benmärg eller annan vävnad (>25 procent).

- D816V-mutation i c-kit (eller annan mutation i c-kit som orsakar autoaktivering av receptorn).
- Mastceller i benmärgen uttrycker CD2 och/eller CD25.
- Serumtryptas >20 ng/ml (gäller patienter med AHNMD)

tomen vid mastocytos orsakas av lokal- eller distanseffekter av mediatorer, genererade av mastcellerna, eller av en ren, destruktiv infiltration av stora mängder mastceller. Patienter med symptomgivande mastocytos beskriver ofta attacker av rodnad (flush), som kan åtföljas av klåda, urtikaria, huvudvärk, andnöd, pipande andningsljud, diarréer, buksmärta eller synkope [9]. De kan också uppleva ett flertal andra sjukdomstecken och symtom, bl a takykardi, hypotoni, hypertoni, rinnsnuva eller bensmärta. Patienterna kan också uppvisa neuropsykiatriska symtom med bl a huvudvärk, irritabilitet, koncentrationssvårigheter och personlighetsförändringar.

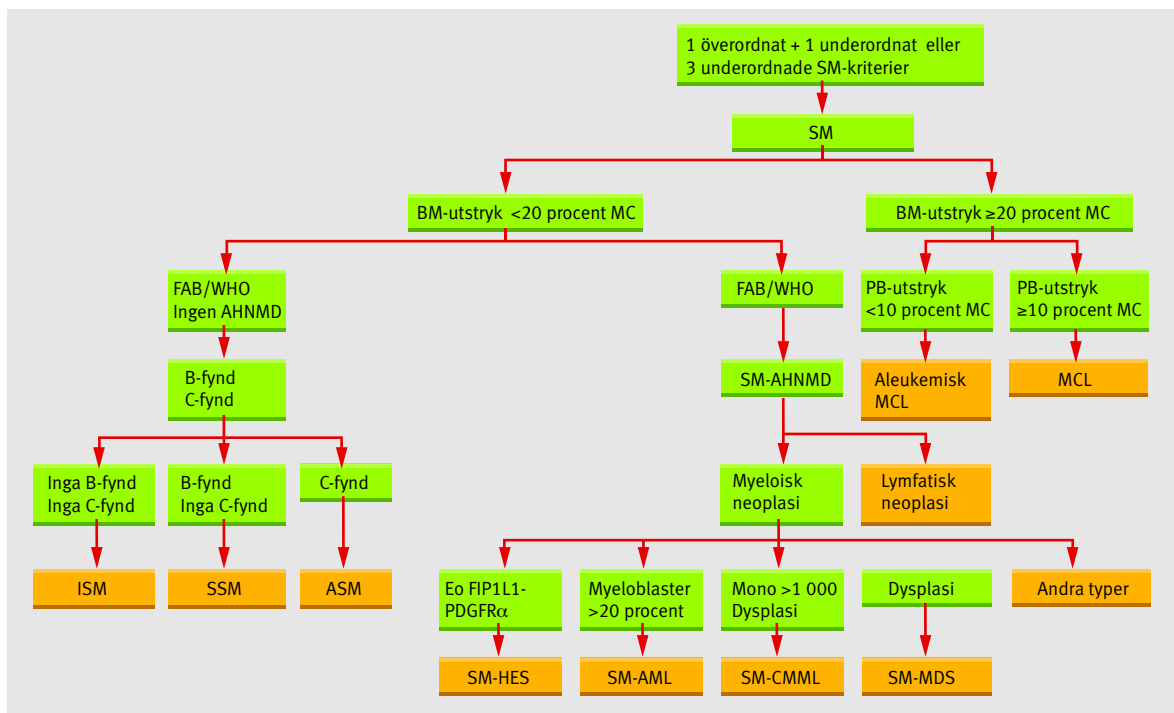
Anafylaxi är ett relativt vanligt förekommande tillstånd bland patienter med systemisk mastocytos, varför dessa oftast först genomgår en anafylaxiutredning. Mutationen i Kit medför ökad aktiveringsgrad av mastcellerna, vilket kan orsaka bl a upprepade anafylaktiska reaktioner. Den plötsligt uppträdande explosiva frisättningen av mastcellsmediatorer under en kort tidsperiod kan inträffa vid upprepade tillfällen hos patienter med systemisk mastocytos, vilket kan leda till vaskulär kollaps och död.

Diverse kombinationer av anafylaxisymtom (t ex hemodynamisk kollaps, urtikaria och angioödem, klåda, hudrodnad, illamående, kräkningar, diarré, huvudvärk, andfåddhet, dysfoni, hjärtarytmier, nedsatt medvetandegrad, kramper och blödning från uterus samt en känsla av hotande undergång) förmår vanligen patienterna att söka medicinsk hjälp.

De utlösande faktorerna varierar i hög grad från patient till patient. Det har rapporterats att anafylaxisymtom framkallas av kontakt med specifika utlösande faktorer, bl a läkemedel (penicilliner, acetylsalicylsyra, opioider, sulfonamider, prokain och pentazocin), kontakt med värme eller kyla, födoämnen (choklad och nötter), gnuggning av huden, alkohol och stress. Många anafylaktiska reaktioner är dock idiopatiska.

Förutom att frisättning av mastcellsderiverade mediatorer orsakar en rad olika symtom så kan infiltrationen av mastceller i sig ge upphov till symtom. Dessa kan yttra sig som smärta i skelettet, malabsorption och påverkan på lever och mjälte, som ofta är förstörade. Skelettpåverkan vid mastocytos kan vara av tre olika slag. Det vanligaste är osteoporos, som rapporterats föreligga hos en tredjedel av patienterna med systemisk mastocytos, men även osteoskleros kan förekomma [12]. Lokalt mastocytom eller mastcellssarkom med fokal osteolys förekommer. Ökat mastcellsantal ökar benomsättningen, vilket hos vuxna oftast leder till benresorption [13]. Histamin är en av produkterna från mastcellerna som kan bidra till skelettpåverkan. Symtomen kan vara diffus skelettvärk, frakturer, t ex kotkompressioner, eller komplikationer till osteolytisk destruktions.

Hematologiska abnormaliteter kan förekomma vid alla sub-



Figur 3. Algoritm att använda för klassificering av systemisk mastocytos och dess undergrupper.

AHNMD = associerad klonal hematologisk icke-mastcellsderiverad sjukdom. AML = akut myeloisk leukemi. ASM = aggressiv systemisk mastocytos. B-fynd = infiltration av mastceller utan organpåverkan. BM = benmärg. C-fynd = nedsatt organfunktion på grund av stark infiltration av mastceller. CMML = kronisk myelomonocytleukemi. Dysplasi = morfologiska avvikelser i myelopoesen. Eo = eosinofili. FAB = French-American-British co-operation group. FIP1L1-PDGFR α = FIP1-like 1/platelet-derived growth factor receptor- α . HES = hypereosinofilt syndrom. ISM = indolent systemisk mastocytos. MC = mastceller. MCL = mastcellsleukemi. MDS = myelodysplastiskt syndrom. Mono = monocyto $>1 \times 10^9/l$. PB = perifert blod. SM = systemisk mastocytos. SSM = smoldering systemisk mastocytos.

typer av mastocytos. De vanligaste är anemi och trombocytopeni associerad med antingen leukocytos eller leukopeni. Allmänna symtom, som svaghet, letargi, nattliga svettningar och vikt förlust, kan vara tecken på aggressiv systemisk mastocytos eller systemisk mastocytos med associerad klonal hematologisk icke-mastcellsderiverad sjukdom (SM-AHNMD).

Incidens

Incidensen av mastocytos med hudengagemang (alla åldrar) har i en spansk studie beräknats till 2/1 000 000 och år [pers medd, L Escribano, Madrid, 2008]. I denna spanska studie av vuxna patienter (>19 år) hade 89 procent mastocytos med god prognos (79 procent med kutan mastocytos, indolent systemisk mastocytos eller väl differentierad systemisk mastocytos med hudlesioner och 10 procent med systemisk mastocytos med anafylaxi eller isolerad benmärgsmastocytos utan hudlesioner). Resterande 11 procent hade mastocytos med intermediär eller dålig prognos (aggressiv systemisk mastocytos, systemisk mastocytos med associerad klonal hematologisk icke-mastcellsderiverad sjukdom, mastcellsleukemi eller mastcellssarkom).

Översatt till svenska förhållanden innebär detta att cirka tio vuxna individer per år insjuknar i mastocytos, varav en insjuknar i någon av de svårare typerna. Enligt denna uppskattning borde drygt 100 vuxna ha insjuknat i någon form av systemisk mastocytos under de senaste tio åren i Sverige. Dessa patienter bör utredas enligt de nya riktlinjerna.

Diagnostik

För att diagnostisera mastocytos har en rad olika kriterier defi-

nierats. Vi beskriver dessa kort och hänvisar till Valent och medarbetare för en utförligare beskrivning [1, 9]. För att ställa diagnosen krävs att ett överordnat plus ett underordnat kriterium uppfylls, alternativt tre underordnade (Fakta 1). Huvudkriteriet är att man kan identifiera aggregat (>15 mastceller) av mastcellsinfiltret i benmärg eller annat organ. Identifiering görs i dag vanligtvis med en antikropp mot proteaset tryptas, vilket är relativt selektivt för mastceller. Det bör dock påpekas att även andra tumörceller i vissa fall kan färgas in med denna antikropp. Underordnade kriterier är atypisk morfologi, atypisk fenotyp (uttryck av CD2, CD25), mutationer i c-kit-genen och ökade tryptasnivåer i serum.

Tidigare mättes vanligtvis histaminmetaboliten metylimidazolättiksyra i urin som ett mått på mastcellsördan. Denna analys har alltmer frångåtts, och nu rekommenderas i stället mätning av serumtryptas, som är en enklare och mer tillgänglig metod. I majoriteten av fallen av systemisk mastocytos (>70 procent) kan diagnosen ställas på rutinfärgning av benmärg som analyseras av en erfaren patolog.

För att särskilja mellan indolent systemisk mastocytos, smoldering (pyrande) systemisk mastocytos (SSM) (mastocytos med oklar malignitetspotential) och aggressiv systemisk mastocytos har man även infört identifiering av B- respektive C-fynd. C-fynd innebär att man har stark infiltration av mastceller i olika vävnader, med nedsatt organfunktion som följd. Detta kan vara låga blodvärden, cytopeni, malabsorption, leverskador och osteoporos. B-fynd är när man kan identifiera infiltration av mastceller utan organpåverkan. Genom att använda dessa kriterier och andra fynd kan man klassificera mastocytos med hjälp av den algoritm som har tagits fram [1] (Figur 3).

Det är viktigt att påpeka att aggressiv systemisk mastocytos, systemisk mastocytos associerad med en klonal hematologisk icke-mastcellsderiverad sjukdom och mastcellsleukemi inte alltid manifesteras med hudlesjoner, som vid urticaria pigmentosa. Det är inte heller säkert att de uppvisar förhöjda nivåer av mastcellsmediatorerna histamin eller tryptas eller att de svarar på t ex antihistaminer. Detta kan vara förvirrande för den läkare som ser dessa patienter, och det finns en uppenbar risk för att diagnosen blir fel. Därför är det viktigt att korrekt utredning görs så att rätt diagnos kan ställas och relevant behandling sätts in.

Behandling

I dag finns ingen botande behandling av systemisk mastocytos, men under senare år har ett flertal kandidatläkemedel tagits fram, som i experimentella system verkar lovande [9]. För lindrigare former av mastocytos (framför allt kutan mastocytos) kan man behandla med t ex ultraviolett ljus [11]. Hos patienter med mediatorassocierade symtom kan antihistaminer och natriumkromoglikat ges. Dessa patienter ska även i möjligaste mån undvika stimuli som kan aktivera mastceller till frisättning av mediatorer. Patienter med risk för anafylaktiska reaktioner ska bära autoinjektor. För patienter med systemisk mastocytos med associerad klonal icke-mastcellsderiverad sjukdom är rekommendationen att mastocytosen och den andra hematologiska sjukdomen behandlas var för sig.

I svårare fall av systemisk mastocytos används i dag vanligtvis interferon- α med eller utan tillägg av steroider, men enbart 15–20 procent av patienterna med aggressiv systemisk mastocytos svarar på behandlingen [14, 15]. Ett annat läkemedel som har prövats är kladribin, som visats reducera antalet mastceller vid aggressiv systemisk mastocytos [16, 17]. Men som i fallet med interferon- α har bara ett fåtal patienter svarat på behandlingen. Därför är det högst önskvärt att hitta nya läkemedel som på ett effektivt sätt kan reducera antalet mastceller i vävnaden.

Ett uppenbart mål i utvecklandet av nya läkemedelskandidater är att inhibera den autoaktiverade receptorn Kit. I dag finns flera tyrosinkinashämmare, av vilka Glivec (imatinib/STI571) är ett registrerat läkemedel. Glivec används i dag med mycket gott resultat på patienter med gastrointestinal stromacellstumör (GIST) vilka, liksom mastocytos, uppvisar mutationer i c-kit. Dessa mutationer är dock i en annan del av genen än den som orsakar D816V vid mastocytos. Majoriteten av patienterna med systemisk mastocytos har D816V-mutationen, som har visats vara okänslig för Glivec [18]. Därför kan Glivec inte rekommenderas för dessa patienter. Glivec kan dock vara ett alternativ för patienter med andra c-kit-mutationer eller i de fall där FIP1L1-PDGFR α -fusionsprotein förekommer [19, 20].

Nya läkemedelskandidater

Under de senaste två åren har det publicerats en rad studier av olika hämmare av tyrosinkinasa som i försök in vitro visats inhibera effekterna av D816V-mutationen [21–25]. Trots lovande resultat in vitro har de testade substanserna, dasatinib och AMN107, inte haft någon effekt i de kliniska fas 2-prövningar som har gjorts, medan PKC412/Midostaurin har haft en viss lovande effekt (sex av nio patienter svarade).

Det kan finnas flera förklaringar till att vissa lovande läkemedel inte har haft förväntad klinisk effekt. Det har dels varit svårt att nå inhibitoriska koncentrationer av substanserna in vivo, dels kan det vara nödvändigt att inte bara inhibera muterat Kit utan också andra aktiverade/muterade och ännu inte identifierade proteiner. En möjlig väg att gå vidare är att kombinera olika kinasinhibitorer för att uppnå önskad effekt [26].

Ytterligare en möjlighet är att inhibera proteiner nedströms Kit som är aktiverade på grund av D816V-mutationen. Ett exempel är »mammalian target of rapamycin« (mTOR) som är aktiverad i celler med D816V-mutationen. Inhibition av mTOR med rapamycin/sirolimus inducerar celldöd i dessa celler [27]. Andra potentiella möjligheter är att inducera celldöd/apoptos i mastcellerna genom att reglera uttrycket av medlemmar av Bcl-2-familjen, vilka är nyckelproteiner i regleringen av apoptos. Tänkbara möjligheter är att inhibera överlevnadsproteinet Mcl-1 [28] eller att öka nivåerna av apoptosproteinet Bim [29, 30].

Det pågår många intressanta studier för att identifiera nya möjliga behandlingsformer vid mastocytos. Huruvida någon av de nya kandidaterna kommer mastocytospatienterna till glädje får framtiden utvisa.

Patientexempel: fall av aggressiv systemisk mastocytos

För att beskriva ett av de många sätt som systemisk mastocytos kan yttra sig på har vi valt ett patientfall med SM-AHNMD.

En 63-årig man med mångårig ulcerös kolit remitterades till Hematologiskt centrum i Huddinge på grund av lindrig leukopeni och trombocytopeni. Utredning med benmärgsprov gav diagnosen hårcellsleukemi (HCL) i maj 2003. Patienten behandlades framgångsrikt till remission med Leustatin (kladribin). Tre månader efter avslutad behandling noterades eosinofili i perifert blod, därefter utvecklade patienten hypereosinofili. Behandling inleddes, initialt med steroider och senare med Glivec (imatinib). Ett år hade då gått sedan diagnosen HCL ställdes.

Under pågående behandling sågs fortsatt stigande eosinofili och dessutom polycytemi samt leukocytos, varför steroider och Glivec ersattes med Hydrea-behandling. Upprepade benmärgsprov var svårtolkade men visade en bild som vid myeloproliferativ sjukdom utan tecken på recidiv av hårcellsleukemin. Cytogenetisk utredning (inklusive analys för förekomst av fusionsgenen FIP1L1-PDGFR α) kunde inte påvisa några kromosomala avvikelser. Under pågående Hydrea-behandling utvecklade patienten trötthet, svettningar och torrhosta. Patienten lades in på avdelningen, och förutom leukocytos med hypereosinofili noterades patologiska levervärden. CT buk visade splenomegali (20 × 18,5 × 18 cm) och en bild som vid portal hypertension. Laparoskopisk splenektomi utfördes i maj 2005.

Efter splenektomi och benmärgsprov med biopsi kunde diagnosen systemisk mastocytos konstateras. I urinen sågs kraftigt förhöjd utsöndring av histaminets huvudmetabolit metylimidazolättiksyra. Den vid systemisk mastocytos vanliga c-kit-mutationen D816V kunde vid eftergranskning av mjält- och benmärgsmaterial påvisas i såväl den systemiska mastocytosen som hårcellsleukemin. Analyserna utfördes vid ett sk referenscenter inom det europeiska mastocytosnätverket (professor Hans-Peter Horny, Institute of Pathology, University of Schleswig-Holstein, Lübeck, Tyskland). Eftersom c-kit-mutationen påvisades i både hårcellsleukemin och mastocytosen förelåg definitionsmässigt en SM-AHNMD.

Vid utskrivningen bestod behandlingen i Hydrea och steroider. På grund av fortsatt stigande eosinofiler (35 × 10⁹/l) påbörjades interferonbehandling, initialt tre gånger/vecka och senare dagligen. I januari 2007 var S-tryptas 130 µg/l (referensvärde <14) och histaminets huvudmetabolit metylimidazolättiksyra 34,7 mmol/mol kreatinin (referensvärde 0,4–2,4). På grund av biverkningar av interferon erhöll patienten Leustatin i februari 2007. Under den tredje kuren med Leustatinbehandling utvecklade patienten en resistens på vänster skapula. Benmärgsprov och punktion från skapula visade mastcellsleukemi/sarkom i maj 2007.

Cytostatikabehandling startades enligt nationella AML-protokollet, och allogen hematopoetisk stamcellstransplantation planerades. Efter induktionsbehandlingen sågs viss regress av mastcellsleukemin i benmärgen och i stort sett total regress av sarkomet. Därefter utvecklades aspergilluspneumoni, progress av mastcellsleukemin, och patienten avled i september 2007.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:435-53.
- Nilsson G, Costa JJ, Metcalfe DD. Mast cells and basophils. In: Gallin JI, Snyderman R, editors. *Inflammation: basic principles and clinical correlates.* Philadelphia, PA: Lippincott-Raven publications; 1999. p. 97-117.
- Fischer M, Harvima IT, Carvalho RF, Möller C, Naukkarinen A, Enblad G, et al. Mast cell CD30 ligand is up-regulated in cutaneous inflammation and mediates degranulation-independent chemokine secretion. *J Clin Invest.* 2006;116:2748-56.
- Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as »tunable« effector and immunoregulatory cells: Recent advances. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:749-86.
- Nagata H, Worobec AS, Oh CK, Chowdhury BA, Tannenbaum S, Suzuki Y, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:10560-4.
- Longley BJ Jr, Metcalfe DD, Tharp M, Wang X, Tyrrell L, Lu SZ, et al. Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:1609-14.
- Valent P, Akin C, Sperr WR, Mayerhofer M, Födinger M, Fritsche-Polanz R, et al. Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma.* 2005;46:35-48.
- Roupe G. Mastocytos – två sjukdomar med olika patofysiologi. *Läkartidningen.* 2002;99:2400-4.
- Patnaik MM, Rindos M, Kouides PA, Tefferi A, Pardanani A. Systemic mastocytosis: a concise clinical and laboratory review. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:784-91.
- Chiappetta N, Gruber B. The role of mast cells in osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:32-6.
- Kluin-Nelemans HC, Jansen JH, Breukelman H, Wolthers BG, Kluin PM, Kroon HM, et al. Response to interferon alfa-2b in a patient with systemic mastocytosis. *N Engl J Med.* 1992;326:619-23.
- Tefferi A, Li CY, Butterfield JH, Hoagland HC. Treatment of systemic mast-cell disease with cladribine. *N Engl J Med.* 2001;344:307-9.
- Akin C, Brockow K, D'Ambrosio C, Kirshenbaum AS, Ma Y, Longley BJ, et al. Effects of tyrosine kinase inhibitor STI571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit. *Exp Hematol.* 2003;31:686-92.
- Akin C, Fumo G, Yavuz AS, Lipsky PE, Neckers L, Metcalfe DD. A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib. *Blood.* 2004;103:3222-5.
- Gleixner KV, Mayerhofer M, Aichberger KJ, Derdak S, Sonneck K, Bohm A, et al. 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.
- Shah NP, Lee FY, Luo R, Jiang Y, Donker M, Akin C. Dasatinib (BMS-354825) inhibits KITD816V, an imatinib-resistant activating mutation that triggers neoplastic growth in most patients with systemic mastocytosis. *Blood.* 2006;108:286-91.
- Gabillot-Carré M, Lepelletier Y, Humbert M, de Sepuvelde P, Hamouda NB, Zappulla JP, et al. Rapamycin inhibits growth and survival of D816V-mutated c-kit mast cells. *Blood.* 2006;108:1065-72.
- Aichberger KJ, Mayerhofer M, Gleixner KV, Krauth MT, Gruze A, Pickl WF, et al. Identification of MCL1 as a novel target in neoplastic mast cells in systemic mastocytosis: inhibition of mast cell survival by MCL1 antisense oligonucleotides and synergism with PKC412. *Blood.* 2007;109:3031-41.
- Möller C, Alfredsson J, Engström M, Wootz H, Xiang Z, Lennartsson J, et al. Stem cell factor promotes mast cell survival via inactivation of FOXO3a mediated transcriptional induction and MEK regulated phosphorylation of the pro-apoptotic protein Bim. *Blood.* 2005;106:1330-6.