

14

INDOLENTE SYSTEMISCHE MASTOZYTOSE

Die systemische Mastozytose ist durch die abnormale Ansammlung von neoplastischen Mastzellen im Knochenmark und möglicherweise anderen Organen gekennzeichnet. Eine kutane Beteiligung ist sehr häufig.



Überblick Mastozytosen*

Kutane Mastozytose

Makulopapulöse kutane Mastozytose (Urtikaria pigmentosa)

Kutanes Mastozytom

Systemische Mastozytose

Nicht-fortgeschrittene systemische Mastozytose (non-AdvSM)

Fortgeschrittene systemische Mastozytose (AdvSM)

Definition und Diagnosestellung

Die systemische Mastozytose (SM) ist durch die abnormale Ansammlung von neoplastischen Mastzellen im **Knochenmark** und möglicherweise anderen Organen gekennzeichnet. Eine kutane Beteiligung ist sehr häufig.

Zur Diagnosestellung muss **1 Hauptkriterium** und min. **1 Nebenkriterium** oder **3 Nebenkriterien** erfüllt sein.

Das **Hauptkriterium**: dichte, multifokale Infiltrate von min. 15 Mastzellen im Knochenmark oder anderem **extrakutanen** Organ.

4 Nebenkriterien

1. Nachweis atypischer spindelförmiger Mastzellen
2. Identifizierung einer KIT-Punktmutation (D816V)
3. Spezifische Oberflächenmarker (CD2, CD30 und/oder CD25) auf Mastzellen
4. Erhöhte Serumtryptasewerte > 20 µg/l

* WHO Klassifikation 2022

Die Mastzellinfiltrationen können zu Vergrößerungen von Organen wie Leber, LK, Milz führen, ohne Funktionseinschränkungen (B-Findings). Treten Funktionseinschränkungen auf wie Zytopenie, portale Hypertonie, Malabsorption, liegen C-Findings vor.

Die **WHO-Klassifikation*** beschreibt verschiedene Subtypen der systemischen Mastozytose (SM). Die Subkategorien werden in die nicht-fortgeschrittene SM „non-AdvSM“ weniger organinvasiv, normale oder leicht eingeschränkte Lebenserwartung) und fortgeschrittene SM (AdvSM mit den 3 Subtypen aggressive SM, SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie, Mastzelleukämie) unterteilt. Die indolente SM (ISM) fällt in die Kategorie der nicht-fortgeschrittenen SM (non-AdvSM) und ist der häufigste Subtyp, oft mit Hautbeteiligung.

Klinik der indolenten Systemische Mastozytose

Organ	Symptomatik
Haut	Juckreiz, Flush, Urtikaria
GI-Trakt	Übelkeit, Erbrechen, Ulcera, Diarrhoe, abdominelle Krämpfe, Nahrungsmittelunverträglichkeit v.a. histaminhaltiger Nahrungsmittel wie Käse, Rotwein, Schokolade, Nüsse etc.
Respiratorisches System	Schwellung des Nasen-Rachenraumes, Schwellung des Kehlkopfes, Atemnot, Stridor
Herz/Kreislauf	Synkope, Schwindel, Palpitationen, Tachykardien, Anaphylaxien (v.a. nach Bienen- und Wespenstichen) mit Kreislaufchock bis hin zum Herzkreislauf-Stillstand
Neurologie	Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Depression, Kopfschmerzen, Schlafstörungen
Knochen	Diffuse Knochenschmerzen, Arthralgien, Osteopenie, Osteoporose, osteoporotische Frakturen (v.a. der Wirbelsäule)
Konstitutionell	allgemeine Schwäche, Fatigue





Liegt der V.a. eine systemische Mastozytose bei o.g. Klinik vor, ist folgende Diagnostik zu veranlassen:

Diagnostik

Labor: Blutbild, Differentialblutbild, Labor inkl. Tryptase, Leberwerte, Gerinnung, Ferritin, Folsäure, Albumin, Eiweiß-Ephorese, Immunfixation, Vit. D und B12, Folsäure, CRP, beta2-Mikroglobulin

Bildgebung: LK-Sono, Abdomen-Sono, ggf. CT/MRT bei V.a. Osteolysen

Knochenmark: Aspirat und Biopsie für zytologische, histologische, immunhistochemische und durchflusszytometrische Analysen

Molekulargenetik: Nachweis von KIT-Mutationen und anderen relevanten genetischen Veränderungen.

Mit den Ergebnissen der o.g. Diagnostik erfolgt die Einteilung in die Subtypen der Mastozytose, hier non-AdvSM (WHO/ICC 2022 Klassifikation, aus Onkopedia Leitlinie 2024):

Indolente SM (ISM)	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigste Variante der SM (ca. 65 % der Fälle) • KM-Infiltration (zumeist 1–30 %) in praktisch allen Fällen • häufig kutane Manifestation
Smoldering SM (SSM)	<p>Nachweis von mindestens zwei B-Findings:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KM-Infiltration >30 % (histologisch) und basale Serum-Tryptase >200 µg/l • Zeichen einer deutlichen Dysplasie und/oder Myeloproliferation, ohne dass die Kriterien für ein MDS oder eine MPN erfüllt sind • Organomegalie (Leber, Milz, Lymphknoten) ohne Funktionseinschränkung^{3,5}. • <i>KIT</i>D816V Mutationslast im peripheren Blut oder KM ≥ 10 %
Bone Marrow Mastocytosis (BMM)	<ul style="list-style-type: none"> • Serum-Tryptase <125 µg/l • niedrige KM-Infiltration • Fehlen von B-Findings • Keine Hautbeteiligung • männliche Prädominanz, häufiger Anaphylaxien (Hymenopteren)

Therapie

Symptomatische und unterstützende Therapie

Diese Therapieform ist die Grundlage der Behandlung für alle SM-Patienten, unabhängig vom Subtyp. Sie zielt darauf ab, die durch die Freisetzung von Mastzellmediatoren verursachten Symptome zu lindern. Zu den Maßnahmen gehören:

- **Antihistaminika:** Zur Blockierung der Wirkung von Histamin
- **H2-Rezeptorblocker:** Zur Linderung von gastrointestinalen Symptomen
- **Mastzellstabilisatoren:** Zur Verhinderung der Freisetzung von Mastzellmediatoren
- **Glukokortikoide:** Zur Unterdrückung von Entzündungen
- **Vitamin D/Bisphosphonate:** Zur Vorbeugung und Behandlung von Osteoporose
- **Omalizumab:** bei wiederkehrender Anaphylaxie

Therapiespezifische Ansätze für non-AdvSM:

- Fokus auf **Symptomkontrolle**.
- **Konsequente prophylaktische Antimedator-Therapie** mit HR1- und HR2-Blockern.
- **Bei Bedarf** zusätzliche Gabe von Mastzellstabilisatoren, Glukokortikoiden und anderen Medikamenten.
- **Behandlung der Osteoporose** nach den Empfehlungen der Leitlinie Osteoporose des Dachverbandes Osteologie e.V. (DVO) mit Anpassungen für SM-Patienten, z. B. frühzeitige Einleitung der Bisphosphonat-Therapie bei einem T-Score von < -2.
- **Bei therapieresistenter Osteoporose** kann pegyliertes Interferon-alpha off-label eingesetzt werden.
- **Avapritinib** ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.

Avapritinib (AYVAKYT) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert.





Weitere Informationen

**Adaptiert nach Onkopedia Leitlinie Systemische Mastozytose
Stand Januar 2024;**

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@guideline/html/index.html> (abgerufen 20.12.2024)



(Er-)Kennen Sie Systemische Mastozytose?

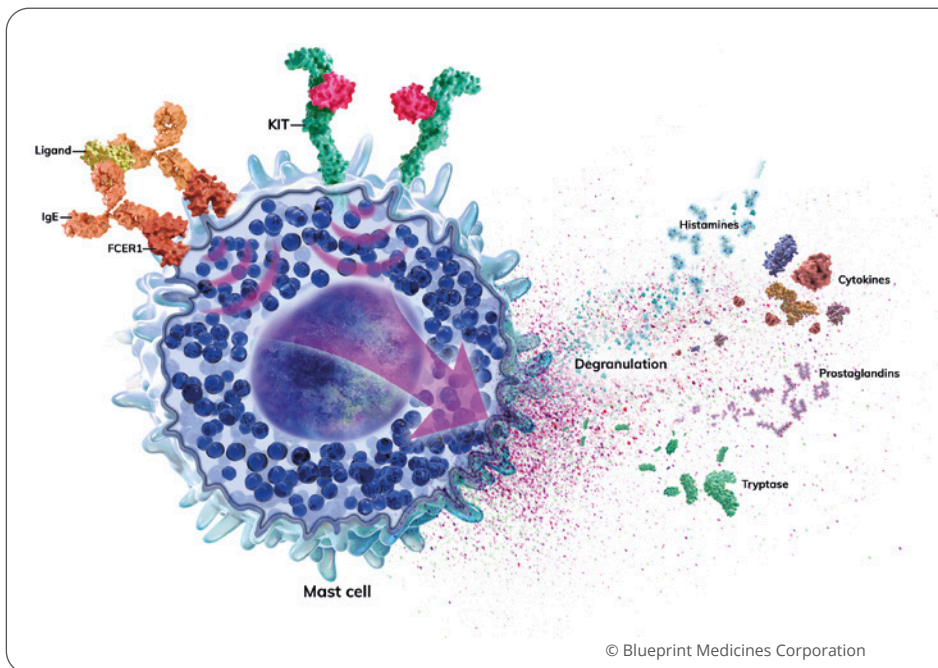
Die Systemische Mastozytose (SM) ist eine klonale Mastzellneoplasie, deren Manifestation in unterschiedlichen Organen eine heterogene Symptomatik mit sich bringt. SM kann – nicht zuletzt aufgrund der Vielfalt der Symptome – die Diagnostik erschweren und erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben.

Neben der kutanen Mastozytose, die vor allem im Kindesalter auftritt und oft selbstlimitierend ist, unterscheidet man die fortgeschrittene Form (AdvSM), die z. B. als Mastzellleukämie oder assoziiert mit anderen hämatologischen Erkrankungen (SM-AHN) auftreten kann, und nicht-fortgeschrittenen Formen, von denen die Indolente Systemische Mastozytose (ISM) mit über 95 % der Fälle der häufigste Subtyp ist.^{1,2}

Eine Treibermutation der SM ist *KIT* D816V.^{3,4} Sie führt zu einer unkontrollierten Proliferation und Akkumulation von neoplastischen Mastzellen in verschiedenen Organen und somit zu einem weiten Spektrum an schweren und beeinträchtigenden Symptomen, deren Leitsymptome (oft juckende) Hautveränderungen, häufige Anaphylaxien (vor allem nach Insektengiftkontakt von Hymenoptera spec), Osteoporose oder auch gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit oder Durchfall sind.^{5,6}

Besonders Patienten mit ISM leiden oftmals sehr unter den damit verbundenen Einschränkungen im Alltag. Die Lebensqualität der Betroffenen ist, durch die oft unkontrolliert auftretenden Symptome, erheblich beeinträchtigt. Bei vielen Patienten führt dies zu Stress und Angstzuständen, bis hin zu Depressionen; sie isolieren sich sozial, z. B. wegen unvorhersehbarer Komplikationen wie Anaphylaxie und/oder unkontrollierbarer Diarrhö.^{5,7} Trotz Einnahme von Medikamenten zur Symptomkontrolle kann die körperliche und mentale Leistungsfähigkeit z. T. erheblich eingeschränkt sein.⁸

Die Diagnose ist durch die Vielzahl an individuellen Symptomen erschwert und oftmals verzögert.⁵ Einen ersten Hinweis auf das Vorliegen der SM gibt ein persistierend erhöhter Wert an Serumtryptase (>20 µg/l) gefolgt vom Nachweis der Mutation *KIT* D816V in Blut oder Knochenmark und auch die Präsenz von Mastzell-



Clustern (oftmals spindelförmig) im Knochenmark oder einem anderen extrakutanem Organ. Auch der Nachweis bestimmter Oberflächenmarker auf den Mastzellen (CD2, CD30 und CD25) gehört zu den Diagnosekriterien, die von der WHO definiert wurden.^{1,2,10}

Die Therapie der SM erfordert oftmals ein interdisziplinäres Team. Über die symptomorientierte Basistherapie hinaus werden in Abhängigkeit vom Subtyp der SM Mastzell-

stabilisatoren und zielgerichtete oder zytoreduktive Therapien eingesetzt.² Weitere Informationen und eine Übersicht der Expertenzentren finden Sie unter

www.Mastozytose.net oder www.BlueprintMedicines.de



1. Khoury JD et al. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1703–1719. 2. Schwaab et al. Onkopedia-Leitlinie Systemische Mastozytose, 2024. 3. Muñoz-González JI et al. Blood. 2019 Aug 1;134(5):456–468. 4. Ungerstedt J et al. Cancers (Basel). 2022 Aug 16;14(16):3942. 5. Jennings SV et al. Immunol Allergy Clin North Am. 2018 Aug;38(3):505–525. 6. Bonadonna P et al. J Allergy Clin Immunol. 2009 Mar;123(3):680–6. 7. Mesa RA et al. Cancer. 2022 Oct;128(20):3691–3699. 8. Hartmann K et al. P1165, DGHO Jahrestagung 2024, Basel/Schweiz; P1165. 10. Valent P et al. Blood. 2017 Mar 16;129(11):1420–1427