

Mastozytose

Gültigkeit: 2 Jahre, nächste Überprüfung geplant für 09/2010

ICD-10: D47.0, Q82.2, C94.3, C96.2

Karin Hartmann¹, Tilo Biedermann², Knut Brockow³, Jürgen Grabbe⁴, Hans-Peter Horny⁵, Undine Lippert⁶, Marcus Maurer⁷, Martin Raithel⁸, Ernst Rietschel⁹, Franziska Ruëff¹⁰, Karl Sotlar¹¹ für das Kompetenznetzwerk Mastozytose e.V.

¹ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Klinikum der Universität zu Köln

² Universitäts-Hautklinik, Universitätsklinikum Tübingen

³ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Klinikum der Technischen Universität München

⁴ Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

⁵ Institut für Pathologie, Ansbach

⁶ Abteilung Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Göttingen

⁷ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

⁸ Abteilung Gastroenterologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Erlangen

⁹ Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Klinikum der Universität zu Köln

¹⁰ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Universität München

¹¹ Institut für Pathologie, Klinikum der Universität München

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. K. Hartmann

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie

Klinikum der Universität zu Köln

Kerpener Str. 62

50937 Köln

E-Mail: karin.hartmann@uni-koeln.de

Tel.: 0221-478-4500

Fax: 0221-478-4538

Inhalt

1. Definition
2. Epidemiologie
3. Pathogenese
4. Klinik
5. Klassifikation
6. Diagnostik
7. Therapie
8. Literatur
9. Verfahren zur Leitlinien-Entwicklung

1. Definition

Die Mastozytose ist durch eine Vermehrung von Mastzellen im Gewebe gekennzeichnet. Am häufigsten sind Haut und Knochenmark betroffen, seltener findet sich eine Mastzellvermehrung auch in Milz, Leber, Lymphknoten, Gastrointestinaltrakt oder anderen Organen. Krankheitssymptome resultieren aus der Organinfiltration mit Mastzellen und der damit verbundenen erhöhten Freisetzung von Mastzellmediatoren, z.B. Histamin, Prostaglandine, Leukotriene und viele Zytokine. Da die Ausprägung der Mastzellvermehrung, die Zahl der betroffenen Organe und die Prognose sehr heterogen sind, umfaßt die Mastozytose ein weites Spektrum unterschiedlicher Krankheitskategorien. Bei der kutanen Mastozytose beschränkt sich die Vermehrung der Mastzellen auf die Haut. Die systemische Mastozytose betrifft mindestens ein extrakutanes Organ, darunter fast immer ist das Knochenmark.

2. Epidemiologie

Die Mastozytose ist sehr selten. Die Inzidenz ist nicht genau bekannt, sie wird auf unter 0,00001% pro Jahr (unter 10 neu Erkrankte/1 Mio. Einwohner) geschätzt.^{1,2} Etwa zwei Drittel der Patienten sind Kinder, ein Drittel Erwachsene. Kinder weisen in der Regel eine kutane Mastozytose auf, Erwachsene meist systemische Formen.³ Es besteht keine Geschlechtsprädisposition. Fast immer handelt es sich um eine sporadische Erkrankung, nur sehr selten tritt die Mastozytose auch familiär auf.⁴⁻⁷ Der Erbgang der seltenen familiären Varianten ist meist dominant.

3. Pathogenese

Der wichtigste Wachstumsfaktor für humane Mastzellen ist das Zytokin Stammzellefaktor (stem cell factor, SCF). SCF bindet an den Tyrosinkinase-Rezeptor KIT (CD117), für den das Protoonkogen *KIT* kodiert. Via KIT-Aktivierung induziert SCF in Mastzellen viele Zellfunktionen wie Proliferation, Differenzierung, Mediatorfreisetzung, Migration und Überleben.^{8,9}

Der überwiegende Teil aller erwachsenen Patienten mit Mastozytose trägt eine somatische *KIT*-Mutation in Exon 17, Kodon 816, mit Substitution von Valin für Aspartat (Asp816Val, KIT^{D816V}), die zu einer autonomen, Ligand-unabhängigen Aktivierung von *KIT* führt.¹⁰⁻¹⁴ Selten wurden auch Substitutionen durch andere Aminosäuren in Kodon 816, z.B. Asp816Phe oder Asp816His, oder Mutationen in benachbarten Kodons, z.B. Asp820Gly, beschrieben, die zum Teil ebenfalls *KIT* aktivieren.¹²⁻¹⁶ Im Gegensatz zu den erwachsenen Patienten weist nach ersten Studien nur eine Untergruppe von Kindern mit Mastozytose aktivierende *KIT*-Mutationen auf.^{17,18} Zum Teil finden sich bei den pädiatrischen Patienten auch untypische (z.B. Asp816Phe, Asp816Tyr, Arg816Lys) oder stumme, nicht-aktivierende (Asp816Asp) Mutationen.

Neben *KIT* zählt zur Klasse III der Rezeptortyrosinkinasen auch die PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alpha)-Kinase. Eine Aktivierung der PDGFRA-Kinase durch das Genrearrangement Fip1-like-1-PDGFRA (FIP1L1-PDGFRA) ist häufig mit Hypereosinophiliesyndrom oder chronischer Eosinophilenleukämie (CEL) assoziiert.¹⁹ Klinisch werden zum Teil Überschneidungen zwischen Hypereosinophiliesyndrom oder CEL und systemischer Mastozytose beobachtet: Bei Patienten mit Hypereosinophiliesyndrom/CEL findet sich oft begleitend eine Vermehrung atypischer Mastzellen, umgekehrt treten selten auch Fälle einer systemischen Mastozytose mit assoziierter chronischer Eosinophilenleukämie (SM-CEL) auf.²⁰ Die molekularen Veränderungen, FIP1L1-PDGFRA-Genfusion bei Eosinophilenerkrankung und KIT^{D816V} bei Mastozytose, sind jedoch spezifisch und können auch diagnostisch eingesetzt werden um zwischen den beiden Krankheitsgruppen zu unterscheiden.²¹ Es soll hier noch einmal betont werden, dass das Genrearrangement FIP1L1-PDGFRA somit nicht ein molekularer Marker für Mastozytose ist, vielmehr weist es auf ein Hypereosinophiliesyndrom oder eine CEL hin.

Trotz der ersten Aufdeckung der molekularen Ursachen der Mastozytose sind wichtige Fragen zur Pathogenese noch offen. Insbesondere ist nicht

geklärt, welche Faktoren neben der aktivierenden *KIT*^{D816V}-Mutation die Heterogenität der Mastozytose bestimmen und welche Mechanismen bei fehlender aktivierender *KIT*-Mutation, z.B. bei Kindern, entscheidend sind.

4. Klinik

4.1 Hautmanifestationen

Die häufigste Manifestation der Haut ist die makulopapulöse kutane Mastozytose oder früher Urticaria pigmentosa mit rötlich-braunen, makulösen oder papulösen Effloreszenzen (Tab. 1). Bei Erwachsenen finden sich in der Regel kleine (<0,5 cm im Durchmesser, Abb. 1), bei Kindern häufig größere (1-5 cm im Durchmesser) makulöse (Abb. 2), plaqueförmige oder noduläre (Abb. 3) Läsionen.^{3,22} Nach mechanischer Reizung der Effloreszenzen kommt es zu urtikarieller Schwellung, Rötung und Juckreiz, dem sogenannten „Darier-Zeichen“. Die kleinfleckige makulopapulöse Variante der erwachsenen Patienten tritt meist zunächst im Bereich der Oberschenkel auf und breitet sich langsam über Rumpf und proximale Extremitäten aus. Der Kopf und die Palmae und Plantae bleiben in der Regel ausgespart. Häufig ist die makulopapulöse kutane Mastozytose bei Erwachsenen mit Mastzellinfiltraten des Knochenmarks und anderer Organe assoziiert (entspricht dann einer systemischen Mastozytose). Eine seltene Subform der kleinfleckigen makulopapulösen kutanen Mastozytose ist die Teleangiectasia macularis eruptiva perstans mit Teleangiektasien und makulösen Hautveränderungen. Ob es sich bei der Teleangiectasia macularis eruptiva perstans tatsächlich um eine Unterform der Mastozytose oder um essentielle Teleangiektasien handelt, ist noch in Diskussion. Die großfleckigen Varianten (makulös, plaqueförmig oder nodulär) der Kinder können im Gegensatz zu den Erwachsenenformen das gesamte Integument einschließlich des Kopfes betreffen und gehen in der Regel nicht mit systemischer Mastzellinfiltration einher. Typischerweise beginnen sie während der ersten sechs Lebensmonate. Zum Teil finden sich bis zum dritten Lebensjahr auch Blasen im Bereich der Effloreszenzen. Die

Prognosen der kindlichen Varianten sind in der Regel günstig, oft kommt es zur Spontanremission bis zur Pubertät.

Die seltene diffuse kutane Mastozytose ist durch eine gleichförmige gelblich-rötliche Verfärbung und teigige bis derbe Schwellung („peau chagrine“) des gesamten Integuments charakterisiert (Abb. 4). Oft besteht ein ausgeprägter urtikarieller Dermographismus. In der Regel entwickelt sich die diffuse kutane Mastozytose während der ersten Lebenswochen und fällt häufig zunächst durch großflächige Blasenbildung auf. Zum Teil ist die dermale Mastzellvermehrung auch so ausgeprägt, dass es zur Bildung von Knoten oder Falten kommt. Meist heilt die diffuse kutane Mastozytose ebenfalls spontan bis zur Adoleszenz ab, einige wenige Patienten weisen jedoch eine systemische Beteiligung mit diffuser Mastzellinfiltration des Knochenmarks oder anderer Organe auf.^{23,24} Histologisch findet sich immer eine deutliche dermale Infiltration durch Mastzellen.

Die häufigste Form der kutanen Mastozytose bei Kindern ist das solitäre Mastozytom. Mastozytome sind meist braun bis braunrot, 1-10 cm im Durchmesser groß, erhaben und scharf begrenzt (Abb. 5). In der Regel bestehen Mastozytome bereits bei der Geburt oder entwickeln sich während der ersten Lebenswochen. Fast immer heilen sie bis zum Eintritt ins Erwachsenenalter spontan ab. Anfangs sind Mastozytome häufig mit Blasenbildung verbunden, besonders nach mechanischer Reizung. Bei Mastozytomen findet sich keine systemische Mastzellinfiltration.

Zu beachten ist, dass auch minimale Varianten der kutanen Mastozytose mit kaum sichtbaren Läsionen existieren.²⁵ Auch diese Formen können mit einer systemischen Mastozytose assoziiert sein.

Tabelle 1: Unterformen der kutanen Mastozytosemanifestationen²⁶

Makulopapulöse kutane Mastozytose/Urticaria pigmentosa (UP)
Typische Urticaria pigmentosa (bei Erwachsenen kleinfleckig, bei Kindern meist großfleckig)
Plaueform
Noduläre Form
Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP)
Diffuse kutane Mastozytose
Solitäres Mastozytom der Haut

4.2 Systemische Manifestationen

Die häufigste systemische Form ist die indolente systemische Mastozytose, die eine begrenzte Vermehrung von Mastzellen in anderen Organen als der Haut, zumeist im Knochenmark, aufweist (Tab. 2).²⁷ Meist beginnt die indolente systemische Mastozytose erst im Erwachsenenalter. Sie zeigt einen chronisch stationären oder langsam progredienten Verlauf und besitzt eine günstige Prognose. Mehr als 90% der Patienten weisen neben den Knochenmarkinfiltraten auch eine kleinfleckige makulopapulöse kutane Mastozytose/Urticaria pigmentosa auf. Die Tryptasekonzentration im Serum – das Enzym Tryptase wird fast ausschließlich von Mastzellen produziert und der basale Tryptasespiegel kann bis zu einem gewissen Grad Aufschluß geben über die Gesamtmastzellzahl des Körpers²⁸ – ist, im Gegensatz zur kutanen Mastozytose, meist erhöht und liegt in der Regel zwischen 20 und 200 µg/l (Messung mittels Fluoroenzymimmunoassay). Eine seltene Unterform der indolenten systemischen Mastozytose ist die sogenannte smoldering systemic mastocytosis, die durch eine ausgeprägtere Mastzellvermehrung (Infiltrationsgrad >30% in der Knochenmarkhistologie), Organomegalie und Tryptasespiegel über 200 µg/l gekennzeichnet ist.²⁹

Eine kleine Untergruppe von Patienten mit systemischer Mastozytose entwickelt eine zusätzliche klonale, nicht der Mastzellreihe zuzuordnende, hämatologische Erkrankung (systemic mastocytosis with an associated clonal hematologic non-mast cell lineage disease, SM-AHNMD), am häufigsten

myelodysplastische/myeloproliferative Syndrome oder auch eine myeloische Leukämie (Tab. 2). In der Regel handelt es sich um myeloische Neoplasien, während lymphatische Systemerkrankungen wie Lymphom oder Myelom nur selten bei diesen Patienten auftreten. Die Prognose entspricht dem Verlauf der jeweiligen assoziierten hämatologischen Erkrankung.

Die aggressive systemische Mastozytose ist durch eine ausgeprägte Mastzellvermehrung mit konsekutiver Organdestruktion und Verlust der Organfunktion charakterisiert. Durch progressive Mastzellinfiltration kommt es dabei im Knochenmark zu einer Verdrängung der verschiedenen Zellreihen verbunden mit Zytopenie. Es können Myelofibrose, Leberversagen mit Aszites, ausgeprägte Splenomegalie, Osteolysen mit pathologischen Frakturen, diffuse Osteoporose, Malabsorption und Kachexie auftreten. Der Tryptasewert ist in der Mehrzahl der Fälle deutlich über 200 µg/l erhöht.

Bei der sehr seltenen Mastzelleukämie finden sich im Knochenmarkausstrich mehr als 20% Mastzellen. Bei der typischen Mastzelleukämie zeigt sich auch im Blut eine deutliche Mastzellvermehrung (mehr als 10%), während man im Fall einer geringeren Anzahl zirkulierender Mastzellen (weniger als 10%) von einer aleukämischen Variante der Mastzelleukämie spricht. Die Prognose der Mastzelleukämie ist ungünstig, das Überleben beträgt meist nicht mehr als ein bis zwei Jahre.

Einige Patienten weisen Symptome und/oder ein bis zwei Nebenkriterien für eine systemische Mastozytose auf (vgl. 6.2), können nach der WHO-Klassifikation (vgl. 5.) aber nicht als systemische Mastozytose eingeordnet werden.²⁶ Man geht davon aus, dass diese Patienten ein potentielles Vorstadium einer Mastozytose mit monoklonalen Mastzellen haben, ähnlich wie dies auch für das multiple Myelom beschrieben ist.^{30,31} Solche Patienten sind daher im Verlauf zu beobachten und zu kontrollieren, da sich möglicherweise eine systemische Mastozytose entwickeln kann.

4.3 Symptomatik

Das häufigste klinische Symptom aller Mastozytoseformen mit Hautbeteiligung ist der Pruritus. Spontan oder nach mechanischer Reizung treten an den Mastozytoseläsionen Urticae und Rötung auf. Bei ausgeprägterer Mastzellvermehrung finden sich zusätzlich Flush, oft verbunden mit Hypotonie. Zum Teil werden diese Symptome auch durch plötzlichen Temperaturwechsel, körperliche Anstrengung, Streß, emotionale Erregung, Alkohol oder Infekte provoziert. Im Extremfall kommt es durch massive Mediatorausschüttung aus den Mastzellen zur Anaphylaxie.³²⁻³⁴ Bei systemischer Beteiligung oder ausgeprägter kutaner Mastozytose treten aufgrund der vermehrten Mediatorfreisetzung oft Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhoen, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Knochenschmerzen und Abgeschlagenheit auf. Nicht selten findet sich bei der systemischen Mastozytose eine assoziierte Osteopenie oder Osteoporose, zum Teil verbunden mit pathologischen Frakturen.³⁵

5. Klassifikation

Die aktuellste Klassifikation der Mastozytose wurde 2000 in Wien durch eine internationale Expertengruppe erarbeitet.²⁶ Sie wurde 2001 von der WHO übernommen (Tab. 2)²⁷ und wird auch weitgehend unverändert in der revidierten WHO-Publikation von 2008 zur Klassifikation der hämatologischen Neoplasien empfohlen werden. Bei der kutanen Mastozytose beschränkt sich die Mastzellvermehrung auf die Haut. Die indolente systemische Mastozytose ist durch Mastzellinfiltrate im Knochenmark oder in anderen extrakutanen Organen definiert und läßt sich von den schwereren Kategorien der systemischen Mastozytose abgrenzen durch das Fehlen assoziierter hämatologischer Erkrankungen (würde der SM-AHNMD entsprechen), durch Fehlen einer Organdysfunktion wie Zytopenie, Aszites, Malabsorption oder pathologische Frakturen (aggressive Mastozytose) und durch fehlende Kriterien für eine Mastzelleukämie. Die smoldering systemic mastocytosis ist eine kürzlich beschriebene Unterform der indolenten systemischen Mastozytose mit langsam progredientem Verlauf.²⁹ Eine weitere seltene Unterform der

indolenten systemischen Mastozytose ist die isolierte Knochenmarkmastozytose ohne Hautbeteiligung. Sehr seltene Subformen sind das maligne Mastzellsarkom und das benigne extrakutane Mastozytom.

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der Mastozytose^{26,27}

Kategorie	Diagnostische Merkmale	Prognose ad vitam
Kutane Mastozytose	Charakteristische Hautveränderungen Fehlen einer systemischen Beteiligung Beginn der Erkrankung meist in der frühen Kindheit	Günstig
Indolente systemische Mastozytose	Fehlende Kriterien für andere Kategorien der systemischen Mastozytose Beginn der Erkrankung meist im Erwachsenenalter Häufigste Kategorie bei erwachsenen Patienten	Günstig
Smoldering systemic mastocytosis	Ausgeprägte Mastzellvermehrung, Organomegalie	Meist günstig
Isolierte Knochenmarkmastozytose ohne Hautbeteiligung	Keine Hautbeteiligung, Mastzellinfiltrate nur im Knochenmark	Meist günstig
Systemische Mastozytose mit assoziierter klonaler, nicht der Mastzellreihe zuzuordnender, hämatologischer Erkrankung (SM-AHNMD)	Zusätzlich hämatologische Erkrankung, meist myelodysplastische oder myeloproliferative Syndrome, chronische Eosinophilenleukämie, akute myeloische Leukämie, sehr selten Lymphome	Entspricht der assoziierten hämatologischen Erkrankung
Aggressive systemische Mastozytose	Organdysfunktion aufgrund der ausgeprägten Mastzellvermehrung, unter anderem: Myelofibrose, Zytopenie Leberversagen mit Aszites Splenomegalie Osteolysen mit pathologischen Frakturen Malabsorption, Kachexie	Variabel, meist ungünstig
Mastzelleukämie	>20% Mastzellen im Knochenmarkaspirat Mastzellen in der Regel unreif, oft blastär Bei der typischen Variante >10% Mastzellen im Blutaussstrich	Ungünstig
Mastzellsarkom	Maligner und destruktiver Tumor	Ungünstig

	Mastzellen mit hochgradig abnormen morphologischen Veränderungen	
Extrakutanes Mastozytom	Benigner Tumor bestehend aus reifen Mastzellen	Günstig

6. Diagnostik

6.1 Kutane Mastozytose

Für die Diagnose einer kutanen Mastozytose sind zunächst die Anamnese, das typische Aussehen der Hautveränderungen und das Darier-Zeichen wegweisend (Tab. 3). Zur Sicherung der Diagnose sollte eine Hautbiopsie entnommen werden. In Einzelfällen, z.B. bei Kleinkindern, kann bei eindeutigem klinischen Befund auch auf die Hautbiopsie verzichtet werden. Mit Hilfe von Spezialfärbungen, z.B. Giemsa, Toluidinblau oder mit Antikörpern gegen Tryptase, lassen sich Mastzellen im Gewebe gut darstellen. Typisch für die kutane Mastozytose ist ein von Mastzellen dominiertes mononukleäres Infiltrat im oberen Korium, zum Teil mit einzelnen Ausläufern in die retikuläre Dermis, mit insgesamt deutlich (meist 5- bis 10-fach) vermehrter Mastzellzahl.³⁶⁻³⁷ Häufig sind die Infiltrate auch perivaskulär angeordnet. Geringere Mastzellvermehrungen in der Dermis finden sich auch bei anderen Hauterkrankungen, z.B. bei chronischer Urtikaria, atopischer Dermatitis oder parasitären Erkrankungen. Zu beachten ist auch, dass die Mastzellzahl je nach Lokalisation in der Haut stark variiert.^{38,39} Deshalb empfiehlt es sich nicht, die Diagnose einer Mastozytose nur aufgrund der kutanen Histopathologie zu stellen.

Als nächster Schritt sollte die Tryptase im Serum bestimmt werden (Tab. 3). Der Tryptasewert liegt bei der rein kutanen Mastozytose ohne systemische Beteiligung, aufgrund der insgesamt nur geringen Mastzellvermehrung, in der Regel unter 20 µg/l (bei den systemischen Formen ist der Tryptasewert dagegen oft erhöht, s.o.). Am zuverlässigsten erfolgt die Messung der Tryptase mittels Fluoroenzymimmunoassay (z.B. UniCAP® Tryptase

Fluoroenzymimmunoassay, Phadia GmbH, Freiburg). Neben der Tryptase korreliert bedingt auch die Menge an Methylhistamin oder 1,4-Methylimidazolessigsäure, Abbauprodukten des Histamins, im 24-Stunden-Urin mit der Ausprägung der Mastozytose.^{40,41} Bei der kutanen Mastozytose liegen beide Produkte meist im Normbereich, bei systemischer Beteiligung sind die Werte erhöht. Dagegen unterliegt Histamin im Serum und im Urin großen Schwankungen und die Bestimmung dieses Mediators ist deshalb nicht geeignet, eine Mastozytose genauer einzuschätzen.

Bei unproblematischer, stabiler Klinik und niedriger Tryptase sind zunächst bei der kutanen Mastozytose keine weiteren Untersuchungen notwendig, jedoch wird eine regelmäßige klinische Beobachtung und Tryptasebestimmung empfohlen.

Tabelle 3: Diagnostik bei kutaner Mastozytose

Anamnese	Dauer der Hautveränderungen Symptome: Pruritus, Urticae, Flush, gastrointestinale Beschwerden, Gelenk-, Knochenschmerzen, Abgeschlagenheit, anaphylaktische Reaktionen (z.B. auf Insektenstiche, andere Auslöser?)
Klinische Untersuchungen	Inspektion (Form, Ausmaß und Verteilung der Hautveränderungen) Darier-Zeichen, Dermographismus Ganzkörperstatus mit Lymphknotenstatus, Palpation von Milz und Leber
Hautbiopsie	Routinehistologie Mastzellfärbungen, z.B. Giemsa, Toluidinblau, oder Immunhistologie mit Tryptase-Antikörpern
Laboruntersuchungen	Tryptase im Serum Evtl. Methylhistamin oder 1,4-Methylimidazoleessigsäure im 24-Stunden-Urin Bei ausgeprägten kutanen Formen, z.B. bei diffuser kutaner Mastozytose: Gerinnungsstatus, Routinelabor, Differenzialblutbild

6.2 Systemische Mastozytosen

Besteht aufgrund der Symptome oder aufgrund eines Tryptasewerts von $>20 \mu\text{g/l}$ der Verdacht auf eine systemische Mastozytose, sind weiterführende Untersuchungen angezeigt (Tab. 4). Bei allen Patienten sollten Routinelabor und Differentialblutbild bestimmt werden, weiter sollte eine Knochenmarkstanze mit –aspirat entnommen werden. Beide Untersuchungen geben wichtige Informationen zur Ausbreitung der Mastozytose, Vorhandensein einer assoziierten hämatologischen Erkrankung und Prognose. Die Knochenmarkstanze sollte neben den Routinefärbungen auch immunhistologisch mit Antikörpern gegen KIT (CD117), CD2 und CD25 untersucht werden (s.u.). Die aspirierten Knochenmarkmastzellen sollten zusätzlich mittels Durchflußzytometrie mit Antikörpern gegen KIT, CD2 und CD25 analysiert werden. Ferner sollte eine *KIT*-Mutationsanalyse von Exon 17

durchgeführt werden. Für alle Patienten mit systemischer Mastozytose empfiehlt sich daneben initial eine Ultraschall- oder CT-Untersuchung des Abdomens zur Bestimmung der Milz- und Lebergröße und eine Osteodensitometrie zum Ausschluß einer Osteopenie oder Osteoporose. Je nach Klinik sollten auch andere Untersuchungen, z.B. Gastro- oder Koloskopie, vorgenommen werden. Bei einer Anamnese mit anaphylaktischer Reaktion (z.B. nach Insektenstich) ist eine geeignete allergologische Diagnostik angezeigt.

Tabelle 4: Diagnostik bei systemischer Mastozytose

Anamnese	Symptome: Hautveränderungen, Pruritus, Urticae, Flush, gastrointestinale Beschwerden, Gelenk-, Knochenschmerzen, Abgeschlagenheit, anaphylaktische Reaktionen (z.B. auf Insektenstiche, andere Auslöser?) Falls kutane Beteiligung: Dauer der Hautveränderungen
Klinische Untersuchungen	Ganzkörperstatus mit Lymphknotenstatus, Palpation von Milz und Leber Falls kutane Beteiligung: Inspektion (Form, Ausmaß und Verteilung der Hautveränderungen), Darier-Zeichen, Dermographismus
Laboruntersuchungen	Routinelabor Differenzialblutbild Tryptase im Serum Evtl. Methylhistamin oder 1,4-Methylimidazolessigsäure im 24-Stunden-Urin Weitere Untersuchungen entsprechend der Klinik
Andere Untersuchungen	Knochenmarkstanze- und aspirat: Routinehistologie und Ausstrich, immunhistologische Färbung mit Antikörpern gegen Tryptase, KIT (CD117), CD2 und CD25, durchflußzytometrische Analyse des Aspirats auf Koexpression von KIT mit CD2 und CD25 <i>KIT</i> -Mutationsanalyse von Exon 17 Ultraschall oder CT Abdomen Osteodensitometrie Falls kutane Beteiligung: Hautbiopsie mit Routinehistologie und Mastzellfärbungen, z.B. Giemsa, Toluidinblau, oder Immunhistologie mit Tryptase-Antikörpern Weitere Untersuchungen entsprechend der Klinik

Die Diagnose einer systemischen Mastozytose wird aufgrund definierter Kriterien gestellt (Tab. 5).^{26,27} Von einem Haupt- und vier Nebenkriterien müssen für die Diagnose einer systemischen Mastozytose entweder das Haupt- und ein Nebenkriterium oder drei Nebenkriterien zutreffen. Das Hauptkriterium sind dichte Mastzellinfiltrate im Knochenmark oder in einem anderen extrakutanen Organ. Die Infiltrate bestehen aus Mastzellaggregaten

von 15 oder mehr Zellen. Im Knochenmark finden sich die Aggregate paratrabekulär und perivaskulär und können mit benignen Lymphozyteninfiltraten assoziiert sein.⁴² Häufig weisen die Infiltrate auch eine Vermehrung von Eosinophilen auf. Da die metachromatischen Färbungen wie Toluidinblau oft nach Verarbeitung und Dekalzifizierung der Knochenmarkstanze nur noch eingeschränkt beurteilbar sind, empfiehlt sich die Darstellung der Mastzellen mittels immunhistologischer Färbung mit Antikörpern gegen Tryptase und KIT.⁴³ Im sehr frühen Stadium einer systemischen Mastozytose oder bei inadäquater Knochenmarkstanze kann das Hauptkriterium selten auch einmal fehlen, für die Diagnose der systemischen Mastozytose sind dann drei von vier Nebenkriterien notwendig (Tab. 5). Die vier Nebenkriterien sind: eine atypische Mastzellmorphologie im Infiltrat im Knochenmarkschnitt oder im Knochenmarkausstrich oder in einem anderen extrakutanen Organ, eine *KIT*-Punktmutation in Kodon 816, ein veränderter Immunphänotyp der Mastzellen mit Expression von CD2 und/oder CD25 und ein dauerhaft erhöhter Tryptasewert im Serum von >20 µg/l (Tryptase >20 µg/l gilt nicht bei SM-AHNMD). Während Mastzellen im Knochenmark sonst rund oder oval sind und einen runden, zentral lokalisierten Zellkern sowie ein Zytoplasma mit dichten Granula aufweisen, finden sich bei der systemischen Mastozytose morphologische Veränderungen wie Spindelform, exzentrischer Zellkern, zytoplasmatische Projektion und Hypogranulation. Zudem exprimieren die Mastzellen bei der systemischen Mastozytose meist aberrant CD2 und/oder CD25; beide Marker werden dagegen nicht von normalen Mastzellen exprimiert.^{44,45}

Tabelle 5: Kriterien für die Diagnose einer systemischen Mastozytose²⁶

Hauptkriterium	Multifokale, dichte Mastzellinfiltrate (Mastzellaggregate von 15 oder mehr Zellen) nachgewiesen in Schnitten des Knochenmarks und/oder einem/mehreren anderen extrakutanen Organ/en und bestätigt mittels Tryptase-Immunhistochemie oder anderer Spezialfärbungen
Nebenkriterien	<p>a. Mehr als 25% der Infiltratmastzellen in Schnitten des Knochenmarks oder eines anderen extrakutanen Organs sind spindelförmig oder weisen eine atypische Morphologie auf oder mehr als 25% aller Mastzellen in Ausstrichen des Knochenmarkspirats sind unreif oder atypisch</p> <p>b. Nachweis einer <i>KIT</i>-Punktmutation in Kodon 816 in Knochenmark, Blut oder einem anderen extrakutanen Organ</p> <p>c. Koexpression von KIT mit CD2 und/oder CD25 in Knochenmark, Blut oder einem anderen extrakutanen Organ</p> <p>d. Gesamt-Tryptasewert im Serum dauerhaft >20 µg/l (außer bei assoziierter klonaler myeloischer Erkrankung, Kriterium in dem Fall nicht gültig)</p>

Für die Diagnose einer systemischen Mastozytose sollten entweder das Hauptkriterium und ein Nebenkriterium oder drei Nebenkriterien zutreffen.

Wird aufgrund der definierten Kriterien eine systemische Mastozytose diagnostiziert, sollte als nächstes die Kategorie der systemischen Mastozytose (Tab. 2) festgelegt werden. Bei assoziierter hämatologischer Erkrankung erfolgt die Einordnung in die Kategorie der systemischen Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Erkrankung (SM-AHNMD), bei Organdysfunktion und hohen Tryptasewerten in die Kategorie der aggressiven systemischen Mastozytose, und bei >20% Mastzellen im Knochenmarkspirat in die Kategorie der Mastzelleukämie. Die meisten Patienten werden jedoch der indolenten systemischen Mastozytose zuzurechnen sein. Bei stabilem klinischen Verlauf empfehlen sich hier Laborkontrollen mit Bestimmung von Routinelabor, Differentialblutbildes und Tryptase einmal jährlich. Invasivere Untersuchungen wie Knochenmarkstanzen sind in der Regel nur in größeren Abständen, z.B. alle fünf Jahre, notwendig, sollten jedoch bei Verschlechterung der Klinik oder ansteigenden Tryptasewerten jederzeit kurzfristig vorgenommen werden.

7. Therapie

Eine kurative Behandlung der Mastozytose steht bisher nicht zur Verfügung. Die aktuell eingesetzten Therapien verfolgen verschiedene Zielrichtungen: die Begrenzung der vermehrten Mediatorfreisetzung, Hemmung von Mastzellprodukten und Reduktion der erhöhten Mastzellzahl. Da die Mastozytose selten ist und auch nicht immer einer Therapie bedarf, fehlen bisher klinische Studien an größeren Patientenzahlen. Die Therapieempfehlungen basieren fast ausschließlich auf Fallserien oder Einzelfallberichten.

Da bestimmte Provokationsfaktoren zu einer Verschlechterung bestehender Symptome bis hin zur Anaphylaxie führen können, ist zunächst die Aufklärung und Beratung bezüglich dieser Faktoren wichtig. Anaphylaktische Reaktionen können unter den verschiedensten Bedingungen eintreten, sie treten aber vor allem nach Insektenstichen und in Zusammenhang mit Narkosen auf.^{33,34,46,47} Anschwellen der Hautveränderungen, Pruritus, Flush und Hypotonie können jedoch z.B. auch durch plötzlichen Temperaturwechsel, körperliche Anstrengung, Stress, emotionale Erregung, Alkohol, Infekte oder Impfungen provoziert werden. Diäten, z.B. histaminarme Diäten, haben dagegen meist keinen großen Einfluß auf die Ausprägung der Mastozytosesymptome und sollten deshalb nicht generell verordnet werden.⁴⁸

Wegen der Gefahr einer plötzlichen Anaphylaxie empfiehlt sich für alle erwachsenen Patienten (>18 Jahre) und alle Kinder mit Anaphylaxie-Anamnese, mit bullösen Hautveränderungen oder mit diffuser kutaner Mastozytose die Verordnung eines Notfallsets sowie die Ausstellung eines Notfallausweises (bzw. eines „Mastozytose-Passes“). Als Notfallset für Erwachsene und Kinder, die >15 kg schwer sind, sollten ein H1-Antihistaminikum kombiniert mit Kortikosteroid, jeweils in flüssiger Zubereitung, und intramuskulär zu verabreichendes Epinephrin verordnet werden. Zu beachten ist, dass die Epinephrindosis bei Kindern zwischen 15-30 kg reduziert sein sollte. Das Notfallset bei Kindern <15 kg sollte aus einem H1-

Antihistaminikum in flüssiger Zubereitung und einem Kortikosteroid-Suppositorium oder Kortikosteroid in flüssiger Zubereitung bestehen. Da bei Kindern <15 kg kein entsprechender Autoinjektor verfügbar ist, sollten Adrenalinampullen (Suprarenin 1:1000) und 0,9% Kochsalzlösung zur i.m.-Applikation verordnet werden. In der richtigen Anwendung des Adrenalins müssen Patienten und Eltern geschult werden.

Patienten mit Mastozytose wird dringend abgeraten, Betablocker einzunehmen. Wenn Betablocker schon verwendet werden, sollten sie nur bei vitaler Indikation in Absprache mit dem behandelnden Kardiologen beibehalten werden.

Vor Operationen ist in Absprache mit dem Anästhesisten eine Prophylaxe zu empfehlen, z.B. 40 mg Prednisolonäquivalent 13, 7 und 1 Stunde vor der Operation sowie zusätzlich H1-Antihistaminika direkt vor der Operation. Für Patienten mit anaphylaktischer Reaktion nach Insektenstich in der Anamnese und Nachweis einer Insektengiftallergie durch spezifische IgE-Antikörper und/oder Hauttests wird eine spezifische Immuntherapie mit Insektengift empfohlen. Falls keine Sensibilisierung nachweisbar ist, kann in vielen Fällen eine Überempfindlichkeit durch zelluläre Tests, wie z.B. den Basophilenaktivierungstest (z.B. CD63-Expression auf Basophilen) oder den Histaminfreisetzungstest (Histaminfreisetzung aus gemischten Leukozyten) demonstriert werden. Die Hyposensibilisierung ist nach derzeitigem Kenntnisstand lebenslang durchzuführen.⁴⁹

Bestehen aufgrund der Mastozytose keine oder nur geringe Beschwerden, ist keine dauerhafte medikamentöse Therapie notwendig. Bei regelmäßigen Beschwerden, z.B. mehrmals wöchentlich Anschwellen der Hautveränderungen oder Flush, sollte dagegen eine feste Medikation mit nicht-sedierenden H1-Antihistaminika angesetzt werden (Tab. 6). Gastrointestinale Beschwerden sprechen oft gut auf H2-Antihistaminika, Cromoglycinsäure, Protonenpumpenhemmer oder Antazida an. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit dieser Therapien fehlen jedoch bisher. Eine UV-Behandlung kann,

jedoch meist nur temporär, zu einer Reduktion des Pruritus, Ablassen der Hautveränderungen und Besserung anderer Symptome führen.⁵⁰ Vor einer UV-Therapie sollte jedoch aufgrund der nur vorübergehenden Besserung und der Langzeitnebenwirkungen eine Nutzen-Risikoabwägung getroffen werden. Systemische Kortikosteroide sind zum Teil wirksam bei häufigen anaphylaktischen Reaktionen und bei schweren systemischen Formen mit Aszites, Diarrhoen und Malabsorption.⁵¹ Treten großflächige Blasen auf, z.B. bei einer diffusen kutanen Mastozytose, können prophylaktisch und therapeutisch H1-Antihistaminika oder kurzfristig auch systemisch Kortikosteroide versucht werden. Bei Osteopenie und Osteoporose kommen abhängig vom Befund Kalzium, Vitamin D und Bisphosphonate in Betracht.⁵²

Mastozytome sind meist nicht behandlungsbedürftig, können aber problematisch werden, wenn sie z.B. an Händen oder Füßen lokalisiert sind und damit einer kontinuierlichen mechanischen Reizung ausgesetzt sind. Durch lokale Applikation stärkerer Kortikosteroide oder Bade- und Creme-PUVA lassen sie sich meist in der Größe reduzieren, eine Exzision kann ebenfalls erwogen werden.

Für Patienten mit den fortgeschrittenen Kategorien der systemischen Mastozytose, insbesondere aggressiver Mastozytose oder Mastzellleukämie, kommen daneben verschiedene Ansätze der zytoreduktiven Therapie in Frage. Interferon-alpha senkt zum Teil bei Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose oder smoldering systemic mastocytosis die Mastzellzahl.⁵³⁻⁵⁶ In der Regel sollte Interferon-alpha nicht bei indolenter systemischer Mastozytose eingesetzt werden, eine Ausnahme bilden jedoch Patienten mit ausgeprägter Osteoporose, da sich die Osteoporose nach Einzelfallberichten zum Teil unter der Behandlung mit Interferon-alpha bessert.^{52,57} Nach den bisherigen Berichten spricht nur ein Teil der Mastozytosepatienten auf Interferon-alpha an.⁵⁵ Deshalb sollte Interferon-alpha auch bei smoldering systemic mastocytosis nur bei therapierefraktären Patienten mit starker Beschwerdesymptomatik angewendet werden. Cladribin (2-Chlorodeoxyadenosin, 2-CDA) reduziert möglicherweise

nach ersten Studien bei Patienten mit aggressiver Mastozytose ebenfalls die Mastzellbelastung.^{58,59} Zusätzliche kontrollierte Studien sind hier jedoch noch gefordert. Der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib wirkt nicht oder nur sehr gering bei Patienten mit *KIT*^{D816V}-Mutation, die bei den meisten Patienten mit Mastozytose vorliegt (s.o.), da *KIT*^{D816V} eine sterische Änderung von KIT bewirkt, die mit der Bindung von Imatinib an die ATP-bindende Domäne des Rezeptors interferiert.^{60,61} Bei Patienten mit ungewöhnlichen *KIT*-Mutationen in Exon 9 oder 10 führte Imatinib jedoch zu einer Reduktion der Mastzellzahl verbunden mit fallenden Tryptasewerten und Besserung der klinischen Symptome.^{7,62} Neue Tyrosinkinaseinhibitoren, die auch die KIT-Aktivierung infolge von *KIT*^{D816V} hemmen, sind damit sicher vielversprechend für die Behandlung der aggressiven systemischen Mastozytose und der Mastzelleukämie, befinden sich jedoch aktuell erst in der klinischen Prüfung.⁶³⁻⁷² Einzelfallbeobachtungen zeigen, dass Hydroxyurea und Methotrexat keinen Einfluss auf die Ausprägung und den Verlauf der systemischen Mastozytose haben, andere Chemotherapeutika sind meist ebenfalls wirkungslos.⁵⁷ Bei Patienten mit assoziierter hämatologischer Erkrankung gilt die Regel, dass die AHNMD-Komponente der Erkrankung so behandelt werden sollte, als ob keine systemische Mastozytose vorläge. Die Therapie der AHNMD ist demgemäss sehr unterschiedlich und reicht von „watch and wait“ bis hin zur aggressiven Polychemotherapie oder sogar Stammzelltransplantation. Meist ist die Transplantation jedoch nicht kurativ, obwohl es in Einzelfällen zu dauerhaften Remissionen gekommen ist.⁷³⁻⁷⁸ Nach ersten Berichten scheint ein Protokoll mit nicht-myeloablativer Transplantation von Stammzellen des peripheren Bluts am erfolgreichsten zu sein.⁷⁶

Tabelle 6: Therapie der Mastozytose

Kategorie der Mastozytose	Therapeutische Optionen (Wirksamkeit meist nicht durch kontrollierte Studien bewiesen)
Kutane Mastozytose	H1-Antihistaminika Evtl. UV-Therapie (meist nur kurz- bis mittelfristig Besserung) Mastozytom: topische Kortikosteroide, UV-Therapie, Exzision Blasen: Evtl. zusätzlich topische oder orale Kortikosteroide Bei gastrointestinalen Beschwerden: H2-Antihistaminika, Cromoglycinsäure, Protonenpumpenhemmer, Antazida
Indolente systemische Mastozytose	H1-Antihistaminika Bei kutaner Beteiligung: evtl. UV-Therapie (meist nur kurz- bis mittelfristig Besserung) Bei gastrointestinalen Beschwerden: H2-Antihistaminika, Cromoglycinsäure, Protonenpumpenhemmer, Antazida Bei Osteoporose: Prophylaxe mit Kalzium und Vitamin D, Bisphosphonate, evtl. Interferon-alpha Bei smoldering systemic mastocytosis: in Einzelfällen ggf. Interferon-alpha oder Cladribin, kombiniert mit Kortikosteroiden
Systemische Mastozytose mit assoziierter klonaler, nicht der Mastzellreihe zuzuordnender, hämatologischer Erkrankung (SM-AHNMD)	Therapie der hämatologischen Erkrankung als ob keine systemische Mastaozytose vorläge H1-Antihistaminika Bei kutaner Beteiligung: evtl. UV-Therapie (meist nur kurz- mittelfristig Besserung) Bei gastrointestinalen Beschwerden: H2-Antihistaminika, Cromoglycinsäure, Protonenpumpenhemmer, Antazida Evtl. Knochenmarktransplantation
Aggressive systemische Mastozytose	H1-Antihistaminika Bei kutaner Beteiligung: evtl. UV-Therapie (meist nur kurz- mittelfristig Besserung) Bei gastrointestinalen Beschwerden: H2-Antihistaminika, Cromoglycinsäure, Protonenpumpenhemmer, Antazida Interferon-alpha, kombiniert mit Kortikosteroiden Cladribin, kombiniert mit Kortikosteroiden Kortikosteroide Nach Ausschluss der Kodon-816-Mutation: Imatinib Evtl. Knochenmarktransplantation
Mastzelleukämie	H1-Antihistaminika Bei kutaner Beteiligung: evtl. UV-Therapie (meist nur kurz-

	<p>mittelfristig Besserung)</p> <p>Bei gastrointestinalen Beschwerden: H2-Antihistaminika, Cromoglycinsäure, Protonenpumpenhemmer, Antazida</p> <p>Interferon-alpha, kombiniert mit Kortikosteroiden</p> <p>Cladribin, kombiniert mit Kortikosteroiden</p> <p>Kortikosteroide</p> <p>Nach Ausschluss der Kodon-816-Mutation: Imatinib</p> <p>Evtl. Knochenmarktransplantation</p> <p>Evtl. Hochdosis-Chemotherapie</p>
--	--

8. Literatur

1. Sagher F, Even-Paz Z: Incidence of mastocytosis. In: Mastocytosis and the mast cell. Herausgeber: Sagher F, Even-Paz Z. Basel, New York: Karger, pp. 14-17, 1967
2. Hartmann K, Henz BM: Mastocytosis: recent advances in defining the disease. Br J Dermatol 144: 682-95, 2001
3. Hartmann K, Metcalfe DD: Pediatric mastocytosis. In: Mast Cell Disorders. Herausgeber: Metcalfe DD, Soter NA. Hematol Oncol Clin North Am 14: 625-40, 2000
4. Anstey A, Lowe DG, Kirby JD, Horton MA: Familial mastocytosis: a clinical, immunophenotypic, light and electron microscopic study. Br J Dermatol 125: 583-87, 1991
5. Rosbotham JL, Malik NM, Syrris P, Jeffery S, Bedlow A, Gharraie S, Murday VA, Holden CA, Carter ND: Lack of c-kit mutation in familial urticaria pigmentosa. Br J Dermatol 140: 849-52, 1999
6. Hartmann K, Wardelmann E, Ma Y, Merkelbach-Bruse S, Preussner LM, Woolery C, Baldus SE, Heinicke T, Thiele J, Büttner R, Longley BJ: Novel germline mutation of *KIT* associated with familial gastrointestinal stromal tumors and mastocytosis. Gastroenterology 129: 1042-46, 2005
7. Zhang LY, Smith ML, Schultheis B, Fitzgibbon J, Lister TA, Melo JV, Cross NC, Cavenagh JD: A novel K509I mutation of KIT identified in familial mastocytosis-in vitro and in vivo responsiveness to imatinib therapy. Leuk Res 30: 373-78, 2006
8. Tsai M, Takeishi T, Thompson H, Langley KE, Zsebo KM, Metcalfe DD, Geissler EN, Galli SJ: Induction of mast cell proliferation, maturation, and heparin synthesis by the rat c-kit ligand, stem cell factor. Proc Natl Acad Sci USA 88: 6382-86, 1991
9. Mekori YA, Oh CK, Metcalfe DD: IL-3-dependent murine mast cells undergo apoptosis on removal of IL-3. Prevention of apoptosis by c-kit ligand. J Immunol 151: 3775-84, 1993
10. Furitsu T, Tsujimura T, Tono T, Ikeda H, Kitayama H, Koshimizu U, Sugahara H, Butterfield JH, Ashman LK, Kanayama Y, Matsuzawa Y, Kitamura Y, Kanakura Y: Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. J Clin Invest 92:1736-44, 1993

11. Nagata H, Worobec AS, Oh CK, Chowdhury BA, Tannenbaum S, Suzuki Y, Metcalfe DD: 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 USA* 92: 10560-64, 1995
12. Longley BJ, Metcalfe DD, Tharp M, Wang X, Tyrrell L, Lu SZ, Heitjan D, Ma Y: Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 1609-14, 1999
13. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez R, Prados A, Aldanondo I, Sanchez L, Dominguez M, Botana LM, Sanchez-Jimenez F, Sotlar K, Almeida J, Escribano L, Orfao A: 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* 108: 2366-72, 2006
14. Orfao A, Garcia-Montero AC, Sanchez L, Escribano L: Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of *KIT* mutations. *Br J Haematol* 138: 12-30, 2007
15. Pignon JM, Giraudier S, Duquesnoy P, Jouault H, Imbert M, Vainchenker W, Vernant JP, Tulliez M: A new c-kit mutation in a case of aggressive mast cell disease. *Br J Haematol* 96: 374-76, 1997
16. Pullarkat VA, Pullarkat ST, Calverley DC, Brynes RK: Mast cell disease associated with acute myeloid leukemia: detection of a new c-kit mutation Asp816Hys. *Am J Hematol* 65: 307-09, 2000
17. Sotlar K, Escribano L, Landt O, Mohrle S, Herrero S, Torrelo A, Lass U, Horny HP, Bultmann B: One-step detection of c-kit point mutations using peptide nucleic acid-mediated polymerase chain reaction clamping and hybridization probes. *Am J Pathol* 162: 737-46, 2003
18. Yanagihori H, Oyama N, Nakamura K, Kaneko F: *C-kit* mutations in patients with childhood-onset mastocytosis and genotype-phenotype correlation. *J Mol Diagn* 7:252-57, 2005
19. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, Kutok J, Clark J, Galinsky I, Griffin JD, Cross NC, Tefferi A, Malone J, Alam R, Schrier SL, Schmid J, Rose M, Vandenberghe P, Verhoef G, Boogaerts M, Wlodarska I, Kantarjian H, Marynen P, Coutre SE, Stone R, Gilliland DG: A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 348: 1201-14, 2003

20. Tefferi A, Pardanani A, Li CY, Klion AD, Akin C, Nutman TB: Hypereosinophilic syndrome with elevated serum tryptase versus systemic mast cell disease associated with eosinophilia: 2 distinct entities? *Blood* 102: 3073-74, 2003
21. Maric I, Robyn J, Metcalfe DD, Fay MP, Carter M, Wilson, T, Fu W, Stoddard J, Scott L, Hartsell M, Kirshenbaum A, Akin C, Nutman TB, Noel P, Klion AD: KIT D816V-associated systemic mastocytosis with eosinophilia and FIP1L1/PDGFR α -associated chronic eosinophilic leukemia are distinct entities. *J Allergy Clin Immunol* 120: 680-87, 2007
22. 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* 48: 508-16, 2003
23. Shah PY, Sharma V, Worobec AS, Metcalfe DD, Zwick DC: Congenital bullous mastocytosis with myeloproliferative disorder and c-kit mutation. *J Am Acad Dermatol* 39: 119-21, 1998
24. Murphy M, Walsh D, Drumm B, Watson R: Bullous mastocytosis: a fatal outcome. *Pediatr Dermatol* 16: 452-55, 1999
25. Biedermann T, Ruëff F, Sander CA, Przybilla B: Mastocytosis associated with severe wasp stinging anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels. *Br J Dermatol* 141: 1110-12, 1999
26. Valent P, Horny HP, Li CY, Longley BJ, Metcalfe DD, Parwaresch RM, Bennett JM: Mastocytosis (Mast Cell Disease). In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Herausgeber: Jaffe ED, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Lyon: IARC Press, pp. 291-302, 2001
27. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, Marone G, Nunez R, Akin C, Sotlar K, Sperr WR, Wolff K, Brunning RD, Parwaresch RM, Austen KF, Lennert K, Metcalfe DD, Vardimann JW, Bennett JM: Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 25: 603-25, 2001
28. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, Escribano L, Bellas C, Dirnhofer S, Semper H, Simonitsch-Klupp I, Horny HP, Valent P: Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation

with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol* 128: 136-41, 2002

29. Jordan JH, Fritsche-Polanz R, Sperr WR, Mitterbauer G, Födinger M, Scherthaner GH, Bankl HC, Gebhart W, Chott A, Lechner K, Valent P: A case of "smouldering" mastocytosis with high mast cell burden, monoclonal myeloid cells, and C-KIT mutation Asp-816-Val. *Leuk Res* 25: 627-34, 2001

30. Sonneck K, Florian S, Mullauer L, Wimazal F, Födinger M, Sperr WR, Valent P: Diagnostic and subdiagnostic accumulation of mast cells in the bone marrow of patients with anaphylaxis: monoclonal mast cell activation syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 142: 158-64, 2006

31. Akin C, Scott LM, Kocabas CN, Kushnir-Sukhov N, Brittain E, Noel P, Metcalfe DD: Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with „idiopathic“ anaphylaxis. *Blood* 110: 2331-33, 2007

32. Dodd NJ, Bond MG: Fatal anaphylaxis in systemic mastocytosis. *J Clin Pathol* 32: 31-34, 1979

33. Müller UR, Horat W, Wüthrich B, Conroy M, Reisman RE: Anaphylaxis after Hymenoptera stings in three patients with urticaria pigmentosa. *J Allergy Clin Immunol* 72: 685-89, 1983

34. Wagner N, Fritze D, Przybilla B, Hagedorn M, Ruëff F: Fatal anaphylactic sting reaction in a patient with mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 146: 162-63, 2008

35. King JJ, Crawford EA, Iwenofu OH, Fox EJ: Case report: pathologic long fracture in a patient with systemic mastocytosis. *Clin Orthop Relat Res* 459: 263-69, 2007

36. Soter NA: Mastocytosis and the skin. In: *Mast Cell Disorders*. Herausgeber: Metcalfe DD, Soter NA. *Hematol Oncol Clin North Am* 14: 537-55, 2000

37. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P: Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res* 25: 519-28, 2001

38. Garriga MM, Friedman MM, Metcalfe DD: A survey of the number and distribution of mast cells in the skin of patients with mast cell disorders. *J Allergy Clin Immunol* 82: 425-32, 1988

39. Weber A, Knop J, Maurer M: Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping. *Br J Dermatol* 148: 224-28, 2003

40. Van Gysel D, Oranje AP, Vermeiden I, de Lijster de Raadt J, Mulder PG, van Toorenenbergen AW: Value of urinary N-methylhistamine measurements in childhood mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 35: 556-58, 1996
41. Oranje AP, Mulder PG, Heide R, Tank B, Riezebos P, van Toorenenbergen AW: Urinary N-methylhistamine as an indicator of bone marrow involvement in mastocytosis. *Clin Exp Dermatol* 27:502-06, 2002
42. Krokowski M, Sotlar K, Krauth MT, Födinger M, Valent P, Horny HP: Delineation of patterns of bone marrow mast cell infiltration in systemic mastocytosis: value of CD25, correlation with subvariants of the disease, and separation from mast cell hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 124: 560-68, 2005
43. Horny HP, Sillaber C, Menke D, Kaiserling E, Wehrmann M, Stehberger B, Chott A, Lechner K, Lennert K, Valent P: Diagnostic value of immunostaining for tryptase in patients with mastocytosis. *Am J Surg Pathol* 22:1132-40, 1998
44. Escribano L, Orfao A, Diaz-Agustin B, Villarrubia J, Cervero C, Lopez A, Marcos MA, Bellas C, Fernandez-Canadas S, Cuevas M, Sanchez A, Velasco JL, Navarro JL, Miguel JF: Indolent systemic mast cell disease in adults: immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells and its diagnostic implications. *Blood* 91: 2731-36, 1998
45. Scherthaner GH, Jordan JH, Ghannadan M, Agis H, Bevec D, Nunez R, Escribano L, Majdic O, Willheim M, Worda C, Printz D, Fritsch G, Lechner K, Valent P: Expression, epitope analysis, and functional role of the LFA-2 antigen detectable on neoplastic mast cells. *Blood* 98: 3784-92, 2001
46. Hosking MP, Warner MA: Sudden intraoperative hypotension in a patient with asymptomatic urticaria pigmentosa. *Anesth Analg* 66: 344-46, 1987
47. Desborough JP, Taylor I, Hattersley A, Garden A, Wolff A, Bloom SR, Morgan M: Massive histamine release in a patient with systemic mastocytosis. *Br J Anaesth* 65: 833-36, 1990
48. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Oude Elberink JN, Kluin-Nelemans JC, Dubois AE: Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *Neth J Med* 63: 244-49, 2005

49. Ruëff F, Placzek M, Przybilla B: Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 6: 284-88, 2006
50. Godt O, Proksch E, Streit V, Christophers E: Short- and long-term effectiveness of oral and bath PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *Dermatology* 195: 35-39, 1997
51. Metcalfe DD: The treatment of mastocytosis: an overview. *J Invest Dermatol* 96: 55S-56S, 1991
52. Laroche M, Bret J, Bouchet A, Mazieres B: Clinical and densitometric efficacy of the association of interferon alpha and pamidronate in the treatment of osteoporosis in patients with systemic mastocytosis. *Clin Rheumatol* 26: 242-43, 2007
53. Kluin-Nelemans HC, Jansen JH, Breukelman H, Wolthers BG, Kluin PM, Kroon HM, Willemze R: Response to interferon alpha-2b in a patient with systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 326: 619-23, 1992
54. Lippert U, Henz BM: Long-term effect of interferon alpha treatment in mastocytosis. *Br J Dermatol* 134: 1164-65, 1996
55. Worobec AS, Kirshenbaum AS, Schwartz LB, Metcalfe DD: Treatment of three patients with systemic mastocytosis with interferon alpha-2b. *Leuk Lymphoma* 22: 501-08, 1996
56. Hauswirth AW, Simonitsch-Klupp I, Uffmann M, Koller E, Sperr WR, Lechner K, Valent P: Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive mastocytosis: report of five cases and review of the literature. *Leuk Res* 28: 249-57, 2004
57. Worobec AS: Treatment of systemic mast cell disorders. In: *Mast Cell Disorders*. Herausgeber: Metcalfe DD, Soter NA. *Hematol Oncol Clin North Am* 14: 659-87, 2000
58. Tefferi A, Li CY, Butterfield JH, Hoagland HC: Treatment of systemic mast-cell disease with cladribine. *N Engl J Med* 344: 307-09, 2001
59. 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* 102: 4270-76, 2003

60. 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* 99: 1741-44, 2002
61. Vendome J, Letard S, Martin F, Svinarchuk F, Dubreuil P, Auclair C, Le Bret M: Molecular modeling of wild-type and D816V c-Kit inhibition based on ATP-competitive binding of ellipticine derivatives to tyrosine kinases. *J Med Chem* 48: 6194-201, 2005
62. 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* 103: 3222-25, 2004
63. Von Bubnoff N, Gorantla SH, Kancha RK, Lordick F, Peschel C, Duyster J: The systemic mastocytosis-specific activating cKit mutation D816V can be inhibited by the tyrosine kinase inhibitor AMN107. *Leukemia* 19: 1670-71, 2005
64. Gotlib J, Berube C, Growney JD, Chen CC, George TI, Williams C, Kajiguchi T, Ruan J, Lilleberg SL, Durocher JA, Lichy JH, Wang Y, Cohen PS, Arber DA, Heinrich MC, Neckers L, Galli SJ, Gilliland DG, Coutre SE: Activity of the tyrosine kinase inhibitor PKC412 in a patient with mast cell leukemia with the D816V KIT mutation. *Blood* 106: 2865-70, 2005
65. 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* 107: 752-59, 2006
66. Schittenhelm MM, Shiraga S, Schroeder A, Corbin AS, Griffith D, Lee FY, Bokemeyer C, Deininger MW, Druker BJ, Heinrich MC: Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies. *Cancer Res* 66: 473-81, 2006
67. 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* 108: 286-91, 2006
68. Gleixner KV, Mayerhofer M, Sonneck K, Gruze A, Samorapoompichit P, Baumgartner C, Lee FY, Aichberger KJ, Manley PW, Fabbro D, Pickl WF, Sillaber C, Valent P: Synergistic

growth-inhibitory effects of two tyrosine kinase inhibitors, dasatinib and PKC412, on neoplastic mast cells expressing the D816V-mutated oncogenic variant of KIT. *Haematologica* 92: 1451-59, 2007

69. Kosmider O, Denis N, Dubreuil P, Moreau-Gachelin F: Semaxinib (SU5416) as a therapeutic agent targeting oncogenic Kit mutants resistant to imatinib mesylate. *Oncogene* 26: 3904-08, 2007

70. Pan J, Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Akin C, Manshouri T, Lamb P, Cortes JE, Tefferi A, Giles FJ, Verstovsek S: EXEL-0862, a novel tyrosine kinase inhibitor, induces apoptosis in vitro and ex vivo in human mast cells expressing the KIT D816V mutation. *Blood* 109: 315-22, 2007

71. Purtill D, Cooney J, Sinniah R, Carnley B, Cull G, Augustson B, Cannell P: Dasatinib therapy for systemic mastocytosis: four cases. *Eur J Haematol* 80: 456-58, 2008

72. Verstovsek S, Tefferi A, Cortes J, O'Brien S, Garcia-Manero G, Pardanani A, Akin C, Faderl S, Manshouri T, Thomas D, Kantarjian H: Phase II study of dasatinib in Philadelphia chromosome-negative acute and chronic myeloid diseases, including systemic mastocytosis. *Clin Cancer Res* 14: 3906-15, 2008

73. Ronnov-Jessen D, Lovgreen Nielsen P, Horn T: Persistence of systemic mastocytosis after allogeneic bone marrow transplantation in spite of complete remission of the associated myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 8: 413-15, 1991

74. Födinger M, Fritsch G, Winkler K, Emminger W, Mitterbauer G, Gadner H, Valent P, Mannhalter C: Origin of human mast cells: development from transplanted hematopoietic stem cells after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 84: 2954-59, 1994

75. Przepiorka D, Giralt S, Khouri I, Champlin R, Bueso-Ramos C: Allogeneic marrow transplantation for myeloproliferative disorders other than chronic myelogenous leukemia: review of forty cases. *Am J Hematol* 57: 24-28, 1998

76. Nakamura R, Chakrabarti S, Akin C, Robyn J, Bahceci E, Greene A, Childs R, Dunbar CE, Metcalfe DD, Barrett AJ: A pilot study of nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant for advanced systemic mastocytosis. *Bone Marrow Transplant* 37: 353-58, 2006

77. Pullarkat V, Bedell V, Kim Y, Bhatia R, Nakamura R, Forman S, Sun J, Senitzer D, Slovak ML: Neoplastic mast cells in systemic mastocytosis associated with t(8;21) acute myeloid leukemia are derived from the leukemic clone. *Leuk Res* 31: 261-65, 2007

78. Tzankov A, Sotlar K, Muhlematter D, Theocharides A, Went P, Jotterand M, Horny HP, Dirnhofer S: Systemic mastocytosis with associated myeloproliferative disease and precursor B lymphoblastic leukaemia with t(13;13)(q12;q22) involving FLT3. *J Clin Pathol* 61: 958-61, 2008

9. Verfahren zur Leitlinien-Entwicklung

Die hier dargelegte Empfehlung für eine Leitlinie zur Mastozytose wurde vom Kompetenznetzwerk Mastozytose e.V. im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) erstellt. Wir danken Frau Prof. Dr. B. M. Henz, Berlin, und Herrn Prof. Dr. P. Valent, Wien, für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Klasse: S1

Datum der letzten Überarbeitung: 26.09.08

Abbildungslegenden

Abbildung 1: Makulopapulöse kutane Mastozytose (früher Urticaria pigmentosa). Bei Erwachsenen finden sich typischerweise kleine braun-rote makulöse oder papulöse Effloreszenzen.

Abbildung 2: Makulopapulöse kutane Mastozytose. Bei Kindern sind die Effloreszenzen oft grösser und können makulös oder plaqueförmig sein.

Abbildung 3: Makulopapulöse kutane Mastozytose. Die grösseren Effloreszenzen der Kinder sind zum Teil auch nodulär.

Abbildung 4: Diffuse kutane Mastozytose. Das gesamte Integument ist gelb-orange verfärbt und geschwollen („peau chagrine“). Meist besteht ein ausgeprägter urtikarieller Dermographismus.

Abbildung 5: Solitäres Mastozytom. Mastozytome sind meist braun und erhaben.



Abb. 1



Abb. 2



Abb. 3



Abb. 4



Abb. 5