

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



HACETTEPE ÜNIVERSITESI HASTANESINDE TAKİPLİ SİSTEMİK MASTOSİTOZ HASTALARININ RETROSPEKTİF OLARAK KLİNİK, DEMOGRAFİK, LABORATUVAR BULGULARI VE TEDAVİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MASTOSİTOZ DENEYİMİ

Dr. Osman Can Öztürk

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2020



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



HACETTEPE ÜNIVERSITESI HASTANESINDE TAKİPLİ SİSTEMİK MASTOSİTOZ HASTALARININ RETROSPEKTİF OLARAK KLİNİK, DEMOGRAFİK, LABORATUVAR BULGULARI VE TEDAVİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MASTOSİTOZ DENEYİMİ

Dr. Osman Can Öztürk

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanları

Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK

ANKARA

2020

i

**TEŞEKKÜR**

Tez çalışmalarımın her aşamasında çekinmeden tecrübesine başvurduğum, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, sorularımı yanıtsız bırakmayan, tüm özverisini ve desteğini her adımda hissettiğim sayın ve sevgili hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Yahya Büyükaşık’a,

Tezimin oluşma süresi boyunca bana olan desteğini hiç esirgemeyen, tez hazırlama sürecim boyunca her an yanımda olan arkadaşım Mehmetcan Atak’a,



Hayatım boyunca bana olan güvenlerini her zaman hissettiğim, yaşadığım tüm sıkıntılarda beni destekleyen ve yardımıma koşan canım annem, babam, kız kardeşim ve eşime teşekkürlerimi sunarım….

Dr. Osman Can Öztürk

ANKARA, 2020

ii

**ÖZET**

**Öztürk O, Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde Takipli Sistemik Mastositoz Hastalarının Retrospektif Olarak Klinik, Demografik, Laboratuvar Bulguları Ve Tedavi Açısından Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mastositoz Deneyimi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2020**

Sistemik mastositoz (SM) bir veya daha fazla organ sisteminde hem immünfenotip hem de morfolojik olarak anormal mast hücrelerinin aşırı bir biçimde çoğalma ve birikmesiyle karakterize nadir görülen klonal bir neoplazidir (1-3). SM, prognoza ve kliniğe göre farklı subtiplere ayrılabilir. Bu çalışma, Ocak 2001 ile Nisan 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde, revize edilmiş 2016 WHO tanı kriterlerine göre SM tanısı ile izlenmiş olan 30 erişkin hastanın klinik, demografik, tedavi ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirildiği tek merkezli tanımlayıcı retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Bu çalışmanın amacı SM farkındalığını arttırmak ve gelişmekte olan literatüre katkı sağlamaktır. 15 hasta indolan SM (İSM) (%50), 10 hasta agresif SM (ASM) (%33,4), bir hasta smoldering SM (%3,3) ve 4 hasta (%13,3) asosiye hematolojik neoplazi ile birlikte SM ile takipliydi. Hastaların tamamına bir majör ve 1 minör kriter pozitifliği ile tanı konulduğu saptandı. Serum triptaz düzeyi SM subtipleri arasında ilişki mevcuttu. ASM hastalarında İSM hastalarına kıyasla triptaz düzeyleri daha yüksek saptandı. Hastaların %66,7’sinde cilt lezyonları, %78,9’unda muskuloskeletal semptomlar ve %36’sında en az bir kere anafilaksi görüldü. ASM ile takipli hastalarda en sık görülen C bulguları kemik iliği yetmezliği 6 hastada (%60) ve kemik patolojileri 4 hastada (%40) saptandı. Toplamda 12 hasta enjektabl adrenalin, 13 hasta ise antihistaminik kullanıyordu. Osteoporozu olan 10 hastanın 9 tanesi bisfosfonat kullanırken bir tanesi denosumab kullanıyordu. Sitoredüktif tedavi alan 10 hasta mevcuttu. ASM ile takipli hastaların üç tanesi (%30) midostaurin, bir tanesi (%10) imatinib ve 5 (%50) tanesinin interferon alfa kullandığı görüldü. Bu çalışma, SMun klinik anlamda geniş ve çeşitli bir spektrumunun olduğunu göstermekte ve bu hastalığın optimal yönetimi ve erken tanı için multidispiliner bir yaklaşımın gerekliliğini ortaya koymaktadır.



Anahtar kelimeler: Sistemik mastositoz, midostaurin, osteoporoz, anafilaksi

iii

**ABSTRACT**

**Öztürk O, Retrospective Evaluation of patients with Systemic Mastocytosis in Hacettepe University Hospital in Terms of Clinical, Demographic, Laboratory Findings and Treatment. Mastocytosis Experience of Hacettepe University Faculty of Medicine, Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialty Thesis, Ankara, 2020**

Systemic mastocytosis (SM) is a clonal, neoplastic disorder which leads proliferation of morphologically and immunophenotypically abnormal mast cells that accumulate in one or more organ systems. It can be divided in subtypes with different clinics and prognoses. This study is a single-center descriptive cohort study which evaluated in terms of clinical, demographic, treatment and laboratory findings of 30 adult patients who were followed up with the diagnosis of SM according to the revised 2016 WHO diagnostic criteria in Hacettepe University Medical Faculty Hospitals between January 2001 and April 2020.



The aim of this study is to raise awareness of SM and contribute to the developing literature. Fifteen patients (50%) were followed for indolent SM (ISM), 1 patient (3.3%) smouldering SM, 10 patients (33.4%) aggressive SM (ASM) and 4 patients (13.3%) SM with associated haematological neoplasia. Serum tryptase level was associated with systemic mastocytosis subtypes. ASM patients had higher triptase levels than ISM patients. Skin lesions were observed in 66.7% of patients, musculoskeletal symptoms in 78.9% and at least on episode of anaphylaxis in 36%. The most common C findings in patients followed for ASM were bone marrow failure in 6 patients (60%) and bone pathologies in 4 patients (40%). A total of 12 patients used injectable adrenaline and 13 patients used antihistamines. 9 of 10 patients with osteoporosis used bisphosphonate and one case used denosumab. There were 10 patients who received cytoreductive treatment. Three (30%) patients followed for ASM used midostaurin, one (10%) imatinib and 5 (50%) used interferon alpha. This study demonstrates that there is a broad and diverse spectrum of SM in a clinical sense, and reveals the need for a multidisciplinary approach for optimal management and early diagnosis of this disease.

Keywords: Systemic mastocytosis, midostaurin, osteoporosis, anaphylaxis

iv

**İÇİNDEKİLER**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***TEŞEKKÜR*** | |  | **iii** |
| ***ÖZET*** |  |  | **iv** |
| ***ABSTRACT*** | |  | **v** |
| ***İÇİNDEKİLER*** | |  | **vi** |
| ***SİMGELER VE KISALTMALAR*** | | | **viii-ix** |
| ***GRAFİK DİZİNİ*** | |  | **x** |
| ***TABLO DİZİNİ*** | |  | **xi** |
| **1.** | **GİRİŞ ve AMAÇ** | | **1** |
| **2.** | **GENEL BİLGİLER** | | **2** |
|  | **2.1. Mast Hücre Fonksiyonu ve gelişimi** | | **2** |
|  | **2.2. Sistemik Mastositoz** | | **5** |
|  | **2.2.1.** | **Epidemiyoloji** | **6** |
|  | **2.2.2.** | **Patogenez** |  |
|  | **2.2.3. Tanı Kriterleri,tanısal değerlendirme ve Sınıflandırma** | | **8** |
|  | **2.2.4.** | **Semptom ve Bulgular** | **14** |
|  | **2.2.5.** | **Tedavi** | **17** |
|  | **2.2.5.1. Destek Tedavileri ve Genel Önlemler** | | **17** |
|  | **2.2.5.2. Agresif Hastalık Tedavisi** | | **18** |
|  | **2.2.6.** | **Prognoz** | **22** |
| **3.** | **BİREYLER ve YÖNTEM** | | **24** |
|  | **3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ** | | **24** |
|  | **3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ, EVRENİ VE TARİHİ** | | **24** |
|  | **3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ** | | **24** |
|  | **3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI** | | **24** |
|  | **3.5. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ** | | **25** |
|  | **3.5.1.** | **Değerlendirilen LAB Tetkikleri** | **25** |
|  | **3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ** | | **25** |
|  | **3.7. ARAŞTIRMANIN BÜTÇESİ** | | **26** |



v

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **4.** | **BULGULAR** | **27** |
|  | **4.1. Hastaların Başlıca Demografik Özellikleri ve Komorbiditeleri** | **27** |
|  | **4.2. Hastaların SM tanısını almasını kolaylaştıran veya almasına** | **28** |
|  | **neden olan semptom ve bulgular** |  |
|  | **4.3. Sistemik Mastositoz Nedeniyle Olduğu Düşünülen** | **30** |
|  | **Semptom ve Bulgular** |  |
|  | **4.4. Sistemik Mastositoz Major ve Minör Kriterler** | **32** |
|  | **4.5. Hastaların ASM Tanısını Almasına Neden Olan Organ** | **33** |
|  | **Disfonksiyonunun Neden Olduğu Semptom ve Bulgular** |  |
|  | **(C bulguları)** |  |
|  | **4.6. Sistemik Mastositozda Organ Disfonksiyonu** | **34** |
|  | **4.7. Laboratuvar Sonuçları** | **35** |
|  | **4.8. Sistemik Mastositozda Artan Mediatör Düzeyine** | **36** |
|  | **Bağlı Gelişen Semptom ve Bulguların Tedavisi** |  |
|  | **4.9. Sitoredüktif ve Hedefe Yönelik Tedaviler** | **36** |
| **5.** | **TARTIŞMA** | **39** |
| **6.** | **SONUÇ VE ÖNERİLER** | **45** |
| **7.** | **KAYNAKLAR** | **50** |
|  | **EKLER** | **49** |



vi

**KISALTMALAR**

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

AKHN: Allojeneik Kök Hücre Nakli

AML: Akut Myeloblastik Lösemi

ASM: Agresif Sistemik Mastositoz

Asp: Asparajin



BAL: Bronkoalveoler lavaj

CD: Cluster of differantiation

FGF: Fibroblast growth factor

GİS: Gastrointestinal

Hb: Hemoglobin

HR: Hazard Ratio

HSM: Hepatosplenomegali

IFN-Alfa: İnterferon Alfa

IL: İnterlökin

Ig: İmmünoglobülin

İSM: İndolan Sistemik Mastositoz

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri

KİAB: Kemik İliği Aspirasyon Biyopsisi

KML: Kronik Myelositik Lösemi

KMML: Kronik Myelomonositik Lösemi

KMD: Kemik Mineral Dansitometri

vii

LAP: Lenfadenopati

MDS: Myelodisplastik Sendrom

MHL: Mast Hücreli Lösemi

MM: Multipl Myelom

MPN: Myeloproliferatif Neoplazi

NSAİİ: Steroid Olmayan Antiinflamatuar İlaçlar

PCP: Pneumocystis Carinii Pnömonisi



PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PGD-2: Prostoglandin D2

11-PGF2alfa: 11 Beta prostoglandin F2 alfa

PHT: Portal Hipertansiyon

PPI: Proton Pompa İnhibitörü

SCF: Stem Cell Factor

SM-AHN: Asosiye hematolojik neoplazi ile birlikte sistemik mastositoz

SM: Sistemik Mastositoz

SSM: Smoldering Sistemik Mastositoz

TH-2: Tip 2 Yardımcı T hücresi

ÜP: Ürtikerya Pigmentoza

Val:Valin

VIP: Vazoaktif intestinal peptid

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

viii

**GRAFİK DİZİNİ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Şekil-1** Tanısal Algoritma | **10** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Şekil-2** Sistemik Mastositoz Semptom ve Bulguları | **14** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Şekil-3** Kaplan Meier Sağ Kalım Analiz Grafiği | **38** |
|  |  |
|  |  |



ix

**TABLO DİZİNİ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Tablo 4.1. Demografik Özellikler | 27 |
|  |  |  |
|  | Tablo 4.2. Hastaların SM Tanısını Almasını Kolaylaştıran veya Almasına | 28 |
|  | Neden Olan Semptom ve Bulgular |  |
|  | Tablo 4.3. Sistemik Mastositoz Nedeniyle Olduğu Düşünülen Semptom ve | 30 |
|  | Bulgular |  |
|  | Tablo 4.4. Sistemik Mastositoz Majör ve Minör Kriterler | 32 |
|  | Tablo 4.5. Hastaların ASM Tanısını Almasına Neden Olan Organ | 33 |
|  | Disfonksiyonunun Neden Olduğu Semptom ve Bulgular (C bulguları) |  |
|  | Tablo 4.6. Sistemik Mastositozda Organ Disfonksiyonu | 34 |
|  | Tablo 4.7. Laboratuvar Sonuçları | 35 |
|  | Tablo 4.8. Sistemik Mastositozda Artan Mediatör Düzeyine Bağlı Gelişen | 36 |
|  | Semptom ve Bulguların Tedavisi |  |
|  |  |  |
|  | Tablo 4.9. Sitoredüktif ve Hedefe Yönelik Tedaviler | 37 |
|  |  |  |



1

1. **GİRİŞ ve AMAÇ**

Mastositoz bir veya daha fazla organ sisteminde hem immünfenotip hem de morfolojik olarak anormal mast hücrelerinin aşırı bir biçimde çoğalma ve birikmesiyle karakterize nadir görülen klonal bir neoplazidir (1-3).

Mastositoz; sistemik mastositoz(SM) ve kütanöz mastositoz olmak üzere ikiye ayrılır. Mastositoz hem erişkin hem de çocukluk çağında görülebilir. Çocukluk çağında vakaların %80’i ilk 1 yıl içinde ve cilde sınırlı prezente olur. Genellikle kendi kendini sınırlar ve adölesan dönemde de tamamen düzelir (4-7). Erişkinlerde ise hastalık daha çok ekstrakütanöz tutulum ile karakterize çoklu organ yetmezliği ile seyredebilen ve azalmış sağ kalıma neden olan SM şeklinde seyretmektedir (8).



SM neoplastik mast hücrelerinin dalak, karaciğer, gastrointestinal sistem ve kemik iliği gibi çeşitli organ sistemlerini diffüz veya fokal infiltre etmesiyle karakterizedir (2, 9-11).

SM, ürtikeryal lezyonlar, kaşıntı, yüzde kızarma, anafilaksi, nefes darlığı, bulantı-kusma, ishal, sekonder osteoporoz, depresyon, kognitif disfonksiyon , artmış uyuklama hissi, kas iskelet ağrısı, anksiyete ve konstitüsyonel semptomlar gibi mediator salınımı nedeniyle oluşan semptomlara ve bulgulara neden olabilir(12-14).

Bu çalışmada klinik olarak farklı semptom ve bulgular ile karakterize nadir bir hastalık olan SM tanısı almış ve kliniğimizde takip edilmiş olan hastalar retrospektif olarak klinik ve demografik özellikler, laboratuvar bulguları ve tedavi durumları açısından incelenecektir.

2

**2. GENEL BİLGİLER**

**2.1. Mast Hücre Fonksiyonu ve Gelişimi:**

Mast hücreleri farklı sayılarda da olsa hemen hemen tüm dokularda bulunurlar. Solunum, sindirim ve ürogenital sistemleri kaplayan mukozal zarların içine girerek vücudun giriş portallarında koruyucu olarak konumlandırılırlar (15-17).

Mast hücreleri kemik iliği ve dalakta yerleşik bulunan pluripotent CD34(+) kök hücrelerden köken alır (18-20). Miyeloid yolak üzerinden gelişim basamaklarını tamamlarlar. Mast hücre progenitörleri hematopoietik dokudan ayrıldıklarında bu hücrelerden bazıları birden fazla hücre türüne farklılaşabilme yetisine sahipken bazıları yalnızca mast hücrelerine farklılaşabilmektedir (21, 22). Dolaşıma çıkan bu hücrelerin farklı dokulara göç edip o dokularda yerleşerek prolifere oldukları bilinmektedir. Bu dokulara göç etme ve bu dokularda farklılaşıp çoğalma süreçleri sitokinler, büyüme faktörleri, kemokinler ve spesifik yüzey reseptörlerini de bünyesine alan karmaşık bir ağ tarafından düzenlenir (23, 24).



SCF, büyüme faktörlerinin en önemlilerinden biridir. SCF aynı zamanda kit ligand ya da steel faktör olarak da adlandırılır. SCF, stromal hücreler tarafından özellikle de endotel ve fibroblastlar tarafından üretilir. SCF, mast hücreleri ve mast hücre progenitörleri üzerindeki etkilerini *C-KIT* protoonkogeni tarafından kodlanan ve SCF için tirozin kinaz reseptör yapısında olan KIT aracılığı ile gösterir (25). Reseptör tirozin kinaz aktivitesi olan KIT (CD117) hematopoetik kök hücreleri tarafından miyeloid diferansiyasyon süreci boyunca ekprese edilir, bu nedenle de prekürsör mast hücrelerini saptamak için bir marker olarak kullanılabilir. Mast hücreleri diğer hücrelerin aksine tüm yaşam süresi boyunca KIT eksprese ederler ve bu sayede SCF’nin etkileri de devam edebilir (21, 26). SCF’nin mast hücre büyüme ve farklılaşmasının tüm basamaklarına etki ettiği in vitro gösterilmiştir. SCF haricinde in vitro TH-2 tip sitokinlerin IL-3, IL-4, IL-5, IL9 ve IL-10’un mast hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşmasında rol oynadıkları gözlemlenmiştir (15).

3

Mast hücrelerinin dolaşımdan ayrılıp diferansiye olup dokulara yerleşmeleri endotel hücreleri ve spesifik integrin ve Ig süpergen ailesi reseptörleri gibi çeşitli adezyon molekülleri ile etkileşmesiyle gerçekleşmektedir (18, 27-29).

Mast hücreleri toluidin mavisi gibi bazik boyalarla metakromatik boyanma özelliğine sahiptir. Histolojik olarak oval ya da iğsi şekilde olabilirler, nükleusları ovaldir ve eksentrik veya santral yerleşimli olabilirler. Mast hücrelerinin metakromatik boyanma özelliğine sahip olmasının başlıca nedeni mediatörleri içeren bazofilik granüllere sahip olmasıdır. Ortalama yaşam süreleri 2-3 ay civarındadır (30, 31).



Mast hücreleri hem doğal hem de edinilmiş bağışıklık sistemi için önemli hücrelerdir. Her iki bağışıklık sistemini hem indükleyebilir hem de amplifiye edebilirler (32, 33). Mast hücreleri bazı viral ve bakteriyel proteinler (antijenler) ile etkileştiklerinde degranüle olarak sitokin ve kemotaktik mediyatörler açığa çıkararak efektör hücrelerin enfeksiyon bölgesine çekilmesini sağlar (34). Mediatörler aracılığı ile kompleman aktivasyonu amplifiye edebilirler (35).

Mast hücrelerinin alerjik yanıtta çok önemli rolleri mevcuttur. Salgıladıkları mediatörler aracılığı ile bronkokonstrüksiyon, damar duvar geçirgenliğinde artış, gastrointestinal sistem (GİS) motilite artışı ve ödem gibi belirti ve bulgulara neden olabilirler (36). Alerjik reaksiyonun hem erken hem de geç fazında etkilidirler (37, 38).

Mast Hücreleri aktive olduklarında çeşitli mediatörleri dolaşıma salgılarlar.

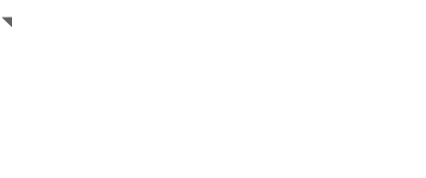
Bu mediatörlerin çeşitli etkileri mevcuttur.

**Histamin**→En çok sentezlendiği hücre mast hücresidir ancak bazofil,nötrofil ve plateletlerde de bulunmaktadır. Ig E ya da non Ig E aracılı uyarılarla salınabilir (39).

4

Dört adet reseptörü üzerinden etkilerini gösterir. H1 reseptörü aracılığı ile venüler permeabilite artışı, bronş ve intestinal düz kası kasılmasında artış, Nazal mukus üretiminde artış, kalp atım hızı ve kardiyak output artışı, yüzde kızarıklık ve nötrofil ile eozinofil kemotaksisinde artış gibi etkilerini gösterir (17, 40). H2 reseptörleri aracılığı ile gastrik asit sekresyonunda artış ve venüler permeabilite artışı etkilerini gösterir (41, 42). H3 reseptörü genel olarak beyinde bulunmasına rağmen fonksiyonları bilinmemektedir (43). H4 reseptörleri aracılığı ile eozinofil kemotaksisinde artışı sağlar (44).

**Proteoglikanlar**→Heparin ve kondroitin sülfat olmak üzere iki adettirler.Anyonik yapıları ve sülfattan zengin olmaları nedeniyle mast hücrelerinin metakromatik boyanmalarının sebebidirler (45). Heparin, antikoagülasyon sürecinde, proteazların ve histaminin stabilizasyonunda ve fibroblast growth factor (FGF) gibi anjiyojenik faktörlerin etkilerini arttırmalarında görev alır (46, 47). Kondroitin sülfatın ise kinin yolak aktivitesinde artış ve protez stabilizasyonu gibi etkileri vardır (48).



**Triptaz**→Mast hücresinde en fazla bulunan mediatördür. Hücreproteinlerinin yaklaşık olarak %20’sini kapsarlar (49, 50). Mast hücresi haricinde bazolfillerden de salınabilirler ancak bu miktarın çok düşük olması nedeniyle triptaz düzeyi mast hücre aktivasyonu ve degranülasyonunu gösterebilir (51). Triptaz düzeyindeki yükseklik anafilaksi (yiyecek ilişkili dışında), mast hücre hastalıkları ve ilaçlara karşı gelişen alerjik reaksiyonların tanısında önemlidir. Triptaz düzeyinin 20 ng/ml üzerinde persiste etmesi SM’yi düşündürür. Triptaz düzeyi anafilakside 15-30 dakika içinde yükselip birkaç saat yüksek kalabilir (52). Astım nedeniyle takipli olan hastaların BAL örneklerinde saptanan triptaz yüksekliği omalizumab direnci ve ağır hastalığı işaret eder (53, 54). Triptaz fibrinogenezi ve fibrinojen aktivitesini inhibe eder (54, 55). Mast hücre degranülasyonunu feed forward yoluyla aktive eder. IL-8 yapımını arttırarak eozinofil kemotaksisini arttırır bu durum özellikle alerjik reaksiyonun geç fazında önemlidir (56, 57). Vazoaktif intestinal peptid (VIP) gibi bronkodilatör peptidleri inhibe eder(58).

5

**Karboksipeptidaz A→** Bazofilgibi diğer myeloid hücrelerdensalgılanmadıkları için mast hücre aktivasyonu için en spesifik belirteç olarak düşünülebilir ancak plazmada bulunmadıkları için bu amaçla kullanılamazlar. Daha çok intestinal submukoza ve ciltte bulunurlar (59). Anjiyotensin 1’in Anjiyotensin 2’ye dönüşümünü sağlarlar (60). Bazı nöropeptidleri yıkarlar (61).

**Kimaz**→Bradikinin, substans p ve VIP gibi peptidleri inaktive eder (62,63).Anjiyotensin 1’in Anjiyotensin 2’ye dönüşümünü sağlar ve bu dönüşümü ACE’den 100 kat daha potent bir biçimde yaparlar (64).

**Renin**→Kardiyak mast hücreleri tarafından salınır.



**Prostoglandinler**→PGD2 mast hücreleri tarafından sentezlenen anaprostoglandindir. Bronkokonstrüksiyon, intestinal motilite artışı ve vasküler permeabilite artışı yaparlar (65, 66). Platelet agregasyonunu inhibe ederler, nötrofil kemotaksisini arttırırlar ve eozinofil aktivasyonunu sağlarlar (67-69). Yüzde kızarıklık (flushing) yapıcı etkileri mevcuttur. PGD2 metaboliti 11-PGF2 alfa düzeyleri sistemik mastositoz ve aspirin aracılı astımda artar (70, 71).

**Lökotrienler**→Mikrovasküler permeabilite artışı, bronkokonstrüksiyon veciltte ürtikeryal lezyon oluşumunda etkileri mevcuttur (72).

**Platelet Aktive Edici Faktör**→Makrofaj sitokin üretimini arttırır(73).Eozinofil, monosit/makrofaj ve nötrofil kemotaksisini arttırır (74, 75). Nötrofil transmigrasyonunu endotel hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerini arttırarak sağlar (76). Bronkokonstrüksiyon ve damar duvar geçirgenliğinde artışa neden olur (77).

**Sitokinler**→IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 ve TNF alfa mast Hücreleri tarafındansekrete edilebilir.

6

**2.2 Sistemik Mastositoz**

Mastositoz bir veya daha fazla organ sisteminde hem immünfenotip hem de morfolojik olarak anormal mast hücrelerinin aşırı bir biçimde çoğalma ve birikmesiyle karakterize nadir görülen klonal bir neoplazidir (1-3).

2016 yılında revize edilen Dünya Sağlık Örgütü’nün miyeloid neoplazmlar sınıflandırmasında mastositoz daha önceden içinde bulunduğu myeloproliferatif neoplazmlar arasından çıkartılmış olup artık farklı kategoride bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (78, 79).

Mastositoz, sistemik mastositoz ve kütanöz mastositoz olmak üzere ikiye ayrılır. Mastositoz hem erişkin hem de çocukluk çağında görülebilir. Çocukluk çağında vakaların %80’i ilk 1 yıl içinde ve cilde sınırlı prezente olur. Genellikle kendi kendini sınırlar ve adölesan dönemde de tamamen düzelir (4-7). Erişkinlerde ise hastalık daha çok ekstrakütanöz tutulum ile karakterize çoklu organ yetmezliği ile seyredebilen ve azalmış sağ kalıma neden olan SM şeklinde seyretmektedir (8).



**2.2.1 Epidemiyoloji**

SM nadir bir hastalıktır. İnsidansı ve prevalansına yönelik net bilgiler mevcut değildir. Kadınlarda ve erkeklerde eşit görülmektedir. Orpha.net verilerinde prevalansı 1/10000 olarak belirtilmiştir. Cohen ve arkadaşlarının Danimarka’da tanı almış olan SM olguları üzerine yapmış oldukları 1997-2010 tarihlerini kapsayan epidemiyolojik çalışmada prevalans 9,59/100000 ve insidans 0,89/100000 olarak belirtilmiştir (80).

**2.2.2 Patogenez**

SM’nin patogenezi ve genetik anomalileri net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Hastalığın patogenezinden sıklıkla KIT (CD117) tirozin kinazını kodlayan *KIT* geninin somatik ‘’fonksiyon kazandıran’’ nokta mutasyonları (gain of function) sorumludur. KIT (CD117) mast hücreleri tarafından eksprese edilir ve Tip 3 reseptör

7

tirozin kinaz aktivitesi gösterir. KIT (CD117) SCF (stem cell factor) adlı ligandın reseptörü olarak görev yapmaktadır (81).

Mast hücreleri harici diğer hematopoetik hücreler de gelişim aşamalarının erken dönemlerinde KIT eksprese ederler ancak mature olduktan sonra KIT eksprese etmeyerek SCF’ye yanıtsız hale gelirler. Mast hücreleri ise hem erken gelişim dönemlerinde hem de matürasyon dönemlerinde KIT eksprese ederek SCF etkilerine hep duyarlı kalırlar. SCF-KIT etkileşimi hematopoetik kök hücrelerden mast hücrelerinin gelişimini, farklılaşmasını ve sonrasındaki mast hücre proliferasyonunu sağlamaktadır (82).

SM hastalarının büyük çoğunluğunda *KIT* ekzon 17’de mutasyon saptanır ve çoğunlukla D816V nokta mutasyonu şeklindedir (83, 84). D816V nokta mutasyonu



1. kodondaki aspartat yerine valin gelmesi ile oluşur ve bu mutasyon sonucu KIT

ligand bağımsız otofosforile olur ve yapısal tirozin kinaz ile Stat5-PI3K-Akt sinyal yolaklarını aktive eder (85-87).

Patogenezde şüpheli diğer bir faktörde SCF’nin artmış ekspresyonudur ancak sistemik mastositoz ile ilişkisi net kanıtlanamamıştır.

D816V haricinde hastaların %5’inden azında V560G, D815K, D816Y, D816H, D820G gibi farklı somatik *KIT* mutasyonları da mevcuttur (87-91).

Sistemik mastositozda saptanan mutasyonlar genellikle somatik mutosyonlardır. F522C ve A533D gibi familyal mastositoz vakalarında saptanan mutasyonlar germline mutasyon sınıfına girmektedir (92, 93).

KIT mutasyonlarının sistemik mastositoz patogenezinin merkezinde oldukları nettir ancak tek başına bu mutasyonların hastalığın fenotipik özelliklerini ortaya çıkarmada yeterli olup olmadığı bilinmemektedir.

Sistemik mastositozun genellikle agresif formlarında saptanan *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *CBL*, *RUNX1*, *DNMT3A* gibi moleküler bozuklukların dapatogenezde rol aldığı düşünülmektedir. *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *DNMT3A* gibi ek mutasyona sahip hastalarda bu mutasyonların kötü prognozu telkin ettiği birkaç çalışmada gösterilmiştir (94-96).

8

**2.2.3 Tanı Kriterleri, Tanısal Değerlendirme ve Sınıflandırma**

SM çok farklı semptom ve bulgular ile seyredebilir. Hastalık birden fazla doku ya da organ sisteminin infiltrasyonu ve disfonksiyonu ile seyredebilirken asemptomatik de seyredebilir. Semptomlar, genel olarak organların fonksiyon kaybına sekonder ya da mast hücreleri tarafından salınan mediatörler aracılığı ile oluşurlar.

SM tanısı ayrıntılı bir hikaye, özellikle cildin ayrıntılı muayene edildiği bir fizik muayene ile desteklenmelidir.

SM tanısı nedeni bilinmeyen ve tekrarlayan anafilaksi, sekonder osteoporoz ve çökme kırığı, kemik ağrıları ve litik, sklerotik kemik lezyonlarının saptanması, kronik karın ağrısı, tekrarlayan diyare, abdominal kramp, malabsorbsiyon, hepatosplenomegali ve eşlik eden mast hücre aktivasyon semptomları mevcut olan hastalarda mutlaka akla getirilmesi gereken bir nedendir.



SM’de cilt tutulumunun yanında ekstrakütanöz bir doku ya da organ sistemi tutulumu olmalıdır. En sık tutulan organlar veya organ sistemleri ise sırasıyla kemik iliği ve GİS şeklindedir. Bu nedenle tanısal algoritmaların olmazsa olmazı kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonudur. Kemik iliği SM’de en sık tutulan ekstrakütanöz organdır. Kemik iliği haricinde sık tutulan cilt, GİS mukozası gibi organlardan da biyopsi alınabilir, ancak diğer organlar için patolojik kriterler üzerinde bir görüş birliği olmaması nedeniyle ve kemik iliğinin neredeyse hastaların tamamında tutulması nedeniyle kemik iliği değerlendirilmesi tanısal algoritmada en önemli noktada durmaktadır. Kemik iliği biyopsisinin diğer bir avantajı da eşlik eden başka maligniteleri de saptayabilmesidir (97, 98).

SM’nin kemik iliği biyopsisinde veya tutulan başka organların (cilt vb.) biyopsisinin patolojik incelemesinde multifokal, atipik, dens mast hücre kümeleri saptanması karakteristiktir. Kemik iliği biyopsi incelemelerinde perivasküler ve paravasküler bölgede görülen atipik, fuziform, hipogranüler ve anormal çekirdek morfolojisine sahip hücreler görülür (99). Bu hücreler giemsa ve toluidin blue ile metakromazi gösteremeyebilir. Bu nedenle kemik iliğindeki mast hücrelerinin immünohistokimyasal olarak CD117 ve triptaz ile boyanması ve değerlendirilmesi

9

gerekir (100-102). SM’de kemik iliğinde saptanan CD117 ve triptaz ile boyanan neoplastik mast hücrelerini normal mast hücrelerinden ayırmak mümkün değildir. Bu nedenle immünohistokimyasal olarak CD 25 ve/veya CD 2 ekspresyonun saptanması önemlidir. SM’deki neoplastik mast hücreleri bu iki yüzey reseptörünü eksprese edebilirken neoplastik olmayan mast hücreleri eksprese edemez (103, 104). Bu iki yüzey reseptöründen CD25 daha sık eksprese edilir.

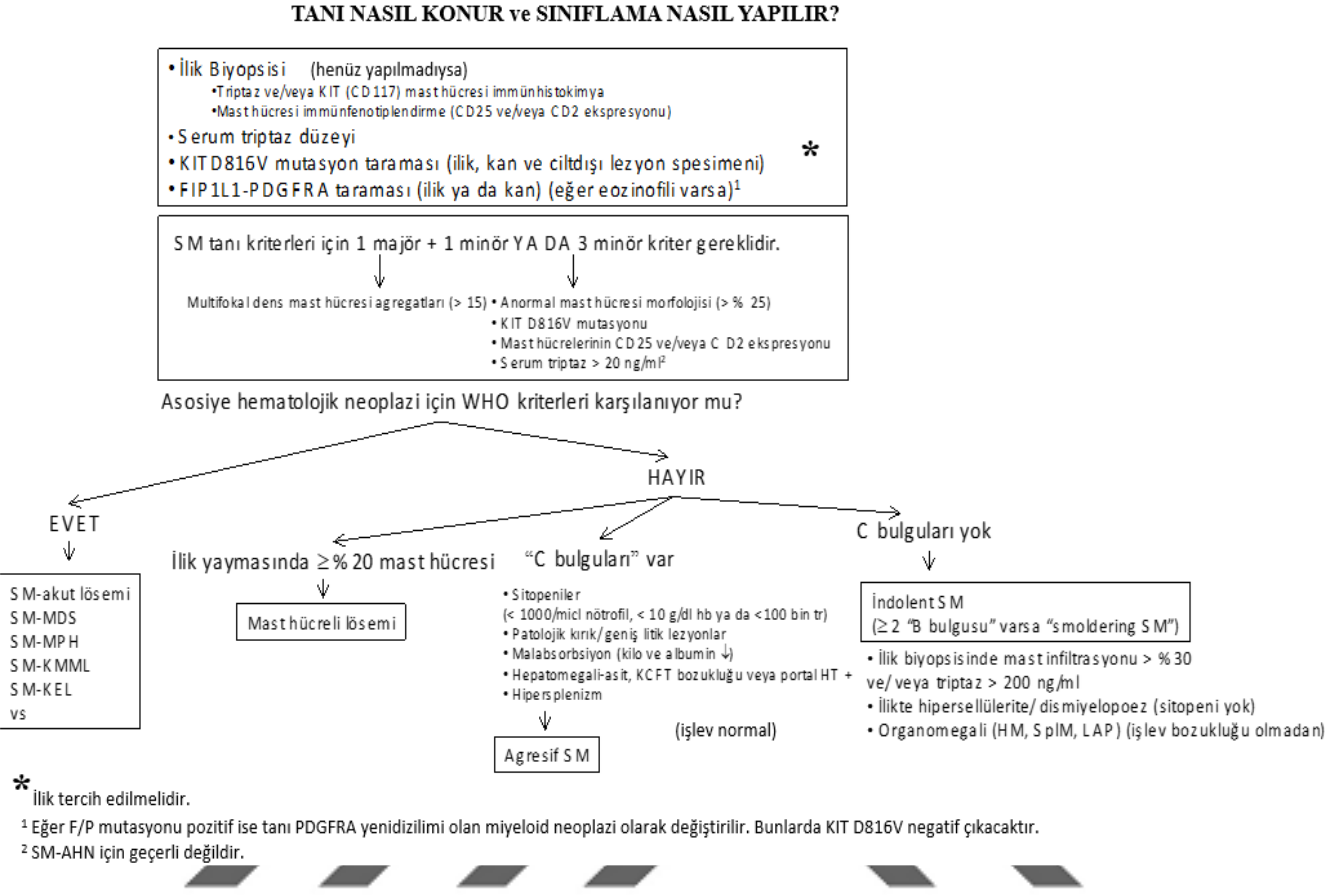
SM değerlendirilmesi yapılırken mutlaka serum triptaz düzeyinin görülmesi gerekmektedir. Serum triptaz düzeyinin sürekli olarak > 20 ng/ml olması WHO minör kriterlerdendir (105). Serum triptaz düzeyi ve mast hücre yükü koreledir. Hastalığın agresifliği arttıkça triptaz düzeyinin yükseldiği bilinmektedir (84). Serum triptaz düzeyinin MDS, KMML, KML ve AML hastalarında da yüksek seyredebilmesi nedeniyle özellikle SM-AHN hastalarında tanı kriteri olarak kullanılması önerilmemektedir (106).



Periferik kan, kemik iliği örnekleri ve biyopsi ile örneklenen dokulardan PCR ile KIT D816V mutasyonunun çalışılması, tanının desteklenmesi ve klonaliteyi göstermek açısından faydalıdır. KIT D816V mutasyonunun saptanması WHO minör kriterlerindendir (107, 108). D816V mutasyonu SM hastalarının %90 civarında pozitif saptanır(109). KIT D816V mutasyonunun mast hücreleri dışındaki başka miyeloid ve lenfoid serilerde de saptanması ASM, SM-AHN ve MHL’de İSM’ye göre çok daha sıktır (110). D816V haricinde özellikle lökositoz, eozinofil yüksekliği, B12 vitamin yüksekliği gibi başka hematolojik hastalıklara ait özellikler taşıyan hastalarda *BCR/ABL*, *JAK2V617F* ve [*FIP1L1-PDGFRA*] gibi ek moleküler ve sitogenetik tetkiklerin de çalışılması önerilir (103).

SM gibi nadir rastlanan ve çok çeşitli klinik özellikleri olan hastalığın tanısı konurken yukarıda bahsedilmiş olan tüm tetkiklerin birlikte değerlendirilmesi hastalığı saptamada klinisyene yardımcı olabilir.

10



**Şekil-1.** Tanısal algoritma(111)

WHO Sistemik Mastositoz için tanı ve sınıflama kriterleri düzenlemiştir.

**WHO Sistemik Mastositoz Tanı Kriterleri (112):**

**1-Major Kriter**

Kemik iliği veya diğer deri dışı organlarda multifokal yoğun mast hücre infiltrasyonu saptanması (agregatlarda 15 veya daha fazla mast hücresi saptanmalıdır)

11

**2-Minör Kriterler**

**a)**Kemikiliği veya diğer deri dışı organlardaki mast hücrelerinde anormal morfolojikgörünüm saptanması (>%25)

1. Deri dışı organlarda D816V (Asp-816-Val) c-kit mutasyonunun gösterilmesi (periferik kan, kemik iliği gibi)

**c)**Periferik kan, kemik iliği ve ekstrakütanöz dokulardaki mast hücrelerinde CD2veya CD25 pozitifliği görülmesi

**d)**Serum triptaz düzeyinin >20 ng/mL olması (birlikte mast hücre dışı hematolojikklonal bir hastalık varsa geçerli değildir)



Tanı için 3 minör ya da 1major kriter + 1 minör kriter yeterlidir.

**B Bulguları (Borderline Benign)**

1. Kemik iliği biyopsisinde mast hücre infiltrasyon oranının >%30 olması ve/veya

serum total triptaz düzeyinin >200 ng/ml olması

1. Yağ hücre kaybı ile birlikte olan hipersellüler kemik iliği, sitopeni olmaksızın

veya MDS ve MDS’ye ait WHO ölçütleri olmadan hafif myelodisplastik değişiklikler saptanması

1. Organomegali: Organ fonksiyonunu bozmayan ele gelen hepatomegali, splenomegali, veya lenfadenopati (BT veya US’de >2 cm) saptanması

En az iki tanesinin varlığı artmış tümör yükünü gösterir.

**C Bulguları**

Mast hücre infiltrasyonuna bağlı organ disfonksiyonuna ait bulgular saptanması (olguların çoğunda biyopsi ile konfirme edilmelidir) C = “Consider Cytoreduction”

1. En az bir sitopeni saptanması (Hb < 10 g/dl, nötrofil < 1000/mm3, trombosit

* 100 bin/mm3) – Mast hücre infiltrasyonu dışında başka bir neden

gösterilememeli

1. Ele gelen hepatomegali ve KCFT bozukluğu, assit veya portal HT saptanması

12

1. Ele gelen splenomegali ve hipersplenizm saptanması
2. Gastrointestinal mast hücre infiltrasyonuna bağlı malabsorbsiyon ve kilo kaybı saptanması
3. Kemik tutulumuna bağlı özellikle Büyük osteolitik lezyonlar ve/veya

patolojik fraktürler saptanması

Bu bulgulardan bir tanesinin olması agresif sistemik mastositoz tanısı için yeterlidir.

Sistemik Mastositozu 5’e ayırmak mümkündür.

**İndolent Sistemik Mastositoz**:Düşük tümör yükümevcutturve organ hasarı yoktur.



(B bulgularından en fazla bir tane mevcut, C kriterlerinden hiçbiri yok) (112).

Sistemik mastositozun en sık formudur (103, 113).

İSM ASM, SM-AHN ve MHL hastalarına göre daha genç yaşta görülmektedir. Genellikle 40-50 yaş civarında görülmektedir. Agresif formlara göre mast hücre mediatör aracılı semptomları ve cilt tutulumu daha sıktır. Konstitüsyonel semptomlar, organomegali ve organ disfonksiyonu ile ilgili semptomlar agresif formlara göre daha nadir görülür. İSM’de beklenen yaşam süresi normal popülasyon ile aynıdır (8).

**-İzole Kemik İliği Mastositozu**:İSM’ninbirvaryantı olan izole kemik iliğimastositozunda yalnızca kemik iliği tutulumu görülür. Cilt tutulumu görülmez ve triptaz düzeyi <20 ng/ml düzeyinde olabilmektedir. Osteoporoz ve mast hücre mediatörü aracılı semptomlar (özellikle anafilaksi) görülse de genel olarak iyi prognozludur (114).

**Smoldering Sistemik Mastositoz**: Yüksek tümör yükü var (iki veya daha fazla Bbulgusu mevcut, organ hasarı yok) (112). Daha önceden ayrı bir alt tip değil iken son WHO sınıflandırmasında ayrı bir alt tip olarak değerlendirildi. SSM’de İSM’ye

oranla yaşam süresinde kısalma söz konusudur. SSM daha yaşlı grupta görülmektedir. Sitopeniler daha sık görülmekte ve mast hücre mediatör düzeyi daha fazla saptanmaktadır (115). SSM’li hastalarda İSM’li hastalara göre daha yüksek ASM ve MHL’ye dönüşme riski mevcuttur. İSM’li hastalarda ASM veya MHL’ye

13

dönüşme riski %3 civarındayken SSM’de % 18 civarındadır. Escribano ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre İSMve SSM ile takipli hastalarda progresyonu gösteren en önemli iki parametre beta 2 mikroglobulin düzeyi ve mast hücresi harici myeloid ve lenfoid serilerde KIT D816V mutasyonu saptanmasıdır (116).

**Agresif Sistemik Mastositoz**: Bu hastalardaC bulgularından en az biri mevcuttur,ancak mast hücreli lösemi tanısı karşılanamamaktadır (112). ASM hastalarında saptanan semptom ve bulgulardan mast hücrelerinin dokuları infiltre etmesi nedeniyle gelişen organ disfonksiyonları sorumludur. Hastalarda İSM’ye göre çok daha fazla konstitüsyonel semptomlar, organomegali, anemi, lökositoz, kilo kaybı, trombositopeni ve triptaz yüksekliği mevcuttur. Hastaların ortalama sağ kalım süreleri Lim ve arkadaşlarının çalışmasında 41 ay olarak saptanmıştır (8).



**Asosiye Hematolojik Neoplazi ile Birlikte Sistemik Mastositoz:** Sistemikmastositoza ek olarak ilişkili başka bir hematolojik neoplazi (MDS, AML, KMML, MPN gibi) görülmesidir. En sık ikinci subgruptur (8). Genellikle 60 yaş ve üzerinde görülür (8). Hematolojik bir anormallik araştırılırken saptanırlar (8, 84, 117). Hem miyeloid hem de lenfoid kökenli neoplaziler bu subgrubun bir komponenti olabilir. Miyeloid neoplazm ve SM birlikteliği lenfoid neoplazm ve SM birlikteliğine göre çok daha sık görülür. Miyeloid malignensilerden ise sırasıyla MPN, KMML ve MDS ile SM birlikteliği sıktır (8).

SM-MPN ilişkili vakaların %50-55 civarında ciddi eozinofili (≥1500/mm3) görülür. Eozinofili saptanan vakaların yaklaşık yarısında [*FIP1L1-PDGFRA*] füzyon geni mevcuttur. Ortalama yaşam süresi 24 aydır ancak eşlik eden neoplazmın agresifliğine göre ortalama yaşam süresi değişmektedir. SM-MPN grubu SM-AML, SM-MDS ve SM-KMML’ye göre daha uzun ortalama yaşam süresine sahiptir (8). Mast hücresi harici miyeloid ve lenfoid serilerde KIT D816V mutasyonu sıklıkla bulunur.

**Mast Hücreli Lösemi**:Kemik iliği biyopsisinde diffüzatipik morfolojide mast hücreinfiltrasyonu, kemik iliği aspirasyonu veya periferik kan yaymasında ≥20% atipik mast hücre saptanmasıdır (8). SM’nin en nadir ve en kötü prognozlu subtipidir (8). MHL hastaları periferik yaymadaki mast hücresi miktarına göre ikiye ayrılır.

14

Periferik kanda %10’dan daha az atipik mast hücresi saptanırsa alösemik MHL , %10 ve üzerinde atipik mast hücresi saptanırsa klasik MHL şeklinde adlandırılır. Bu hastalarda konstitüsyonel semptomlar, sitopeniler, malabsorbsiyon ve kilo kaybı çok sıktır. MHL’de çok ciddi triptaz düzeyi yükseklikleri (>500 ng/ml) saptanabilir. Bu hastalarda KIT D816V dışı mutasyonlar ve ek mutasyonlar sık saptanır. Bu hastalardan genelde tedaviye iyi yanıt alınamaz. Ortalama yaşam süresi <6 ay civarındadır (118).

Sistemik mastositozu kliniğe, hastalık yüküne, kemik iliği tutulumuna ve organ disfonksiyonuna göre ayırmak tedavi şeklini ve takip sürecini değiştirmektedir. Hastaların sağ kalımı da belirgin şekilde değişmektedir.

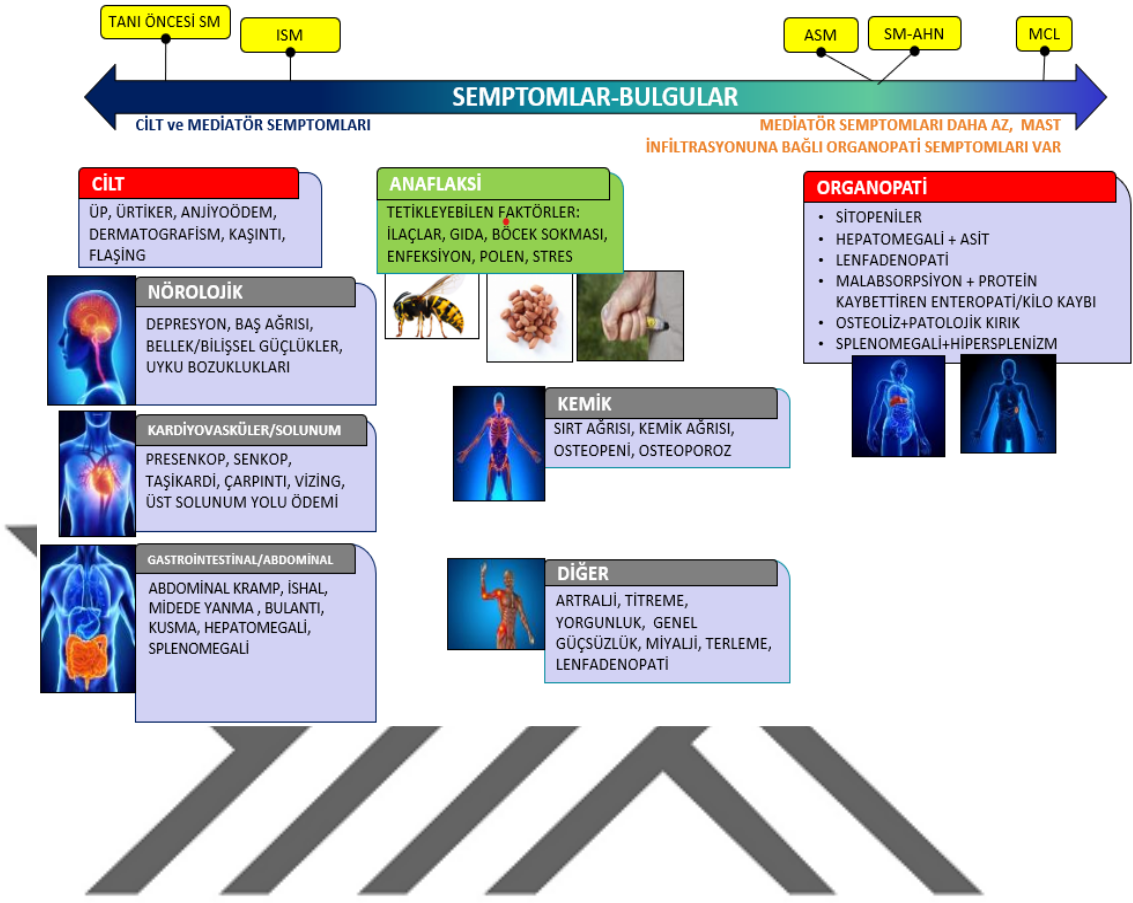


**2.2.4 Semptomlar ve Bulgular**

Sistemik mastositoz ve semptomlarını üç grupta toplamak mümkündür.

* Cilt Bulguları
* Mast hücre mediatörü aracılı reaksiyonlar
* Doku veya organların mast hücreleri tarafından infiltrasyonuna sekonder organ disfonksiyonu ile karaketerize semptom ve bulgular

15



**Şekil 2**-Sistemik Mastositoz Semptom ve Bulguları(111)

**Cilt Semptom ve Bulguları**: Mast hücrelerinin cildi infiltre etmesi sonucudiffüz kütanöz mastositoz, kütanöz mastositoma ve makülopapüler kütanöz mastositoz (MPCM) şeklinde adlandırılan lezyonlar ortaya çıkabilir (119, 120). Bu lezyonlar arasında en sık görülen MPCM diğer adıyla ÜP’dir(5). ÜP lezyonları, kiremit rengi kahverengi makül veya ciltten hafif kabarık papül şeklindedir fakat plak benzeri lezyon şeklinde de ortaya çıkabilir. Daha çok üst ekstremite ve alt ekstremitede tutulum olur. Avuç içi, ayak tabanı ve skalp tutulumu çok fazla beklenmez. Diffüz kütanöz mastositozda cildin diffüz tutulumu olur ve mast hücreleri dermisi diffüz infiltre eder. Büllöz erüpsiyonlar görülebilir. Diffüz kütanöz mastositozda ayrı ayrı lezyonlardan ziyade lokal bir alanın tamamında lezyon görülür. Kütanöz mastositoma en nadir formdur ve genellikle çocukluk çağında görülür. Karakteristik görünüme sahip lezyonlara ovalama ve kaşıma şeklinde dışarıdan yapılan fiziksel müdahaleler sonucu lokalize eritem veya ürtiker ortaya çıkar ve bu bulguya darier bulgusu denir ve lokal mast hücreleri tarafından salınan mast hücre mediatörleri nedeniyle oluşur (121).

Kaşıntı mastositoz hastalarında çok sık görülür.

16

**Sistemik Mediatör Salınımı ile ilişkili Semptom ve Bulgular**:SM’demediatör aracılı tekrarlayan anafilaksi, kaşıntı, yüzde kızarıklık atakları, dispepsi, kronik diyare, bulantı-kusma, baş ağrısı, öğrenme güçlüğü, hafıza sorunu, kemik ağrıları ve osteoporoz görülmektedir.

Anafilaksi; hipotansiyon, GİS bulguları, senkop, yüzde kızarıklık ve vasküler kollaps ile karakterizedir. Ürtiker ve anjiyoödem çok beklenmez (122). Mastositoz ilişkili anafilaksinin en önemli özelliklerinden biri tekrarlayıcı olması ve net bir neden saptanamamasıdır (123).

SM’de kaşıntı ve yüzde kızarıklık sıklıkla ortaya çıkar. Bu reaksiyonlar genel olarak mediatör aracılıdır. Yüzde kızarıklık tablosundan PGD2 sorumlu tutulmaktadır. Kaşıntı ise baharatlı yiyecek tüketimi, alkol, kontrast madde, emosyonel stres ve sıcak duş ile tetiklenebilir.



Hastalarda depresyon ve anksiyete görülebilir altta yatan fizyopatoloji tam anlaşılamasa da PGD2 aracılı olduğu düşünülmektedir.

Dispepsi, kronik diyare, tekrarlayan kramp tarzı karın ağrısı ve bulantı kusma semptomlarının özellikle PGD2 ve histamin salınımına sekonder olduğu düşünülmektedir.

SM’de mediatör aracılı olduğu düşünülen fibromyalji benzeri yaygın vücut ve kemik ağrıları olabilir. Osteoporoz ve osteopeni SM’de sıklıkla gözlemlenmektedir. Triptaz, heparin, histamin ve sitokinlerin kemik yapım yıkım dengesine olan etkisi nedeniyle hastalarda kemik kitlesinde azalma görülmektedir(124, 125).

SM’de mediatör salınımını presipite eden faktörler mevcuttur bunlar;

* NSAİİ, opiodler, narkotikler, vankomisin , radyokontrast ajanlar
* Sıcak duş, baharatlı yiyecekler
* Alkol tüketimi
* Cerrahi müdahaleler
* Enfeksiyonlar
* Hymenoptera (zar kanatlılar) ailesi tarafından sokulma
* Emosyonel stres, ciddi egzersiz şeklinde sıralanabilir (126-128).

17

**Doku ve Organ Sistemi İnfiltrasyonu Sonucu Gelişen Semptom ve Bulgular**: SM

hastalarında cilt dışında en sık tutulan organlar kemik iliği, GİS, karaciğer, dalak, lenf nodu ve iskelet sistemidir.

Kemik iliği tutulumunda derin sitopeniler görülebilir. Kemik iliğinde fibrozis artabilir veya eşlik eden hastalığın etkileri gözlenebilir. Özellikle SM-AHN ile takipli vakalarda monositoz ve eozinofili saptanabilir (129). Hastalarda ciddi kanamalar görülebilmektedir. Bu kanamaların nedeni K vitamini malasorbsiyonu, kemik iliği infiltrasyonuna bağlı trombositopeni ve triptaz tarafından fibrinojenin yıkılması olabilir(130, 131).



Hastalarda tümör yükü arttıkça ve agresiflik arttıkça HSM ve LAP görülme ihtimali artar (132). Karaciğer tutulumu assit, portal hipertansiyon ve KCFT bozukluğu ile karakterizedir (133).Dalak tutulumunda splenomegali ve hipersplenizm görülür (134). Splenomegali bazen ciddi boyutlarda olabilir ve sol üst kadran ağrısı, batında distansiyon ve dolgunluk hissine neden olabilir.

GİS tutulumunda steatore, malabsorbsiyon, kilo kaybı ve hipoalbuminemi sıktır (135).

Kemikte litik ve sklerotik lezyonlara neden olabilir ve patolojik kırıklara yol açabilir.

**2.2.5 Tedavi**

SM hastalarında tedavi alt tipe göre değişmektedir.

İSM ve SSM ile takipli hastalarda destek tedavisi, semptom yönetimi ve takip ön plandadır. ASM, SM-AHN ve MHL ile takipli hastalara destek tedavisinin yanında mutlaka sitoredüktif tedavi verilmelidir.

**2.2.5.1 Destek Tedavileri ve Genel Önlemler**

SM tanısı alan hastaların tamamına enjekte edilebilir epinefrin reçete edilmelidir. Bu hastalar her an tetiklenebilen mast hücre aktivasyonu nedenli epizodik alerjik reaksiyonları deneyimleyebilir. Hastalara mutlaka mast hücre

18

aktivasyon semptomları anlatılmalı ve tetikleyici faktörlerden kaçınması gerektiği belirtilmelidir.

SM hastalarında kaşıntı ve yüzde kızarma (flaşing) sık görülür. Bu hastalarda birinci sıra tedavide H1 reseptör antagonistleri kullanılır. Birinci sıra tedavilerden yanıt alınamayan veya yan etki nedeniyle kullanılamayan hastalara ikinci sıra tedavi olarak lökotrien antagonistleri verilebilir. Yüzde kızarma atakları için aspirin iyi bir tercihtir ancak aspirin ve diğer NSAİ grubu ilaçların mast hücrelerini aktive edebildikleri akılda tutulmalıdır. İlk üç sıra tedaviden yanıt alınamayan cilt tutulumlu vakalarda PUVA ya da omalizumab (136) tercih edilebilir(137).

GİS tutulumu olan semptomatik tekrarlayan kramp, dispepsi, bulantı-kusması olan hastalara ilk olarak H2 reseptör blokerleri verilmelidir. İlk sıra tedaviye rağmen halen yakınmaları devam eden hastalara ek olarak PPI başlanabilir. H2 reseptör blokeri ve PPI almasına rağmen semptomatik olan GİS tutulumu olan hastalara sırasıyla sodyum kromolin ve prednison tedavileri verilebilir (137).



Baş ağrısı, depresyon ve kognitif disfonksiyonu olan ve bu semptomların mast hücre mediatörü aracılı olduğu düşünülen hastalara H1 ve H2 reseptör blokeri ve sodyum kromolin tedavisi verilebilir (137, 138).

Rekürren anafilaksi ve hipotansiyonu olan hastalara mutlaka epipen (enjekte edilebilir epinefrin) reçete edilmelidir. Atakları sık tekrarlayan hastalara düzenli olarak H1 ve H2 reseptör blokeri başlanmalıdır bu tedaviye rağmen ataklar tekrarlıyorsa 0,5-1 mg/kg dozundan prednizon başlanmalıdır. Tüm bu önleyici tedavilere rağmen hastanın rekürren hipotansif atakları ve anafilaksileri mevcutsa sitoredüktif tedaviye geçilmesi önerilir. Sitoredüktif tedavi olarak ilk etapta IFN-alfa, pegile IFN-alfa ve kladribin önerilmektedir (137). Bu hastalarda omalizumab ile de başarılı sonuçlar alınmıştır(136, 139).

Osteoporoz ve osteopenisi olan hastalarda tedavi, SM ile takipli olmayan hastaların yönetimi ile aynıdır. Osteopenisi olan vakalara kalsiyum ve D vitamini başlanmalı ve 2-3 yılda bir bu hastalar KMD ile takip edilmelidir. Başlangıçta osteoporozu olan ve osteopenik iken sonrasında osteoporotik olan hastalara kontraendikasyon yoksa ilk etapta oral bisfosfonat başlanabilir. Oral

19

bisfosfonatlardan ibandronat harici diğerleri kullanılabilir. Oral bisfosfonat tedavisine yanıt alınamayan vakalarda IV bisfosfonat ve denosumab tedavileri denenebilir. Osteoporotik frajilite kırığı olan ve ilk üç sıra tedaviden fayda sağlayamayan hastalara IFN-alfa ya da pegile IFN-alfa başlanması akıllıca olabilir. Osteoporotik frajilite kırığı olan hastalarda semptom ve klinik bulgular göz önünde bulundurularak vertebroplasti planlanabilir. IFN-alfa tedavisinden de yanıt alınamaması durumunda kladribin tedavisi denenebilir (111, 137).

**2.2.5.2 Agresif Hastalık Tedavisi**

Agresif hastalık tedavisi subtiplere göre farklılık göstermektedir. SM-AHN ile takipli vakalarda hangi komponentin daha agresif olduğuna karar verilmelidir. Agresif olan komponente göre tedavi şekli belirlenmelidir.



SM tedavisinde hedefe yönelik multikinaz inhibitörlerinin kullanılmaya başlanması hastalık yönetiminde çığır açmıştır (140, 141). SM, ilaç tedavisi ile kür edilebilir bir hastalık değildir. SM sadece allojeneik kök hücre nakli ile kür edilebilir.

Agresif hastalık tedavisi ile ulaşılmaya çalışılan hedefler;

* Hastanın yaşam kalitesini arttırmak
* Semptom yükünü hafifletmek
* Yaşam süresini uzatmak
* Organ hasarını azaltmak şeklindedir.

ASM ile takipli bütün hastalara İSM ve SSM hastalarına verilen öneriler aynen verilmelidir. Hastalar tetikleyici ajanlardan uzak kalmaya önem göstermelidir. ASM tanısı alan hastalara sitoredüktif veya hedefe yönelik medikal tedaviler önerilmektedir.

**Midostaurin**

D816V(+) ve mutant olmayan KIT ‘e karşı etkisi olan, aynı zamanda FLT-3 ve başka tirozin kinazlar üzerine inhibitör etkisi olan bir oral multikinaz inhibitörüdür (142)**.** Agresif hastalığın tüm alt tipleri midostaurin tedavisine yanıt verebilir. Diğer ajanlar ile karşılaştırmalı çalışması olmasa da ASM’de artık ilk tercihtir. Midostaurin’in D816V mutasyonundan, hastalık subtipinden bağımsız

20

olarak tüm hasta gruplarında etkin olduğu Gotlib ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile gösterilmiştir (140). Aynı çalışmada midostaurin’in triptaz düzeyinde ve mast hücre yükünde azalma sağladığı görülmüştür. Hastaların semptom yükünde azalma ve organ disfonksiyonunda azalma aynı çalışmada gözlenmiştir. Midostaurine yanıtın ortalama 18-24 ay sürdüğü gözlenmiş ve hastaların %60’ında tedaviye yanıt alınmıştır. Hastaların %45’inde tam yanıt ve %15’inde kısmi yanıt alınmıştır. Midostaurine ASM hastaları ve SM-AHN hastaları, MHL hastalarına oranla daha iyi yanıt vermişlerdir. Midostaurin genel olarak iyi tolere edilebilen bir ilaçtır en sık yan etkileri bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısıdır. Genel olarak 2x100 mg dozunda kullanılır ve tolere edilemez yan etki gelişmedikçe ya da hastalık progrese olmadıkça tedaviye devam edilir.



**Kladribin**

Sitoredüktif etkileri olan sentetik bir pürin nükleozid analoğudur ve antimetabolit sınıfında yer almaktadır. SM’nin tüm agresif subtiplerine karşı etkinliği mevcuttur. Hızlı ilerleyen, mast hücre yükü yüksek olan ve tümör yükünün hızla azaltılması gereken olgularda kullanılabilmektedir. AKHN için zaman kazanılmak istenen olgularda köprü tedavisi olarak kullanılabilmektedir. Kladribin genel olarak 5 mg/m² dozundan iki saatlik infüzyon ile 5 gün boyunca verilir. Mayo Clinic tarafından yapılan bir çalışmada toplamda 26 hastaya kladribin tedavisi verilmiş ve hastaların %55’inde tedaviden yanıt alınmıştır (143). Yapılan bir çalışmada kladribin tedavisinin kesilmesi sonrasında hastaların neredeyse tamamında relaps görülmüştür (144). Kladribin tedavisini uzun süre vermek mümkün değildir. Ciddi myelosupresif yan etkisi mevcuttur. Kladribin tedavisi alan hastalara tedavi durdurulduktan sonraki ilk 3 ay da dahil olmak üzere Pneumocystis jirovecii profilaksisi vermek gerekmektedir (145).

**İmatinib**

ASM hastalarının büyük çoğunluğu KIT D816V mutasyonuna sahiptir ve bu mutasyon imatinib dirençlidir. İmatinib mutant olmayan KIT varlığında, ekzon 17 dışındaki KIT mutasyonları ve trans-juxtamembran mutasyonlarında kullanılabilir. İmatinib genellikle 1x100 mg dozundan başlanır (146). Yapılan çalışmalarda diğer tirozin kinaz inhibitörleri dasatinib ve nilotinib, SM’de etkili bulunmamıştır (147).

21

**İnterferon alfa**

IFN-alfa ve pegile IFN-alfa yavaş ilerleyen ve genel olarak diğer tedavileri komorbiditeleri nedeniyle alamayacak hastalara verilmektedir.

Tüm SM alt tiplerine etkisi gösterilmiştir (148). IFN-alfa tedavisine yanıt geç alınabilmektedir (149). Bazı vakalarda en iyi yanıt bir yıldan daha uzun sürede ortaya çıkabilmektedir (150). Yapılan birçok çalışmada ve vaka raporlarında IFN alfa tedavisinin sistemik mediatör aracılı semptomlarda azalma, HSM, assit, cilt bulguları ve osteoporozda düzelme sağladığı gösterilmiştir (150-153). 2009 yılında Lim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada toplamda 47 hastaya IFN-alfa tedavisi uygulanmıştır. Hastalara ortalama haftalık 15 MU IFN-alfa ve 20-60 mg/gün prednizon tedavisi uygulanmıştır. ASM hastalarının %60’ı tedaviye yanıt verirken SM-AHN hastalarının %45’i tedaviye yanıt vermiştir. Ortalama yanıt süresinin 12 ay olduğu görülmüştür (143). IFN-alfa tedavisinin kesilmesi sonrası kısa sürede relaps gelişmektedir. Bu da IFN-alfanın daha çok sitoredüktif bir tedavi olduğunu göstermektedir (154). IFN alfa tedavisi bazı yayınlarda gösterilen anafilaksi benzeri reaksiyonlar nedeniyle genellikle 20-60 mg/gün prednizon ile verilmektedir (155). IFN-alfa tedavisinin ciddi yan etkileri mevcuttur ve hastaların %50’sinde izlemde yan etkiler gelişmektedir (143). İlacın yan etkileri arasında hipotiroidi, sitopeniler, grip benzeri reaksiyonlar, kemik ağrısı, ateş ve depresyon bulunmaktadır (150, 154). Dirençli osteoporozu olan İSM vakalarında da kemik mineral dansitesini arttırıcı etkisinden dolayı kullanılabilmektedir.



**Hidroksiüre**

Hidroksiüre, SM-AHN tedavisinde kullanılır. Hidroksiüre, SM-AHN’de genellikle eşlik eden hematolojik neoplazi komponentinin lökositoz, trombositoz ve splenomegali gibi etkilerini kontrol altına almak amacıyla kullanılır. Diğer SM subtipleri tedavisinde hidroksiüre'nin etkinliği hakkında yayınlanmış çok az veri vardır (143).

AKHN, tedaviye dirençli ve multipl relapslar ile seyreden ASM, MHL ve SM-AHN ile takipli hastalarda kullanılabilir. Daha uzun süreli remisyon ve kür şansı

22

mevcuttur. SM-AHN harici fazla tecrübe yoktur. AKHN planı hasta özelinde değerlendirilmelidir. Üstün ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yayınlanan çalışmada SM-AHN hastalarında 3 yıllık sağ kalım %70 civarlarında iken ASM ve MHL hastalarında sırasıyla bu oran %43 ve %17 düzeylerinde görülmüştür (156, 157). AKHN planı olan hastalarda mast hücre yükünü azaltmak amacıyla AKHN öncesi midostaurin ve kladribin verilebilir. IFN-alfa tedavisinin, Morton ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada GVHD riskini arttırdığı gözlemlendiği için AKHN öncesi önerilmemektedir (158).

**2.2.6 Prognoz**



İSM ile takipli hastaların sağ kalım süresi normal popülasyon ile aynı görülmektedir (84). SSM hastalarının ise yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hem daha yaşlı olmaları hem de diğer kötü prognostik faktörlerden daha fazla bulundurmaları nedeniyle ortalama sağ kalım süreleri İSM hastalarına göre daha az olup (159), hastalıklarının daha agresif bir SM formuna ya da hematolojik neoplaziye dönüşme riski yaklaşık 6 kat daha fazladır (160).

Sistemik mastositozun agresif formlarının prognozunu öngörebilmek için çeşitli risk modelleri oluşturulmuştur.

**Mayo Klinik Risk Modeli (161)**

1. İlerlemiş SM vs ISM/SSM (HR 2,7)
2. Yaş> 60 yıl (HR 2,5)
3. Trombosit < 150 bin/mm3 (HR 2,5)
4. Anemi (HR 2,2)
5. Yüksek serum alkalen fosfataz (HR 2,1)

Ortalama takip süresi 34 ay olan agresif sistemik mastositoz ile takipli 277 hastada,

olumsuz klinik özelliklerin sayısı ve medyan sağ kalım süreleri aşağıda belirtilmiştir:

23

●0 özellik (21 hasta): Medyan sağ kalım süresine ulaşılamamış

●1 tane özellik mevcut: (42 hasta): 157 ay

●2 tane özellik mevcut (63 hasta): 57 ay

●3 tane özellik mevcut (94 hasta): 276 ay

●4 tane özellik mevcut (57 hasta): 9 ay

**Mayo Klinik-Moleküler Risk Modeli (161)**

1. İlerlemiş SM vs ISM/SSM (2 puan)
2. Yaş> 60 yıl (1 puan)
3. Trombosit<150 × 109/l (1 puan)
4. Yüksek serum alkalen fosfataz (1 puan)
5. Kötü mutasyonlar (*ASXL1, RUNX1, NRAS*) (1 puan)



Bu model de klinik risk modeli ile aynı kohortta çalışılmıştır. Agresif mastositoz ile

takipli hastalara 2 puan verilirken İSM ve SSM ile takipli hastalara 0 puan

verilmiştir. Mastositoz alt türü haricindeki tüm özelliklere bir puan verilmiş ve alınan

puanlara göre hastalar kategorilere ayrılmıştır.

Bu kategoriler ve sağ kalım süreleri;

●Düşük riskli grup (≤2 puan): 198 ay

●Orta risk-1 (3 puan): 85 ay

●Orta risk-2 (4 puan): 36 ay

●Yüksek risk (≥5 puan): 12 ay şeklinde bulunmuştur.

Son olarak sistemik mastositoz subtipinden bağımsız MARS prognostik modeli oluşturulmuştur. MARS toplamda 383 hastayı kapsayan uluslararası bir kohorttan oluşturulmuştur (161).

24

1. Yaş >60 (1 puan)
2. Hemoglobin <10 g/dL (1 puan)
3. Trombosit sayısı <100 bin/mm3 (1 puan)
4. ALP> normalin üst sınırı (1 puan)
5. *SRSF2*, *ASXL1*, ve/veya *RUNX1* mutasyonlarından bir tanesinin olması(1puan)
6. *SRSF2*, *ASXL1*, ve/veya *RUNX1* mutasyonlarından2 ya da daha fazla

mutasyonun olması (2 puan)



Hastalar midostaurin, kladribin veya midostaurin ve ardından kladribin ile tedavi edilmiştir. Hastalar alınan toplam puana göre risk kategorilerine ayrılmıştır. Hastaların toplam sağ kalımı (OS) ve lösemisiz yaşam süresi (LFS) değerlendirildiğinde;.

●Düşük risk (0-1 puan): OS ulaşılamamış, LFS 12,4 yıl

●Ara risk (2 puan): OS 4,3 yıl, LFS 3,9 yıl

●Yüksek risk (3-5 puan): OS 1,9 yıl, LFS 1,4 yıl şeklinde bulunmuştur.

25

**3. BİREYLER VE YÖNTEM**

**3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ**

Mevcut araştırma; SM tanısı ile izlenmiş olan erişkin hastaların klinik, demografik, radyolojik ve tedavi durumu özelliklerini göstermeyi amaçlayan tek merkezli, müdahalesiz, retrospektif, gözlemsel ve tanımlayıcı bir kohort çalışmasıdır.

**3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ, EVRENİ VE TARİHİ**



Ocak 2001 ile Nisan 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde, SM tanısı ile izlenmiş olan erişkin hastalar değerlendirilmiş olup veriler Hematoloji Bilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı veritabanlarından toplandı. Arşiv kayıtları Nisan 2020–Haziran 2020 tarihleri arasında incelendi. Saptanan hastaların demografik ve klinik bilgileri kaydedildi. Son görüldükleri tarih ve sağkalım durumları belirlendi. Laboratuar ve klinik bilgiler için Hastane veritabanları kullanıldı.

**3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ**

Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri;

* 18 yaş üzerinde olması
* SM tanısının WHO 2016 revize edilmiş SM tanı kriterlerine uyması

**3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL ONAYI**

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu’nun onayı alınmıştır (Onay Tarihi: 31/03/2020, Proje No: GO 20/317) (EK-1).

26

**3.5. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ**

Tıbbi kayıtlardan hastaların tanıdaki semptom, morbidite, klinik, radyolojik ve aşağıda belirtilen laboratuar bulguları süzülerek araştırma veritabanına kaydedildi. Tedavi ayrıntıları ve sağ kalım verileri de kaydedildi.

**3.5.1.** **Değerlendirilen LAB Tetkikleri**

* Hemoglobin
* Lökosit
* Platelet
* ALT (Alanin Aminotransferaz)
* AST (Aspartat Aminotransferaz)
* ALP
* GGT
* Total Bilirubin
* Direkt bilirubin
* INR
* Albumin
* Triptaz



Yukarıda belirtilen testler laboratuvar tetkiki olarak kaydedilmiştir. İlgili verileri toplamak için oluşturulan form ektedir (EK-2).

**3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Scienses (SPSS, IBM, Armonk, NY) 25. versiyon kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmada tanımlayıcı istatistiksel analizler ve sağkalım analizi yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (%) belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal veya ordinal değişkenler için ise ortanca (minimum−maksimum) belirtilmiştir. Hastaların izlem süreleri son görüldükleri tarih ile ilk başvuru arasındaki zaman dilim olarak

27

belirlendi. Son durumda halen yaşamakta olan hastalar son görüldükleri tarihlerde sansürlendi. Sağkalım analizi Kaplan Meier testi ile yapıldı. Grup sağ kalımları log rank testi ile kıyaslandı. İstatistiksel anlamlılık ifade eden P düzeyi < 0,05 olarak kabul edildi.

**3.7. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ**

Araştırma bütçesi için herhangi bir kişi veya kurumdan ek destek alınmamıştır. Çalışma için gereken teknik olanaklar bizzat araştırmacılarca karşılanmıştır.



28

**4. BULGULAR**

Dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 30 hasta belirlendi. Bu hastaların başlıca demografik verileri tablo 4.1’de özetlenmiştir.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tablo 4.1** Demografik özellikler ve izlem süreleri | | | |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  | Toplam | İSM | SSM | ASM | SM-AHN |
|  |  |  |  |  |  |
| Tanı | 30 | 15(%50) | 1(%3,3) | 10(%33,4) | 4(13,3) |
|  |  |  |  |  |  |
| Yaş | 47,5±11,47 | 41,53±11,85 | - | 51,6±7,75 | 57,7±6,65 |
|  |  |  |  |  |  |
| Cinsiyet |  |  |  |  |  |
| Erkek | 14(%46,7) | 6(%40) | 1(%100) | 5(%50) | 2(%50) |
| Kadın | 16(%53,3) | 9(%60) |  | 5(%50) | 2(%50) |
|  |  |  |  |  |  |
| Ortanca | 8,08(0-192) | 7,93(0-192) | 45,1 | 11,81(0-97,37) | 7,11(4,63-13,83) |
| izlem |  |  |  |  |  |
| süresi |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| \* |  |  |  |  |  |



İSM, SSM, ASM ve SM-AHN hastalarının sayısı sırasıyla 15(%50), 1(%3,3), 10(%33,4) ve 4(%13,3) idi.

Hastaların tanı anındaki yaşlarının ortalama değeri 47,5±11,47 yıl olarak hesaplandı. Ortalama yaş değerleri İSM, ASM ve SM-AHN hastalarında sırasıyla 41,53±11,85, 51,6±7,75, 57,7±6,65 şeklinde görüldü.

Hastaların 14(%46,7) tanesi erkek, 16(%53,3) tanesi ise kadındı. İSM tanısı alan toplam 15 hastanın 6(%40) tanesi erkek, 9(%60) tanesi ise kadındı. ASM tanısı alan toplam 10 hastanın 5(%50) tanesi erkek, 5(%50) tanesi ise kadındı. SSM tanılı bir tane hasta mevcuttu ve onun da cinsiyeti erkekti. SM-AHN tanısı alan toplam 4 hastanın 2(%50) tanesi erkek, 2(%50) tanesi ise kadındı. SM-AHN tanısı alan hastaların iki tanesinde MDS, bir tanesinde MM ve bir tanesinde de MDS’ye sekonder AML, sistemik mastositoza eşlik ediyordu. İSM ile takipli bir hastanın ASM’ye progrese olduğu görüldü.

29

Hastaların ortanca izlem süresinin 8,08(0-192) ay olduğu görüldü. İSM ile takipli hastaların ortanca izlem süresinin 7,93(0-192) ay, ASM ile takipli hastaların ortanca izlem süresinin 11,81(0-97,37) ay ve SM-AHN ile takipli hastaların ortanca izlem süresinin 7,11(4,63-13,83) ay olduğu görüldü. SSM ile takipli olan 1 hastanın 45,1 ay izlendiği görüldü.

Diğer morbiditeler açısından hastaların toplamda 11 tanesi değerlendirilmişti. Bu hastaların 5(%45,4) tanesinde Tip 2 DM saptandığı görüldü.. Tip 2 DM saptanan hastaların 2(%40) tanesi ASM, 1(%20) tanesi SSM ve 2(%40) tanesi İSM ile takip edilmekteydi. Değerlendirilebilen hastaların 3(%27) tanesinde HT saptandığı görüldü. HT saptanan üç hastanın 1 tanesi SSM ve 2 tanesi İSM ile takip edilmekteydi. Hastaların 2(%18) tanesinde koroner arter hastalığı saptanmış ve bu hastaların 1(%50) tanesi ASM, 1(%50) tanesi de SM-AHN ile takipliydi.



**Tablo 4.2.** Hastaların SM tanısını almasını kolaylaştıran veya almasına neden olansemptom ve bulgular

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Toplam | İSM | SSM | ASM | SM- |
|  |  | n:30 | n:15(%50) | n:1(%3,3) | n:10(%33,4) | AHN |
|  |  |  |  |  |  | n:4(13,3) |
|  | |  |  |  |  |  |
| Kemik Patolojisi | | 8(%26,7) | 5(%33,3) | - | 3(%30) | - |
| (sklerotik | lezyon, |  |  |  |  |  |
| patolojik | kırık, |  |  |  |  |  |
| osteoporoz, kemik | |  |  |  |  |  |
| ağrısı) |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Anafilaksi |  | 4(%13,3) | 1(%6,7) | 1(%100) | 2(%20) | - |
|  | |  |  |  |  |  |
| Cilt döküntüsü | | 9(%30) | 7(%46,6) | - | 2(%20) | - |
|  | |  |  |  |  |  |
| Organomegali | | 2(%6,7) | - | - | 2(%20) | - |
|  | |  |  |  |  |  |
| Başka bir hastalık | | 4(%13,3) | 1(%6,7) | - | - | 3(%75) |
| değerlendirilmesi | |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Sitopeni | veya | 3(%10) | 1(%6,7) | - | 1(%10) | 1(%25) |
| sitozis |  |  |  |  |  |  |
| değerlendirilmesi | |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

30

Hastaların 8(%26,7) tanesinin kemik patolojisi nedeniyle araştırılırken SM tanısı aldığı görüldü. İzlemde İSM tanısı alan hastaların 5(%33,3) tanesinin, ASM tanısı alan hastaların ise 3(%30) tanesinin kemik patolojisi nedeniyle araştırılırken tanı aldığı görüldü. Kemik patolojisi nedeniyle tanı alan 8 hastanın 5 tanesinin sekonder osteoporoz etyolojisi araştırılırken SM tanısı aldığı görüldü. Hastalardan 1 tanesi yapılan MRG’de sklerotik lezyon saptanması nedeniyle, 1 tanesi kemik ağrıları nedeniyle çekilen MRG’de litik lezyon saptanması nedeniyle, 1 tanesi ise kemik ağrıları nedeniyle çekilen MRG’de kemik iliğinde heterojenite saptanması nedeniyle araştırılırken SM tanısı aldığı görüldü.

Hastaların 4(%13,3) tanesinin anafilaksi nedeniyle araştırılırken sistemik mastositoz tanısı aldığı görüldü. İzlemde SSM tanısı alan hastanın, ASM tanısı alan hastaların 2(%20) tanesinin ve İSM tanısı alan hastaların 1(%6,7) tanesinin anafilaksi nedeniyle araştırılırken tanı aldığı görüldü.



Hastaların 9(%30) tanesinin cilt döküntüsü nedeniyle araştırılırken sistemik mastositoz tanısı aldığı görüldü. İzlemde İSM tanısı alan hastaların 7(%46,6) tanesi, ASM tanısı alan hastaların ise 2(%20) tanesinin cilt döküntüsü nedeniyle araştırılırken tanı aldığı görüldü.

Hastaların 2(%6,7) tanesinin organomegali nedeniyle araştırılırken sistemik mastositoz tanısı aldığı görüldü. Organomegali nedeniyle araştırılan iki (%20) hastanın da ASM tanısı aldığı görüldü. İki hastanın da hepatomegali nedeniyle araştırıldığı görüldü.

Hastaların 4(%30) tanesinin başka bir hastalık değerlendirilmesi (hematolojik neoplazi) sırasında araştırılırken sistemik mastositoz tanısı aldığı görüldü. İzlemde İSM tanısı alan hastaların 1(%6,7) tanesi, SM-AHN tanısı alan hastaların ise 3(%75) tanesinin başka bir hastalık değerlendirilmesi (hematolojik neoplazi) sırasında tanı aldığı görüldü.

Hastaların 2(%6,7) tanesinin sitopeni ve 1(%3,4) tanesinin lökositoz etyolojisi araştırılması esnasında sistemik mastositoz tanısı aldığı görüldü. İzlemde ASM tanısı alan hastaların 1(%10) tanesi, SM-AHN tanısı alan hastaların ise 1(%25) tanesinin sitopeni etyolojisi araştırılırken tanı aldığı görüldü. Lökositoz etyolojisi araştırılırken İSM tanısı alan 1(%6,7) tane hasta olduğu görüldü.

31

**Tablo 4.3.** Sistemikmastositoz nedeniyle olduğu düşünülen semptom vebulgular

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | Toplam | İSM | SSM | ASM | SM- |
|  |  |  | n:30 | n:15(%50) | n:1(%3,3) | n:10(%33,4) | AHN |
|  |  |  |  |  |  |  | n:4(13,3) |
|  |  | |  |  |  |  |  |
| Cilt | semptom | | 27(değerlendirilen) | 14 | 1 | 8 | 4 |
| ve bulguları\* | | | 18(%66,7) | 11(%78,6) | 1(%100) | 5(%62,5) | 1(%25) |
|  | | |  |  |  |  |  |
| Muskuloskeletal | | | 19(değerlendirilen) | 11 | 1 | 10 | 1 |
| sistem semptom | | | 15(%78,9) | 9(%81,8) | - | 5(%50) | 1(%100) |
| ve bulguları¹ | |  |  |  |  |  |  |
|  | | |  |  |  |  |  |
| Kardiyovasküler | | | 26(değerlendirilen) | 13 | 1 | 8 | 4 |
| semptom | | ve | 5(%19,2) | 2(%15,4) | - | 3(%37,5) | - |
| bulgular² | |  |  |  |  |  |  |
|  | |  |  |  |  |  |  |
| Anafilaksi | |  | 25(değerlendirilen) | 12 | 1 | 8 | 4 |
| öyküsü³ | |  | 9(%36) | 3(%25) | 1(%100) | 5(%62,5) | - |
|  |  | |  |  |  |  |  |
| GİS | semptom | | 27(değerlendirilen) | 13 | 1 | 9 | 4 |
| ve bulguları⁴ | | | 14(%51,9) | 4(%30,8) | 1(%100) | 6(%66,7) | 3(%75) |
|  | |  |  |  |  |  |  |
| Nörolojik | |  | 26(değerlendirilen) | 13 | 1 | 8 | 4 |
| semptom | | ve | 3(%11,5) | 1(%7,7) | - | 2(%25) | - |
| bulgular⁵ | |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |



\*:UP, Ürtiker, Anjiyoödem, dermatografizm, kaşıntı, yüzde kızarıklık

¹: Osteoporoz, osteopeni, patolojik kırık, kemik ağrısı, kas ağrısı, sklerotik lezyon, litik lezyon

²:Presenkop-senkop, tekrarlayan hipotansif ataklar, taşikardi-çarpıntı

³:Tekrarlayan nedeni belli ya da nedeni bilinmeyen anafilaksi

⁴:Hepatomegali, splenomegali, dispepsi, ishal, bulantı-kusma, disfaji,kronik karın kramp tarzı karın ağrısı

⁵: Baş ağrısı, uyku bozukluğu, depresyon, kognitif disfonksiyon

Değerlendirilebilen hastaların 18(%66,7) tanesinde cilt tutulumuna bağlı semptom ve bulgular görüldü. Değerlendirilebilen İSM hastalarının 11(%78,6) tanesinde, SSM hastalarının 1(%100) tanesinde, ASM hastalarının 5(%62,5) tanesinde ve SM-AHN hastalarının 1(%25) tanesinde cilt tutulumuna bağlı semptom ve bulgu görüldü. Değerlendirilebilen hastaların 10(%56) tanesinde ÜP lezyonu olduğu görüldü. Değerlendirilebilen İSM hastalarının 8(%75) tanesinde ÜP lezyonu saptanırken, 2(%20) ASM hastasında ÜP saptandı.

32

Değerlendirilebilen hastaların 15(%78,9) tanesinde kemik tutulumuna veya mediatör artışı nedeniyle oluşan muskuloskeletal sistem ile ilgili semptom ve bulgular görüldü. Değerlendirilebilen İSM hastalarının 9(%81,8) tanesinde, ASM hastalarının 5(%50) tanesinde ve SM-AHN hastalarının bir(%100) tanesinde muskuloskeletal sistem ile ilgili semptom ve bulgu görüldü.

Değerlendirilebilen hastaların 5(%19,2) tanesinde kardiyovasküler sistem ile ilişkilendirilebilen semptom ve bulgular görüldü. Değerlendirilebilen İSM hastalarının 2(%15,4) tanesi, ASM hastalarının 3(%37,5) tanesinde kardiyovasküler sistem ile ilişkilendirilebilen semptom ve bulgular görüldü.

Değerlendirilebilen hastaların 9(%36) tanesinin anafilaksi geçirdiği görüldü. Değerlendirilebilen İSM hastalarının 3(%25) tanesinde, SSM hastalarının 1(%100) tanesinde ve ASM hastalarının 5(%62,5) tanesinde tanesinde anafilaksi öyküsü olduğu görüldü. Anafilaksi öyküsü olan 9 hastanın anafilaksi nedenleri sırasıyla hymenoptera zehri (%44,4) ve ilaçlar (%22,2) şeklindeydi. Üç(%33,4) hastada ise nedenin bulunamadığı ve hastalara idiopatik anafilaksi tanısının konulduğu görüldü.



Değerlendirilebilen hastaların 14(%51,9) tanesinde GİS ile ilişkili semptom ve bulgular görüldü. Değerlendirilebilen İSM hastalarının 4(%30,8) tanesinde, SSM hastalarının 1(%100) tanesinde, ASM hastalarının 6(%66,7) tanesinde ve SM-AHN hastalarının 3(%75) tanesinde GİS ile ilişkili semptom ve bulgu görüldü.

Değerlendirilebilen hastaların 3(%11,5) tanesinde nörolojik tutuluma bağlı semptom ve bulgular görüldü. Değerlendirilebilen İSM hastalarının 1(%7,7) tanesi, ASM hastalarının 2(%25) tanesinde nörolojik semptom ve bulgu görüldü.

33

**Tablo 4.4.** Sistemik mastositoz majör ve minör kriterleri

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Toplam | İSM | SSM | ASM | SM- |
|  |  | n:30 | n:15(%50) | n:1(%3,3) | n:10(%33,4) | AHN |
|  |  |  |  |  |  | n:4(13,3) |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Dokuda |  | 30(%100) | 15(%100) | 1(%100) | 10(%100) | 4(%100) |
| Multifokal | dens |  |  |  |  |  |
| mast hücre | agre- |  |  |  |  |  |
| gatları (>15 mast | |  |  |  |  |  |
| hücresi içermeli) | |  |  |  |  |  |
| n:30 |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Dokudaki | mast | 28(bakılan) | 15 | 1 | 9 | 3 |
| hücrelerinin |  | 28(pozitif) | 15(%100) | 1(%100) | 9(%100) | 3(%100) |
| >%25’inde atipi | |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Aberran |  | 5(bakılan) | 3(bakılan) | - | 2(bakılan) | - |
| CD25/CD2 |  | 5(pozitif) | 3(pozitif) |  | 2(pozitif) |  |
| ekspresyonu |  |  |  |  |  |  |
| CD2 |  | 5 | 3(%100) | - | 2(%100) | - |
| CD25 |  | 2 | 1(%100) | - | 1(%100) | - |
|  | |  |  |  |  |  |
| C-KİT D816V | | 3(bakılan) | 1 | - | 2(bakılan) | - |
| Mutasyon |  | 1(pozitif)(% | - |  | 1(%50,0) |  |
| pozitifliği |  | 33,3) |  |  |  |  |
| n:1 |  |  |  |  |  |  |
|  | |  |  |  |  |  |
| Triptaz >20 ng/ml | | 16(bakılan) | 8 | 1 | 6 | 1 |
|  |  | 13(%81,3) | 6(%75) | 1(%100) | 5(%83,3) | 1(%100) |
|  |  |  |  |  |  |  |



Major kriter olarak değerlendirilen infiltre edilen dokuda >15 mast hücresi içeren multifokal dens agregat saptanması sistemik mastositoz tanısı alan tüm hastalarda saptandı. Dokuyu infiltre eden mast hücrelerin >%25’inde atipi saptanması ise değerlendirilebilen 28 hastanın tamamında saptandı.

34

C-KİT D816V mutasyonunun toplamda üç hastada değerlendirildiği görüldü. C-KİT D816V mutasyonunun 2 ASM ve 1 İSM hastasında bakıldığı görüldü. ASM tanılı 1(%50) hastada pozitif saptandı. İSM tanılı hastada ise pozitiflik görülmedi.

Aberran CD25/CD2 ekspresyonunun toplamda 5 hastada değerlendirildiği görüldü. Aberran CD2 ekspresyonunu toplamda 5 hastada bakıldığı ve hepsinde pozitif olduğu görüldü. Bu hastaların 3(%100) tanesi İSM ve 2(%100) tanesi ASM hastasıydı. CD25 ekspresyonunun toplamda iki hastada değerlendirildiği görüldü. Bu hastaların bir tanesi İSM ve bir tanesi de ASM tanılıydı ve iki hastada da pozitifti.

Triptaz düzeyinin >20 ng/ml olması diğer bir minör kriterdir. Hastaların toplamda 16 tanesi bu açıdan değerlendirilmişti. Değerlendirilebilen hastaların 13(%81,3) tanesinde triptaz >20 ng/ml olarak saptandı. İSM ile takipli hastaların 6(%75) tanesi, ASM ile takipli hastaların 5(%83,3) tanesi, SSM ile takipli hastaların 1(%100) tanesi ve SM-AHN ile takipli hastaların 1(%100) tanesinde triptaz düzeyinde yükseklik saptandı.



**Tablo 4.5.** Hastaların ASM tanısını almasına neden olan organ disfonksiyonununneden olduğu semptom ve bulgular (C bulguları)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | ASM |  |
|  |  | n:10(%100) |  |
|  | |  |  |
| Sitopeni | | 6(%60) |  |
| Hb<10 gr/dl | | 6(%60) |  |
| Trombosit<100 bin/mm3 | | 2(%20) |  |
| Nötrofil <1000/ mm3 | | - |  |
|  |  |
|  |  |  |  |
| Kemik | patolojisi (patolojik | 4(%40) |  |
| kırık, litik lezyon) | |  |  |
|  |  |  |  |
| Hepatik | Disfonksiyon | 2(%20) |  |
| (KCFT | yüksekliği, PHT, |  |  |
| Assit) |  |  |  |
|  | |  |  |
| Hipersplenizm | | 1(%10) |  |
|  | |  |  |
| Malabsorbsiyon | | - |  |
|  |  |  |  |

35

ASM tanısı alan toplam 10 hasta görüldü. Bu hastaların 6(%60) tanesinde sitopeni C bulgusu olarak değerlendirildi. Sitopeni saptanan hastaların iki tanesinde hem trombositopeni hem de anemi görüldü. ASM tanısı alan hastaların 4 (%40) tanesinde kemik patolojisi, iki (%20) tanesinde hepatik disfonksiyon ve bir (%10) tanesinde hipersplenizm C bulgusu olarak değerlendirildi. Hastaların hiçbirinde malabsorbsiyon saptanmadı ve C bulgusu olarak değerlendirilmedi.

**Tablo 4.6** Sistemik mastositozda organ disfonksiyonu

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | Toplam | İSM | SSM | ASM | SM- |  |
|  |  |  | n:30 | n:15(%50) | n:1(%3,3) | n:10(%33,4) | AHN |  |
|  |  |  |  |  |  |  | n:4(13,3) |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Sitopeni |  |  | 10(%33,3) | 1(%6,7) | - | 6(%60) | 3(%75) |  |
| (Hb <10 gr/dl, | |  |  |  |  |  |  |  |
| Trombosit<100 bin/mm3, | | |  |  |  |  |  |  |
| Nötrofil <1000/mm3) | | |  |  |  |  |  |  |
|  |  | |  |  |  |  |  |  |
| Hepatik | disfonksiyon | | 27(değerlendirilen) | - | - | 9 | 4 |  |
| (Assit, PHT ve | | KCFT | 3(%11,1) |  |  | 2(%22,2) | 1(%25) |  |
|  |  |  |  |
| bozukluğu) |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | |  |  |  |  |  |  |  |
| Hipersplenizm | |  | 29(değerlendirilen) | - | - | 10 | 4 |  |
|  |  |  | 2(%6,9) |  |  | 1(%10) | 1(%25) |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  | |  |  |  |  |  |  |  |
| Malabsorbsiyon | |  | 27(değerlendirilen) | - | - | - | - |  |
|  |  |  | 0 |  |  |  |  |  |
|  |  | |  |  |  |  |  |  |
| Kemik | patolojisi | | 19(değerlendirilen) | - | - | 6 | 1 |  |
| (patolojik | kırık, | litik | 5(%26,3) |  |  | 4(%66,7) | 1(%100) |  |
|  |  |  |  |
| lezyon) |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |



Hastaların toplamda 10(%33,3) tanesinde sitopeni saptandı. Bu hastaların 6(%60,0) tanesi ASM ile takipliyken 3(%75) tanesinin de SM-AHN ile takipli olduğu görüldü. İSM ile takipli bir hastada anemi görüldü ancak o aneminin de izlemde demir eksikliği anemisi olduğu saptandı. Değerlendirilebilen hastalar arasından iki hastada hepatik disfonksiyon olduğu görüldü. Bu hastaların 2(%22,2) tanesi ASM ile takipliyken 1(%25) tanesinin de SM-AHN ile takipli olduğu görüldü. Değerlendirilebilen hastalar arasından 2 hastada hipersplenizm olduğu görüldü. Bu hastaların 1(%10) tanesi ASM ile takipliyken 1(%25) tanesinin de SM-AHN ile

36

takipli olduğu görüldü. Malabsorbsiyon değerlendirilebilen hastaların hiçbirinde saptanmadı. Değerlendirilebilen hastalar arasından 5(%26,3) tanesinde organ disfonksiyonu olarak değerlendirilen kemik patolojisi olduğu görüldü. Bu hastaların 4(%66,7) tanesi ASM ile takipliyken 1(%100) tanesinin SM-AHN(MM) ile takipli olduğu görüldü.

**Tablo 4.7.** Laboratuvarsonuçları

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Toplam | İSM | SSM | ASM | SM- AHN |  |
|  |  | n:30 | n:15(%50) | n:1(%3,3) | n:10(%33,4) | n:4(13,3) |  |
|  | |  |  |  |  |  |  |
| Hemoglobin(gr/dl) | | 13,25(7,4- | 14,4(8,8-16,7) | 14,2 | 10,4(7,8-15) | 8,35(7,4- |  |
|  |  | 16,7) |  |  |  | 14,0) |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Trombosit |  | 245(13- | 270(204-516) | 217 | 224(43-286) | 39(13-200) |  |
| (10³/mm3) |  | 516) |  |  |  |  |  |
|  | |  |  |  |  |  |  |
| Lökosit (/mm3) | | 7826±3507 | 8253±3060 | 6200 | 6800±2943 | 9200±6431 |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| ALT(U/L) |  | 19(5,6-147) | 20(10-32) | 18 | 16(5,6-147) | 34,5(9-38) |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| AST(U/L) |  | 17(5,2-69) | 18(11-22) | 14 | 14(5,2-69) | 20(10-48) |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| ALP(U/L) |  | 90(45-776) | 68(45-371) | 237 | 99(59-776) | 110(90-219) |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| GGT(U/L) |  | 35(9-248) | 24(9-51) | 167 | 60(18-129) | 91(44-248) |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| INR |  | 1,05(0,94- | 1,08(0,94- | 0,95 | 1,03(0,97- | 1,09(0,95- |  |
|  |  | 2,09) | 1,26) |  | 2,09) | 1,26) |  |
|  |  |  |  |  |
|  | |  |  |  |  |  |  |
| TotalBilirubin (mg/dl) | | 0,66±0,31 | 0,7(0,23-1,38) | 1,04 | 0,6(0,26-1,02) | 0,47±0,14 |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Direkt | Bilirubin | 0,12±0,06 | 0,14±0,07 | 0,21 | 0,93±0,054 | 0,1±0,02 |  |
| (mg/dl) |  |  |  |  |  |  |  |
|  | |  |  |  |  |  |  |
| Albumin (mg/dl) | | 4,2±0,43 | 4,4±0,3 | 4,45 | 4,3±0,5 | 3,68±0,34 |  |
|  | |  |  |  |  |  |  |
| Triptaz (ng/ml) | | 45,85(2,25-250) | 36,45(2,25- | 200 | 146(14,6-250) | 7,04 |  |
|  |  |  | 166) |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |



Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın hastalık yükü ve organ disfonksiyonları açısından Hemoglobin, lökosit, trombosit, ALT, AST, ALP, GGT, INR, Total bilirubin, direkt bilirubin, albümin ve triptaz düzeyleri değerlendirildi. Bu değerlendirmelerin sonuçları Tablo 4.7.’de ifade edilmiştir.

37

**Tablo 4.8.** Sistemikmastositozda artan mediatör düzeyine bağlı gelişensemptom vebulguların tedavisi

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | İSM | SSM | ASM | SM- |
|  | n:15(%50) | n:1(%3,3) | n:10(%33,4) | AHN |
|  |  |  |  | n:4(13,3) |
|  |  |  |  |  |
| Adrenalin | 4 | 1 | 7 | - |
|  |  |  |  |  |
| Antihistaminik | 6 | 1 | 6 | - |
|  |  |  |  |  |
| Antidepresan | 1 | - | 1 | - |
|  |  |  |  |  |
| Bisfosfonat | 4 | 1 | 4 | - |
|  |  |  |  |  |
| Denosumab | 1 | - | 1 | - |
|  |  |  |  |  |
| PUVA | 1 | - | - | - |
|  |  |  |  |  |



SM tanısı alan hastalarda mediatör aracılı etkiler sonucu gelişen semptomlar ve bulgular için ek ilaç kullanımı tüm alt türler için önerilmektedir.

Adrenalinin toplamda 12 hastaya reçete edildiği görüldü ve bu hastaların 7 tanesinin ASM, 4 tanesinin İSM ve bir tanesinin SSM ile takipli olduğu saptandı. Antihistaminiklerin toplamda 13 hasta tarafından kullanıldığı saptandı ve bu hastaların 6 tanesi ASM, bir tanesi SSM ve 6 tanesi İSM ile takipliydi. Antidepresan ilaçları sadece iki hastanın kullandığı görüldü ve kullanan hastaların bir tanesi İSMbir tanesi de ASM tanısı ile takipliydi. Bisfosfonatları toplam 9 hasta kullanıyordu ve bu hastaların dört tanesi İSM, bir tanesi SSM ve dört tanesi ASM ile takipliydi. Denosumab toplamda iki hasta tarafından kullanılıyordu. Bu hastalardan bir tanesi ASM, bir tanesi İSM nedeniyle takipliydi. ASM nedeniyle takipli olan ve denosumab tedavisi alan hastanın daha önceden bisfosfonat kullanım öyküsü mevcuttu. PUVA’nın ise sadece bir adet İSM hastasına hastasına uygulandığı görüldü.

38

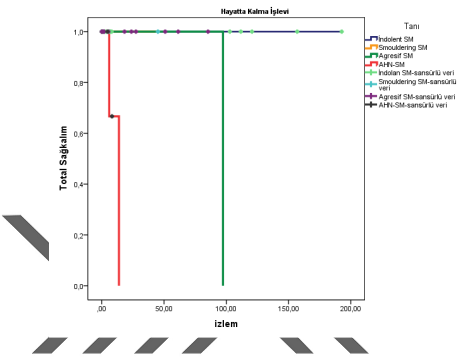
**Tablo 4.9.** Sitoredüktif ve hedefe yönelik tedaviler

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Toplam | İSM | SSM | ASM | SM- |
|  | n:30 | n:15(%50) | n:1(%3,3) | n:10(%33,4) | AHN |
|  |  |  |  |  | n:4(13,3) |
|  |  |  |  |  |  |
| Kladribin | 25(değerlendirilen) | - | - | 7 | - |
|  | 1(%4) |  |  | 1(%14,3) |  |
|  |  |  |  |  |  |
| İmatinib | 25(değerlendirilen) | - | - | 7 | - |
|  | 1(%4) |  |  | 1(%14,3) |  |
|  |  |  |  |  |  |
| Midostaurin | 25(değerlendirilen) | - | - | 7 | - |
|  | 3(%12) |  |  | 3(%42,85) |  |
|  |  |  |  |  |  |
| IFN alfa | 25(değerlendirilen) | 13 |  | 7 | - |
|  | 9(%36) | 4(%30,7) |  | 5(%71,4) |  |
|  |  |  |  |  |  |



Kladribin’in sadece 1(%14,3) tane hasta tarafından kullanıldığı saptandı. Bu hasta ASM ile takipliydi. Kladribin tedavisi öncesi IFN alfa tedavisinin ve kladribin tedavisi sonrasında aynı hastaya Midostaurin başlandığı görüldü. İmatinib sadece 1(%14,3) tane ASM hastası tarafından kullanılıyordu. Aynı hastaya daha öncesinde IFN alfa tedavisinin başlandığı ve hastalığı progrese olduğu için imatinib tedavisine geçildiği görüldü. IFN alfa tedavisi alıp almadıkları değerlendirilebilen İSM hastalarının 4(%30,7) tanesinin, değerlendirilebilen ASM hastalarının 5(%71,4) tanesinin kullandığı görüldü. İSM olup IFN alfa tedavisi başlanan hastaların hepsinde ciddi osteoporoz mevcutken iki tanesinin de tekrarlayan anafilaksi öyküsü mevcuttu. Midostaurin toplamda 3(%42,85) ASM hastası tarafından kullanılmıştı. Hastaların tedavi yanıtı çalışmanın retrospektif olması ve SM tedavi yanıt kriterleri üzerinde bir konsensüs olmaması nedeniyle değerlendirilemedi.

39



**Şekil 3.** Kaplan Meier sağ kalım analiz grafiği

Değişik SM hasta grupları için ortalama± standart hata (%95 güven aralığı) sağ kalım süresi İSM, ASM, SM-AHN, SMM için sırasıyla hesaplanamadı, 160,9±25,9(110-211), 11±3(5,3-17,1) ve hesaplanamadı şeklindeydi (p=0,01)

40

**5.TARTIŞMA**

SM nadir görülen bir hastalıktır. Son yıllarda hastalığın tanınırlığının artmakta olduğu ve hedefe yönelik ilaç tedavilerinin de geliştirilmesiyle birlikte daha sık üzerine düşünüldüğü ve çalışma yapıldığı görülmektedir. Özellikle son 20 yıllık dönemde tanısal algoritmaların geliştirilmesi, klinisyenler tarafından hastalığın bilinirliğinin artması ve toplumdaki farkındalığın artması ile birlikte SM tanısının daha sık akla geldiği ve konulduğu görülmektedir (162). Tüm bu gelişmelere rağmen SM tanısı klinisyenler tarafından halen atlanmakta ve hastalar geç tanı almaktadır. Pieri ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada (163) cilt semptomlarının başlangıcından tanı anına kadar geçen sürenin 9 yıl civarında olduğu görülmüştür. Hastalığın çok geniş semptom ve bulgu spektrumu mevcuttur. SM tanısının koyulabilmesi için klinisyenlerin hastalığı tanıması ve ilişkili olabilecek semptom, fizik muayene bulgusunu hastalıkla bağdaştırabilmesi elzemdir.



Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Hastanesi’nde Ocak 2001-Nisan 2020 arasında takip edilmiş olan, tanısı 2016’da yeniden revize edilmiş WHO kriterlerine uyan 30 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 30 hastanın bulunduğu kohort demografik, klinik, biyokimyasal, radyolojik ve patolojik açıdan değerlendirildi.

Bizim çalışmamızda hastaların %53,3’ünün kadın hastalardan oluştuğu görüldü. Literatürdeki diğer çalışmalarda da (162, 164) cinsiyetler arasında sayı olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir.

Hastaların tanı anındaki yaşlarının ortalama değeri 47,5±11,47 görüldü. Literatürdeki diğer çalışmalarda (163, 165) olduğu gibi tanı anındaki yaşların ortalama değerlerini karşılaştırdığımızda bizim çalışmamızda da ASM hastalarının ortalama yaşı (51,6±7,75) İSM hastalarının ortalama yaşlarına (41,53±11,85) göre daha yüksek bulundu.

İSM, SSM, ASM ve SM-AHN hastalarının sayısı sırasıyla 15(%50), 1(%3,3), 10(%33,4), 4(%13,3) olarak görüldü. Bizim kohortumuzda diğer kohortlarla (163,

1. benzer şekilde İSM alt tipinin en sık görülen alt tip olduğu görüldü. Literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda ASM hastalarının toplam kohortun 1/3’ünü kapsadığı görüldü. SM-AHN ile takipli olan dört hastanın

41

iki tanesinde MDS, bir tanesinde MDS’ye sekonder AML ve bir tanesinde MM saptandı. Escribano ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış olduğu çalışmada ortanca 147 ay (61-329 ay) izlenen toplam 145 tane İSM ile takipli hastadan bir tanesinin ASM, bir tanesinin MHL ve üç tanesinin SM-AHN’ye progrese olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda bir adet İSM ile takipli hastanın ASM’ye progrese olduğu görülmektedir.

Çalışmada elde edilen veriler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri veritabanı kullanılarak elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ilk mastositoz ilişkili semptomlarının tarihinin veritabanından elde edilememesi nedeniyle; ilk mastositoz ilişkili semptom ve bulgu ile tanı tarihleri arasındaki süre değerlendirilemedi. Bizim çalışmamızda tanının konulmasında en önemli rolü oynayan semptom ve bulgular değerlendirildi. Hastaların en sık (%30) cilt döküntüsü nedeniyle araştırılırken tanı aldığı görüldü. Bu hastaların %87,5’inde ÜP’nin tanısal lezyon olduğu görüldü. Hastaların %26,7’si kemik patolojisi (sklerotik lezyon, patolojik kırık, osteoporoz, kemik ağrısı ) nedeniyle araştırılırken, %13,3’ünün anafilaksi etyolojisi nedeniyle araştırılırken SM tanısı aldığı görüldü. Diğer araştırma nedenleri ise sırasıyla başka bir hastalık değerlendirilmesi (%13,3), sitopeni veya sitozis ve organomegali (%6,7) şeklindeydi. 2016 yılında Pieri ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak mastositoz ile ilk ilişkilendirilen ve tanının konulmasında etken olan semptom ve bulgulardan en sık cilt tutulumu %46,7 ve anafilaksi %37,2 görülmekteydi. Kemik patolojileri %5,3 ile dördüncü sıradaydı (163).Bizim çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmalara oranla ilk prezentasyon farklılığının olması ön planda hastaların cilt lezyonu nedeniyle doktora daha az başvurmasına ve anafilaksi sonrası tecrübeli klinisyenlere ulaşımın daha az oluşuna bağlanabilir.



Hastaların izlemde en sık cilt tutulumu, muskuloskeletal sistem ve GİS ile ilişkili semptom ve bulgularının olduğu görüldü. Hastalığın semptom ve bulgularına bakıldığında tarafımızca takip edilen hastaların çok geniş bir semptom ve bulgu spektrumunun olduğu görüldü. Literatürdeki çalışmalara benzer olarak nörolojik semptom ve bulguların en az görüldüğü saptandı. Hastaların nörolojik tutulum açısından net araştırılmaması ve saptanan anormalliklerin de hastalığa aşina olmayan

42

klinisyenler tarafından başka hastalıklara bağlanmasının bu durumun nedeni olabileceği düşünüldü.

Kohortumuzda muskuloskeletal semptomlar ve kütanöz semptomlar İSM ile takipli hastalarda ASM ile takipli hastalardan daha sık görülmekteydi. Bizim çalışmamızın bu açıdan literatür ile uyumlu olduğu görüldü. GİS semptom ve bulguları ise literatürden farklı olarak bizim kohortumuzda ASM ile takipli hastalarda İSM ile takipli hastalara kıyasla daha sık görüldü. Pieri ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada ve Lim ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada GİS semptom ve bulgularının İSM ile takipli hastalarda ASM ile takipli hastalara kıyasla daha sık olduğu saptanmıştır (8, 163).



İzlemde anafilaksi gelişimi hastaların %36’sında saptandı. Literatüre bakıldığında Pieri ve arkadaşlarının yaptığı ve Gülen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da anafilaksi görülen hastaların toplam hasta popülasyonunun %30-40 civarını oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda anafilaksi öyküsü olan 9 hastanın anafilaksi nedenleri sırasıyla hymenoptera zehri (%44,4) ve ilaçlar (%22,2) şeklindeydi. Üç(%33,4) hastada ise nedenin bulunamadığı ve hastalara idiopatik anafilaksi tanısının konulduğu görüldü. Literatür bu açıdan incelendiğinde (163, 166), SM hastalarında en sık anafilaksi nedeni olarak hymenoptera cinsi zar kanatlıların zehri göze çarpmaktadır. İkinci sırada ise idiopatik anafilaksi görülmektedir. Bizim çalışmamız bu açıdan literatür ile uyum göstermektedir. Bizim kohortumuzda literatürden farklı olarak anafilaksi ASM’li hastalarda daha sık gözlendi (163, 166).

Çalışmamıza alınan SM hastalarının tamamında WHO SM tanı kriterlerine göre majör kriter olarak değerlendirilen kemik iliğinde ≥ 15 mast hücresi içeren multifokal agregatlar saptandı. Çalışmamıza alınan hastaların tamamına 1 majör ve 1 minör kriter ile SM tanısı konulduğu görüldü. Değerlendirilebilen 28 hastanın tamamında minör kriter olarak değerlendirilen atipik iğsi şekilli mast hücreleri görüldü. Literatürdeki diğer çalışmaların aksine bizim kohortumuzda immünfenotipik değerlendirme ve c-KIT D816V mutasyon değerlendirilmesinin çok az hastada tanı kriteri olarak kullanılmıştı. CD25/CD2 ekspresyonu bakılan hastaların tamamında bu reseptörlerin eksprese edildiği görüldü. Sayıca az hasta değerlendirilebilmesine rağmen literatür ile uyumlu olduğu görüldü (163). Triptaz

43

düzeyinin >20 ng/ml bir diğer minör kriter olarak değerlendirilmektedir. Bizim kohortumuzda triptaz düzeyi değerlendirilebilen 16 hastanın 13(%81,3) tanesinde triptaz düzeyinin >20 ng/ml olduğu görüldü. ASM hastalarının ortanca triptaz düzeyi 146(14,6-250) iken İSM hastalarının ortanca triptaz düzeyinin 36,45(2,25-166) olduğu görüldü. Literatüre (163) uygun olarak kohortumuzdaki ASM hastalarının triptaz düzeyi İSM hastalarına kıyasla yüksek görüldü.

Bizim çalışmamızda ASM ile takipli toplam 10 hasta saptandı. Bu 10 hastanın C bulgusu olarak değerlendirilen sitopeni hastaların %60’ında, hepatik disfonksiyon hastaların %22,2’sinde, hipersplenizm hastaların %10’unda ve kemik patolojisi değerlendirilebilen hastaların %66,7’sinde saptandı. Bizim kohortumuzda malabsorbsiyon ve kilo kaybı hiçbir hastada görülmedi. Literatüre bakıldığında malabsorbsiyon ve kilo kaybı görülme sıklığında çalışmalar arasında farklılıklar vardır. Pieri ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastaların %50’sinde görülürken, Lim ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastaların sadece %5’inde görülmüştür (8, 163). Bizim kohortumuzda en sık iki C bulgusunun kemik patolojileri ve kemik iliği yetmezliği (sitopeni) olduğu görülmüştür. Bu durum literatür ile de uyuşmaktadır (163). Hepatik disfonksiyon ve hipersplenizm bizim kohortumuzda diğer çalışmalara göre daha az görüldü (8, 163).



SM hastalarının sistemik mediatör aracılı reaksiyonlar ve patolojiler nedeniyle ciddi bir semptom yükü vardır. Bu nedenle hastalara mediatör aracılı reaksiyonlar için destek tedavileri verilmelidir. Bizim kohortumuzda SM ile takipli toplam 12 hastaya adrenalin enjektör reçete edildiği görüldü. Anafilaksi öyküsü olan 9 hastanın tamamına enjekte edilebilir adrenalin reçete edildiği görüldü. Anafilaksi öyküsü olmayan sadece üç hastaya enjekte edilebilir adrenalin reçete edilmişti. Literatüre bakıldığında bizim kohortumuzda anafilaksi öyküsü olmayan SM hastalarına diğer çalışmalardaki hastalara kıyasla çok daha az enjekte edilebilir adrenalin reçete edildiği görüldü (8, 163). Tekrarlayan anafilaksileri olan iki hastaya sitoredüktif tedavi(IFN alfa) verildiği görüldü.

Antihistaminik toplam 13 hastaya reçete edilmişti. Anafilaksisi olmayan toplam dört hastaya antihistaminiklerin reçete edildiği görüldü. Literatüre kıyasla bizim kohortumuzda anafilaksisi olmayan hastalara antihistaminik reçete edilme sıklığının daha az olduğu görüldü (8, 163).

44

Kohortumuzda toplam 10 hastanın osteoporoz tanısı ile izlendiği görüldü. Osteoporoz ile izlenen 8 hastanın sadece bisfosfonat kullandığı, bir hastanın bisfosfonat sonrası denosumab kullandığı, bir hastanın ise denosumab kullandığı görüldü. Dirençli osteoporozu ve tanı anında çökme kırığı olan ve İSM ile takipli iki hastaya kemik koruyucu tedavinin yanına ek olarak sitoredüktif (IFN alfa) tedavi verildiği görüldü. Literatürdeki diğer çalışmalarda da osteoporoz ile takipli hastalarda ilk tedavi tercihi bisfosfonatlar ve kalsiyum+ d vitamin replasman tedavisi kullanılmıştır. Bizim kohortumuzda iki hastanın denosumab aldığı görülmektedir. Kemik koruyucu (anti rezorptif ) tedavi sonrası çökme kırığı ile prezente olan iki hastada da yeni kırık oluşumu görülmemiştir.



SM tedavisinde hedefe yönelik tedaviler öncesi yaygın olarak sitoredüktif ajanlar kullanılmaktaydı. Fakat bu ajanların uzun süreli kullanımda ciddi yan etkilerinin olması ve tedavi yanıt sürelerinin kısa olması önemli bir sorun olarak görülmekteydi (167). Ancak önce Gotlib ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha sonra da DeAngelo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oral multikinaz inhibitörü midostaurin’in SM hastalarında etkinliği gösterildi (140, 168). Midostaurinin konvansiyonel ajanlarla birebir kıyaslandığı bir çalışma olmamasına rağmen uzun süreli remisyon, daha az yan etki ve kolay uygulanabilirlik özelliklerinden dolayı SM hastalarında kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bizim kohortumuzda toplamda üç hastanın midostaurin kullandığı görüldü. Midostaurin kullanan üç hastanın ASM ile takip edildiği görüldü. Midostaurin kullanan üç hastada da henüz net bir yanıt değerlendirme yapılamadığı görüldü. Bizim kohortumuzda toplamda 9 hastanın IFN alfa aldığı görüldü. IFN alfa tedavisi alan 4 (%30,7) hasta İSM ile takipliyken 5 (%71,4) hasta ASM ile takipliydi. İSM ile takipli hastaların ikisinde dirençli osteoporoz diğer ikisinde de tekrarlayan anafilaksi öyküsü nedeniyle IFN alfa kullanıldığı görüldü. Literatüre bakıldığında da IFN alfa ve kladribinin bu doğrultuda kullanıldığı görülmektedir. IFN alfa kullanan 5 ASM hastasının da tedavisine devam ettiği görüldü. İmatinib ve kladribin kullanan kohortumuzda birer hasta mevcuttu. Ülkemizde SM’da midostaurin kullanımının özellikle yapılan son çalışmalar doğrultusunda ve ilacın geri ödemeye alınması sonrası artacağı öngörülebilir.

45

İSM ile takipli 15 hastanın tamamının izlenebilen süre (7,93[0-192] ay) boyunca hayatta olduğu görüldü. ASM ile takipli 10 hastanın bir tanesinin izlenebilen süre (11,81[0-97,37]ay) içerisinde eks olduğu görüldü. SM-AHN ile takipli 4 hastadan ikisinin izlenebilen süre (7,11[4,63-13,83] ay) içerisinde eks olduğu görüldü.



46

**6.SONUÇ VE ÖNERİLER**

SM nadir görülen ve çok geniş klinik semptom ve bulgular ile seyreden bir hastalıktır. SM’nin klinik süreci alt tipler arasında çok ciddi heterojenite göstermektedir. SM tanısının hastalığın erken dönemlerinde konulabilmesi, organ disfonksiyonu ilişkili semptomların ve mediatör aracılı semptomların azaltılması ve önlenebilmesi için mutlak suretle multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Hedefe yönelik ajanların geliştirilmesiyle beraber şu an için kür edilemez görülen bu hastalık uzunca bir süre kontrol altında izlenebilmektedir. Bu çalışmanın amacı gelişmekte olan SM literatürüne katkıda bulunmak ve kliniğimizdeki SM hastalarının ve SM subtiplerinin karakteristik özelliklerini tanımlamaktır.



Çalışmaya dahil edilen hastaların en sık cilt döküntüsü ve kemik patolojisi ile başvurduğu ve tanı aldığı görülmektedir. Cilt döküntüsü ile tanı alan hastaların büyük çoğunluğunda karakteristik ÜP görüldüğü saptanmıştır. Kütanöz mastositoz saptanan erişkin hastaların mutlaka SM açısından değerlendirilmesi elzemdir. Bu nedenle Dermatoloji ve Hematoloji bölümleri arasında işbirliği sağlanması gerekmektedir. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar değerlendirildiğinde herhangi bir risk faktörü olmayan sekonder osteoporoz vakalarında, sekonder osteoporozu olup vertebral çökme kırıklarıyla başvuran vakalarda, sklerotik ve litik kemik lezyonu saptanan vakalarda ayırıcı tanıda mutlaka SM’NİN düşünülmesi gerekmektedir. SM tanısı alan hastaların da mutlaka KMD ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Kohortumuzda toplam 9 hastada anafilaksi görülmüştür. SM ve anafilaksi ilişkisi net olarak bilinmektedir. Bu nedenle erişkin yaş grubunda tekrarlayan anafilaksileri olan, hymenoptera venomu nedeniyle anafilaksi geçiren ve idiopatik anafilaksi öyküsü olan hastalarda SM akla getirilmeli kan triptaz düzeyi görülmesi ve gerekmesi halinde KİAB yapılması gündeme gelmelidir. Bizim çalışmamızda rastlanmasa da dirençli ishal ve malabsorbsiyonu olan hastalarda da SM tanısı akla getirilmelidir. HSM, PHT ve hipersplenizmi olan vakalarda başka bir neden yok ve hasta mediatör aracılı semptomlar sergiliyorsa SM akla gelmeli ve hastalık için gerekli değerlendirmeler yapılmalıdır.

47

Kohortumuzda 16 hastanın triptaz düzeylerinin değerlendirildiği ve bu hastaların üç tanesinin triptaz düzeyinin <20 ng/ml olduğu görülmüştür. Bu nedenle triptaz düzeyi düşük olan hastalarda klinik şüphe yüksekse SM araştırmasına devam edilmesi gerekmektedir.

SM tanısı konfirme edildikten sonra hastalığın mutlaka hangi alt tipe ait olduğunun belirlenmesi gereklidir. Çünkü İSM hastalarının ve diğer agresif hastalıkların yönetimi tamamen farklıdır. ASM tanısı alan hastaya destek tedavilerinin yanısıra mutlaka sitoredüktif tedavi başlanması gerekmektedir. Hastaların ortalama yaşam süreleri de subtiplere göre farklılık göstermektedir. Lim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İSM hastalarının sağ kalım süreleri normal popülasyon ile aynıyken, ASM hastalarının ortalama yaşam süreleri 41 ay olarak görülmüştür (8). Tüm bu nedenlerden dolayı SM tanısı konfirme edildikten sonra hastalığın hem B hem de C bulgularının araştırılması gerekir. SM tanısı alan hastalara rutin tetkiklerin yanısıra organomegali değerlendirilmesi ve PHT değerlendirilmesi açısından abdomen görüntülemesi(Abdomen BT, portal doppler USG vb), kemik patolojilerinin değerlendirilmesi için kemik survey, kemik sintigrafisi, tüm vücut BT veya MRG, uyumlu semptomlar ya da bulgular varsa malabsorbsiyon açısından endoskopi ve sitopeni değerlendirilmesi için tam kan sayımı, demir parametreleri, B12 vitamini ve folik asit tetkiklerinin yapılması gereklidir. Hastaların semptomlarına göre ek tetkikler yapılabilir. Tümör yükü değerlendirilmesi açısından değerlendirilmediyse eğer triptaz düzeyi görülmeli ve KİAB mutlaka yapılmalıdır.



SM ile takipli olan hastalarda mediatör aracılı semptomlar hayat kalitesinde ciddi düşüşe neden olmanın yanında osteoporoz gibi tedavi gerektiren morbiditelere de neden olmaktadır. SM hastalarının mutlaka mediatör aracılı semptomlar açısından her vizitte sorgulanması gerekmektedir. Sorgulamada mevcut kullanılan tedavilerin de etkinliği değerlendirilmeli ve gerekmesi halinde ilgili bölümlere konsülte edilmesi ya da tedavide basamak arttırılması gerekmektedir. Mediatör aracılı semptomların mutlaka ilgili bölümlerce de değerlendirilmesi ve hastaların multidisipliner bir yaklaşımla takip edilmesi gerekmektedir. Bizim kohortumuzda hastaların %40’ının almakta olduğu enjekte edilebilir adrenalinin bütün hastalara reçete edilmesi, anafilaksi semptom ve bulgularının anlatılması ve semptomları tetikleyebilen

48

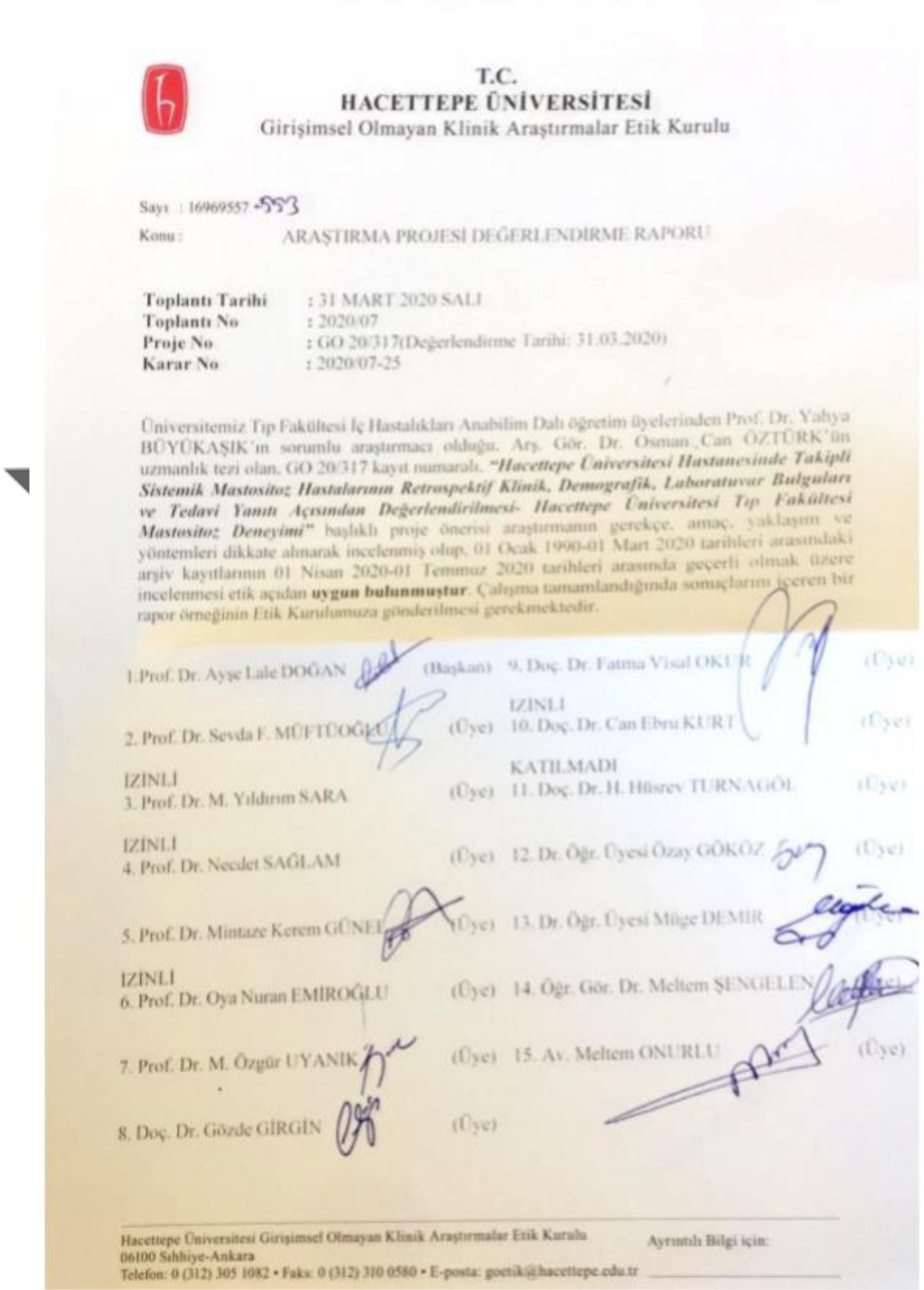
ajanlardan ya da faaliyetlerden uzak durulmasının eğitimi verilmelidir. Yapılacak girişimsel işlemler, anestezi gerektiren işlemler gibi durumlar öncesi mutlaka multidisipliner yaklaşımla hastanın değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

ASM tedavisinde midostaurin artık birinci sıra ilaç olarak görülmektedir. Bizim kohortumuzda ASM ile takipli üç hastanın Midostaurin kullandığı görüldü. İlerleyen yıllarda ASM hastalarında midostaurin ve geliştirilmekte olan yeni hedefe yönelik tedavilerin artış göstereceği öngörülebilir.

Son olarak gelişmekte olan tedavilerin etkinliğinin artması ve hastalarda yüz güldürücü sonuçların görülmesi ile beraber SM tanısının erken dönemde konulması önem arz etmektedir. Hastaların mutlaka multidisipliner değerlendirilmesi ve takip edilmesi önerilir.



49



50

**Kaynaklar**

1. Brunning RD, McKenna RW, Rosai J, Parkin JL, Risdall R. Systemic mastocytosis. Extracutaneous manifestations. Am J Surg Pathol. 1983;7(5):425-38.
2. Horny HP, Parwaresch MR, Lennert K. Bone marrow findings in systemic mastocytosis. Hum Pathol. 1985;16(8):808-14.
3. Stevens EC, Rosenthal NS. Bone marrow mast cell morphologic features and hematopoietic dyspoiesis in systemic mast cell disease. Am J Clin Pathol. 2001;116(2):177-82.
4. Azaña JM, Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A. Urticaria pigmentosa: a review of 67 pediatric cases. Pediatr Dermatol. 1994;11(2):102-6.
5. Caplan RM. The natural course of urticaria pigmentosa. Analysis and follow-up of 112 cases. Arch Dermatol. 1963;87:146-57.
6. Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. Ann Allergy. 1994;73(3):197-202; quiz -7.
7. Uzzaman A, Maric I, Noel P, Kettelhut BV, Metcalfe DD, Carter MC. Pediatric-onset mastocytosis: a long term clinical follow-up and correlation with bone marrow histopathology. Pediatr Blood Cancer. 2009;53(4):629-34.
8. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. Blood. 2009;113(23):5727-36.
9. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. Blood. 2008;112(4):946-56.
10. Parwaresch MR, Horny HP, Lennert K. Tissue mast cells in health and disease. Pathol Res Pract. 1985;179(4-5):439-61.
11. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Arock M, Lechner K, et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. Br J Haematol. 2003;122(5):695-717.
12. Doyle LA, Sepehr GJ, Hamilton MJ, Akin C, Castells MC, Hornick JL. A clinicopathologic study of 24 cases of systemic mastocytosis involving the gastrointestinal tract and assessment of mucosal mast cell density in irritable bowel syndrome and asymptomatic patients. Am J Surg Pathol. 2014;38(6):832-43.
13. Lidor C, Frisch B, Gazit D, Gepstein R, Hallel T, Mekori YA. Osteoporosis as the sole presentation of bone marrow mastocytosis. J Bone Miner Res. 1990;5(8):871-6.
14. Smith JH, Snyder MR, Weiler CR, Cutrer FM, Butterfield JH. Lack of evidence for intrathecal tryptase synthesis in patients with systemic mastocytosis. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(4):996-7.
15. Boyce JA, editor The biology of the mast cell. Allergy & Asthma Proceedings; 2004.
16. Echtenacher B, Männel DN, Hültner L. Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis. Nature. 1996;381(6577):75-7.
17. Marshall JS, Jawdat DM. Mast cells in innate immunity. Journal of allergy and clinical immunology. 2004;114(1):21-7.
18. Gurish MF, Boyce JA. Mast cells: ontogeny, homing, and recruitment of a unique innate effector cell. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2006;117(6):1285-91.



51

1. Kirshenbaum AS, Kessler SW, Goff JP, Metcalfe DD. Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells. The Journal of immunology. 1991;146(5):1410-5.
2. Maaninka K, Lappalainen J, Kovanen PT. Human mast cells arise from a common circulating progenitor. Journal of allergy and clinical immunology. 2013;132(2):463-9. e3.
3. Arinobu Y, Iwasaki H, Gurish MF, Mizuno S-i, Shigematsu H, Ozawa H, et al. Developmental checkpoints of the basophil/mast cell lineages in adult murine hematopoiesis. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005;102(50):18105-10.
4. Kirschenbaum A, Goff J, Semere T. Demonstration that human mast cells arise from a progenitor cell population that is CD34 (+), c-kit (+) and expresses aminopeptidases N (CD13). Blood. 1999;94:2333-42.
5. Kitamura Y, Oboki K, Ito A. Molecular mechanisms of mast cell development. Immunology and Allergy Clinics. 2006;26(3):387-405.
6. Toru H, Ra C, Nonoyama S, Suzuki K, Yata J-i, Nakahata T. Induction of the high-affinity IgE receptor (FcɛRI) on human mast cells by IL-4. International immunology. 1996;8(9):1367-73.
7. Galli SJ, Tsai M, Wershil BK. The c-kit receptor, stem cell factor, and mast cells. What each is teaching us about the others. The American journal of pathology. 1993;142(4):965.
8. Li L, Li Y, Reddel SW, Cherrian M, Friend DS, Stevens RL, et al. Identification of basophilic cells that express mast cell granule proteases in the peripheral blood of asthma, allergy, and drug-reactive patients. The Journal of Immunology. 1998;161(9):5079-86.
9. Abonia JP, Austen KF, Rollins BJ, Joshi SK, Flavell RA, Kuziel WA, et al. Constitutive homing of mast cell progenitors to the intestine depends on autologous expression of the chemokine receptor CXCR2. Blood. 2005;105(11):4308-13.
10. Abonia JP, Hallgren J, Jones T, Shi T, Xu Y, Koni P, et al. Alpha-4 integrins and VCAM-1, but not MAdCAM-1, are essential for recruitment of mast cell progenitors to the inflamed lung. Blood. 2006;108(5):1588-94.
11. Gurish MF, Tao H, Abonia JP, Arya A, Friend DS, Parker CM, et al.

Intestinal mast cell progenitors require CD49dβ7 (α4β7 integrin) for tissue-specific homing. The Journal of experimental medicine. 2001;194(9):1243-52.

1. Dvorak A. The fine structure of human basophils and mast cells. Mast cells, mediators and disease: Springer; 1988. p. 29-97.
2. Benditt EP, Lagunoff D. The mast cell: its structure and function. Progress in Allergy Vol 8. 8: Karger Publishers; 1964. p. 195-223.
3. Boyce JA. Mast cells: beyond IgE. The Journal of allergy and clinical immunology. 2003;111(1):24-32; quiz 3.
4. Galli SJ, Maurer M, Lantz CS. Mast cells as sentinels of innate immunity. Current opinion in immunology. 1999;11(1):53-9.
5. Suto H, Nakae S, Kakurai M, Sedgwick JD, Tsai M, Galli SJ. Mast cell-associated TNF promotes dendritic cell migration. The Journal of Immunology. 2006;176(7):4102-12.
6. Di Nardo A, Vitiello A, Gallo RL. Cutting edge: mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. The Journal of Immunology. 2003;170(5):2274-8.



52

1. Williams CM, Galli SJ. The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2000;105(5):847-59.
2. Robertson I, Greaves M. Responses of human skin blood vessels to synthetic histamine analogues. British journal of clinical pharmacology. 1978;5(4):319-22.
3. Lemanske Jr RF, Kaliner MA. Late phase allergic reactions. International journal of dermatology. 1983;22(7):401-9.
4. Xu X, Zhang D, Zhang H, Wolters PJ, Killeen NP, Sullivan BM, et al. Neutrophil histamine contributes to inflammation in mycoplasma pneumonia. The Journal of experimental medicine. 2006;203(13):2907-17.
5. Bryce PJ, Mathias CB, Harrison KL, Watanabe T, Geha RS, Oettgen HC. The H1 histamine receptor regulates allergic lung responses. The Journal of clinical investigation. 2006;116(6):1624-32.
6. András F, Merétey K. Histamine: an early messenger in inflammatory and immune reactions. Immunology today. 1992;13(5):154-6.
7. Leino L, Lilius E-M. Histamine receptors on leukocytes are expressed differently in vitro and ex vivo. International Archives of Allergy and Immunology. 1990;91(1):30-5.
8. Arrang JM, Devaux B, Chodkiewicz JP, Schwartz JC. H3‐receptors control histamine release in human brain. Journal of neurochemistry. 1988;51(1):105-8.
9. Ling P, Ngo K, Nguyen S, Thurmond RL, Edwards JP, Karlsson L, et al. Histamine H4 receptor mediates eosinophil chemotaxis with cell shape change and adhesion molecule upregulation. British journal of pharmacology. 2004;142(1):161-
10. Stevens RL, Fox CC, Lichtenstein LM, Austen KF. Identification of chondroitin sulfate E proteoglycans and heparin proteoglycans in the secretory granules of human lung mast cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988;85(7):2284-7.
11. Goldstein SM, Leong J, Schwartz LB, Cooke D. Protease composition of exocytosed human skin mast cell protease-proteoglycan complexes. Tryptase resides in a complex distinct from chymase and carboxypeptidase. J Immunol. 1992;148(8):2475-82.
12. Gospodarowicz D, Cheng J. Heparin protects basic and acidic FGF from inactivation. J Cell Physiol. 1986;128(3):475-84.
13. Thompson HL, Schulman ES, Metcalfe DD. Identification of chondroitin sulfate E in human lung mast cells. J Immunol. 1988;140(8):2708-13.
14. Schwartz LB. Effector cells of anaphylaxis: mast cells and basophils. Novartis Found Symp. 2004;257:65-74; discussion -9, 98-100, 276-85.
15. Schwartz LB, Irani AM, Roller K, Castells MC, Schechter NM. Quantitation of histamine, tryptase, and chymase in dispersed human T and TC mast cells. J Immunol. 1987;138(8):2611-5.
16. Castells MC, Irani AM, Schwartz LB. Evaluation of human peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase. J Immunol. 1987;138(7):2184-9.
17. Caughey GH. Tryptase genetics and anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(6):1411-4.
18. Maun HR, Jackman JK, Choy DF, Loyet KM, Staton TL, Jia G, et al. An Allosteric Anti-tryptase Antibody for the Treatment of Mast Cell-Mediated Severe Asthma. Cell. 2019;179(2):417-31.e19.



53

1. Prieto-García A, Castells MC, Hansbro PM, Stevens RL. Mast cell-restricted tetramer-forming tryptases and their beneficial roles in hemostasis and blood coagulation. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34(2):263-81.
2. Schwartz LB, Bradford TR, Littman BH, Wintroub BU. The fibrinogenolytic activity of purified tryptase from human lung mast cells. J Immunol. 1985;135(4):2762-7.
3. Walls AF, He S, Teran LM, Buckley MG, Jung KS, Holgate ST, et al. Granulocyte recruitment by human mast cell tryptase. Int Arch Allergy Immunol. 1995;107(1-3):372-3.
4. Cairns JA, Walls AF. Mast cell tryptase is a mitogen for epithelial cells. Stimulation of IL-8 production and intercellular adhesion molecule-1 expression. J Immunol. 1996;156(1):275-83.
5. Tam EK, Caughey GH. Degradation of airway neuropeptides by human lung tryptase. Am J Respir Cell Mol Biol. 1990;3(1):27-32.
6. Irani AM, Goldstein SM, Wintroub BU, Bradford T, Schwartz LB. Human mast cell carboxypeptidase. Selective localization to MCTC cells. J Immunol. 1991;147(1):247-53.
7. Goldstein SM, Kaempfer CE, Kealey JT, Wintroub BU. Human mast cell carboxypeptidase. Purification and characterization. J Clin Invest. 1989;83(5):1630-
8. Goldstein SM, Leong J, Bunnett NW. Human mast cell proteases hydrolyze neurotensin, kinetensin and Leu5-enkephalin. Peptides. 1991;12(5):995-1000.
9. Reilly CF, Schechter NB, Travis J. Inactivation of bradykinin and kallidin by cathepsin G and mast cell chymase. Biochem Biophys Res Commun. 1985;127(2):443-9.
10. Caughey GH, Leidig F, Viro NF, Nadel JA. Substance P and vasoactive intestinal peptide degradation by mast cell tryptase and chymase. J Pharmacol Exp Ther. 1988;244(1):133-7.
11. Wintroub BU, Schechter NB, Lazarus GS, Kaempfer CE, Schwartz LB. Angiotensin I conversion by human and rat chymotryptic proteinases. J Invest Dermatol. 1984;83(5):336-9.
12. Flower RJ, Harvey EA, Kingston WP. Inflammatory effects of prostaglandin D2 in rat and human skin. Br J Pharmacol. 1976;56(2):229-33.
13. Hardy CC, Robinson C, Tattersfield AE, Holgate ST. The bronchoconstrictor effect of inhaled prostaglandin D2 in normal and asthmatic men. N Engl J Med. 1984;311(4):209-13.
14. Pugliese G, Spokas EG, Marcinkiewicz E, Wong PY. Hepatic transformation of prostaglandin D2 to a new prostanoid, 9 alpha,11 beta-prostaglandin F2, that inhibits platelet aggregation and constricts blood vessels. J Biol Chem. 1985;260(27):14621-5.
15. Goetzl EJ. Oxygenation products of arachidonic acid as mediators of hypersensitivity and inflammation. Med Clin North Am. 1981;65(4):809-28.
16. Raible DG, Schulman ES, DiMuzio J, Cardillo R, Post TJ. Mast cell mediators prostaglandin-D2 and histamine activate human eosinophils. J Immunol. 1992;148(11):3536-42.
17. O'Sullivan S, Dahlén B, Dahlén SE, Kumlin M. Increased urinary excretion of the prostaglandin D2 metabolite 9 alpha, 11 beta-prostaglandin F2 after aspirin challenge supports mast cell activation in aspirin-induced airway obstruction. J Allergy Clin Immunol. 1996;98(2):421-32.



54

1. Roberts LJ, 2nd, Sweetman BJ, Lewis RA, Austen KF, Oates JA. Increased production of prostaglandin D2 in patients with systemic mastocytosis. N Engl J Med. 1980;303(24):1400-4.
2. Juhlin L, Hammarström S. Effects of intradermally injected leukotriene C4 and histamine in patients with urticaria, psoriasis and atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1982;107 Suppl 23:106-10.
3. Thivierge M, Rola-Pleszczynski M. Platelet-activating factor enhances interleukin-6 production by alveolar macrophages. J Allergy Clin Immunol. 1992;90(5):796-802.
4. Okada S, Kita H, George TJ, Gleich GJ, Leiferman KM. Transmigration of eosinophils through basement membrane components in vitro: synergistic effects of platelet-activating factor and eosinophil-active cytokines. American journal of respiratory cell and molecular biology. 1997;16(4):455-63.
5. Czarnetzki B. Increased monocyte chemotaxis towards leukotriene B4 and platelet activating factor in patients with inflammatory dermatoses. Clin Exp Immunol. 1983;54(2):486-92.
6. Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Adhesion and signaling in vascular cell--cell interactions. The Journal of clinical investigation. 1996;98(8):1699-702.
7. Smith LJ. The Role of Platelet-activating Factor in Asthma1. 2. Lancet. 1986;2:189-92.
8. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2017;129(11):1420-7.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-2405. Blood. 2016;128(3):462-3.
10. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. Br J Haematol. 2014;166(4):521-8.
11. Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2005;13(3):205-20.
12. Valent P, Spanblöchl E, Sperr WR, Sillaber C, Zsebo KM, Agis H, et al. Induction of differentiation of human mast cells from bone marrow and peripheral blood mononuclear cells by recombinant human stem cell factor/kit-ligand in long-term culture. Blood. 1992;80(9):2237-45.
13. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez R, Prados A, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. Blood. 2006;108(7):2366-72.
14. Lim K-H, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2009;113(23):5727-36.
15. Harir N, Boudot C, Friedbichler K, Sonneck K, Kondo R, Martin-Lannerée S, et al. Oncogenic Kit controls neoplastic mast cell growth through a Stat5/PI3-kinase



55

signaling cascade. Blood, The Journal of the American Society of Hematology.

2008;112(6):2463-73.

1. 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. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1995;92(23):10560-4.
2. Worobec AS, Semere T, Nagata H, Metcalfe DD. Clinical correlates of the presence of the Asp816Val c‐kit mutation in the peripheral blood mononuclear cells of patients with mastocytosis. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 1998;83(10):2120-9.
3. Beghini A, Cairoli R, Morra E, Larizza L. In VivoDifferentiation of Mast Cells from Acute Myeloid Leukemia Blasts Carrying a Novel Activating Ligand-Independent C-kit Mutation. Blood Cells, Molecules, and Diseases. 1998;24(2):262-
4. Büttner C, Henz BM, Welker P, Sepp NT, Grabbe J. Identification of activating c-kit mutations in adult-, but not in childhood-onset indolent mastocytosis: a possible explanation for divergent clinical behavior. J Invest Dermatol. 1998;111(6):1227-31.
5. Pullarkat VA, Pullarkat ST, Calverley DC, Brynes RK. Mast cell disease associated with acute myeloid leukemia: detection of a new c-kit mutation Asp816His. Am J Hematol. 2000;65(4):307-9.
6. Sotlar K, Escribano L, Landt O, Möhrle S, Herrero S, Torrelo A, et al. One-step detection of c-kit point mutations using peptide nucleic acid-mediated polymerase chain reaction clamping and hybridization probes. Am J Pathol. 2003;162(3):737-46.
7. 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(8):3222-5.
8. Tang X, Boxer M, Drummond A, Ogston P, Hodgins M, Burden A. A germline mutation in KIT in familial diffuse cutaneous mastocytosis. Journal of medical genetics. 2004;41(6):e88-e.
9. Pardanani A, Lasho T, Elala Y, Wassie E, Finke C, Reichard KK, et al.

Next‐generation sequencing in systemic mastocytosis: derivation of a mutation‐augmented clinical prognostic model for survival. American journal of hematology. 2016;91(9):888-93.

1. Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, Meggendorfer M, Pfirrmann M, Sotlar K, et al. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V+ advanced systemic mastocytosis. Leukemia. 2016;30(1):136-43.
2. Jawhar M, Schwaab J, Hausmann D, Clemens J, Naumann N, Henzler T, et al. Splenomegaly, elevated alkaline phosphatase and mutations in the SRSF2/ASXL1/RUNX1 gene panel are strong adverse prognostic markers in patients with systemic mastocytosis. Leukemia. 2016;30(12):2342-50.
3. Horny H, Sotlar K, Sperr W, Valent P. Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage diseases: a histopathological challenge. Journal of clinical pathology. 2004;57(6):604-8.



56

1. Travis WD, Li CY, Yam LT, Bergstralh EJ, Swee RG. Significance of systemic mast cell disease with associated hematologic disorders. Cancer. 1988;62(5):965-72.
2. Parker RI. Hematologic aspects of systemic mastocytosis. Hematology/oncology clinics of North America. 2000;14(3):557-68.
3. Horny H-P, Sillaber C, Menke D, Kaiserling E, Wehrmann M, Stehberger B, et al. Diagnostic value of immunostaining for tryptase in patients with mastocytosis. The American journal of surgical pathology. 1998;22(9):1132-40.
4. Horny H-P, Valent P. Histopathological and immunohistochemical aspects of mastocytosis. International archives of allergy and immunology. 2002;127(2):115-7.
5. Sotlar K, Horny H-P, Simonitsch I, Krokowski M, Aichberger KJ, Mayerhofer M, et al. CD25 indicates the neoplastic phenotype of mast cells: a novel immunohistochemical marker for the diagnosis of systemic mastocytosis (SM) in routinely processed bone marrow biopsy specimens. The American journal of surgical pathology. 2004;28(10):1319-25.
6. Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, Horny H-P. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non– mast cell hematopoietic neoplasms. Journal of allergy and clinical immunology. 2004;114(1):3-11.
7. Escribano L, Orfao A, Dıaź-Agustin B, Villarrubia J, Cerveró C, López A, et al. Indolent systemic mast cell disease in adults: immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells and its diagnostic implications. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 1998;91(8):2731-6.
8. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. International archives of allergy and immunology. 2012;157(3):215-25.
9. Sperr W, El‐Samahi A, Kundi M, Girschikofsky M, Winkler S, Lutz D, et al.

Elevated tryptase levels selectively cluster in myeloid neoplasms: a novel diagnostic approach and screen marker in clinical haematology. European journal of clinical investigation. 2009;39(10):914-23.

1. Kristensen T, Vestergaard H, Møller MB. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. The Journal of molecular diagnostics. 2011;13(2):180-8.
2. Kristensen T, Broesby‐Olsen S, Vestergaard H, Bindslev‐Jensen C, Møller MB, Hospital MCOU. Circulating KIT D 816 V mutation‐positive non‐mast cells in peripheral blood are characteristic of indolent systemic mastocytosis. European journal of haematology. 2012;89(1):42-6.
3. Akin C. Molecular diagnosis of mast cell disorders: a paper from the 2005 William Beaumont Hospital Symposium on Molecular Pathology. The Journal of molecular diagnostics. 2006;8(4):412-9.
4. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez R, Prados A, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. Blood. 2006;108(7):2366-72.
5. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2019;94(3):363-77.



57

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.
2. Metcalfe DD. Classification and diagnosis of mastocytosis: current status. Journal of Investigative Dermatology. 1991;96(3):S2-S4.
3. Zanotti R, Bonadonna P, Bonifacio M, Artuso A, Schena D, Rossini M, et al. Isolated bone marrow mastocytosis: an underestimated subvariant of indolent systemic mastocytosis. Haematologica. 2011;96(3):482-4.
4. Tefferi A, Shah S, Reichard KK, Hanson CA, Pardanani A. Smoldering mastocytosis: Survival comparisons with indolent and aggressive mastocytosis. Am J Hematol. 2019;94(1):E1-e2.
5. Escribano L, Alvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, Garcia-Montero A, Núñez R, Almeida J, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(3):514-21.
6. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. American journal of hematology. 2015;90(3):250-62.
7. Georgin-Lavialle S, Lhermitte L, Dubreuil P, Chandesris MO, Hermine O, Damaj G. Mast cell leukemia. Blood. 2013;121(8):1285-95.
8. Vano-Galvan S, án Álvarez-Twose I, De las Heras E, Morgado J, Matito A, Plana MN, et al. Dermoscopic features of skin lesions in patients with mastocytosis. Archives of dermatology. 2011;147(8):932-40.
9. Matito A, Azaña JM, Torrelo A, Alvarez-Twose I. Cutaneous Mastocytosis in Adults and Children: New Classification and Prognostic Factors. Immunol Allergy Clin North Am. 2018;38(3):351-63.
10. Soter NA. Mastocytosis and the skin. Hematology/oncology clinics of North America. 2000;14(3):537-55.
11. Potier A, Lavigne C, Chappard D, Verret J, Chevailler A, Nicolie B, et al. Cutaneous manifestations in Hymenoptera and Diptera anaphylaxis: relationship with basal serum tryptase. Clinical & Experimental Allergy. 2009;39(5):717-25.
12. González de Olano D, de la Hoz Caballer B, Núñez López R, Sánchez Muñoz L, Cuevas Agustín M, Diéguez MC, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). Clin Exp Allergy. 2007;37(10):1547-
13. Brumsen C, Papapoulos S, Lentjes E, Kluin P, Hamdy N. A potential role for the mast cell in the pathogenesis of idiopathic osteoporosis in men. Bone. 2002;31(5):556-61.
14. Guillaume N, Desoutter J, Chandesris O, Merlusca L, Henry I, Georgin-Lavialle S, et al. Bone complications of mastocytosis: a link between clinical and biological characteristics. The American journal of medicine. 2013;126(1):75. e1-. e7.
15. Bonadonna P, Lombardo C. Drug allergy in mastocytosis. Immunology and Allergy Clinics. 2014;34(2):397-405.
16. Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. The lancet. 2001;357(9253):361-2.
17. Koide T, Nakajima T, Makifuchi T, Fukuhara N. Systemic mastocytosis and recurrent anaphylactic shock. The Lancet. 2002;359(9323):2084.



58

1. Gotlib J, Akin C, editors. Mast cells and eosinophils in mastocytosis, chronic eosinophilic leukemia, and non-clonal disorders. Seminars in hematology; 2012: Elsevier.
2. Koenig M, Morel J, Reynaud J, Varvat C, Cathébras P. An unusual cause of spontaneous bleeding in the intensive care unit - mastocytosis: a case report. Cases J. 2008;1(1):100.
3. Kauhanen P, Kovanen PT, Reunala T, Lassila R. Effects of skin mast cells on bleeding time and coagulation activation at the site of platelet plug formation. Thrombosis and haemostasis. 1998;79(04):843-7.
4. Travis W, Li C. Pathology of the lymph node and spleen in systemic mast cell disease. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 1988;1(1):4-14.
5. Mican JM, Di Bisceglie AM, Fong TL, Travis WD, Kleiner DE, Baker B, et al. Hepatic involvement in mastocytosis: clinicopathologic correlations in 41 cases. Hepatology. 1995;22(4):1163-70.
6. Mekori YA. Lymphoid tissues and the immune system in mastocytosis. Hematology/oncology clinics of North America. 2000;14(3):569-77.
7. Sokol H, Georgin-Lavialle S, Canioni D, Barete S, Damaj G, Soucie E, et al. Gastrointestinal manifestations in mastocytosis: a study of 83 patients. Journal of allergy and clinical immunology. 2013;132(4):866-73. e3.
8. Slapnicar C, Trinkaus M, Hicks L, Vadas P. Efficacy of Omalizumab in Indolent Systemic Mastocytosis. Case Rep Hematol. 2019;2019:3787586.
9. Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). Blood. 2013;121(16):3085-94.
10. Castells M, Austen KF. Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms. International archives of allergy and immunology. 2002;127(2):147-52.
11. Jagdis A, Vadas P. Omalizumab effectively prevents recurrent refractory anaphylaxis in a patient with monoclonal mast cell activation syndrome. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;113(1):115-6.
12. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. N Engl J Med. 2016;374(26):2530-41.
13. DeAngelo D, George T, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. Leukemia. 2018;32(2):470-8.
14. Fabbro D, Ruetz S, Bodis S, Pruschy M, Csermak K, Man A, et al. PKC412-a protein kinase inhibitor with a broad therapeutic potential. Anti-cancer drug design. 2000;15(1):17-28.
15. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon‐alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2‐chlorodeoxyadenosine. American journal of hematology. 2009;84(12):790-4.
16. Aichberger K, Sperr W, Gleixner K, Kretschmer A, Valent P. Treatment responses to cladribine and dasatinib in rapidly progressing aggressive mastocytosis. European journal of clinical investigation. 2008;38(11):869-73.
17. Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2013;121(16):3085-94.



59

1. Vega-Ruiz A, Cortes JE, Sever M, Manshouri T, Quintás-Cardama A, Luthra R, et al. Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. Leukemia research. 2009;33(11):1481-4.
2. Verstovsek S, Tefferi A, Cortes J, O'Brien S, Garcia-Manero G, Pardanani A, et al. Phase II study of dasatinib in Philadelphia chromosome–negative acute and chronic myeloid diseases, including systemic mastocytosis. Clinical Cancer Research. 2008;14(12):3906-15.
3. Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2010;116(26):5812-7.
4. Zermati Y, De Sepulveda P, Feger F, Letard S, Kersual J, Casteran N, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 on the kinase activity of wild-type and various mutated c-kit receptors found in mast cell neoplasms. Oncogene. 2003;22(5):660-4.
5. Hauswirth AW, Simonitsch-Klupp I, Uffmann M, Koller E, Sperr WR, Lechner K, et al. Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature. Leukemia research. 2004;28(3):249-57.
6. Butterfield J. Response of severe systemic mastocytosis to interferon alpha. The British journal of dermatology. 1998;138(3):489-95.
7. Butterfield JH, Tefferi A, Kozuh GF. Successful treatment of systemic mastocytosis with high-dose interferon-alfa: long-term follow-up of a case. Leuk Res. 2005;29(2):131-4.
8. Lehmann T, Beyeler C, Lämmle B, Hunziker T, Vock P, Olah AJ, et al. Severe osteoporosis due to systemic mast cell disease: successful treatment with interferon alpha-2B. Rheumatology. 1996;35(9):898-900.
9. Simon J, Lortholary O, Caillat-Vigneron N, Raphael M, Martin A, Briere J, et al. Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. Pathologie Biologie. 2004;52(5):294-9.
10. Pardini S, Bosincu L, Bonfigli S, Dore F, Longinotti M. Anaphylactic-like syndrome in systemic mastocytosis treated with alpha-2-interferon. Acta haematologica. 1991;85(4):220-.
11. Ustun C, Gotlib J, Popat U, Artz A, Litzow M, Reiter A, et al. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(8):1348-56.
12. Ustun C, Reiter A, Scott BL, Nakamura R, Damaj G, Kreil S, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. J Clin Oncol. 2014;32(29):3264-74.
13. Morton AJ, Gooley T, Hansen JA, Appelbaum FR, Bruemmer B, Bjerke JW, et al. Association between pretransplant interferon-α and outcome after unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 1998;92(2):394-401.
14. Pardanani A, Lim K-H, Lasho TL, Finke CM, McClure RF, Li C-y, et al. WHO subvariants of indolent mastocytosis: clinical details and prognostic evaluation in 159 consecutive adults. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2010;115(1):150-1.
15. Escribano L, Álvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, Garcia-Montero A, Núñez R, Almeida J, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term



60

study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009;124(3):514-21.

1. Pardanani A, Shah S, Mannelli F, Elala YC, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: clinical and hybrid clinical-molecular models. Blood advances. 2018;2(21):2964-72.
2. Valent P, Arock M, Bonadonna P, Brockow K, Broesby-Olsen S, Escribano L, et al. European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): 10-year jubilee, update, and future perspectives. Wiener klinische Wochenschrift. 2012;124(23-24):807-14.
3. Pieri L, Bonadonna P, Elena C, Papayannidis C, Grifoni FI, Rondoni M, et al. Clinical presentation and management practice of systemic mastocytosis. A survey on 460 Italian patients. American journal of hematology. 2016;91(7):692-9.
4. Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. Journal of internal medicine. 2016;279(3):211-28.
5. Hermans MA, Rietveld MJ, van Laar JA, Dalm VA, Verburg M, Pasmans SG, et al. Systemic mastocytosis: A cohort study on clinical characteristics of 136 patients in a large tertiary centre. European journal of internal medicine. 2016;30:25-
6. Bonadonna P, Lombardo C, Zanotti R. Mastocytosis and allergic diseases. J Investig Allergol Clin Immunol. 2014;24(5):288-97; quiz 3 p preceding 97.
7. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. Am J Hematol. 2009;84(12):790-4.
8. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. Leukemia. 2018;32(2):470-8.

