

Rola mutacji genu *KIT* w etiopatogenezie mastocytozy u dzieci

The role of KIT gene mutations in pathogenesis of pediatric mastocytosis

Joanna Dawicka¹, Magdalena Lange¹, Bartosz Wasąg², Bogusław Nedoszytko¹, Aleksandra Wilkowska¹, Roman Nowicki¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Zakład Biologii i Genetyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeł Dermatol 2015, 102, 37–44

DOI: 10.5114/dr.2015.49199

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
mastocytoza, białka protoonkogenne c-kit, dzieci.

KEY WORDS:
mastocytosis, proto-oncogene proteins c-kit, child.

Mastocytoza jest chorobą związaną z nadmierną proliferacją i gromadzeniem się mastocytów w skórze i/lub innych narządach. Wyróżnia się dwie postaci – mastocytozę skóry i mastocytozę układową, znacznie różniące się między sobą symptomatologią oraz przebiegiem. Istotną rolę w patogenezie choroby odgrywają mutacje genu *KIT* kodującego receptor o aktywności kinazy tyrozynowej. W badaniach przeprowadzonych u osób dorosłych, chorujących najczęściej na mastocytozę układową, opisano szereg mutacji genu *KIT*, z których najczęstsza to mutacja p.D816V. Rola mutacji genu *KIT* w etiopatogenezie mastocytozy u dzieci przez wiele lat była przedmiotem dyskusji. W świetle najnowszych badań także mastocytoza skóry, będąca najczęstszą manifestacją kliniczną choroby u dzieci, ma podłoże genetyczne. W populacji pediatrycznej oraz w sporadycznie występujących przypadkach mastocytozy rodzinnej opisano liczne mutacje, z których część zlokalizowana jest w innych rejonach genu *KIT* niż mutacje najczęściej opisywane u osób dorosłych. Poznanie mechanizmów molekularnych choroby umożliwiło zastosowanie terapii celowanej przy użyciu inhibitorów kinazy tyrozynowej.

ABSTRACT

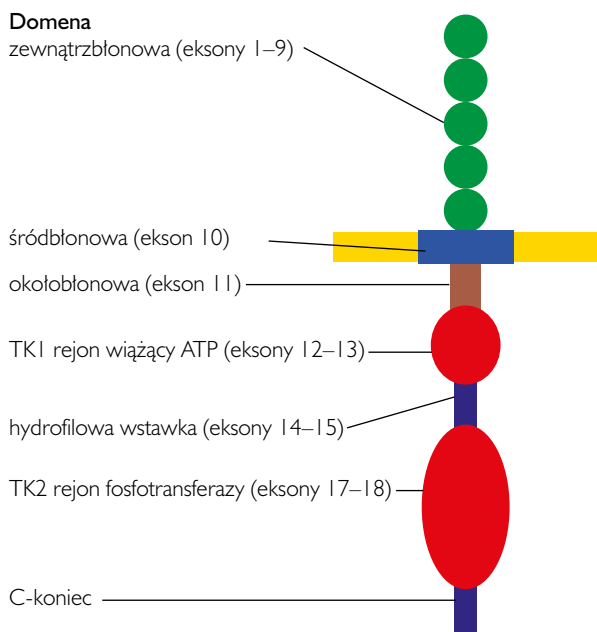
Mastocytosis is characterized by excessive proliferation and accumulation of mast cells in skin and/or other organs. Two forms of the disease, cutaneous and systemic mastocytosis, differ significantly in symptomatology and clinical course. KIT mutations play an important role in the pathogenesis of the disease. The presence of p.D816V KIT mutation was detected in the vast majority of adults with systemic mastocytosis. The role of KIT mutations in childhood-onset mastocytosis remains a matter of discussion. More recent studies have shown that cutaneous mastocytosis, which is the most common clinical manifestation of the disease in children, has a genetic background. In contrast to adults, different types of KIT mutations have been described in pediatric and familial mastocytosis. The understanding of the molecular mechanisms in mastocytosis enables targeted therapy using tyrosine kinase inhibitors.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Joanna Dawicka
Klinika Dermatologii
Wenerologii i Alergologii
Uniwersyteckie Centrum
Kliniczne
ul. Dębinki 7
80-952 Gdańsk
tel.: +48 58 349 25 81
e-mail: jdawicka@gmail.com

WPROWADZENIE

Mastocytoza stanowi heterogenną grupę chorób, w których dochodzi do nadmiernej proliferacji mastocytów (ang. *mast cells* – MCs) i ich nagromadzenia w różnych narządach [1]. Wyróżnia się dwie zasadnicze postaci choroby – skórna (ang. *cutaneous mastocytosis* – CM) i układową (ang. *systemic mastocytosis* – SM). U dzieci najczęstszą postacią jest CM, której pierwsze objawy występują zwykle w niemowlęctwie lub wczesnym dzieciństwie [2, 3]. W większości przypadków u dzieci przebieg jest łagodny, rokowanie pomyślne, a choroba ma tendencję do samoistnego ustępowania wraz z wiekiem. Wśród mastocytoz dotyczących skóry rozróżnia się postać plamisto-grudkową (ang. *maculo-papular CM* – MPCM), pojedynczą zmianę typu *mastocytoma* oraz uogólnioną skórna postać mastocytozy (ang. *diffuse cutaneous mastocytosis* – DCM) [1, 2]. Uogólniona skórna postać mastocytozy stanowi najcięższą z postaci skórnych. Zlewnym zmianom skórnym towarzyszą nasilone objawy ogólne zależne od degranulacji komórek tucznych [4, 5]. W SM, występującej u dzieci sporadycznie, najczęściej zajęte są narządy wewnętrzne, takie jak szpik kostny, wątroba, śledziona i węzły chłonne. Układowa postać choroby może przebiegać łagodnie jako SM o powolnym przebiegu (ang. *indolent SM* – ISM), ale może również przybierać bardziej agresywne formy, takie jak mastocytoza układowa z klonalnym rozrostem linii komórkowych niemastocytarnych (ang. *systemic mastocytosis with associated clonal, hematological non-mast cell lineage disease* – SM-AHNMD), agresywna układowa mastocytoza



Rycina 1. Budowa receptora KIT (na podstawie Arock i wsp., 2010)

Figure 1. Structure of the KIT receptor (according to Arock et al., 2010)

(ang. *aggressive systemic mastocytosis* – ASM) czy białaczka mastocytarna (ang. *mast cell leukemia* – MCL) [1, 2]. Podstawową rolę w patogenezie mastocytozy odgrywają mutacje w obrębie genu *KIT*, który bierze udział w regulowaniu proliferacji, migracji i różnicowania MCs [1, 6, 7].

BUDOWA I FUNKCJA RECEPTORA KIT

Protoonkogen *KIT*, zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 4 w prążku q12, koduje receptor powierzchniowy o aktywności kinazy tyrozynowej. Do aktywacji tego receptora dochodzi poprzez związanie ligandu, którym jest czynnik wzrostu dla komórek macierzystych SCF (ang. *stem cell factor*) [1, 6, 7]. Receptor KIT (ryc. 1) składa się z części zewnątrzblonowej, śródbłonowej oraz cytoplazmatycznej. Część zewnątrzblonowa, kodowana przez eksony 1-9 genu *KIT*, zbudowana jest z pięciu pętli immunoglobino(Ig)podobnych i odpowiada za rozpoznanie oraz związanie SCF. Część śródbłonowa, kodowana przez ekson 10, łączy część zewnątrz- i wewnątrzblonową. W części cytoplazmatycznej wyróżnia się domenę okołobłonową kodowaną przez ekson 11 i odgrywającą istotną rolę w procesie autoregulacji fosforylacji receptora oraz domenę o aktywności kinazy tyrozynowej kodowaną przez eksony 12-21, składającą się z rejonu wiążącego ATP (TK1, eksony 12, 13), hydrofilowej wstawki (KI, eksony 14, 15), rejonu fosfotransferazy (TK2, eksony 17, 18) oraz regionu C-końcowego (eksony 19-21) [1]. Aktywacja receptora KIT przez SCF prowadzi do jego dimeryzacji i fosforylacji, a także aktywacji białek sygnalizacji komórkowej regulującej procesy proliferacji i różnicowania komórek, migracji i przeżycia [6]. Ekspresja KIT jest niezbędna do rozwoju szpikowych komórek pnia, MCs, melanocytów, gametocytów oraz komórek Cajala regulujących skurcze mięśni gładkich układu pokarmowego. Mutacje aktywujące gen *KIT* powodują konstytutywną autofosforylację receptora niezależnie od obecności jego liganda i stałą aktywację części enzymatycznej, a w konsekwencji niekontrolowaną proliferację zmutowanych komórek [6]. Mutacje aktywujące gen *KIT* zidentyfikowano dotychczas m.in. w guzach podścieliska przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumors* – GIST), ostrej białaczce szpikowej, nowotworach germinalnych (*seminoma, granulosa cell tumors*) oraz w mastocytozie [7].

Mutacja KIT p.D816V została po raz pierwszy opisana w 1993 r. przez Furitsu i wsp. [8]. W 1995 r. Nagata i wsp. stwierdzili obecność tej mutacji u pacjentów z SM [9]. Badania przeprowadzone w większych grupach chorych potwierdziły, że mutacja KIT p.D816V jest obecna u większości (nawet u ponad 90%) dorosłych pacjentów z SM [10-12]. Mutacja ta, prowa-

dzająca do zmiany reszty asparaginowej na walinową, zlokalizowana jest w obrębie eksonu 17 i powoduje konstytutywną, niezależną od obecności ligandu SCF, aktywację receptora, co przyczynia się do niekontrolowanej proliferacji komórek. Obecność mutacji punktowej w kodonie 816 genu *KIT* w komórkach szpiku kostnego lub w innych narządach niż skóra stanowi jedno z kryteriów mniejszych rozpoznania SM ustalonych przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) [13]. Obecność tej mutacji potwierdza klonalny charakter rozrostu MCs, chociaż jej brak nie wyklucza rozpoznania SM. Dotychczas u dorosłych pacjentów z mastocytozą opisano szereg innych mutacji genu *KIT*, przy czym większość z nich zlokalizowana jest w obrębie eksonu 17 (p.D816Y, p.D816H, p.D816F, p.R815-D816insVI, p.D820G) [12, 14–16]. Częstość występowania pojedynczych mutacji w eksonach 10 i 11 (m.in. p.F522C, p.V559I, p.V560G) nie przekracza 5% [6, 8, 17, 18].

Wykrycie mutacji *KIT* zależy w dużej mierze od zastosowanej techniki oznaczania oraz rodzaju próbki. Badania przeprowadzone na komórkach szpiku kostnego lub biopsji tkankowej cechuje większa czułość niż na materiale uzyskanym z krwi obwodowej [19]. Interesujące badanie porównujące fenotyp i genotyp pacjentów z mastocytozą zależnie od wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby przeprowadzili Lanternier i wsp. [20]. Podzielili oni 142 dorosłych pacjentów z CM i SM na dwie grupy – chorych, u których mastocytoza wystąpiła przed 15. rokiem życia, i tych, u których rozpoczęła się po 15. roku życia. W obu grupach udział procentowy pacjentów, u których doszło do rozwoju SM, był podobny (75% vs 73%). U pacjentów z mastocytozą rozpoznaną już w dzieciństwie nie stwierdzono powiązania między genotypem a fenotypem. U pacjentów, u których pierwsze objawy choroby wystąpiły w wieku dorosłym, opisano korelację między występowaniem mutacji p.D816V genu *KIT* a rozwojem SM (mutację wykryto u 87% pacjentów z rozpoznaniem SM vs u 45% pacjentów z CM).

Dotychczas przeprowadzone badania nie wykazały jednoznacznej zależności między rodzajem mutacji genu *KIT* a obrazem klinicznym mastocytozy, dlatego też rozpoczęto analizę ewentualnego wpływu liczby komórek z mutacją na przebieg choroby. W 2013 r. Broesby-Olsen i wsp. [21] opublikowali wyniki badań, w których analizowano materiał z krwi obwodowej oraz szpiku kostnego pobrany od 48 dorosłych pacjentów z ISM. Badano, czy liczba komórek z mutacją *KIT* p.D816V wpływa na przebieg kliniczny choroby, występowanie objawów związanych z degranulacją MCs, częstość występowania reakcji anafilaktycznych oraz gęstość mineralną kości. Wyniki przeprowadzonych badań nie wykazały zależności pomiędzy liczbą komórek z mutacją

p.D816V a wyżej wymienionymi parametrami klinicznymi [21].

MUTACJE GENU *KIT* U DZIECI CHORYCH NA MASTOCYTOZĘ

Przez wiele lat rola mutacji genu *KIT* oraz klonalność rozrostu MCs u dzieci chorujących na mastocytozę były przedmiotem dyskusji. W 1999 r. Buttner i wsp. [22] nie stwierdzili obecności mutacji w kodonie 816 genu *KIT* w badanym materiale pochodzącym z biopsji skóry 11 dzieci z CM. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy sugerowali, że mastocytoza u dzieci ma raczej charakter odczynowy, a nie klonalny [22]. Wyniki późniejszych badań przeczą jednak tej hipotezie. U części dzieci, u których wykonano badania molekularne, wykryto nie tylko mutację p.D816V, lecz także inne warianty genetyczne w obrębie genu *KIT*, co wskazuje na odmienną molekularną tę grupę chorych. Zestawienie dotychczas opisanych mutacji genu *KIT* u dzieci i dorosłych z mastocytozą przedstawiono w tabeli I.

W badaniu przeprowadzonym przez Sotlara i wsp., w którym materiał stanowiły biopaty skóry pobrane od 38 dzieci z CM, mutacje genu *KIT* zlokalizowane w obrębie kodonów 815 i 816 stwierdzono w 16 (42%) przypadkach [23]. W 2005 r. opisano występowanie mutacji w kodonie 816 genu *KIT* u 10 spośród 12 (83%) badanych pacjentów z CM, u których pierwsze objawy choroby pojawiły się w dzieciństwie [24]. Zauważono również zależność pomiędzy rodzajem mutacji a obrazem klinicznym. U dzieci, u których wykryto mutację p.D816F, pierwsze objawy mastocytozy stwierdzono w młodszym wieku w porównaniu z dziećmi z mutacją p.D816V [24]. W 2007 r. Verzijl i wsp. wykazali obecność mutacji p.D816V u 25% badanych dzieci z CM [25]. W największym do tej pory badaniu przeprowadzonym przez Bodemera i wsp. [26] przeanalizowano mutacje genu *KIT* w materiale pobranym z biopsji skóry 50 dzieci w wieku 0–16 lat, zarówno ze sporadyczną, jak i rodzinną postacią mastocytozy. Mutacje w obrębie genu *KIT* stwierdzono aż u 43 (86%) badanych dzieci. Wszystkie opisane mutacje prowadziły do konstytutywnej autofosforylacji receptora *KIT*. U 21 (42%) pacjentów wykryto mutacje w eksonie 17 genu *KIT* (u 18 najczęściej opisywaną mutację p.D816V, u 2 p.D816Y, u 1 p.D816I). U pozostałych dzieci wykonano sekwencjonowanie całej sekwencji kodującej *KIT*. U 22 (46%) chorych wykryto mutacje zlokalizowane w eksonach kodujących domenę zewnątrzkomórkową (u 10 pacjentów mutacje w eksonie 8 i u 11 pacjentów mutacje w eksonie 9) lub śród błonową receptora (w eksonie 11 u jednego pacjenta) [26]. W dwóch pracach dotyczących dzieci

Tabela 1. Mutacje genu *KIT* w mastocytozie u dzieci i dorosłych**Table 1.** *Gene KIT mutations in adults and childhood manifestation*

Domena receptora	Ekson	Mutacja	Postać kliniczna	Funkcja mutacji	Wrażliwość na imatinib	Źródło
zewnątrzkomórkowa	8	p.T417Y	pediatryczna CM	aktywacja	brak danych	Bodemer i wsp. [26]
		p.Y418Y	pediatryczna CM	aktywacja	brak danych	Bodemer i wsp. [26]
		p.D419Y	pediatryczna CM	aktywacja	brak danych	Bodemer i wsp. [26]
		p.D419del	pediatryczna CM	nieznana	tak	Hartmann i wsp. [33]
			pediatryczna CM			Hoffmann i wsp. [45]
			pediatryczna CM (DCM)			Bodemer i wsp. [26]
			pediatryczna DCM			Kleewein i wsp. [28]
		pediatryczna DCM			Morren i wsp. [27]	
	p.Y418_D419insFF	rodzinna CM (UP)	aktywacja	brak danych	Bodemer i wsp. [26]	
	p.C443Y	pediatryczna CM (UP)	aktywacja	brak danych	Bodemer i wsp. [26]	
	9	p.S451C	rodzinna DCM	aktywacja	brak danych	Wang i wsp. [38]
		p.S476I	pediatryczna CM (UP)	aktywacja	brak danych	Bodemer i wsp. [26]
		p.S501A _{dup}	pediatryczna CM	aktywacja	brak danych	Bodemer i wsp. [26]
		p.A502_Y503 _{dup}	pediatryczna CM (UP, DCM)	aktywacja	brak danych	Bodemer i wsp. [26]
pediatryczny MC					Ma i wsp. [41]	
p.F506_F508 _{dup}		pediatryczny MC	aktywacja	brak danych	Bodemer i wsp. [26]	
p.K509I		rodzinna CM	nieznana	tak	Zhang i wsp. [35]	
	pediatryczna CM			Bodemer i wsp. [26]		
śródbłonowa	10	p.L521del	MCL u dorosłych	nieaktywna	brak danych	Ozer i wsp. [48]
		p.F522C	SM u dorosłych	aktywacja	tak	Akin i wsp. [17]
		p.A533D	rodzinna CM	aktywacja	brak danych	Tang i wsp. [34]
okołobłonowa	11	p.V559I	ASM u dorosłych	aktywacja	nie	Nakagomi i wsp. [18]
		p.A559V	rodzinna CM i GIST	aktywacja	brak danych	Beghini i wsp. [32]
		p.V560G	ISM, MCL u dorosłych	aktywacja	tak	Furitsu i wsp. [8]
			ISM u dorosłych			Buttner i wsp. [22]
	p.D572A	pediatryczna CM	aktywacja	brak danych	Bodemer i wsp. [26]	
fosfotransferazy	17	p.R815K	pediatryczna CM (UP)	nieznana	brak danych	Sotlar i wsp. [23]
		p.R815_D816 _{insVI}	SM u dorosłych	nieznana	brak danych	Garcia-Montero i wsp. [12]
		p.D816A	pediatryczna SM + AML	nieznana	brak danych	Yabe i wsp. [30]
		p.D816F	SM u dorosłych	aktywacja	minimalna	Longley i wsp. [14]
			pediatryczna ICM			Yanagihori i wsp. [24]
		p.D816G	MCS, MCL u dorosłych	aktywacja	brak danych	Akin i wsp. [42]
		p.D816H	SM-AML u dorosłych	nieznana	brak danych	Pullarkat i wsp. [15]
		p.D816I	pediatryczna DCM	aktywacja	brak danych	Bodemer i wsp. [26]
		p.D816V	SM u dorosłych	aktywacja	nie	Nagata i wsp. [9]
			SM u dorosłych			Longley i wsp. [14]
			pediatryczna CM (UP)			Sotlar i wsp. [23]
			pediatryczna ICM			Yanagihori i wsp. [24]
SM u dorosłych				Garcia-Montero i wsp. [12]		
pediatryczna UP				Verzij i wsp. [25]		
	pediatryczna CM			Bodemer i wsp. [26]		
	pediatryczny MC			Ma i wsp. [41]		
p.D816Y	pediatryczna CM	aktywacja	brak danych	Bodemer i wsp. [26]		
	SM u dorosłych			Longley i wsp. [14]		

Tabela 1. Cd.

Table 1. Cont.

Domena receptora	Ekson	Mutacja	Postać kliniczna	Funkcja mutacji	Wrażliwość na imatinib	Źródło
		p.I817V	WDSM u dorosłych	nieznana	brak danych	Garcia-Montero i wsp. [12]
		p.D820G	ASM u dorosłych	nieznana	brak danych	Pignon i wsp. [16]
		p.N822I	rodzinna UP	aktywacja	nie (wrażliwość na dasatinib)	Wasąg i wsp. [36]
		p.E839K	pediatryczna UP	inaktywacja	brak danych	Longley i wsp. [14]
	18	p.S849I	rodzinna CM	nieznana	brak danych	Wöhrl i wsp. [37]

CM (cutaneous mastocytosis) – mastocytoza skórna, DCM (diffuse cutaneous mastocytosis) – uogólniona skórna postać mastocytozy, UP (urticaria pigmentosa) – pokrzywka barwnikowa, MC (mastocytoma) – mastocytoma, SM (systemic mastocytosis) – mastocytoza układowa, ASM (aggressive systemic mastocytosis) – agresywna mastocytoza układowa, ISM (indolent systemic mastocytosis) – mastocytoza układowa o powolnym przebiegu, MCL (mast cell leukemia) – białaczka mastocytarna, AML (acute myeloblastic leukemia) – ostra białaczka szpikowa, WDSM (well-differentiated systemic mastocytosis) – dobrze zróżnicowana mastocytoza układowa, MCS (mast cell sarcoma) – mięsak z mastocytów, GIST (gastrointestinal stroma tumor) – guz podścieliska przewodu pokarmowego

chorujących na DCM stwierdzono obecność delekcji p.D419del zlokalizowanej w obrębie eksonu 8 genu *KIT* [27, 28], co sugeruje, że obecność tej mutacji może odpowiadać za ciężki przebieg CM. Wyniki najnowszych badań polegających na analizie molekularnej eksonów 8, 9, 11, 13 i 17 genu *KIT* w DNA pochodzącym z bioptatów skóry dzieci z *mastocytoma* wykazały obecność mutacji u 6 z 9 (67%) pacjentów [29]. U 3 (33%) pacjentów stwierdzono mutację p.D816V, natomiast u pozostałych 3 (33%) wykryto mutację p.A502_Y503dup. w eksonie 9, wcześniej opisywaną w GIST [29]. Mastocytoza układowa występuje w populacji pediatrycznej bardzo rzadko, stąd niewiele wiadomo o częstości występowania mutacji genu *KIT* w tej postaci choroby. Yabe i wsp. opisali przypadek współwystępowania SM i AML u 5-letniej dziewczynki, u której wykryto mutację p.D816A w eksonie 17 genu *KIT* [30].

Najczęściej opisywane w mastocytozie dorosłych mutacje genu *KIT* są zlokalizowane w obrębie eksonu 17 kodującego domenę o aktywności kinazy tyrozynowej, natomiast mutacje w eksonach 8 i 9, kodujących część zewnątrzblonową receptora *KIT*, opisano wyłącznie u dzieci z mastocytozą (tab. 1). Badania molekularne wykazały, że mutacje w części zewnątrzblonowej sprzyjają proliferacji komórek, natomiast te zlokalizowane w części cytoplazmatycznej wpływają na ich różnicowanie [31]. Opisane odmienności molekularne stwierdzone u dzieci i dorosłych mogą w pewnym stopniu stanowić wy tłumaczenie różnic w obrazie klinicznym tych dwóch grup pacjentów.

MUTACJE GENU *KIT* W RODZINNYCH PRZYPADKACH MASTOCYTOZY

O różnorodności mutacji genu *KIT* i ich złożonej roli w patogenezie mastocytozy świadczy liczba mu-

tacji wykrytych w przypadkach rodzinnych choroby. W dwóch opisanych dotychczas rodzinnych przypadkach współwystępowania CM i GIST wykryto mutację germinálną p.V559A w eksonie 11 oraz mutację p.D419del w eksonie 8 [32, 33]. Tang i wsp. [34] opisali trójpokoleniową rodzinę, w której 5 osób cierpiało na DCM. U wszystkich tych osób wykryto mutację germinálną w kodonie 533 eksonu 10 genu *KIT* [34]. Z kolei Zhang i wsp. stwierdzili obecność mutacji p.K509I w eksonie 9 u 2 krewnych z rodzinną mastocytozą [35]. Wśród 50 dzieci badanych przez Bodemera i wsp. [26] 4 cierpiało na rodzinną postać choroby. U 2 z nich stwierdzono mutację p.D816V w eksonie 17, a u pozostałych 2 osób nie wykryto żadnej mutacji w obrębie genu *KIT* [26]. Mutację germinálną p.N822I w eksonie 17 wykryto w polskiej rodzinie, w której ojciec i dwoje dzieci chorowali na CM o niewielkim nasileniu [36]. W 2012 r. opisano przypadek rodzinnej CM, w której występowały objawy ogólne wywołane uwolnieniem mediatorów z MCs [37]. U chorych członków rodziny wykryto mutację p.S849I w eksonie 18, przy czym u osoby z najcięższym przebiegiem klinicznym stwierdzono obecność drugiej mutacji p.M835K zlokalizowanej również w eksonie 18 genu *KIT* [37]. Wang i wsp. wykryli mutację germinálną p.S451C zlokalizowaną w eksonie 9 genu *KIT* u ojca i syna cierpiących na DCM [38].

Podsumowując – przypadki rodzinne mastocytozy są bardzo rzadkie i charakteryzuje je duża różnorodność mutacji, które są zlokalizowane w eksonach kodujących zarówno domenę zewnątrzblonową, śródblonową, okołoblonową, jak i domenę o aktywności kinazy tyrozynowej receptora *KIT*.

MUTACJE GENU *KIT* A DOBÓR METODY LECZENIA

Leczenie mastocytozy jest trudne – w przypadkach CM i ISM opiera się głównie na zmniejszeniu za pomocą leków przeciwhistaminowych nasilenia objawów zależnych od mediatorów uwalnianych przez MCs. W SM o ciężkim przebiegu klinicznym rozważa się włączenie terapii cytoredukcyjnej interferonem α , kładrybiną lub hydroksymocznikiem [39]. Poznanie podłoża molekularnego mastocytozy umożliwiło zastosowanie terapii celowanej opartej na inhibitorach kinazy tyrozynowej, takich jak imatinib, dasatinib czy midostaurin [40]. Wrażliwość na poszczególne inhibitory kinazy tyrozynowej zależy od rodzaju mutacji *KIT* [41]. W wielu przypadkach mutacji dotyczących domeny zewnątrzkomórkowej, śródbłonowej i okołobłonowej receptora *KIT* opisano wrażliwość na imatinib [35, 41]. Nie jest to jednak regułą, gdyż Nakagomi i wsp. opisali przypadek dorosłego mężczyzny chorującego na SM, u którego wykryto mutację p.V559I w eksonie 11 genu *KIT* oporną na leczenie imatinibem [18]. Większość mutacji zlokalizowanych bezpośrednio w domenie o aktywności kinazy tyrozynowej, m.in. mutacja p.D816V, jest opornych na imatinib [41, 42], natomiast może wykazywać wrażliwość na leczenie midostaurinem i dasatinibem [43, 44].

Dotychczas opisano pojedyncze przypadki zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej u dzieci z CM. Hoffmann i wsp. [45] opisali przypadek 23-miesięcznego chłopca cierpiącego na CM o ciężkim przebiegu, z mutacją p.D419del, który nie odpowiadał na leki przeciwhistaminowe. Już 2 miesiące po włączeniu terapii imatinibem w dawce 100 mg/dobę obserwowano ustąpienie świądu i zmian pęcherzowych oraz znaczne zblednięcie i spłaszczenie wykwitów plamisto-grudkowych. Po 13 miesiącach podjęto próbę odstawienia leku, jednak w związku z szybkim nawrotem dolegliwości zdecydowano o kontynuowaniu terapii przez 32 miesiące. Tolerancja leczenia była dobra, nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych, a po zakończeniu terapii nie obserwowano nawrotu dolegliwości [45]. Imatinib zastosowano także u dwójki dzieci poniżej 1. roku życia chorujących na DCM, u których wykryto mutację p.D419del [27]. Lek podawano w dawce maksymalnej 100 mg/dobę przez 9–12 miesięcy. Podczas terapii obserwowano bardzo szybką remisję zmian skórnych. W obu przypadkach tolerancja leczenia była dobra, nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych poza nadpobudliwością u jednego z dzieci. Po zakończeniu terapii nie obserwowano nawrotu. Imatinib został również zastosowany u leczonego w Polsce dziecka z SM o ciężkim przebiegu klinicznym, u którego nie stwierdzono mutacji genu *KIT*. Uzyskano umiarkowaną poprawę kliniczną [46]. Opisane powyżej pierwsze doniesienia dotyczące leczenia imatinibem mastocytozy w populacji dziecięcej sugerują, że jego zastosowanie może

być rozważane u dzieci z mastocytozą o ciężkim przebiegu klinicznym, u których występuje mutacja warunkująca wrażliwość na ten lek.

Mimo licznych badań, nie udało się dotychczas ustalić jednoznacznej zależności między rodzajem mutacji genu *KIT* a postacią kliniczną lub przebiegiem mastocytozy, co podkreśla rolę dodatkowych czynników w patogenezie tej choroby [1, 6, 47]. Nie wiadomo również, dlaczego przebieg choroby u dorosłych i u dzieci jest tak odmienny mimo podobnego podłoża genetycznego. W ciągu ostatnich lat dokonał się duży postęp w zrozumieniu etiopatogenezy mastocytozy oraz opracowaniu nowych opcji terapeutycznych zależnych od rodzaju zaburzeń genetycznych. Niemniej jednak wiele kwestii związanych z patogenezą choroby oraz zastosowaniem terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej pozostaje nadal do wyjaśnienia.

Piśmiennictwo

1. Arock M., Valent P.: Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev Hematol* 2010, 3, 497-516.
2. Lange M., Nedoszytko B., Górska A., Żawrocki A., Sobjanek M., Kozłowski D.: Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity. *Arch Med Sci* 2012, 8, 533-541.
3. Castells M., Metcalfe D.D., Escribano L.: Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children. *Am J Clin Dermatol* 2011, 12, 259-270.
4. Heide R., Zuidema E., Beishuizen A., Den Hollander J.C., Van Gysel D., Seyger M.M. i inni: Clinical aspects of diffuse cutaneous mastocytosis in children: two variants. *Dermatology* 2009, 219, 309-315.
5. Lange M., Nedoszytko M., Nedoszytko B., Łata J., Trzeciak M., Biernat W.: Diffuse cutaneous mastocytosis: analysis of 10 cases and a brief review of the literature. *JEADV* 2012, 26, 1565-1571.
6. Orfao A., Garcia-Montero A.C., Sanchez L., Escribano L.: REMA. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of *KIT* mutations. *Br J Haematol* 2007, 138, 12-30.
7. Wasąg B.: Zaburzenia genetyczne. [w:] Mastocytoza – rozpoznanie i leczenie. M. Nedoszytko, E. Jassem, J. Kruszewski (red.), Benkowski, Białystok, 2007, 42-44.
8. Furitsu T., Tsujimura T., Tono T., Ikeda H., Kitayama H., Koshimizu U. i inni: Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene *c-kit* in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of *c-kit* product. *J Clin Invest* 1993, 92, 1736-1744.
9. Nagata H., Worobec A.S., Oh C.K., Chowdhury B.A., Tannenbaum S., Suzuki Y. i inni: Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene *c-kit* in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92, 10560-10564.
10. Valent P., Akin C., Sperr W.R., Mayerhofer M., Födinger M., Fritsche-Polanz R. i inni: Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma* 2005, 46, 35-48.
11. Fritsche-Polanz R., Jordan J.H., Feix A., Sperr W.R., Sunder-Plassmann G., Valent P. i inni: Mutation analysis of *C-KIT* in patients with myelodysplastic syndromes without

- mastocytosis and cases of systemic mastocytosis. *Br J Haematol* 2001, 113, 357-364.
12. Garcia-Montero A.C., Jara-Acevedo M., Teodosio C., Sanchez M.L., Nunez R., Prados A. i inni: 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, 2366-2372.
 13. Valent P., Horny H.P., Li C.Y., Longley J.B., Metcalfe D.D., Parwaresch R.M. i inni: Mastocytosis (mast cell disease). World Health Organization (WHO). Classification of tumours. [w:] Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. E.S. Jaffe., N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman (red.), IARC Press, Lyon, 2001, 1, 291-302.
 14. Longley B.J. Jr., Metcalfe D.D., Tharp M., Wang X., Tyrrell L., Lu S.Z. i inni: Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96, 1609-1614.
 15. Pullarkat V.A., Bueso-Ramos C., Lai R., Kroft S., Wilson C.S., Pullarkat S.T. i inni: Systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast-cell lineage disease: analysis of clinicopathologic features and activating c-kit mutations. *Am J Hematol* 2003, 73, 12-17.
 16. Pignon J.M., Giraudier S., Duquesnoy P., Jouault H., Imbert M., Vainchenker W. i inni: A new c-kit mutation in a case of aggressive mast cell disease. *Br J Haematol* 1997, 96, 374-376.
 17. Akin C., Fumo G., Yavuz A.S., Lipsky P.E., Neckers L., Metcalfe D.D.: A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib. *Blood* 2004, 103, 3222-3225.
 18. Nakagomi N., Hirota S.: Juxtamembrane-type c-kit gene mutation found in aggressive systemic mastocytosis induces imatinib-resistant constitutive KIT activation. *Lab Invest* 2007, 87, 365-371.
 19. Akin C.: Molecular diagnosis of mast cell disorders: a paper from the 2005 William Beaumont Hospital Symposium on Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2006, 8, 412-419.
 20. Lanternier F., Cohen-Akenine A., Palmerini F., Feger F., Yang Y., Zermati Y.: Phenotypic and genotypic characteristics of mastocytosis according to the age of onset. *PLoS One* 2008, 3, 1906.
 21. Broesby-Olsen S., Kristensen T., Vestergaard H., Brixen K., Møller M.B., Bindslev-Jensen C.: KIT D816V mutation burden does not correlate to clinical manifestations of indolent systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 132, 723-728.
 22. Buttner C., Henz B.M., Welker P., Sepp N.T., 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, 1227-1231.
 23. Sotlar K., Escibano L., Landt O., Möhrle S., Herrero S., Torrelo A. i inni: 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, 737-746.
 24. Yanagihori H., Oyama N., Nakamura K., Kaneko F.: c-kit Mutations in patients with childhood-onset mastocytosis and genotype-phenotype correlation. *J Mol Diagn* 2005, 7, 252-257.
 25. Verzijl A., Heide R., Oranje A.P., van Schaik R.H.: C-kit Asp-816-Val mutation analysis in patients with mastocytosis. *Dermatology* 2007, 214, 15-20.
 26. Bodemer C., Hermine O., Palmérini F., Yang Y., Grandpeix-Guyodo C., Leventhal P.S. i inni: Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol* 2010, 130, 804-815.
 27. Morren M.A., Hoppé A., Renard M., Debiec-Rychter M., Uyttebroeck A., Dubreuil P. i inni: Imatinib mesylate in the treatment of diffuse cutaneous mastocytosis. *J Pediatr* 2013, 162, 205-207.
 28. Kleewein K., Lang R., Diem A., Vogel T., Pohla-Gubo G., Bauer J.W. i inni: Diffuse cutaneous mastocytosis masquerading epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol* 2011, 28, 720-725.
 29. Ma D., Stence A.A., Bossler A.B., Hackman J.R., Bellizzi A.M.: Identification of KIT activating mutations in paediatric solitary mastocytoma. *Histopathology* 2014, 64, 218-225.
 30. Yabe M., Masukawa A., Kato S., Yabe H., Nakamura N., Matsushita H.: Systemic mastocytosis associated with t(8;21) acute myeloid leukemia in a child: detection of the D816A mutation of KIT. *Pediatr Blood Cancer* 2012, 59, 1313-1316.
 31. Yang Y., Létard S., Borge L., Chaix A., Hanssens K., Lopez S. i inni: Pediatric mastocytosis-associated KIT extracellular domain mutations exhibit different functional and signaling properties compared with KIT-phosphotransferase domain mutations. *Blood* 2010, 116, 1114-1123.
 32. Beghini A., Tibiletti M.G., Roversi G., Chiaravalli A.M., Serio G., Capella C. i inni: Germline mutation in the juxtamembrane domain of the kit gene in a family with gastrointestinal stromal tumors and urticaria pigmentosa. *Cancer* 2001, 92, 657-662.
 33. Hartmann K., Wardelmann E., Ma Y., Merkelbach-Bruse S., Preussner L.M., Woolery C. i inni: Novel germline mutation of KIT associated with familial gastrointestinal stromal tumors and mastocytosis. *Gastroenterology* 2005, 129, 1042-1046.
 34. Tang X., Boxer M., Drummond A., Ogston P., Hodgins M., Burden A.D.: A germline mutation in KIT in familial diffuse cutaneous mastocytosis. *J Med Genet* 2004, 41, e88.
 35. Zhang L.Y., Smith M.L., Schultheis B., Fitzgibbon J., Lister T.A., Melo J.V. i inni: A novel K509I mutation of KIT identified in familial mastocytosis-in vitro and in vivo responsiveness to imatinib therapy. *Leuk Res* 2006, 30, 373-378.
 36. Wasag B., Niekoszko M., Piskorz A., Lange M., Renke J., Jassem E. i inni: Novel, activating KIT-N822I mutation in familial cutaneous mastocytosis. *Exp Hematol* 2011, 39, 859-865.
 37. Wöhrl S., Moritz K.B., Bracher A., Fischer G., Stingl G., Loewe R.: A c-kit mutation in exon 18 in familial mastocytosis. *J Invest Dermatol* 2013, 133, 839-841.
 38. Wang H.J., Lin Z.M., Zhang J., Yin J.H., Yang Y.: A new germline mutation in KIT associated with diffuse cutaneous mastocytosis in a Chinese family. *Clin Exp Dermatol* 2014, 39, 146-149.
 39. Pardanani A.: Systemic mastocytosis in adults: 2012 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012, 87, 401-411.
 40. Ustun C., DeRemer D.L., Akin C.: Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of systemic mastocytosis. *Leuk Res* 2011, 35, 1143-1152.
 41. Ma Y., Zeng S., Metcalfe D.D., Akin C., Dimitrijevic S., Butterfield J.H. i inni: The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations. *Blood* 2002, 99, 1741-1744.

42. **Akin C., Brockow K., D'Ambrosio C., Kirshenbaum A.S., Ma Y., Longley B.J. i inni:** Effects of tyrosine kinase inhibitor STI571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit. *Exp Hematol* 2003, 31, 686-692.
43. **Gleixner K.V., Mayerhofer M., Aichberger K.J., Derdak S., Sonneck K., Böhm A. i inni:** PKC412 inhibits in vitro growth of neoplastic human mast cells expressing the D816V-mutated variant of KIT: comparison with AMN107, imatinib, and cladribine (2CdA) and evaluation of cooperative drug effects. *Blood* 2006, 107, 752-759.
44. **Gleixner K.V., Mayerhofer M., Sonneck K., Gruze A., Samorapoompichit P., Baumgartner C. i inni:** Synergistic growth-inhibitory effects of two tyrosine kinase inhibitors, dasatinib and PKC412, on neoplastic mast cells expressing the D816V-mutated oncogenic variant of KIT. *Haematologica* 2007, 92, 1451-1459.
45. **Hoffmann K.M., Moser A., Lohse P., Winkler A., Binder B., Sovinz P. i inni:** Successful treatment of progressive cutaneous mastocytosis with imatinib in a 2-year-old boy carrying a somatic KIT mutation. *Blood* 2008, 112, 1655-1657.
46. **Synakiewicz A., Stachowicz-Stencel T., Renke J., Lange M., Adamkiewicz-Drożyńska E., Balcerska A.:** Systemic mastocytosis in children – therapeutic problems. *Dev Period Med* 2013, 17, 126-129.
47. **Metcalfe D.D., Akin C.:** Mastocytosis: molecular mechanisms and clinical disease heterogeneity. *Leuk Res* 2001, 25, 577-582.
48. **Ozer O., Zhao Y.D., Ostler K.R., Akin C., Anastasi J., Vardiman J.W. i inni:** The identification and characterisation of novel KIT transcripts in aggressive mast cell malignancies and normal CD34+ cells. *Leuk Lymphoma* 2008, 49, 1567-1577.

Otrzymano: 21 X 2014 r.

Zaakceptowano: 11 XII 2014 r.