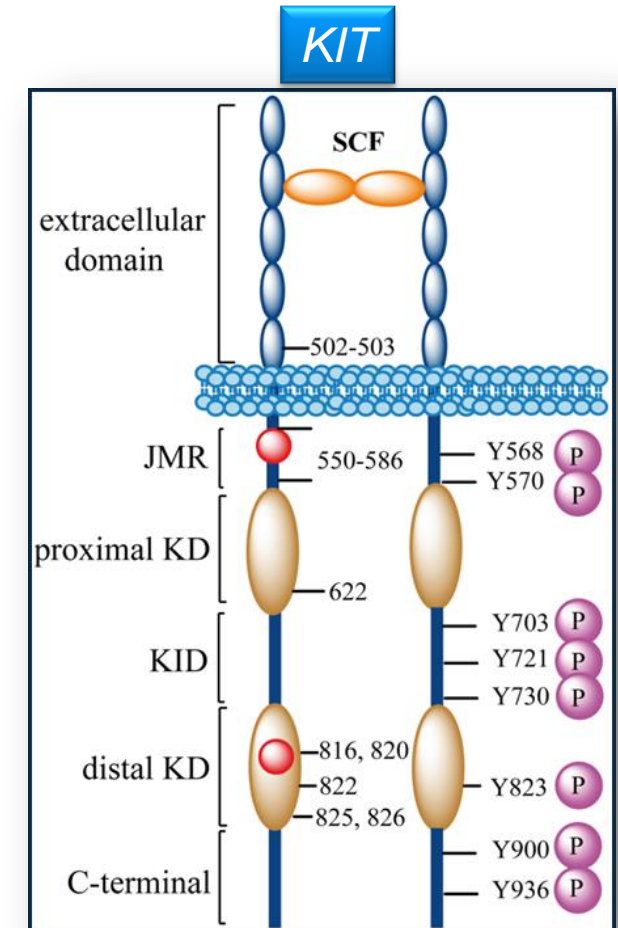
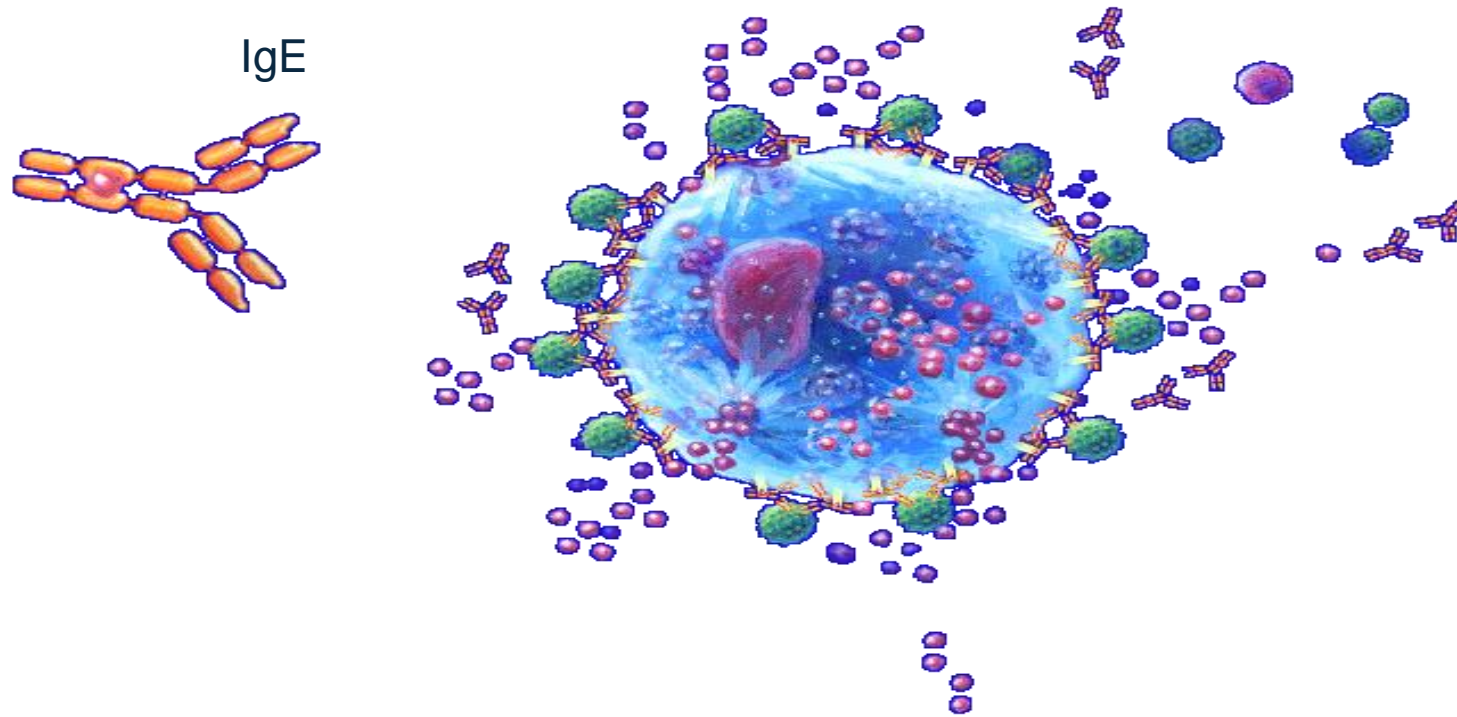


Multi-Disipliner Yönlere ile Mastositozis

Prof. Dr. Nihal Mete Gökmen
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dahiliye AD, Alerji ve Klinik İmmünoloji BD

Mast Hücresi Nasıl Aktive Olur?



PGD₂

- Vazodilatasyon → eritem

LTC₄, LTD₄

- Vasküler permeabilitede artış

PAF

- Vasküler permeabilitede artış
- Histaminden 100-1000 kat daha güçlü

Mast Hücre (Cell) Aktivasyon Semptomları (MCAS)

- En çok deri bulgusu oluşur.



FLUSHING*



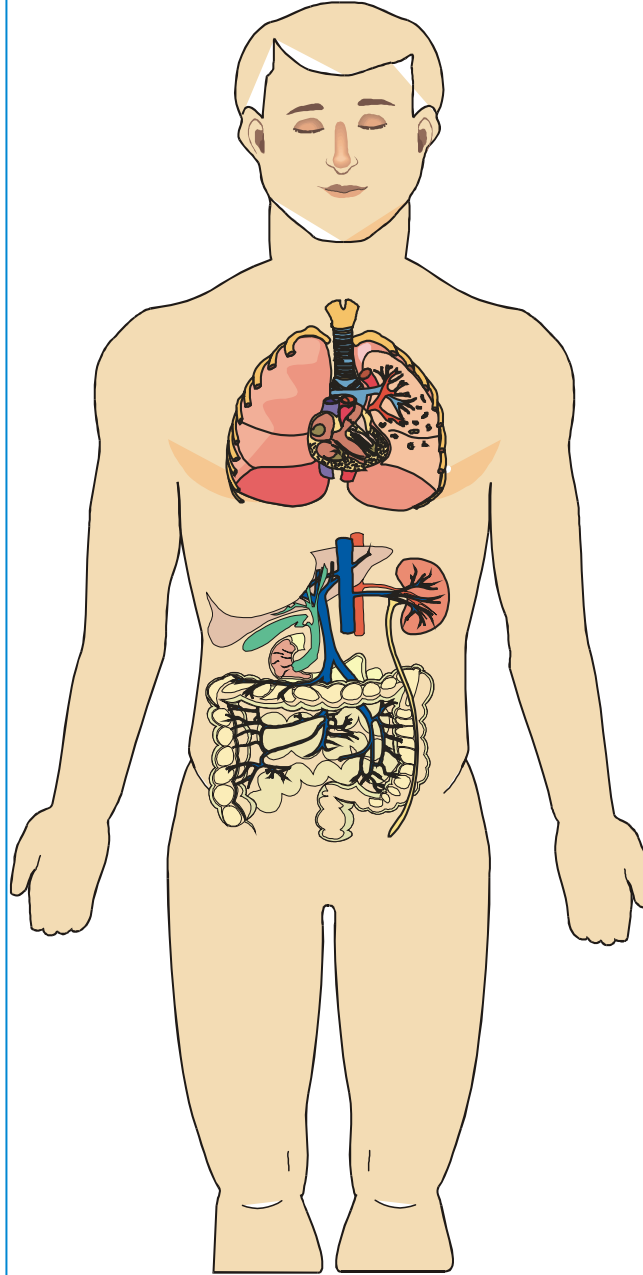
KAŞINTI

MCAS

Flushing
Kaşıntı
Ürtiker

Nefes darlığı
Wheezing
Hipoksiye bağlı bilinç
bulanıklığı
Solunum durması

Bulantı, kusma, karın
ağrısı, diyare, gaita
inkontinansı



Anksiyete, Ölüm korkusu
Başağrısı

Dilde ve boğazda şişme
Ses kısıklığı
Stridor

Solukluk, soğuk terleme
Hipotansiyon
Taşikardi
Bilinç bulanıklığı
Myokard iskemisi
Kardiyak arrest

Uterus krampları,
kanama,
İdrar inkontinansı

Anaphylaxis: diagnosis and treatment

Clinical criteria for diagnosis

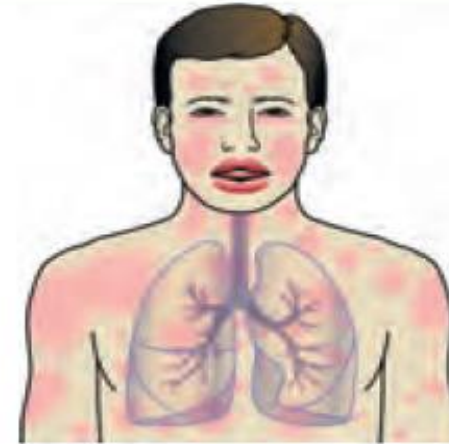
Anaphylaxis is highly likely when any one of the following three criteria is fulfilled:

1

Sudden onset of an illness (minutes to several hours), with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (e.g. generalized hives, itching or flushing, swollen lips-tongue-uvula)



And at least one of the following:



Sudden respiratory symptoms and signs
(e.g. shortness of breath, wheeze, cough, stridor, hypoxemia)



Sudden reduced BP or symptoms of end-organ dysfunction (e.g. hypotonia [collapse], incontinence)

Or

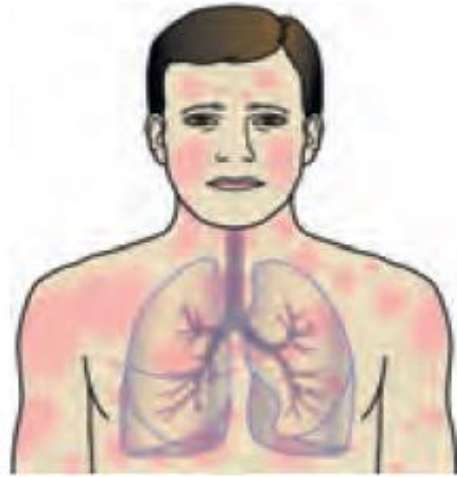
2

Two or more of the following that occur suddenly after exposure to a **likely allergen or other trigger*** for that patient (minutes to several hours):

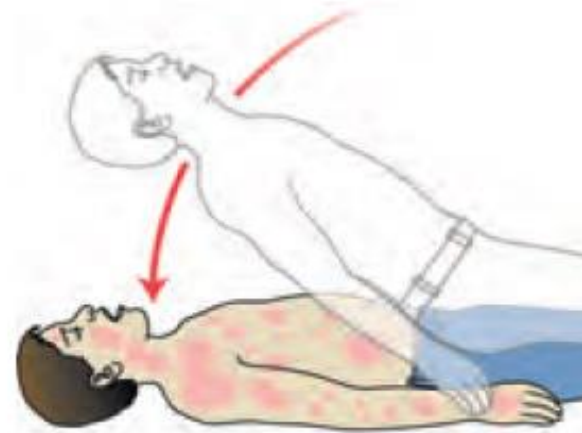
* For example, immunologic but IgE-independent, or non-immunologic (direct mast cell activation)



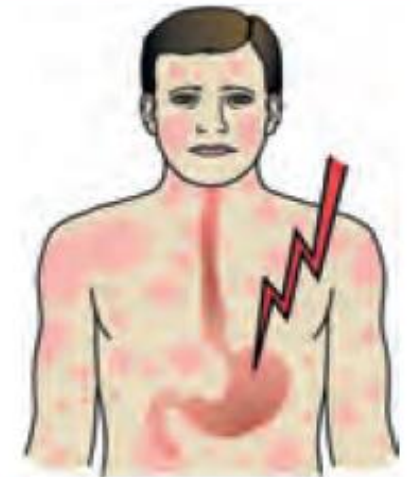
Sudden skin or mucosal symptoms and signs
(e.g. generalized hives, itch-flush, swollen lips-tongue-uvula)



Sudden respiratory symptoms and signs
(e.g. shortness of breath, wheeze, cough, stridor, hypoxemia)



Sudden reduced BP or symptoms of end-organ dysfunction (e.g. hypotonia [collapse], incontinence)



Sudden gastrointestinal symptoms (e.g. crampy abdominal pain, vomiting)

Or **3** Reduced blood pressure (BP) after exposure to a *known allergen*** for that patient (minutes to several hours):



Infants and children: low systolic BP (age-specific) or greater than 30% decrease in systolic BP***

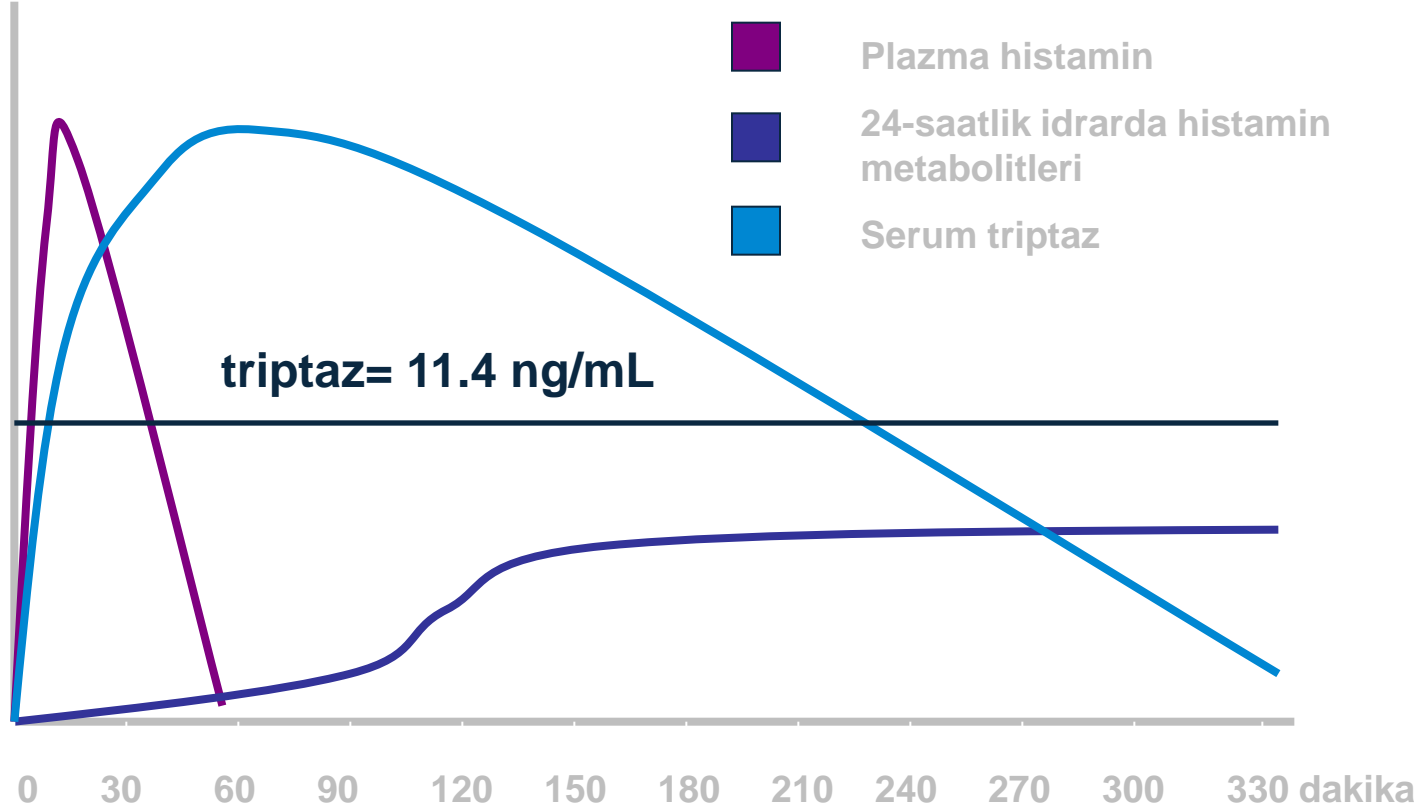


Adults: systolic BP of less than 90 mmHg or greater than 30% decrease from that person's baseline

** For example, after an insect sting, reduced blood pressure might be the only manifestation of anaphylaxis; or, after allergen immunotherapy, generalized hives might be the only initial manifestation of anaphylaxis.

*** Low systolic blood pressure for children is defined as less than 70 mmHg from 1 month to 1 year less than $(70\text{mmHg} + [2 \times \text{age}])$ from 1 to 10 years, and less than 90 mmHg from 11 to 17 years. Normal heart rate ranges from 80–140 beats/minutes at age 1-2 years; from 80–120 beats/minute at age 3 years; and from 70–115 beats/minute after age 3 years. In infants and children, respiratory compromise is more likely than hypotension or shock, and shock is more likely to be manifest initially by tachycardia than by hypotension.

Anafilaksi Tanısında Laboratuvar

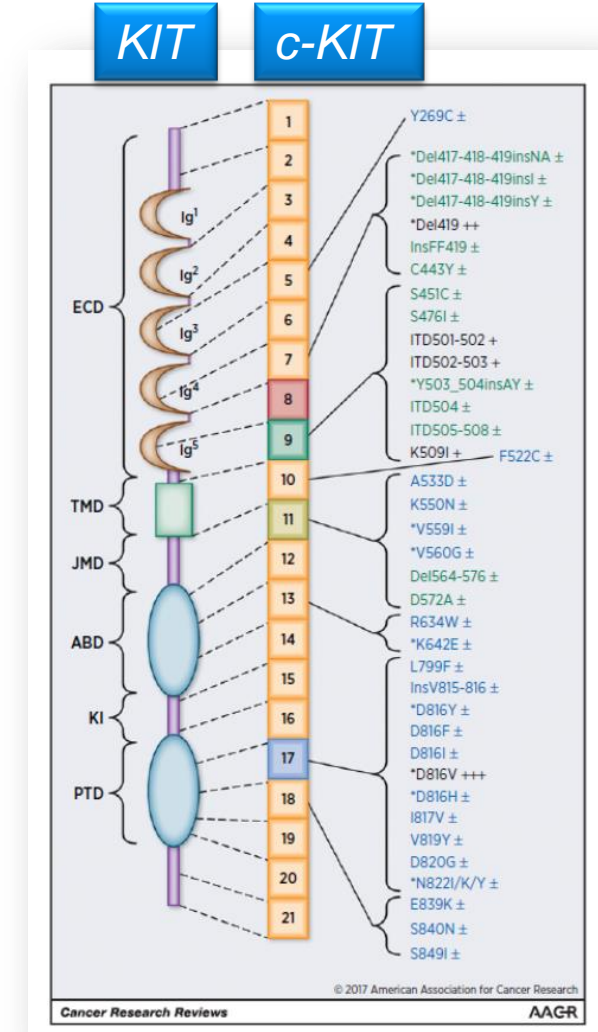


Bazal triptaz

Mast hücre aktivasyon semptomları olmaksızın alınan kan örneğinde saptanan triptaz değeri

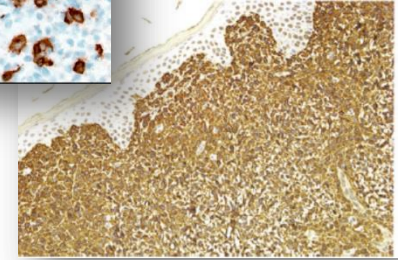
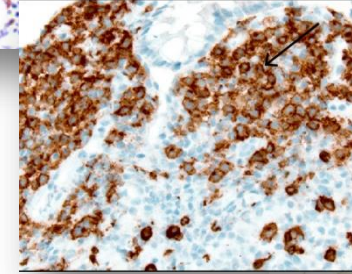
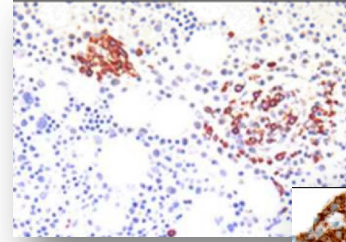
Mastositozis; Mast hücrelerinin kontrolsüz artışı

- **c-KIT'de mutasyon var ise KIT**
 - **SCF'ün uyarılarına yanıtız**
—ancak sürekli aktivasyon
 - **Mast hücresi apoptozisten korunuyor. ..ölümsüz hale geliyor**



Mastositoziste Mast Hücre Birikimi

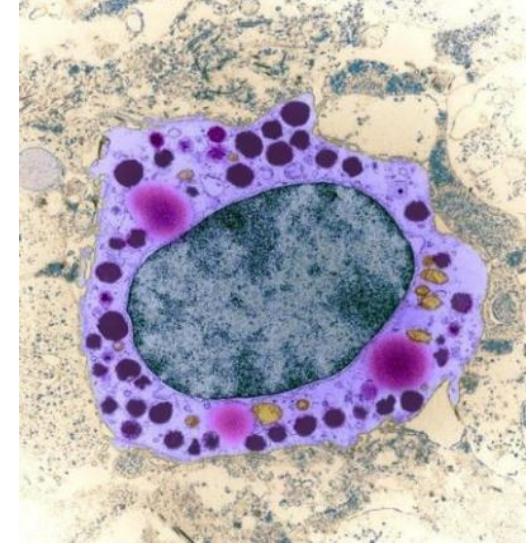
- **Deri**
- **Kemik iliği**
- **Dalak**
- **Karaciğer**
- **Lenf nodu**
- **Gastrointestinal sistemde***



- Triptaz
- KIT/CD117
- toluidin blue

Mastositozis WHO 2016 Sınıflaması

- **Kutanöz mastositozis**
- **Sistemik mastositozis**
 - **Kemik iliği**
 - **Karaciğer, dalak**
 - **Lenf nodu**
 - **Gastrointestinal sistemde birikimi.**
- **Mast Hücre Sarkomu.**

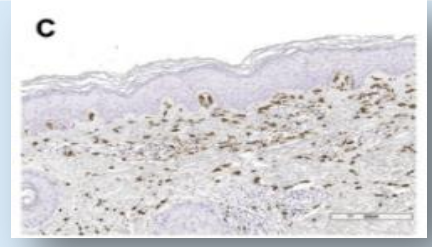


*İnsan bağı dokusu mast hücresi elektron mikroskopisi ile alınmış kesit.
© Science Photo Library. P266/0071.*

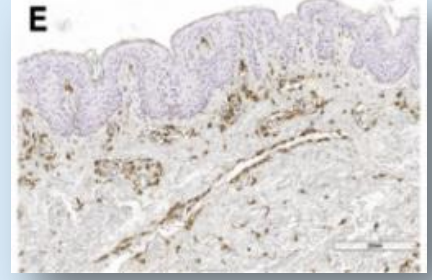
**Makulopapüler
Kütanöz Mastositozis
(Ürtikerya Pigmentosa)**

lezyon sayısı > 3

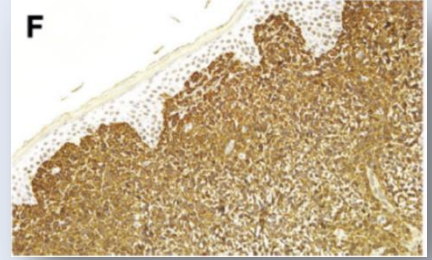
Monomorfik



Polimorfik



Diffüz Kütanöz Mastositozis



**Kütanöz Mastositoma
(Soliter Mastositoma)**

lezyon sayısı ≤ 3




Kutanöz Mastositozis

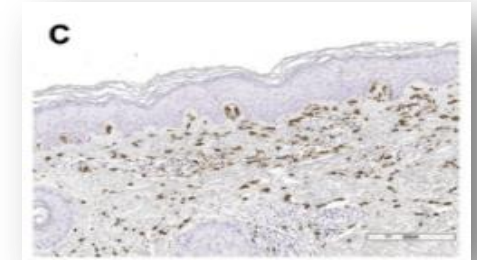
■ Major kriter,

- Tipik deri lezyonu; Darier pozitif



■ Minör kriter,

- Biyopside mast hücre artışı,
 - 15 ve üzerinde mast hücrelerinden oluşan topluluklar veya her BB (X40) 20 ve  mast hücresi
- Lezyonlu dokuda c-*KIT* mutasyonu



TANI: Majör kriter + 1 minör kriter

Erişkinlerde Kutanöz Mastositozis

Monomorfik makulopapüler
kutanöz mastositozis-Ürtikerya pigmentoza



Kemik
iliği
biyopsisi



Polimorfik makulopapüler
kutanöz mastositozis



Erişkinlerde sistemik mastositozisin %80'ninde monomorfik kutanöz mastositozis (UP) var.

Kutanöz Mastositoziste KİB Ne Zaman?

KİB



KİB



KİB

Triptaz > 100 ng/ml



KİB

Mastositozis WHO 2016 Sınıflaması

■ **Kutanöz mastositozis**

■ **Sistemik mastositozis**

- **Kemik iliği**
- **Karaciğer, dalak**
- **Lenf nodu**
- **Gastrointestinal sistemde birikimi.**

■ **Mast Hücre Sarkomu.**

Ne Zaman SM'dan Şüphelenelim?

Monomorfik makulopapüler
kutanöz mastositozis-Ürtikerya pigmentoza



Kemik
iliği
biyopsisi



Polimorfik makulopapüler
kutanöz mastositozis



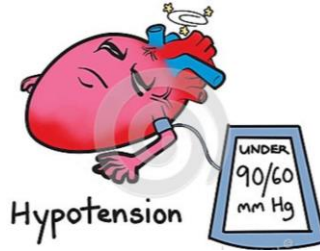
Erişkinlerde sistemik mastositozisin %80'ninde monomorfik kutanöz mastositozis (UP) var.

Ne Zaman SM'dan Şüphelenelim? Deri Bulgusu Yok...



■ Hipotansif anafilaksi

- Venom, idiyomatik,
- Mast hücre salınımı semptomları (Ürtiker ϕ)



■ Baş ağrısı + ishal

- Artmış histamin (plazma, idrar),
- Antihistaminiklere yanıt
- Diğer GIS hastalığı ve gıda alerjisi ϕ

■ Nedensiz ileri osteopeni (T<-2) ya da osteoporoz (\pm kırık), kemik ağrısı*.

■ Kaşıntı \pm flushing

- Deri ve sistemik hastalık ϕ
- Antihistaminiklere yanıt

■ Açıklanamayan nörolojik ve psikiatrik semptomlar

*erkek cinsiyet, ileri yaş ve artmış idrar metil histamin risk faktörü

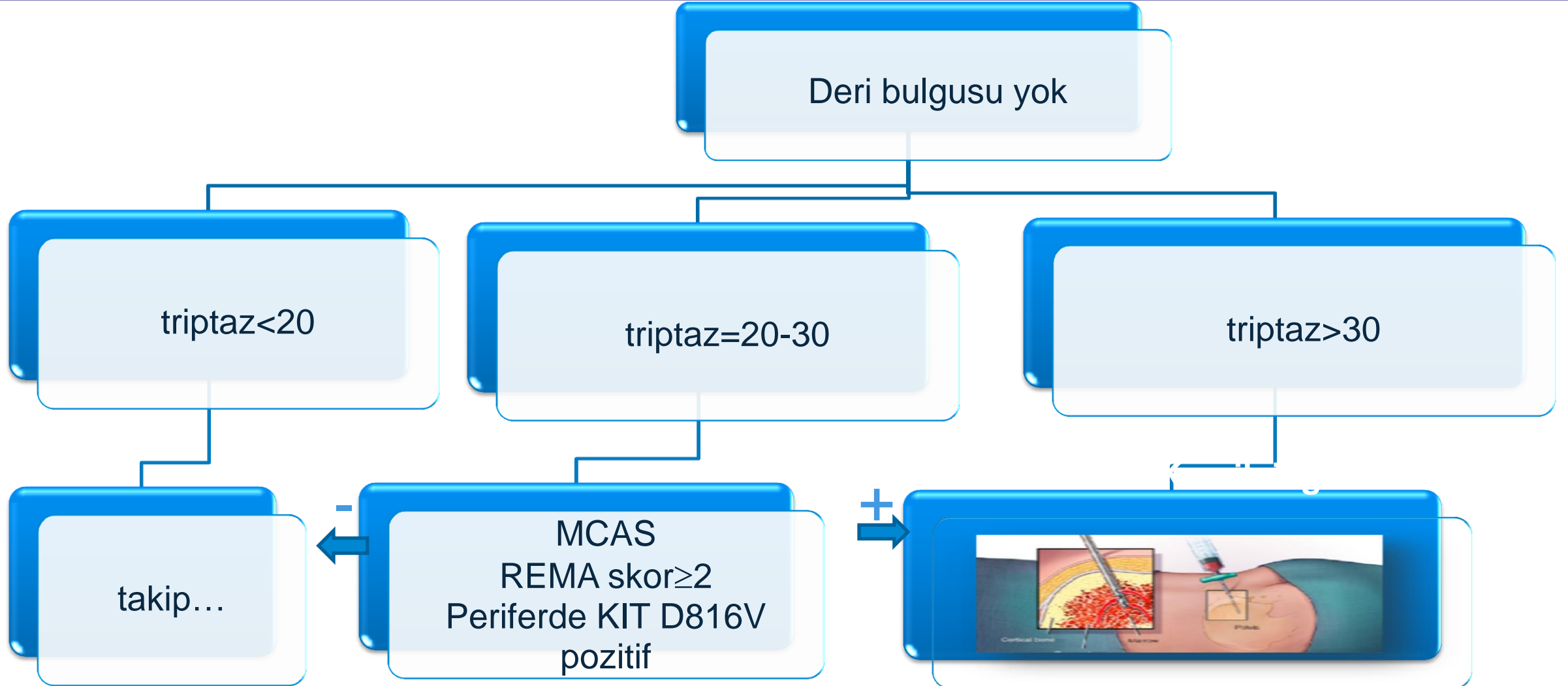
triptaz >20 ng/ml

En az iki semptom varsa akla gelmelidir

Nörolojik ve Psikiatrik Semptomlar

Klinik Semptomlar	Görülme Oranı
Depresyon ve Anksiete	40-60%
Baş ağrısı	35-56%
Migren	37.5%
Bilişsel-kavrama Bozuklukları	38.6%
Senkop	5 %
Bel ağrısı	4 %
Multipl sklerozis	1.3 %

Deri Bulgusu Yokluğunda Kemik İliği Kime Yapılmalı?

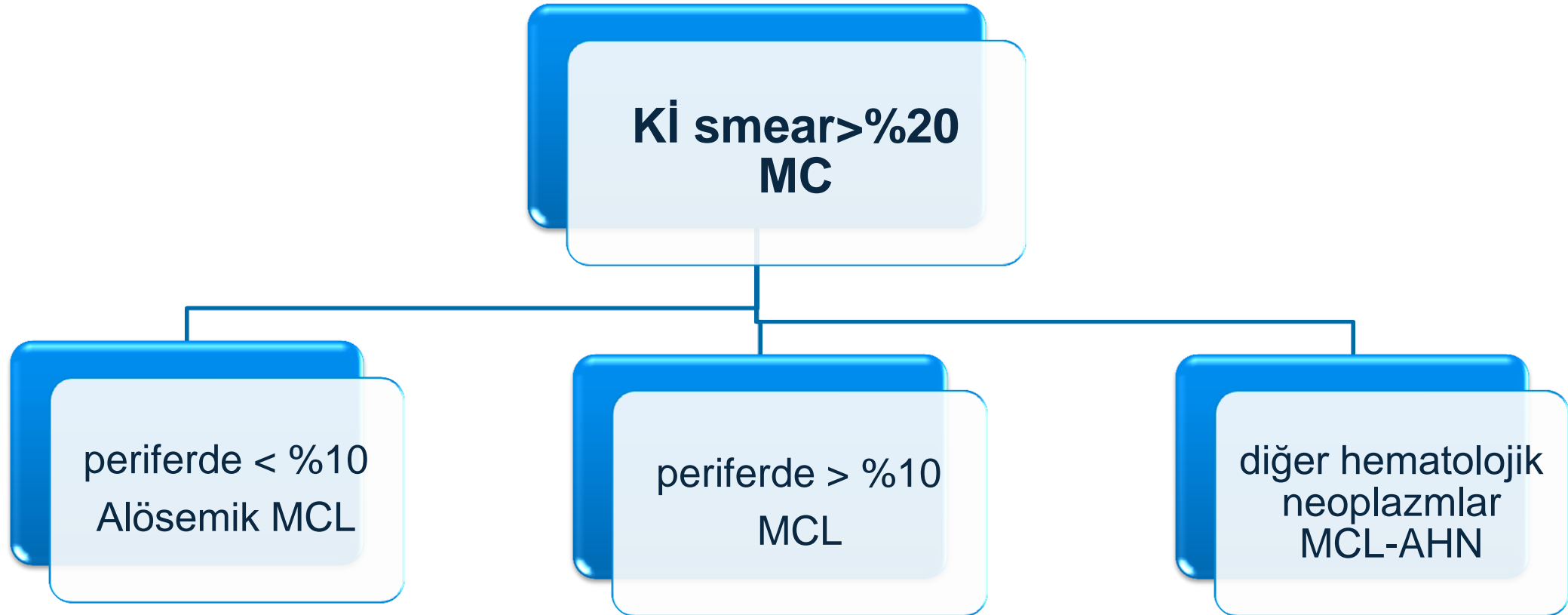


Mast Hücre Hastalığında Tanı Skorlaması (REMA)

DEĞİŞKEN		Score
CİNSİYET	Kadın	-1
	Erkek	+1
KLİNİK SEMPTOMLAR	ürtiker ve/veya anjioödem yok	+1
	ürtiker ve/veya anjioödem var	-2
	Presenkop ve/veya senkop	+3
TRİPTAZ	<15 ng/mL	-1
	>25 ng/mL	+2

Sensitivite %92
Spesifite %82

Skor <2 ise SM olasılığı düşük
Skor \geq 2 ise SM olasılığı yüksek



Sistemik Mastositozis (Kİ smear MC<math><20\</math>)

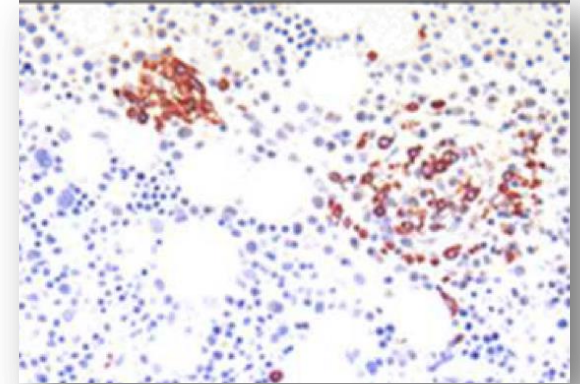
Major kriter

Kemik iliği ve/veya deri dışı organlarda mast hücre topluluklarının (>15 mast hücresi) gösterilmesi

Minör kriter

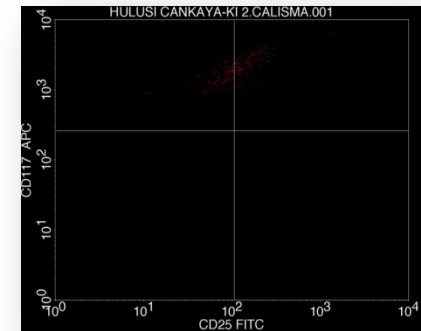
- Mast hücrelerinde iğsi şekil (Deri dışı biyopsilerde)
- Bazal serum triptazının sürekli >20ng/ml*
- Mast hücrelerinde CD25 ekspresyonu (Flow sitometri)
- *c-KIT* mutasyonu (Perifer kan ve/veya deri dışı biyopsilerde)

triptaz*

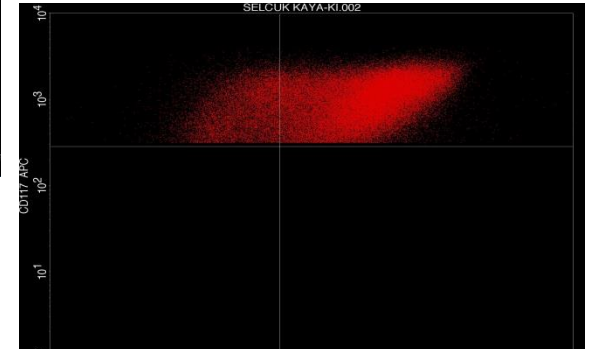
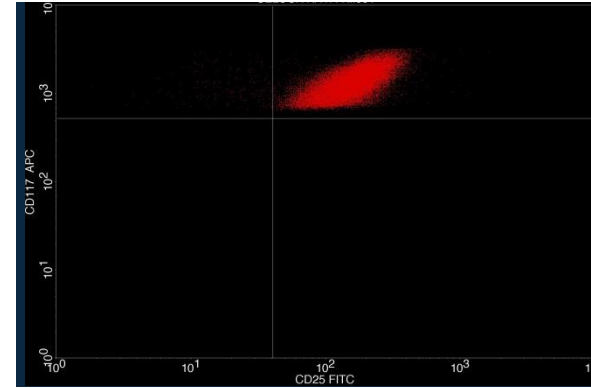
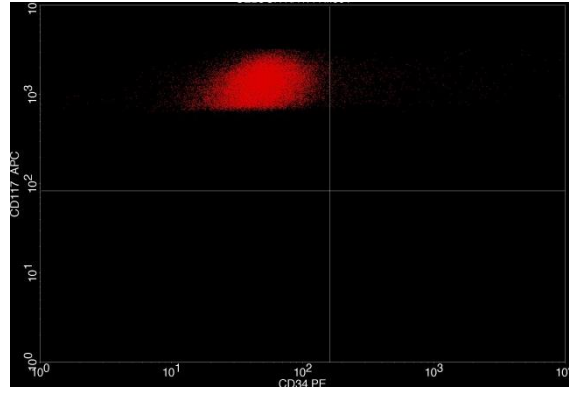
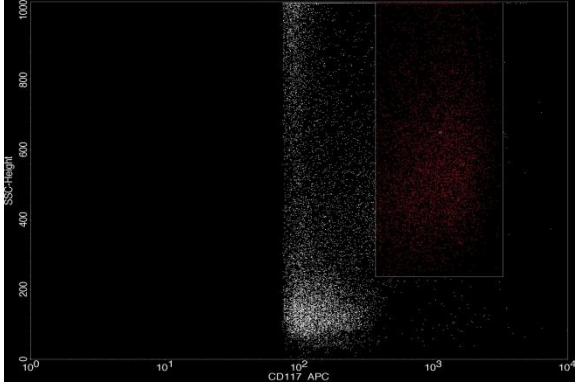


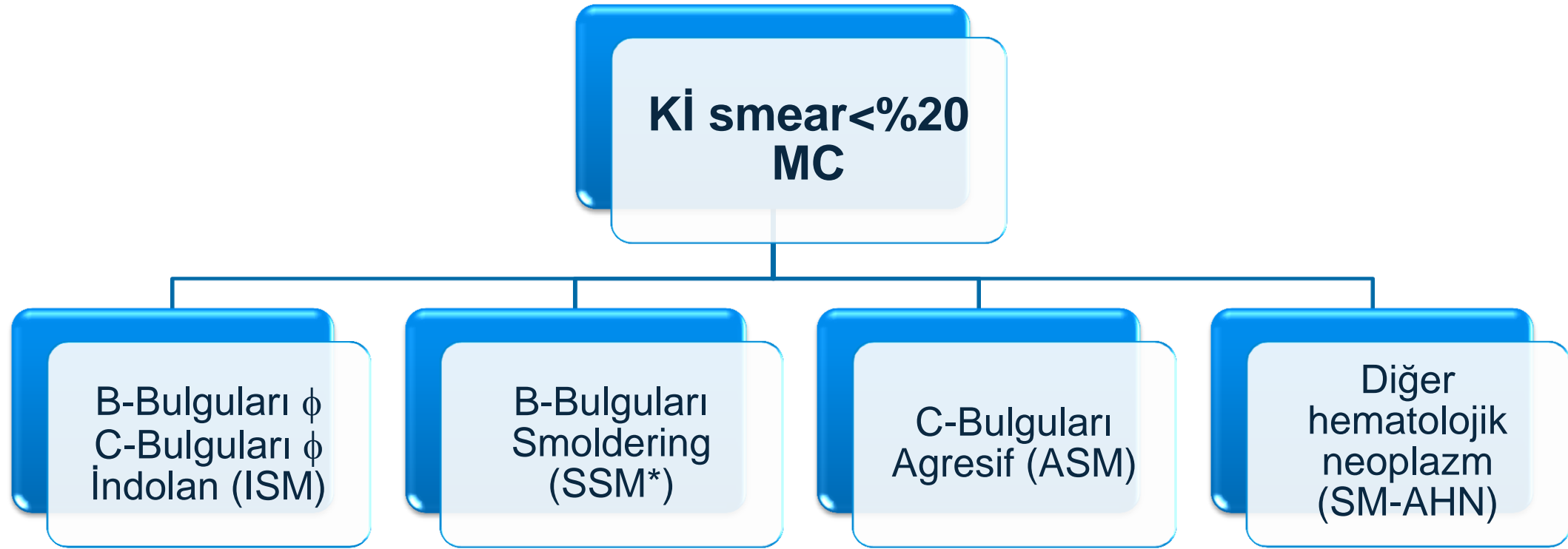
*%20-30 SM
olusunda düşük

**Tanı: Majör kriter + 1 Minör kriter
3 Minör kriter**



Sistemik Mastositozis Flow Tanısı





B-Bulguları; 2 ve üzeri kriter SSM

- Organomegali (dalak, karaciğer, LAP)
 - Triptaz > 200 ng/ml
 - Kemik iliğinde hipersellülarite ve displazi,
 - Kemik iliği **biyopsi** >30% MC infiltrasyonu
- *SSM: %18 olguda progresyon ve lösemi

C-Bulguları; 1 ve üzeri kriter ASM

- Sitopeni (nötrofil < 1000, hb < 10gr/dl, plt < 100 000),
- Osteoporozla bağlı fraktür
- Hepatosplenomegali ve KCFT ↑, asit
- Malabsorbsiyon
- GIS Kanaması

Sistemik Mastositozis

- **Non-advanced-İleri olmayan SM**
 - İndolan SM-ISM
 - Smoldering SM-SSM
- **Advanced-İleri SM**
 - Agresif SM-ASM
 - Hematolojik neoplazm birlikte SM-AHN
 - Mast hücre lösemisi-MCL

Hastalığın Agresifliği

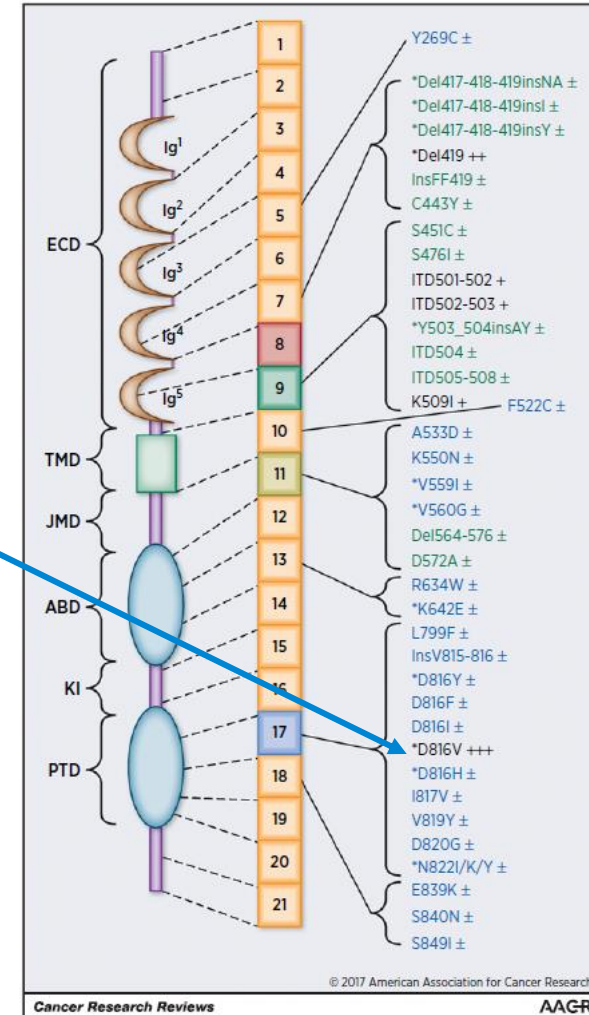
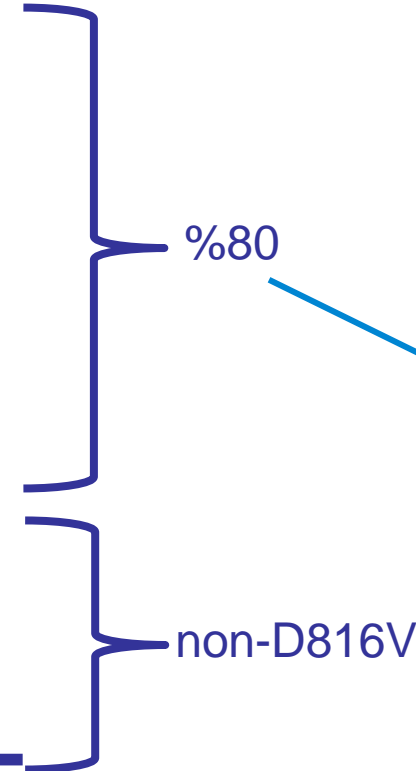
Sistemik Mastositozis

■ Non-advanced-İleri olmayan SM

- İndolan SM-ISM
- Smoldering SM-SSM

■ Advanced-İleri SM

- SM-AHN
- Agresif SM-ASM
- Mast hücre lösemisi-MCL



ISM/SSM



Agresif SM

- Hematopoetik hücrelerde D816 mutasyonu
 - Lenfadenopati
 - Splenomegali
 - β 2 mikroglobulin
-
- >60 yaş: 1 puan
 - ALP artışı (>100 U/L): 1 puan

0 düşük risk
1 orta risk
2 yüksek risk

Advanced SM Prognoz

MARS Study

Kriter		Puan
Yaş	>60 yaş	1
Trombosit	<100 x10 ⁹ /L	1
Hemoglobin	<10 g/dL	1
<i>SRSF2, ASXL1, RUNX1 (S/A/R)</i>	1 gen	1
<i>SRSF2, ASXL1, RUNX1 (S/A/R)</i>	≥ 2 gen	2

-1-0 risk yok
0-1 puan düşük risk
2 puan orta risk
>3 puan yüksek risk

Advanced SM Prognoz

IPSM Study





Kriter		Puan
Yaş	>60 yaş	1
Triptaz	≥ 125 ng/ml	1
Trombosit	$< 100 \times 10^9/L$	1
Hemoglobin	< 11 g/dL	1
Lökosit	$\geq 16 \times 10^9/L$	1
Deri tutulumu	yok	-1

AdvSM-1: (-1-0) risk yok
Adv-SM-2: 1 puan düşük risk
Adv-SM-3: 2-3 puan orta risk
Adv-SM-4: 4-5 puan yüksek risk

Klinik	CM	ISM	SSM	ASM	MCL
Deri tutulumu	+	+	+	-/+	-
Pruritis/flushing	+	+	+	-/+	-/+
MCAS	+/-	+/-	+/-	-/+	-/+
Nörolojik bulgular	-/+	+/-	+/-	+/-	-/+
Splenomegali	-	-/+	+	+/-	+/-
LAP	-	-	+/-	+/-	+/-
Osteopeni/osteoporoz	-	+/-	+/-	-/+	-/+
Malabsorbsiyon	-	-	-	-/+	-/+
Asit	-	-	-	+/-	+/-
Kanama Hematolojik bulgular	-	-	-	+	+

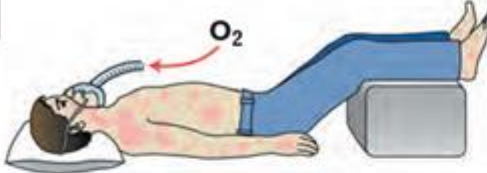


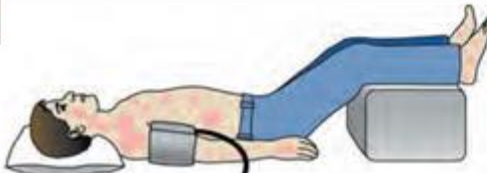
Sistemik Mastositozis Tedavisi

Initial treatment

<p>1 Have a written emergency protocol for recognition and treatment of anaphylaxis and rehearse it regularly.</p>	
<p>2 Remove exposure to the trigger if possible, e.g. discontinue an intravenous diagnostic or therapeutic agent that seems to be triggering symptoms.</p>	
<p>3 </p>	<p>Assess the patient's circulation, airway, breathing, mental status, skin and body weight (mass).</p>
<p>4 </p>	<p>Promptly and simultaneously, perform steps 4, 5 and 6.</p> <p>Call for help: resuscitation team (hospital) or emergency medical services (community) if available.</p>
<p>5 </p>	<p>Inject epinephrine (adrenaline) 1 mg (1:1,000) (1 ml) or 0.3 mg (0.3-0.5 mg) repeat if response is inadequate.</p> <p>1 mg/ml = 1:1000</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 ml of 1000 µg adrenaline • 0.3-0.5 mg
<p>6 </p>	<p>Place patient on the back or in a position of comfort if there is respiratory distress and/or vomiting; elevate the lower extremities; fatality can occur within seconds if patient stands or sits suddenly.</p>

References: Simons FER et al, for the WAO. J Allergy Clin Immunol 2011;127:587-93.e22 and WAO Journal 2011;4:13-36. Illustrator: J Schaffer

Initial treatment -2

<p>7 </p>	<p>When indicated, give high-flow supplemental oxygen (6-8 L/minute), by face mask or oropharyngeal airway.</p>
<p>8 </p>	<p>Establish intravenous access using needles or catheters with wide-bore cannulae (14 - 16 gauge): When indicated, give 1-2 litres of 0.9% (isotonic) saline rapidly (e.g. 5-10 ml/kg in the first 5-10 minutes to an adult; 10 ml/kg to a child).</p>
<p>9 </p>	<p>When indicated, at any time, perform cardiopulmonary resuscitation with continuous chest compressions and rescue breathing.</p>
<p>10 </p>	<p>In addition,</p> <p>At frequent, regular interval, monitor patient's blood pressure, cardiac rate and function, respiratory status and oxygenation (monitor continuously, if possible).</p>

References: Simons FER et al, for the WAO. J Allergy Clin Immunol 2011;127:587-93.e22 and WAO Journal 2011;4:13-36. Illustrator: J Schaffer

Sistemik Mastositozis MCAS Tedavisi

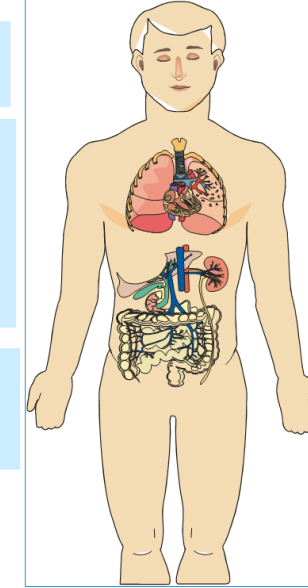
- H1 ve H2 antagonist, lökotrien reseptör antagonisti, ketotifen ve kromolin sodyum,
 - Omalizumab,
 - Cladribine,
 - Midostaurin,
 - Avapritinib.
- Endikasyon dışı

MCAS

Flushing
Kaşıntı
Ürtiker

Nefes darlığı
Wheezing
Hipoksiye bağlı bilinç bulanıklığı
Solunum durması

Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, gaita inkontinansı



Anksiyete, Ölüm korkusu
Başağrısı

Dilde ve boğazda şişme
Ses kısıklığı
Stridor

Solukluk, soğuk terleme
Hipotansiyon
Taşikardi
Bilinç bulanıklığı
Myokard iskemisi
Kardiyak arrest

Uterus krampları,
kanama, İdrar inkontinansı

Advanced-İleri SM Tedavisi

■ Yavaş İlerleyen (BM smear<5% MC)

- Midostaurine
- Cladribine
- non-D816V..İmatinib

■ Hızlı İlerleyen (BM smear>5% MC)

- Midostaurin
- Avapritinib
- Kök hücre nakli



EÜTF Sistemik Mastositozis Hastaları

Cins	Yaş	ALP	Semptom ve Bulgular	SM Tipi	Deri tutulumu	Arı ile anafilaksi
1E	71	156	Kaşıntı, bisitopeni	SM-AHN	yok	Arı sokmamış
2E	67	86	Flushing, ü. pigmentoza	SM-AHN	Monomorfik	Arı sokmamış
3K	58	69	Spontan +arı anafilaksisi, ü. pigmentoza	İSM	Monomorfik	Bal arısı
4E	44	65	Arı anafilaksisi	İSM	yok	Bal arısı
5K	30	96	Flushing, ü. pigmentoza	ISM	Monomorfik ÜP	Arı sokmamış
6K	29		Spontan+arı anafilaksisi, ü. pigmentoza	İSM	Monomorfik ÜP	Bal arısı
7E	36	86	İlaç anafilaksisi (minoset plus®)		yok	Arı sokmamış
8E	39	154	Spontan anafilaksi	İSM	yok	Arı sokmamış
9E	35	86	Arı ve bal ile anafilaksi	İSM	yok	Bal arısı
10K	66	66	Spontan+arı anafilaksisi		yok	Bal arısı
11E	55	127	Halsizlik, pansitopeni	SM-AHN	yok	Arı sokmamış
12E	55	146	Spontan anafilaksi, batında asit	ASM	yok	Reaksiyon yok
13E	39	39	Spontan anafilaksi, flushing	İSM	Monomorfik ÜP	Arı sokmamış
14K	24	24	İlaç anafilaksisi (nsaii-ibufen) başka bulgu	İSM	yok	Arı sokmamış
15E	48	48	İlaç anafilaksisi (beta laktam-ampisilin)	İSM	Monomorfik ÜP	Arı sokmamış

EÜTF Sistemik Mastositozis Hastaları

	Triptaz (kUA/l)	Total IgE (IU/mL)	KMD	HSAS PCR	SM Tipi	Flow Sitometri	Kİ Bx Mast Hücre Oranı (%)
1	154	/	Normal	✘	SM-AHN	CD117+, CD34+, CD2+, CD25+	8 fokal %18 interstisyel
2	125	/	Osteopeni	✘	SM-AHN	CD117+, CD34+, CD2+, CD25+	5 fokal %14 interstisyel
3	56	12.9	Normal	+	İSM	CD117+, CD34-, CD2+, CD25+	2 fokal %15 interstisyel
4	49	7.72	Normal	+	İSM	CD117+, CD34-, CD2+, CD25+	6 fokal %16 interstisyel
5	96	4.26	Osteopeni	✘	ISM	*	
6	22.8	<18.8	osteoporoz	+	İSM	CD117+, CD34-, CD2+, CD25+	4 fokal %18 interstisyel
7	50	/	-	✘		*	%6-8 interstisyel
8	35	<18.7	Osteopeni	✘	İSM	**	
9	23	10.7	-	✘	İSM	CD117+, CD34-, CD2+, CD25+	1 fokal %14 interstisyel
10	21.6	27.4	Normal	✘		*	
11	48	6.8	osteopeni	✘	SM-AHN	CD117+, CD34+, CD2+, CD25+	1fokal %15interstisyel
12	50.5	/	-	✘	ASM	CD117+, CD34-, CD2+, CD25+	13fokal %20interstisyel
13	64.4	40.7	Normal	✘	İSM	CD117+, CD34-, CD2+, CD25+	4fokal %15 interstisyel
14	33.7	/	Osteopeni	✘	İSM	CD117+, CD34-, CD2+, CD25+	7 fokal %12 interstisyel
15	142	4.6	Normal	✘	İSM	CD117+, CD34-, CD2+, CD25+	20fokal %20interstisyel

- *Kİ bx yaptırmayı kabul etmedi, ** Kİ bx dış merkezde yapılmış HSAS: High Sensitive Allel Spesific KMD: Kemik Mineral Dansitometri SM-AHNMD:Mast hücre dışı klonal hematolojik bir hastalıkla beraber olan sistemik mastositoz

