

Laboratorinė medicina.
2019, t. 21, Nr. 1(81), p. 3–7.

Sisteminė mastocitozė: mastocitų leukemijos klinikinis atvejis

Justina Kaušaitė¹
Rėda Matuzevičienė^{2,3}

Santrauka

Įvadas. Mastocitozė – heterogeniška grupė ligų, kurioms būdinga neoplazinių mastocitų augimas ir kaupimasis viename ar daugiau organų, dažniausiai odoje ir (ar) kaulų čiulpuose. Išskiriami trys pagrindiniai ligos variantai: 1) odos mastocitozė, 2) sisteminė mastocitozė ir 3) mastocitų sarkoma. Ligos diagnostika remiasi Pasaulio sveikatos organizacijos rekomenduojamais sutartiniais kriterijais.

Klinikinis atvejis. Vyras, 52 metų, kreipėsi į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikas dėl niežinčių bėrimų veido, kaklo odoje ir tarp menčių. Atlikus serumo triptazės koncentracijos tyrimą įtarta sisteminė mastocitozė. Kaulų čiulpų trepanobiopate aptiktos mastocitų sankaupos, atlikus imunohistocheminį dažymą nustatyta aberantinė CD2/25 ekspresija. Kaulų čiulpuose kartu buvo aptikta B limfoidinė infiltracija. Periferinio kraujo tėkmės citometrijos tyrimu rasta ~0,03 % aberantinio fenotipo mastocitų. Patvirtinta mastocitų leukemijos (aleukeminės formos) su asocijuota hematologine neoplazma diagnozė.

Išvados. Sisteminės mastocitozės diagnostikai reikalingas išsamus paciento ištyrimas ir teigiami PSO rekomenduoti kriterijai. Ligos diagnostiką sudaro serumo triptazės koncentracijos nustatymas, kaulų čiulpų ar kito pažeisto ekstrakranijinio organo morfologinis tyrimas, aberantinio mastocitų fenotipo nustatymas ir *KIT* mutacijos tyrimas. Mastocitų leukemija – rečiausiai pasitaikantis sisteminės mastocitozės tipas, diagnozuojamas esant teigiamiems ligos diagnostikos kriterijams ir kaulų čiulpų aspirate nustačius didelę (20 %) infiltraciją mastocitais.

Reikšminiai žodžiai: sisteminė mastocitozė, mastocitų leukemija, tėkmės citometrija, triptazė, CD2, CD25.

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine
El. paštas: jkausaite@gmail.com

²Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Biomedicinos mokslų instituto
Fiziologijos, biochemijos,
mikrobiologijos ir laboratorinės
medicinos katedra
Department of Physiology,
Biochemistry, Microbiology
and Laboratory Medicine, Institute
of Biomedical Sciences, Faculty
of Medicine, Vilnius University

³Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų Laboratorinės
medicinos centras
Center of Laboratory Medicine, Vilnius
University Hospital Santaros Klinikos

ĮVADAS

Mastocitozėms priklauso grupė ligų, apibūdinamų mastocitų (putliųjų ląstelių) kaupimusi viename ar daugiau organų (dažniausiai odoje ir kaulų čiulpuose) dėl morfologiškai bei imunofenotipiškai pakitusių mastocitų kloninės proliferacijos [1]. Manoma, kad mastocitozės paplitimas yra 1 atvejis 10 000 gyventojų [2]. Nuo 2001 m. PSO siūlo sutartinius šios ligos klasifikacijos ir diagnozės kriterijus, kurie buvo atnaujinti 2016 m. Atnaujintoje PSO mieloidinių neoplazmų klasifikacijoje mastocitozė nebe-

priskiriama mieloproliferacinėms ligoms ir sudaro atskirą ligų grupę. Išskiriami keli mastocitozės tipai: 1) odos mastocitozė (toliau skirstoma į: a) makulopapulinę, b) difuzinę odos mastocitozė, c) odos mastocitomą), 2) sisteminė mastocitozė (SM) (toliau skirstoma į: a) indolentinę (vangią), b) rusenančią (angl. *smouldering*), c) SM su asocijuota hematologine neoplazma, d) agresyvią SM, e) mastocitų leukemiją) ir 3) mastocitų sarkoma [3–4]. SM diagnozuoti reikia vieno didžiojo ir vieno mažojo arba bent trijų mažųjų kriterijų (lentelė). Ligos simptomus sukelia mastocitų išskiriami

Lentelė. **Sisteminės mastocitozės diagnostikos kriterijai**
Table. **Diagnostic criteria for systemic mastocytosis**

Didysis kriterijus	Daugiažidiniai mastocitų infiltratai (15 mastocitų sandaupoje) kaulų čiulpuose ir (ar) kituose ekstrakutaniniuose organuose
Mažieji kriterijai	Kaulų čiulpų ar kitų organų biopstatuose >25 % infiltratuose esančių mastocitų yra verpstės formos arba atipiškos morfologijos arba >25 % mastocitų kaulų čiulpų aspirate yra nesubrendę ar atipiški
	<i>KIT</i> 816 kodono mutacija rasta kaulų čiulpuose, periferiniame kraujyje arba kitame ekstrakutaniniame organe
	Mastocitai kaulų čiulpuose, kraujyje arba kitame ekstrakutaniniame organe ekspresuoja CD25 žymenį ir (ar) CD2 žymenį
	Serumo triptazės koncentracija >20 g/l (išskyrus pacientus, kuriems diagnozuota kita susijusi mieloidinė neoplazma)

biologiniai mediatoriai – histaminas, proteazės, serotoninas, interleukinai ir kt., ir (arba) masyvi mastocitų infiltracija įvairiuose organuose. Pagrindiniai organai, infiltruojami mastocitų, yra oda, kaulų čiulpai, kepenys, virškinimo traktas [5]. Klinikinė ligos raiška priklauso nuo mastocitozės tipo. Sergant odos mastocitoze būdingi odos simptomai – bėrimai, niežulys, odos paraudimas, liga dažniausiai pasireiškia vaikams ir yra linkusi regresuoti brendimo metu; dėl sisteminės mastocitozės gali būti pažeidžiama įvairių organų sistemų funkcija, trumpėti paciento gyvenimo trukmė [6].

Ligos patogenezė įprastai aiškinama atsiradusia aktyvuojančia *KIT* mutacija. Mastocitai išsivysto iš kaulų čiulpų hemopoezės kamieninių ląstelių veikiant kamieninių ląstelių veiksniai (angl. *Stem Cell Factor*, SCF), pastarasis yra CD117 transmembrinio tirozino kinazės receptoriaus, vadinamo *KIT*, ligandas. Sąveika tarp CD117 ir jo ligando, SCF, reguliuoja mastocitų augimą, migraciją, išgyvenamumą bei jų efektorines funkcijas. Vystydamiesi mastocitų pirmtakai palieka kaulų čiulpus kaip CD34+/CD117+ nesubrendusios vienbranduolės ląstelės, migruoja į periferinius audinius ir ten morfologiškai bei funkciškai subręsta, kartu praradami CD34 ir išlaikydami CD117 žymens raišką [7]. Žmogaus mastocitai įprastai skirstomi į gleivinių ir jungiamojo audinio mastocitus. Ląstelės yra aktyvuojamos tiek nuo Fc RI ir IgE priklausomų reakcijų, tiek nepriklausomų stimulų – anafilatoksinų, agreguotų IgG, vaistų, nuodų, fizinių stimulų, emocinio streso ir neuropeptidų. Atsiradus aktyvuojančiai *c-KIT* mutacijai vyksta nuo ligando neapreikiusianti receptoriaus aktyvacija. Aktyvuoti mastocitai iš savo granulių išskiria mediatorius, kurie gali sukelti dilgėlinės tipo bėrimus, odos paraudimą, anafilaksiją, osteoporozę, virškinamojo trakto spazmus, kvėpavimo sistemos ir neuropsichiatrinius simptomus [5, 8].

Mastocitų leukemija (angl. *Mast Cell Leukemia*, MCL) yra rečiausiai pasitaikantis sisteminės mastocitozės tipas (sudaro apie 1 % visų SM atvejų). Šia ligos forma sergančių pacientų išgyvenamumas gali siekti vos kelis mėnesius. Ji gali atsirasti *de novo* arba transformuotis iš kito SM tipo (antrinė). Transformacija dažniausiai įvyksta sergant SM su asocijuota hematologine neoplazma arba agresyvia SM. Antrinėms mastocitų leukemijoms, priešingai nei *de novo*, dažniau būdingi kartu pasireiškiantys odos simptomai [9].

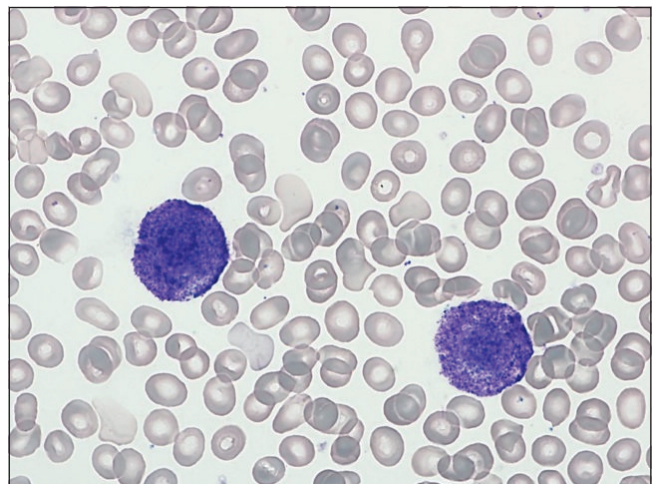
KLINIKINIS ATVEJIS

Pagrindiniai 52 metų vyro nusiskundimai buvo niežintis, kaistantis bėrimas skruostų, kaklo odoje ir tarp menčių. Minėti simptomai pacientą vargino epizodiškai apie 2 metus. 2018 m. sausio mėn. pacientas konsultuotas gydytojo dermatovenerologo, paimtas odos biopatas, nustatyti nežymūs reaktyvūs odos pokyčiai. Atliktas serumo triptazės tyrimas: >200 g/l. Įtariant sisteminę mastocitozę pacientas buvo nusiųstas hematologo konsultacijos į VUL SK. Apžiūros duomenimis, kaklo odoje buvo matomas eriteminis bėrimas, kitos organų sistemos – be patologijos. Anamnezės duomenimis, pacientas alergiją medikamentams neigia, prieš 20 metų diagnozuota gastroezofaginio refliukso liga, epizodiškai vartoja protonų siurblio inhibitorius.

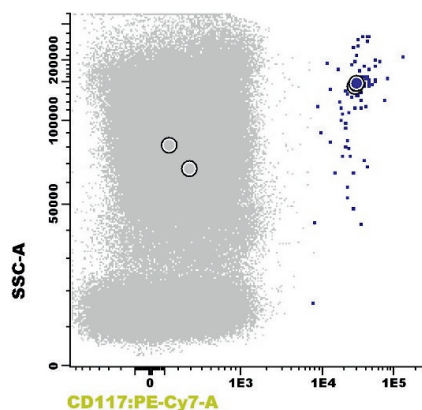
Automatizuoto hematologinio kraujo tyrimo rezultatai buvo be

pakitimų, išskyrus nežymią eozinofiliją ($0,90 \times 10^9/l$). Kraujo mikroskopiniame tyrime eozinofilai sudarė 13,1 % visų branduolėtų ląstelių. Iš tirtų biocheminių rodiklių tik gama gliutamilttransferazės koncentracija buvo padidėjusi – 50 U/l. Kaulų čiulpų aspirate suskaičiuota 22,5 % limfocitų, 31,5 % mastocitų, rasta daugialinišinė displazija. Mastocitai buvo apvaliais, ovaliais branduoliais, stipriai grūdėti, pasitaikė sandaupo, rasta nemažai degranuliuotų mastocitų (1 pav.). Įvertinus kaulų čiulpų trepanobiopato tyrimą aptikta, kad 60 % kaulų čiulpų sudarė mastocitai (vyrauja kompaktinis solidinis piešinys). Atlikus imunohistocheminį dažymą, mastocituose rasti teigiami CD117, CD2/CD25 žymenys ir neigiamas CD30 žymuo. Trepanobiopate kartu rasta ir B limfoidinė infiltracija (folikulinis centrinis ir intersticinis piešinys). Pacientui atlikus periferinio kraujo tėkmės citometrijos tyrimą nustatyta, kad apie 26 % periferinio kraujo limfocitų sudaro B limfoidinės ląstelės, kurių fenotipas gali būti būdingas atipinei lėtinei B limfoleukemijai. Taip pat periferiniame kraujyje aptikta ~0,03 % aberantinio fenotipo (CD45+ blankus, CD117+ ryškus, CD33+, CD2+, CD25+ blankus, CD34-) mastocitų (2–5 pav.). Atlikta *c-KIT* 17 egzono mutacijos tyrimas *D816V* mutacija nenustatyta; ištirta ir dėl kitų galimų mutacijų: *BCR/ABL1 t(9;22)(q34;q11)*, *JAK2 V617F*, *MPL 10 egzono*, *FIP1L1/PDGFR α del4q12*, *CALR 9 egzono*, tačiau jų mutacijos – intarpų ir iškritų – nenustatyta. Atlikus kariotipo tyrimą reikšmingų genominių aberacijų taip pat nerasta.

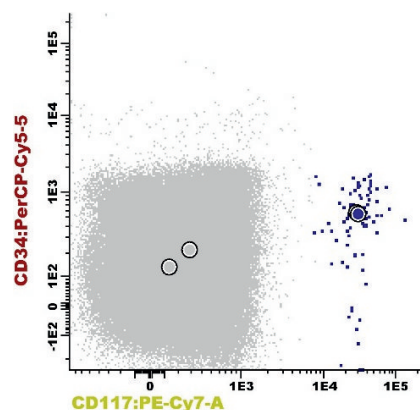
Kitų organų sistemų pažeidimų įvertinti atliktame viso kūno kompiuterinės tomografijos tyrime destruktinių židinių kauluose nematyti, vidaus organuose pakitimų, būdingų sistemi-



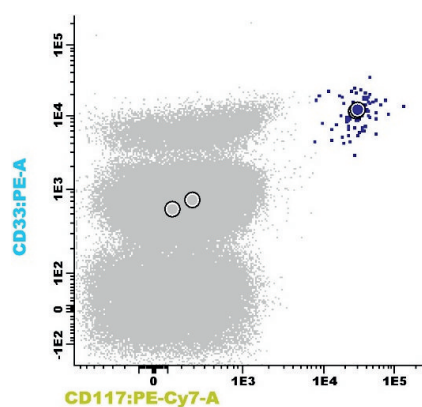
1 pav. Mastocitai kaulų čiulpų aspirate
Fig. 1. Bone marrow aspirate showing mast cells



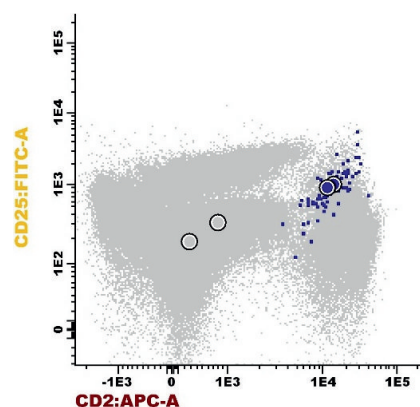
2 pav. Mėlyna spalva pažymėtų mastocitų populiacija, atskiriama pagal šoninę spindulio sklaidą ir CD117 raišką
Fig. 2. Population of mastocytes (blue) distinguished by side scatter and CD117 expression



3 pav. Mastocitai atskirti pagal neigiamą CD34 ir ryškią CD117 raišką
Fig. 3. Mast cells distinguished by negative CD34 and bright CD117 expression



4 pav. Mastocitų populiacija, patikslinta pagal CD33 ir CD117 raišką
Fig. 4. Mast cells gated more specifically on the basis of CD33 and CD117 expression



5 pav. Paciento aberantiniai mastocitai ekspresuoja CD25 (blankus) ir CD2
Fig. 5. Patient's aberrant mastocytes express CD25 dimly and CD2

nei mastocitozei, nerasta. Limfadenopatija nenustatyta. Ištyrus kaulų tankį (DEXA) osteoporozės nerasta.

Paciento histologiniai mėginiai antrai nuomonei, preparatų peržiūrai buvo išsiųsti į Vokietiją, Miuncheną (prof. Horny HP, *Institut für Pathologie der LMU*). Įvardyta galutinė diagnozė: mastocitų leukemija (tikėtina aleukeminė forma) su gerai diferencijuotais mastocitais (60–70 % kaulų čiulpų infiltracija); asocijuota hematologinė neoplazma – CD5+ indolentinė B ląstelių limfoma su daugiažidinė kaulų čiulpų infiltracija 5–10 %.

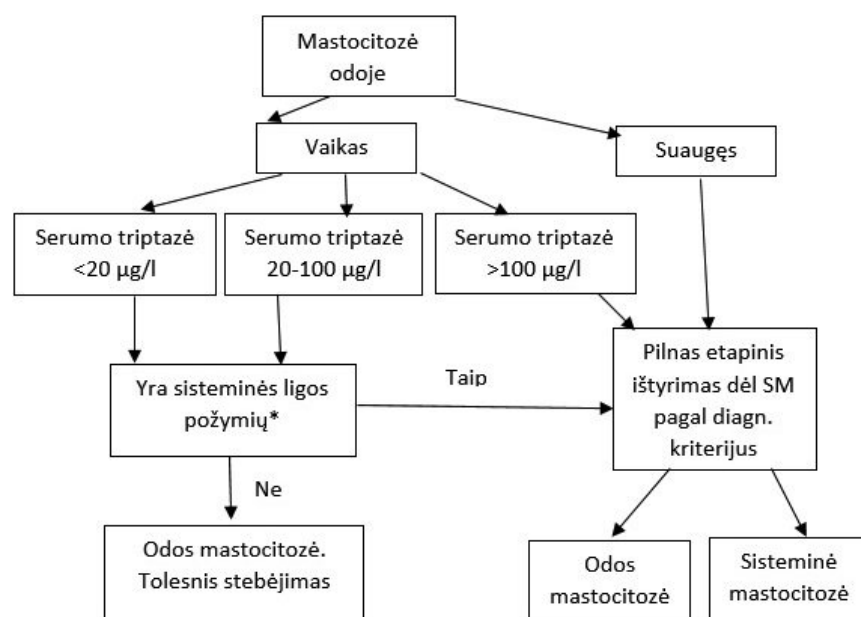
Pacientas buvo hospitalizuotas į VUL SK bendrosios hematologijos skyrių. 2018 m. kovo mėn. pradėtas gydymas imatinibu, vėliau paskirtas midostaurinas po 100 mg × 2 k/d. Po 6 mėn. pakartotinai įvertinus atliktų tyrimų rezultatus, nustatyta didėjanti triptazės koncentracija, išliekanti gausi kaulų čiulpų infiltracija mastocitais – konstatuotas atsparumas midostaurinui. Siekiant ligos kontrolės

ir remisijos (pasiekus remisiją planuojama atlikti negiminingo donoro/haploidinę kamieninių kraujodaros ląstelių transplantaciją), skirtas pirmas chemoterapijos kursas kladribinu. Pacientas papildomai konsultuotas gydytojo alergologo, jam paaiškinta mityba, elgsena, jei ištiktų anafilaksija.

DISKUSIJA

Sisteminės mastocitozės diagnostikai reikalingas išsamus ir kompleksinis paciento ištirimas. Vienas iš siūlomų SM diagnostikos algoritmų, jei pacientui pasireiškia odos mastocitozė, pateikiamas 6 pav. [10, 11]. SM sunkiau įtarti nesant odos pažeidimo. Ligą reikia apsvarstyti pasireiškus nepaaiškinamai anafilaksijai, neaiškios kilmės osteoporozėi, virškinamojo trakto opoms, lėtinei diarėjai, neaiškiems konstituciniams, neurologiniams ar endokrininiams simptomams [10]. Ligai diagnozuoti reikalinga išsami medicininė anamnezė, įskaitant paciento vartojamus vaistus. Svarbu įvertinti pacientui pasireiškiančius simptomus ir nustatyti galimus simptomus provokuojančius veiksnius (vaistai, karštis, vabzdžių įkandimai, stresas ir kt.). Būtina dokumentuoti visas buvusias anafilaksines reakcijas.

Įtariant SM atliekamas serumo triptazės tyrimas. Serumo triptazės koncentracijos padidėjimas >20 g/l yra vienas iš mažųjų SM diagnostikos kriterijų. Jis aptinkamas ir nedidelei



6 pav. Sisteminės mastocitozės diagnostikos algoritmas

*organomegalija, citopenija, leukocitozė, pakitusi leukograma

Fig. 6. Diagnostic algorithm for systemic mastocytosis

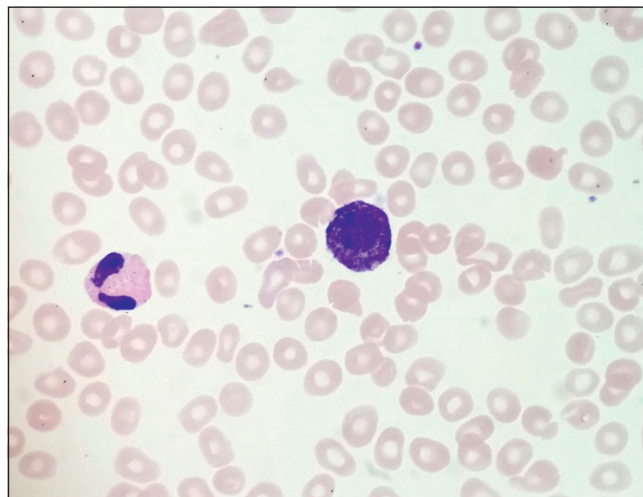
*organomegaly, cytopenia, leukocytosis, abnormal differential count

daliai ligonių, sergančių odos mastocitoze, o apie 20 % SM pacientų (dažniausiai sergančių neagresyvių formų SM) serumo triptazės koncentracija nepadidėja [12]. Triptazės kiekis gali būti padidęs esant ir kitoms būklėms – ūminei mieloidinei leukemijai, lėtinei mieloidinei leukemijai, mielodisplaziniams sindromams ir mieloproliferacinėms ligoms, todėl esant mastocitozei su asocijuota mieloidine neoplazma šio tyrimo nauda yra ribota [13]. Mūsų aprašomam pacientui kartu diagnozuota B ląstelių limfoma, todėl triptazės koncentracijos tyrimas diagnozei nustatyti buvo atliekamas ir vertinamas stebint tolesnę ligos eigą. Reikia paminėti, kad koreliacija tarp mastocitų mediatorių koncentracijos bei mastocitų skaičiaus ar jų mediatorių atsipalaidavimo sukeliama simptomų nėra iki galo aiški [14].

Pagrindinis mastocitozės bruožas – daugiažidiniai mastocitų telkiniai vienoje ar daugiau organų sistemų. Įvertinami pacientui pasireikšiantys simptomai ir atliekama tikėtina pažeisto organo biopsija – kaulų čiulpų biopsijos atliekamos dažniausiai, kitų organų – rečiau. Esant padidėjusiai triptazės koncentracijai ir sunkiai paaiškinamiems simptomams, rekomenduojama atlikti kaulų čiulpų biopsiją, nes jie pažeidžiami beveik visais SM ligos atvejais [15]. Vienas iš SM mažųjų diagnostikos kriterijų yra pakitę, nebrandūs mastocitai. Tipinės, klasikinės mastocitų ląstelės yra apvalios, citoplazmos grūdėtumas yra pakankamas, branduolys įprastai apvalus, ląstelės centre. Pakitę mastocitai nuo normalių skiriasi įvairuojančia išvaizda – ląstelės gali būti verpstės formos su citoplazmos išaugomis, citoplazma menkai grūdėta, branduolys ovalus ekscentriškas ar daugiaskiltis [16]. Retai matoma geros diferenciacijos mastocitų morfologija. Mūsų aprašytu atveju liga pasireiškė niežinčiais odos bėrimais, o atlikus odos biopsiją nustatyti reiktyvūs pokyčiai. Išliekant simptomams ir įtariant galimą mastocitozę atliktas serumo triptazės koncentracijos tyrimas. Esant didelei triptazės koncentracijai (>200 g/l), vyresniam paciento amžiui ir tikėtina sisteminės mastocitozės diagnozei, atlikta kaulų čiulpų biopsija ir įvertinta galima infiltracija mastocitais bei kitomis neoplazinėmis ląstelėmis. Kaulų čiulpų aspirate mastocitai sudarė 31,5 % visų branduolėtų ląstelių, trepanobioptato atspauduose – 25 %. Mastocitai buvo apvaliais ar ovaliais branduoliais, citoplazma stipriai grūdėta, pasitaikė ląstelių sankaupų, rasta nemažai degranuliuotų mastocitų.

Imunohistocheminis dažymas triptazei aptikti padeda atskirti mastocitus, tačiau (kaip ir dažymas KIT/CD117) neleidžia atskirti normalių mastocitų nuo neoplazinių [6]. Neoplaziniai mastocitai pasižymi CD2 ir (ar) CD25 žymenų raiška. Šių žymenų raiška, nustatyta periferiniame kraujyje, kaulų čiulpuose arba kitame ekstrakutaniniame organe, yra vienas iš PSO mažųjų SM diagnostikos kriterijų. CD25 žymuo įprastai yra ekspresuojamas aktyvuotų T limfocitų, mastocitams šio žymens raiška nėra būdinga, tad jai atsiradus galima įtarti mastocitozę [17]. Nors kelios studijos susiejo mastocitų CD30 žymens raišką su agresyvesniais SM tipais, kitas tyrimas, įtraukęs 142 pacientus, nenustatė CD30 raiškos skirtumų tarp skirtingų SM tipų [18]. Mūsų pacientui aberantinis mastocitų fenotipas buvo įvertintas tiek imunohistocheminiu dažymu, tiek tėkmės citometrijos tyrimu. Abiem tyrimais nustatyta CD2 ir CD25 žymenų raiška, imunohistocheminiu dažymu – neigiamą CD30 žymens raišką.

Paskutinis iš PSO rekomenduojamų diagnostikos kriterijų yra *KIT* 816 kodono aktyvuojančios mutacijos nustatymas kaulų čiulpuose, periferiniame kraujyje arba kitame ekstrakutaniniame organe. KIT (transmembrinis tirozino kinazės receptorius) yra ekspresuojamas hemopoezės kamieninių ląstelių ir jo raiška įprastai prarandama vykstant daugumos ląstelių diferenciacijai, išskyrus mastocitus, kurie išsaugo KIT visą gyvavimo trukmę. Mastocitozė siejama su aktyvuojančia *c-KIT* mutacija – nuo ligando nebe priklausiančia receptoriaus aktyvacija. *KIT* D816V mutacija randama daugiau nei 80 % SM pacientų ir 20–40 % odos mastocitoze sergančių pacientų [8]. Mastocitų leukemijos 30–50 % atveju neoplaziniuose mastocituose *KIT* D816V mutacijos nerandama [19]. Mastocitozės patogenezė pagrįsti vien aktyvuojančios *KIT* mutacijos nepakanka, tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad neoplazinei mastocitų transformacijai reikalingos papildomos somatinės mutacijos [6]. Pacientai, sergantys agresyvesnių tipų SM, gali turėti ir kitų genų – *TET2*,



7 pav. Mastocitas periferinio kraujo tepinėlyje
Fig. 7. Peripheral blood smear showing a mast cell

SRSF2, *ASXL1*, *RUNX1* ir *JAK2* mutacijų [20]. Mūsų aprašytu atveju pacientui tiek *KIT* D816V, tiek kituose tirtuose genuose mutacijų nenustatyta. Atlikus kariotipo tyrimą reikšmingų genominių aberacijų taip pat nebuvo rasta.

Mastocitų leukemija (MCL) yra rečiausiai pasitaikantis SM tipas (sudaaro apie 1 % visų SM). Ligonų išgyvenamumas yra trumpas (iki 1 metų), tačiau kai kurių klinikinė būklė kuri laiką išlieka stabili, nepasireiškia organų pažeidimo požymių, todėl neseniai literatūroje pradėta siūlyti skirti lėtinę ir ūminę mastocitų leukemiją [21]. MCL diagnozuojama esant teigiamiems SM diagnostikos kriterijams ir kaulų čiulpų aspirate nustatytą didelę (20 %) infiltraciją mastocitais. Įprastai mastocitai nebrandūs ir atipiški. Periferiniame kraujyje mastocitų radus <10 % visų branduolėtų ląstelių, nustatoma aleukeminė MCL forma [4]. Taigi, mastocitų leukemijos diagnozei reikalinga citologinė tiek kaulų čiulpų aspirato, tiek periferinio kraujo tepinėlio analizė. Aprašytu atveju pacientui kaulų čiulpų aspirate rasta 31,5 % mastocitų. Periferinio kraujo tepinėlyje pavieniai mastocitai buvo aptikti tik praėjus ~6 mėn. nuo diagnozės nustatymo (7 pav.). Periferinio kraujo tėkmės citometrijos būdu aptikta 0,03 % aberantinio fenotipo mastocitų.

IŠVADOS

Mastocitozė – heterogeninė grupė ligų, kurioms būdinga neoplazinių mastocitų infiltracija organuose. Sisteminės mastocitozės diagnostikai reikalingas išsamus paciento ištyrimas ir teigiami PSO patvirtinti diagnostikos kriterijai. Ligos diagnostiką

sudaro serumo triptazės koncentracijos nustatymas, kaulų čiulpų ar kito pažeisto ekstrakutaninio organo morfologinis tyrimas, aberantinio mastocitų fenotipo nustatymas ir *KIT D816V* mutacijos tyrimas. Ligai diagnozuoti būtinas vienas didysis ir vienas mažasis kriterijus arba bent trys mažieji kriterijai. Mastocitų leukemija – rečiausiai pasitaikantis sisteminės mastocitozės tipas, diagnozuojamas esant teigiamiems ligos diagnostikos kriterijams ir kaulų čiulpų aspirate nustatčius didelę (20 %) mastocitų infiltraciją. ♦

Gauta: 2019 03 05

Priimta spaudai: 2019 03 28

Summary

SYSTEMIC MASTOCYTOSIS: A CASE REPORT OF MAST CELL LEUKEMIA

Justina Kaušaitė, Rėda Matuzevičienė

Background. Mastocytosis is a heterogeneous group of hematological disorders characterized by expansion and accumulation of clonal mast cells in one or more organs, typically the skin and bone marrow. The classification of the World Health Organization (WHO) divides the disease into cutaneous mastocytosis, systemic mastocytosis and mast cell sarcoma. The diagnosis of systemic mastocytosis is based on the criteria proposed by the WHO.

Clinical presentation. 52 year old man was referred to the Vilnius University Hospital Santaros Klinikos because of itchy rash in the skin of neck and face. Serum tryptase level was found to be markedly elevated (>200 g/L). Histological examination of the bone marrow trephine biopsy revealed deposition of mast cells and an infiltration by B-lymphoid cells. Immunohistochemically the mast cells exhibited an aberrant immunophe-

notype with expression of CD2 and CD25. Flow cytometry found that 0.03% of peripheral blood cells comprised mast cells with aberrant phenotype. The diagnosis of mast cell leukemia (an aleukemic variant) with associated hematologic neoplasm was established.

Conclusion. A comprehensive diagnostics is required for establishing a diagnosis of systemic mastocytosis. The diagnosis of this disorder is based on the WHO criteria, in which the serum tryptase level, histological, cytological and immunophenotypic evaluation of mast cells and molecular analysis are required. Diagnostic algorithms have been established to delineate an approach to patients with suspected mastocytosis. Mast cell leukemia is a very rare form of systemic mastocytosis characterized by at least 20% of mast cells in a bone marrow smear.

Keywords: systemic mastocytosis, mast cell leukemia, flow cytometry, tryptase, CD2, CD25.

LITERATŪRA

1. Valent P. Diagnosis and management of mastocytosis: an emerging challenge in applied hematology. *ASH Education Book* 2015; 1: 98–105.
2. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2014; 34(2): 283–95.
3. Hans-Peter H, Sotlar K, Metzgeroth G, Reiter A, Valent P. Mastocytosis and the updated WHO classification (2016, 2017): what is really new? *Ann Hematol Oncol* 2018; 5(2): 1194.
4. Horny HP, Akin C, Arber D, Peterson LC, Valent P, Escribano L, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press, 2016; 1: 62–9.
5. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 163–72.
6. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2019; 94(3): 363–77.
7. Kirshenbaum AS, Kessler SW, Goff JP, Metcalfe DD. Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells. *J Immunol* 1991; 146(5): 1410–5.
8. Metcalfe DD, Mekori YA. Pathogenesis and pathology of mastocytosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2017; 12(1): 487–514.
9. Valent P, Sotlar K, Sperr WR, Escribano L, Yavuz S, Reiter A, et al. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. *Ann Oncol* 2014; 25(9): 1691–700.
10. Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: Consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(6): 435–53.
11. Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy* 2014; 69(10): 1267–74.
12. Kanamori KY, Giavina-Bianchi P, Simis NP, Akin C, Castells M. Clinical presentation and markers of cutaneous versus systemic mastocytosis: the mastocytosis center at Brigham and women's hospital in Boston. *World Allergy Organ J* 2015; 8(1): A141.
13. Sperr WR, 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. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(10): 914–23.
14. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2016; 91(11): 1146–59.
15. Magliacane D, Parente R, Triggiani M. Current concepts on diagnosis and treatment of mastocytosis. *Transl Med UniSa* 2014; 8: 65–74.
16. Sperr WR, Escribano L, Jordan JH, Schernthaner GH, Kundi M, Horny HP, et al. Morphologic properties of neoplastic mast cells: delineation of stages of maturation and implication for cytological grading of mastocytosis. *Leuk Res* 2001; 25(7): 529–36.
17. Escribano L, Orfao A, Díaz-Agustín 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* 1998; 91(8): 2731–6.
18. Morgado JM, Perbellini O, Johnson RC, Teodósio C, Matito A, Álvarez-Twose I, et al. CD30 expression by bone marrow mast cells from different diagnostic variants of systemic mastocytosis. *Histopathology* 2013; 63(6): 780–7.
19. Costopoulos M, Uzunov M, Bories D, Charlotte F, Maloum K, Arock M. Acute mast cell leukemia: a rare but highly aggressive hematopoietic neoplasm. *Diagn Cytopathol* 2018; 46(7): 639–41.
20. 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.
21. Valent P, Sotlar K, Sperr WR, Reiter A, Arock M, Horny HP. Chronic mast cell leukemia: a novel leukemia-variant with distinct morphological and clinical features. *Leuk Res* 2015; 39(1): 1–5.