

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prädiktive Wertigkeit einer Hautbeteiligung für die Diagnosestellung  
einer indolenten systemischen Mastozytose im Erwachsenenalter

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Juliane Hack

aus Bergisch Gladbach

Datum der Promotion: 25.11.2022

# Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis .....	4
II. Abbildungsverzeichnis .....	5
III. Tabellenverzeichnis .....	6
1. Zusammenfassung .....	7
1.1. Deutsch .....	7
1.2. Englisch .....	8
2. Einleitung .....	9
2.1. Die Mastzelle und ihre Funktion .....	9
2.1.1. Mastzellwachstum und Differenzierung .....	10
2.1.2. Mastzellaktivierung .....	11
2.1.3. Einfluss der aktivierten Mastzelle und ihrer Botenstoffe .....	13
2.2. Mastozytose .....	15
2.2.1. Geschichte .....	15
2.2.2. Epidemiologie .....	16
2.2.3. Ätiologie .....	16
2.2.4. Klassifikation .....	17
2.2.5. Klinik .....	18
2.2.5.1. Kutane Mastozytose .....	19
2.2.5.2. Systemische Manifestationen der Mastozytose .....	21
2.2.6. Diagnostik .....	22
2.2.6.1. Kutane Mastozytose .....	24
2.2.6.2. Systemische Mastozytose .....	25
2.2.7. Therapie .....	30
2.2.8. Prognose .....	33
2.2.9. Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) .....	34
2.3. Herleitung der Fragestellung .....	35
3. Methoden .....	37
3.1. Patientenkollektiv .....	37
3.2. Diagnostik .....	38
3.3. Datenerhebung .....	39
3.4. Berechnungen und statistische Methoden .....	39
4. Ergebnisse .....	42
4.1. Studienpopulation und Zusammensetzung .....	42
4.1.1. Geschlecht und Alter .....	42
4.1.2. Verteilung der Erkrankungsgruppen .....	43
4.1.3. Nachweis von Haupt- und Nebenkriterien der WHO .....	44
4.2. Einführung in die Ergebnisse .....	45
4.3. Einzelne Parameter .....	49
4.4. Zwei verbundene Parameter .....	51
4.5. Drei verbundene Parameter .....	55

4.6. Multiple verbundene Parameter.....	58
4.7. Tryptasewert als variabler Parameter .....	60
4.8. Diagnoseinstrumente .....	64
5. Diskussion .....	66
5.1. Einordnung der Ergebnisse.....	66
5.1.1. Klinische Aspekte und Problematik.....	66
5.1.2. WHO-Kriterien .....	67
5.1.3. Ergebnisse.....	68
5.2. Diagnoseinstrumente .....	69
5.3. Limitationen.....	69
5.4. Ausblick.....	70
6. Literaturverzeichnis.....	73
7. Anhang .....	81
7.1. Eidesstattliche Versicherung .....	81
7.2. Lebenslauf.....	82
7.3. Danksagung .....	83

## I. Abkürzungsverzeichnis

ASM	Aggressive systemische Mastozytose
CM	Cutaneous mastocytosis - kutane Mastozytose
DCM	Diffuse cutaneous mastocytosis - Diffuse kutane Mastozytose
ISM	Indolente systemische Mastozytose
KM	Knochenmark
MCL	Mast cell leukemia - Mastzelleukämie
MCS	Mast cell sarcoma - Mastzellsarkom
MIS	Mastocytosis in the skin – Mastozytose der Haut
MPCM	Maculopapular cutaneous mastocytosis - Makulopapulöse kutane Mastozytose
ROC	Receiver operating characteristic - Operationscharakteristik eines Beobachters
SCF	Stem cell factor - Stammzellfaktor
SM	Systemische Mastozytose
SM-AHN	Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
SSM	Smoldering (schwelende) systemische Mastozytose
TLR	Toll like Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
WHO	World Health Organization - Weltgesundheitsorganisation

## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des KIT-Transmembranrezeptors mit Signalwegen.....	11
Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Fc-Rezeptors auf einer Effektorzelle.....	12
Abbildung 3: Klinisches Bild von Patienten mit Urticaria pigmentosa.....	20
Abbildung 4: Altersverteilung im Patientenkollektiv.....	43
Abbildung 5: Häufigkeit der Erkrankung im Patientenkollektiv nach Diagnosekriterien der WHO..	43
Abbildung 6: Patienten mit Nebenkriterien der systemischen Mastozytose ohne Diagnose der systemischen Mastozytose.....	45
Abbildung 7: Prozentualer Zuwachs der Vorhersagewahrscheinlichkeit einzelner Parameter wenig invasiver Verfahren im Vergleich zum Gesamtkollektiv.....	50
Abbildung 8: Prozentualer Zuwachs der Vorhersagewahrscheinlichkeit der epidemiologischen Parameter Geschlecht und Alter im Vergleich zum Gesamtkollektiv.....	51
Abbildung 9: Prozentualer Zuwachs der Vorhersagewahrscheinlichkeit verbundener Parameter wenig invasiver Verfahren.....	54
Abbildung 10: Prozentualer Zuwachs der Vorhersagewahrscheinlichkeit verbundener epidemiologischer Parameter.....	55
Abbildung 11: Prozentualer Zuwachs der Vorhersagekraft drei verbundene Parameter wenig invasiver Verfahren.....	57
Abbildung 12: Prozentualer Zuwachs der Vorhersagekraft multipler verbundener Parameter wenig invasiver Verfahren.....	60
Abbildung 13: Tryptasewert von Patienten mit und ohne systemischer Mastozytose innerhalb des Kollektivs mit Hautbeteiligung.....	61
Abbildung 14: ROC-Kurven-Analyse innerhalb des Kollektivs mit einer Mastozytose der Haut.....	62
Abbildung 15: Diagnoseinstrument 1 ‚Einschätzung für Patienten mit einer Mastozytose der Haut (MIS) in Abhängigkeit von der Serumtryptase‘.....	64
Abbildung 16: Diagnoseinstrument 2 ‚Einschätzung für Patienten mit einer Mastozytose in der Haut (MIS) unabhängig von der Serumtryptase‘.....	65

### III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Liste von ausgewählten Botenstoffen der Mastzelle.....	14
Tabelle 2:	Klassifikation der Mastozytoseerkrankungen.....	18
Tabelle 3:	Übersicht der Mastozytosekategorien.....	23
Tabelle 4:	Übersicht diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf systemische Mastozytose.....	26
Tabelle 5:	WHO-Diagnosekriterien für die systemische Mastozytose.....	27
Tabelle 6:	Liste der B- und C-Kriterien zur Diagnose der SSM und der ASM.....	30
Tabelle 7:	Therapieoptionen bei Mastozytose.....	33
Tabelle 8:	Altersverteilung im Patientenkollektiv.....	42
Tabelle 9:	Auflistung aller zur Berechnung herangezogener Patienten mit Diagnosekriterien .....	46
Tabelle 10:	Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer systemischen Mastozytose einzelner Parameter wenig invasiver Verfahren.....	49
Tabelle 11:	Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer systemischen Mastozytose epidemiologischer Parameter Geschlecht und Alter.....	50
Tabelle 12:	Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer systemischen Mastozytose verbundener Parameter wenig invasiver Verfahren.....	53
Tabelle 13:	Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer systemischen Mastozytose verbundener epidemiologischer Parameter.....	54
Tabelle 14:	Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer systemischen Mastozytose dreier verbundener Parameter wenig invasiver Verfahren.....	56
Tabelle 15:	Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer systemischen Mastozytose multipler verbundener Parameter wenig invasiver Verfahren.....	59
Tabelle 16:	Ermittelte Grenzwerte der Tryptase in Verbindung mit einer Mastozytose der Haut mittels ROC-Kurven-Analyse und weitere Parameter wenig invasiver Verfahren.....	62
Tabelle 17:	Ermittelte Grenzwerte der Tryptase Verbindung mit einer Mastozytose der Haut mittels ROC-Kurven-Analyse und epidemiologischen Parametern .....	63

# 1. Zusammenfassung

## 1.1. Deutsch

Unter Mastozytose versteht man eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, welche durch eine Vermehrung klonaler, neoplastischer Mastzellen sowie einer möglichen Dysmorphie dieser Zellen ausgelöst wird.

Die Mastozytose wird anhand einer WHO-Klassifikation in eine ausschließlich die Haut betreffende Mastozytose, systemische Mastozytosen und die Manifestation eines lokalen Mastzelltumors eingeteilt.

Klinische Symptome der Mastozytose sind inter- und intraindividuell sehr variabel sowie im hohen Maße abhängig vom Ausmaß der Mastzellinfiltration und Mediatorfreisetzung. Bei Verdacht auf eine systemische Mastozytose, welcher bei einer Mastozytose der Haut im Erwachsenenalter *per se* vorliegt, sollte immer eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden. Die Diagnostik, welche eine Knochenmarkspunktion beinhaltet, wird aus diversen Gründen oft nicht vollständig durchgeführt. Eine korrekte Diagnosestellung kann in diesen Fällen nicht erfolgen. Es lässt den Wunsch entstehen, präzise Aussagen über eine systemische Beteiligung treffen zu können, auch wenn eine Knochenmarksuntersuchung nicht durchgeführt wird.

Die vorliegende Arbeit verfolgt dieses Ziel durch die Untersuchung wenig invasiver diagnostischer Verfahren als prädiktive Marker für eine systemische Beteiligung der Mastozytose. Dies erfolgte mittels statistischer Analysen, welche die Verfahren als einzelne Faktoren, aber auch in Verbindung zueinander prüften. Untersucht wurden Ergebnisse aus körperlicher Untersuchung, Histaminprovokationstestung, Osteodensitometrie, Kit-Mutationsanalyse und Typtasewertbestimmung. Zudem sind die epidemiologischen Parameter Alter und Geschlecht in die Analysen einbezogen worden. Insgesamt wurden 110 Patienten in die Datenanalyse eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigen, dass durch wenig invasive Verfahren mit hinreichender Genauigkeit und Relevanz das Vorliegen einer systemischen Beteiligung bei Mastozytose vorhergesagt werden kann. Dies gibt Anlass dazu die Notwendigkeit der - nach den aktuellen WHO-Kriterien für die *lege artis* zu stellende Diagnose einer systemischen Mastozytose unumgängliche - Knochenmarkpunktion zu diskutieren. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen alternativen Weg zu dieser invasiven diagnostischen Untersuchung auf, die weiterhin eine klinische Einschätzung der Patienten zulässt.

## 1.2. Englisch

Mastocytosis describes a heterogenous group of diseases, which are characterised by an increase of clonal, neoplastic mast cells as well as a possible dysmorphia of these cells.

Mastocytosis is classified by the WHO-Classification. A distinction is made between cutaneous mastocytosis, systemic mastocytosis and local mast cell tumours.

Clinical Symptoms can strongly vary interindividual and intraindividual and are highly dependent on mast cell burden und mediator release. If a systemic mastocytosis is suspected, which is always the case, when mastocytosis shows in the skin of an adult person, advanced diagnostic should be proceeded. The formal diagnostic includes a bone marrow examination and is often not accomplished for various reasons. In these cases, a correct diagnosis cannot be made. This leads to the request to find a way to make a precise statement about a systemic involvement in patients without bone marrow examination.

The following thesis aims in this direction by examine little invasive diagnostic methods as predictive indicators for systemic involvement of mastocytosis. It is carried out by statistical analysis, which surveyed the methods solely and in combinations. The results of physical examination, histamine provocation tests, osteodensitometry, Kit-mutations analysis and levels of tryptase in blood samples were examined. Likewise, the epidemiological parameters of age and gender were examined in the analysis. Altogether 110 patients were included in the data analysis.

The results show that the presence of systemic involvement in patients with mastocytosis can be predicted with an adequate precision and relevance. This gives reason to discuss the current necessity of a bone marrow examination, which is given by the WHO-guidelines to determine the diagnosis of systemic mastocytosis. The results of this thesis demonstrate an alternative path of assessment to allow a clinical valuation of patients.

## 2. Einleitung

### 2.1. Die Mastzelle und ihre Funktion

Mastzellen sind körpereigene Abwehrzellen, welche ganz überwiegend dem Knochenmark entspringen. Sie produzieren und speichern eine Vielzahl von Botenstoffen, setzen diese bei Bedarf frei und haben somit einen regulatorischen Einfluss auf diverse Systeme des menschlichen Körpers. Mastzellen sind primär in Organen mit direktem Kontakt zur Umwelt aufzufinden. Eine hohe Anzahl ist somit in der Haut, dem Gastrointestinaltrakt und den Atemwegen zu finden (1). Auch innerhalb der Haut lässt sich ein spezifisches Verteilungsmuster der Zellen feststellen. An peripherer Position des Körpers lassen sich mehr Mastzellen als in zentraler Position finden. Ebenso lassen sich an der Oberfläche der Haut mehr Mastzellen als in tieferen Schichten der Haut finden (2). Zusätzlich treten Mastzellen vermehrt in der Nähe von Gefäßen und Nerven auf (3).

Die Mastzelle besitzt zahlreiche Eigenschaften. Mit ihren vielen bioaktiven Botenstoffen kann sie einen effektiven Abwehrmechanismus des Immunsystems gegen Mikroorganismen darstellen, und ist somit Teil der spezifischen und unspezifischen Immunantwort des menschlichen Körpers (1, 4-7). Eine weitere bedeutsame Eigenschaft der Mastzelle ist ihre antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung auf den Körper (8-10).

Es ist bekannt, dass der Mastzelle eine Schlüsselrolle in der Entstehung von Autoimmunerkrankungen und allergischen Erkrankungen, hier in Verbindung mit IgE, zukommt (1, 4, 5, 11).

Zudem spielen Mastzellen eine wichtige Rolle in der Angiogenese, dem Gewebe-Remodelling, der Wundheilung sowie dem Tumorwachstum und der Tumorrepression (4, 6, 12).

Dieses breite Spektrum an Einflussnahme auf den Körper erreicht die Mastzelle durch die Fähigkeit, in Abhängigkeit von Stimuli unterschiedlicher Art, selektiv Botenstoffe auszuschütten (7).

Zusätzliche Diversität ihrer Effekte erlangt die Mastzelle durch ihre verschiedenen Mastzellpopulationen. Diese Populationen besitzen, abhängig von ihrer Lage, unterschiedliche Muster von Zusammenstellung und Ausprägung ihrer Botenstoffe. Dies hat eine direkte Auswirkung auf die Funktion der einzelnen Zelle (13).

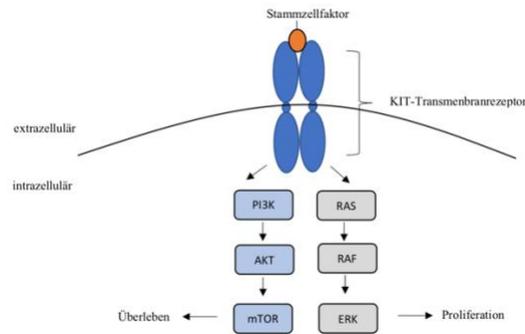
### 2.1.1. Mastzellwachstum und Differenzierung

Die Mastzelle stammt von CD34+ hämatopoetischen Stammzellen ab und stellt eine unabhängige Zellreihe dar (14, 15). Sie migriert als Vorläuferzelle über den Blutkreislauf in ihr Zielgewebe und reift erst dort aus. Hier entfaltet sich das volle Spektrum ihrer Eigenschaften (1, 16). Im Zielgewebe erreicht sie eine Lebensspanne von Monaten bis zu Jahren (14, 15).

Zahl, Verteilung und Phänotyp der Mastzellen einer Population werden bestimmt durch eine im Zielgewebe typische Konzentration von Stammzellefaktor, Zytokinen und Chemokinen (6).

Wachstum und Entwicklung der Mastzellen sind in hohem Maße abhängig von dem Rezeptor KIT, welcher sich auf der Mastzelloberfläche befindet. Der KIT-Rezeptor steuert eine Signalkaskade, welche durch den Ligand SCF (Stammzellefaktor) initiiert wird. Die extrazelluläre Domäne des Transmembranrezeptors KIT (CD117) bindet extrazelluläres SCF, es folgt eine Dimerisation des Rezeptors und anschließend eine Aktivierung einer intrinsischen Tyrosinkinase. Die Signalkaskade ist somit eingeleitet. Die Effekte der Aktivierung sind vielseitig und beinhalten Zellproliferation, Reifung und Differenzierung, Suppression von Apoptose sowie Degranulation und Änderungen in Adhäsions- und Bewegungsfähigkeit (17).

Der KIT-Transmembranrezeptor wird durch das humane Proto-Onkogen Kit kodiert, auch c-kit genannt (18, 19). Es befindet sich auf Chromosom 4, perizentrometrisch, auf dem langen Arm des Chromosoms (4q12) (18). Hier kodieren die Exone 1-9 für die extrazelluläre Domäne, Exon 10 für die transmembranöse Domäne, Exon 11 für die juxtamembranöse und autoinhibitorische Domäne und die Exone 13-21 kodieren die Tyrosinkinase (17). Bei Mutation der Gensequenz kann es zu einem unkontrollierten Wachstum, einer verlängerten Überlebensdauer von Mastzellen und einer erhöhten Mediatorfreisetzung kommen (20, 21).



**Abbildung 1: Schematische Darstellung des KIT-Transmembranrezeptors mit Signalwegen.** Eine dauerhafte Aktivierung des KIT-Rezeptors kann auf Mutationen der Extrazellulärdomäne (Exon 9), der juxtramembranen Domäne (Exon 11) oder intrazytoplasmatischen Kinasen Domäne (Exon 13 und 17) beruhen. In Anlehnung an Lunevicius (22).

### 2.1.2. Mastzellaktivierung

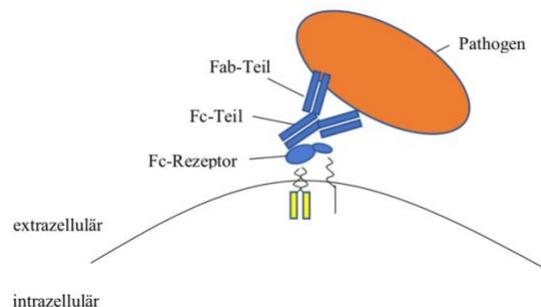
Mastzellen können auf diverse Arten aktiviert, das heißt in einen Zustand der Anregung gebracht werden. Bei Aktivierung führt die Modulation von Rezeptoren, durch adäquate Stimuli aus dem Extrazellulärraum, zur Ansteuerung einer intrazellulären Signalkaskade. Als Endpunkt dieser Kaskade steht in der Regel die Degranulation der Mastzelle, sprich die Fusion zytoplasmatischer Granula mit der Zellmembran und somit die Ausschüttung von Effektmediatoren. Die Mastzelle kann jedoch auch selektiv Botenstoffe ausschütten, ohne dass zuvor eine Degranulation eingeleitet worden ist (13, 23, 24).

Die **Fc-Rezeptor**-initiierte Aktivierung ermöglicht der Mastzelle auf indirektem Weg auf Pathogene zu reagieren. Fc-Rezeptoren an der Zelloberfläche können den Fc-Anteil von Immunglobulinen aus dem Extrazellulärraum binden und eine Signalkaskade, zur Zellaktivierung, auslösen. Nach ausgelöster Vernetzung der Rezeptoren wird ein hochkonservierter Peptidabschnitt, welcher intrazytoplasmatisch im Schwanz des Rezeptors liegt (ITAM= immunreceptor-tyrosin-based-activation-motif), phosphoryliert. ITAMs werden dann zum Bindungs- und Aktivierungsort für Tyrosinkinase der Syk- und ZAP-70 Familien. Diese scheinen zentrale Schlüsselkinasen in den weiteren multivariablen Signalkaskaden darzustellen (25).

Der wohl bekannteste Fc-Rezeptor der Mastzellaktivierung ist der hoch-affine IgE-Rezeptor, welcher als FcεRI auf der Zelloberfläche sitzt. Dieser reagiert auf IgE-Antigen-Komplexe, bi- und multivalent, oder auf alleinige IgE-Moleküle (7, 26). Er ist stetig auf der Zelloberfläche exprimiert (13).

Die IgE-Ag induzierte Mastzell-Aktivierung via FcεRI kann durch Rezeptoren inhibiert werden welche immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs (ITIMs) beinhalten. Als Beispiel sind hier die Rezeptoren signal regulatory protein α (SIRPα), Allergin-1 und CD300a zu nennen (27-29).

Zusätzlich können die Rezeptoren FcγRI und FcγRII, nach Kontakt mit Interferon-gamma, von der Mastzelle exprimiert werden (30). Auch bei Kontakt mit Proteinen von Pathogenen wie Bakterien oder Viren können sich benachbarte Fc-Rezeptoren vernetzen und so zu einer direkten Aktivierung der Mastzelle führen (13).



**Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Fc-Rezeptors auf einer Effektorzelle.** In Anlehnung an Hinghofer-Szalkay (31).

Die Aktivierung über das **Komplementsystem** ist eine weitere Möglichkeit der Mastzelle auf Pathogene indirekt zu reagieren. Rezeptoren für die Komplementfaktoren C3, C3a, C4 und C5a wurden nachgewiesen, wobei die Faktoren C3a und C5a zusätzlich eine chemotaktische Wirkung auf die Mastzelle haben (13, 32).

Auch **physikalische Stimuli** wie z.B. Hitzestress können die Mastzelle aktivieren und so eine Histaminausschüttung auslösen (33).

Die Mastzelle besitzt **Toll-like-Rezeptoren (TLR)** um direkt auf Produkte von Bakterien reagieren zu können (13). Studien an Mastzellen von Mäusen haben gezeigt, dass der TLR4 beispielsweise auf Lipopolysaccharide reagieren kann (13). Eine selektive Produktion inflammatorischer Zytokine kann

über TLR initiiert werden ohne eine Degranulation der Zelle zu bewirken (13). Es wurden bereits eine Anzahl von TLRs auf humanen Mastzellen identifiziert, z.B. auch der TLR2. *In vitro* weist dieser, genau wie TLR4, inflammatorische Funktionen auf (13). Es ist davon auszugehen, dass Mastzellen im menschlichen Körper mittels TLR direkt auf Pilz-, Bakterien- und Virale Stimuli reagieren und so zur Erregereliminierung beitragen (13).

Die Mastzelle besitzt **Zytokin- und Chemokinrezeptoren** wie den IL-4, -5, und -9 Rezeptor sowie die Rezeptoren CysLT1R und CysLT2R (24, 34, 35). Auch hier kann die Mastzelle durch einige der genannten Rezeptoren ohne eine Degranulation reagieren, indem sie die Expression von Chemokinen und Zytokinen steigert (24).

Der **Mas-related G protein-coupled receptor member X2** (MRGPRX2) Rezeptor bewirkt eine schnelle und kurz anhaltende Aktivierung der Mastzelle. Er spielt in Juckreiz, Abwehr von Pathogenen sowie als Target einer medikamentösen Therapie eine große Rolle in der aktuellen Forschung (36, 37).

### 2.1.3. Einfluss der aktivierten Mastzelle und ihrer Botenstoffe

Bei Aktivierung der Mastzelle werden in zytoplasmatischen Granula gespeicherte Botenstoffe freigesetzt sowie *de novo* Botenstoffe erzeugt (6). Zu den wichtigsten mastzelltypischen Botenstoffen gehören Leukotriene, Proteasen, Tumornekrosefaktor (TNF) sowie Histamin (13). Die Mastzelle ist in der Lage auf unterschiedliche Stimuli ein gezieltes Profil an Botenstoffen auszuschütten (vgl. 2.1.2. Mastzellaktivierung) (38).

Zu den **gespeicherten**, in zytoplasmatischen Granula vorliegenden Botenstoffen gehören Histamin, Proteasen, Proteoglykane, Sulfatasen, Exoglykosidasen und Zytokine wie z.B. TNF (16).

Die hochselektiv *de novo* synthetisierten Botenstoffe, welche mit oder ohne Degranulation der Mastzelle freigesetzt werden können, werden zu großen Teilen aus Fettsäure-Derivaten hergestellt (13, 39). Hierbei spielen die Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen eine maßgebliche Rolle. Typische Produkte der Mastzelle sind hier LTC<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, PAF, PGD<sub>2</sub> und PGE<sub>2</sub> (40).

Weiterhin ist die Synthese einer Vielzahl von Chemokinen und Zytokinen, welche zeitverzögert z.B. zur Inflammation beitragen können möglich, ebenso die Synthese von Wachstumsfaktoren (6, 38). In Tabelle 1 ist eine Auswahl an Botenstoffen aufgeführt (16).

Die Ausschüttung einer Reihe von Botenstoffen bewirkt die Rekrutierung von Effektorzellen aus dem Gefäßsystem, erzeugt eine lokale Inflammation und hat direkten Einfluss auf das umliegende Gewebe. Durch die Ausschüttung von Interleukin-6 bei Verletzung der Haut und die darauffolgende Abgabe von antimikrobiellen Peptiden aus Keratinozyten in das Wundgewebe zeigt sich die Mastzelle zum Beispiel als Akteur eines antimikrobiellen Prozesses und trägt somit auch indirekt zur Wundheilung bei (12).

Klasse	Mediator
Gespeicherte	Histamin, Heparin, Tryptase, Chymase, Cathepsin, Carboxypeptidase-A
Fettsäure-Derivate	PGD2, PGE2, LTB4, LTC4, PAF
Zytokine und Wachstumsfaktoren	GM-CSF <sup>a,b</sup> , IFN- $\alpha$ <sup>a,b</sup> , IFN- $\beta$ <sup>c</sup> , IFN- $\gamma$ <sup>a</sup> , IL-1 $\alpha$ <sup>b,c</sup> , IL-1 $\beta$ <sup>a,b</sup> , IL-1R antagonist <sup>b</sup> , IL-2 <sup>a</sup> , IL-3 <sup>a,b</sup> , IL-4 <sup>a,b</sup> , IL-5 <sup>a,b</sup> , IL-6 <sup>a,b</sup> , IL-8 (CXCL8) <sup>b</sup> , IL-9 <sup>a,b</sup> , IL-10 <sup>a,b</sup> , IL-11 <sup>b</sup> , IL-12 <sup>a,d</sup> , IL-13 <sup>a,b</sup> , IL-14 <sup>d</sup> , IL-15 <sup>d</sup> , IL-16 <sup>b,c</sup> , IL-17 <sup>e</sup> (IL-25) <sup>a</sup> , IL-17F <sup>c</sup> , IL-18 <sup>d</sup> , IL-22 (IL-TIF) <sup>c</sup> , LIF <sup>d</sup> , LT $\beta$ <sup>d</sup> , M-CSF <sup>c,d</sup> , MIF <sup>d</sup> , SCF <sup>b</sup> , TGF- $\beta$ 1 <sup>a,b</sup> , TNF <sup>a,b</sup> , TSLP <sup>c</sup> , bFGF <sup>a,b</sup> , EGF <sup>b</sup> , IGF-1 <sup>a</sup> , NGF <sup>a</sup> , PDGF-AA <sup>d</sup> , PDGF-BB <sup>b</sup> , VEGF <sup>a,b</sup>
Chemokine	CCL1 (TCA3/I309) <sup>b,c</sup> , CCL2 (MCP-1) <sup>a,b</sup> , CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ) <sup>a,d</sup> , CCL3L1 (LD78 $\beta$ ) <sup>d</sup> , CCL4 (MIP-1 $\beta$ ) <sup>c,d</sup> , CCL5 (RANTES) <sup>a,b</sup> , CCL7 (MCP-3) <sup>c,d</sup> , CCL8 (MCP-2) <sup>d</sup> , CCL11 (eotaxin) <sup>d</sup> , CCL13 (MCP-4) <sup>d</sup> , CCL16 (LEC/HCC-4) <sup>d</sup> , CCL17 (TARC) <sup>a,d</sup> , CCL20 (LARC) <sup>d</sup> , CCL22 (MDC) <sup>a,d</sup> , CXCL1 (Gro $\alpha$ /KC) <sup>a,d</sup> , CXCL2 (Gro $\beta$ /MIP-2) <sup>a,d</sup> , CXCL3 (Groy) <sup>d</sup> , CXCL10 (IP-10) <sup>b,c</sup> , CXCL11 (I-TAC) <sup>d</sup> , XCL1 (lymphotactin) <sup>b,c</sup>
Freie Radikale	Stickstoffmonoxid <sup>e,f</sup> , Superoxide <sup>e,f</sup>
Andere	Corticotropin-releasing Factor <sup>b</sup> , Urocortin <sup>b</sup> , Substanz P <sup>a</sup>

**Tabelle 1: Liste von ausgewählten Botenstoffen der Mastzelle.** Gewisse Chemokine und Wachstumsfaktoren, wie TNF und VEGF, können neu synthetisiert sowie aus gespeicherten Pools ausgeschüttet werden, viele andere wurden in Zytoplasmatischen Granula der Mastzelle mittels Immunohistochemie lokalisiert. Einige dieser Zytokine, Wachstumsfaktoren und Chemokine wurden lediglich auf mRNA Niveau, in Studien von aus in-vitro-stammenden Mastzellen und/oder in Mastzellen einer einzigen Spezies nachgewiesen. Hier gilt: a,b Protein nachgewiesen mittels ELISA oder Immunohistochemie. c,d mRNA Expression. a,c,e Nagetier. b,d,f Mensch.

## 2.2. Mastozytose

Unter Mastozytose versteht man eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, welche durch eine Vermehrung klonaler, neoplastischer Mastzellen sowie einer möglichen Dysmorphie dieser Zellen ausgelöst wird (41). Diese neoplastischen Zellen können Akkumulationen in verschiedenen Organsystemen und Geweben bilden und so zur Erkrankung führen. Die Haut ist häufig betroffen. Falls weitere Organe betroffen sind, sind es häufig Leber, Milz, Lymphknoten, Gastrointestinaltrakt und Knochenmark (42). Die Mastozytose wird anhand einer WHO-Klassifikation in eine ausschließlich die Haut betreffende Mastozytose, systemische Mastozytosen und die Manifestation eines lokalen Mastzelltumors eingeteilt.

Der Krankheitsverlauf ist sehr variabel und reicht vom nahezu asymptomatischen bis hin zum fulminanten Verlauf (43).

Die Mastozytoseerkrankungen treten meist sporadisch auf, obwohl auch seltene familiäre Formen bekannt sind. In über der Hälfte aller Fälle erkranken Kinder im Alter von unter zwei Jahren (44). Von diesen Fällen heilen etwa 40% bis zur Adoleszenz spontan aus, wohingegen die Erkrankung im Erwachsenenalter typischerweise persistiert (45). Auf Klinik, Klassifikation, Diagnostik und Verlauf der Erkrankung wird in folgenden Abschnitten detailliert eingegangen.

### 2.2.1. Geschichte

Im Jahr 1869 wurde erstmals ein Fall von *Urticaria pigmentosa* (Hautmastozytose) von den Autoren Edward Nettleship und Warren Tay beschrieben. Knapp zehn Jahre später, 1878, verfasste Paul Ehrlich seine Doktorarbeit. Er hatte, mit der zu jener Zeit hochmodernen Lichtmikroskopie, Zellen entdeckt, die sich mit dichten zytoplasmatischen Granula darstellten. Er dokumentierte seine Entdeckung genau und nannte diese Zellen Mastzellen. Weitere 10 Jahre später, im Jahre 1887, identifizierte P.G. Unna diese zuvor beschriebenen Zellen als Zellen, welche in *Urtikaria pigmentosa* typischen Hautveränderungen vorzufinden sind. Es dauerte bis in die 1930er Jahre bis der Begriff der Mastozytose von Albert Sezary und P. Chauvillon eingeführt wurde.

1949 beschrieb J.M. Ellis erstmals ein Fall von systemischer Mastozytose nach Autopsie (46). Etwa 50 Jahre später, im Jahr 2000, erarbeitete eine internationale Expertengruppe eine Klassifikation zur genauen Definition der Erkrankung (47). Im Jahr 2008 übernahm die WHO diese Klassifikation nahezu deckungsgleich. Seither wird sie regelmäßig überarbeitet und veröffentlicht, zuletzt im Jahr

2016 (48, 49). 2020 wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. eine Leitlinie für die systemische Mastozytose veröffentlicht (50).

### 2.2.2. Epidemiologie

Die Mastozytose gehört zu den seltenen Erkrankungen, die genaue Inzidenz ist unbekannt. Aus Studien aus Dänemark und den Niederlanden geht eine Prävalenz von 10-13 Erkrankten pro 100.000 Einwohnern hervor (51, 52). Es besteht keine Geschlechtsprädisposition (41, 53, 54).

Bei etwa 65% der Patienten handelt es sich um Kinder, etwa 35% der Patienten sind im Erwachsenenalter (55, 56). Bei Kindern handelt es sich fast immer um eine kutane Mastozytose, bei Erwachsenen ist die indolente systemische Mastozytose am häufigsten vertreten (55). Es existieren familiäre Formen der Mastozytose, diese sind jedoch extrem selten (57). Häufig wird die Diagnose einer Mastozytose erst einige Jahre nach dem Auftreten erster Symptome diagnostiziert. Daten von 2010 zeigen eine Diagnose nach durchschnittlich neuneinhalb Jahren (55). In den letzten Jahren hat die Bekanntheit der Erkrankung jedoch deutlich zugenommen, somit ist von einer zügigeren Diagnosefindung auszugehen.

### 2.2.3. Ätiologie

Wie bereits im Abschnitt 2.1.1. (Mastzellwachstum und Differenzierung) beschrieben, stellt das kit-Protoonkogen eine Schlüsselrolle in der Ausreifung der Mastzelle dar. Bei Mutation der Gensequenz kann es im Genprodukt, dem Rezeptor KIT, zu einer Abweichung kommen, welche eine Liganden-unabhängige Autophosphorylierung bewirkt. Dies kann wiederum zu einem unkontrollierten Wachstum, einer verlängerten Überlebensdauer von Mastzellen und einer erhöhten Mediatorfreisetzung führen (20, 21). Das klinische Bild einer Mastozytose zeigt sich.

Häufig sind Mutationen des kit-Protoonkogens im Exon 11 und 17 zu finden (17). Die wohl bekannteste und häufigste Mutation in der Kit-Gensequenz ist die gain-of-function D816V Punktmutation. Eine Kit-D816V-Mutation kann sich abhängig vom Mastozytose-Subtyp in unterschiedlichen Zellpopulationen des Knochenmarks zeigen (20). Neben dem obligatorischen Auftreten der Mutation in Mastzellen, können beispielsweise auch CD34+ hämatopoetische Zellen, eosinophile Zellen und seltener Monozyten, neutrophile Knochenmarks-Vorläuferzellen und

Lymphozyten betroffen sein (20). Bei Patienten mit schlechter Prognose zeigten sich Mutationen zu 81% in mindestens zwei myeloiden Zellpopulationen, während sich dies deutlich seltener bei Patienten des indolenten Subtyps gezeigt hat (20).

Es gibt zwei Hauptvarianten des KIT-Produktes. Die Juxta-Membran Region der extrazellulär-Domäne unterscheidet sich durch die An- oder Abwesenheit von vier Aminosäuren (GNNK). Es hat sich gezeigt, dass in Transkripten mit Kit D816V-Mutationen ein erhöhtes GNNK(-)/GNNK(+) Verhältnis der Splicevarianten vorliegt (58). Dies könnte eine Rolle in der Pathogenese der Mastozytoseerkrankungen spielen. Zudem zeigt sich eine positive Korrelation von nur GNNK(-) Expression mit neoplastischer Mastzellbeteiligung (58).

Neben der beschriebenen D816V Punktmutation ist eine Anzahl von weiteren Mutationen bekannt, welche großen Einfluss auf Erkrankung und Verlauf der Mastozytose haben (59). Es können zudem auch weitere, Kit-unabhängige Mechanismen zur Mastozytose führen. Ein Beispiel dafür ist die Inhibition der Mastzellapoptose, ausgelöst durch Kit-unabhängige Genmutationen (19).

#### 2.2.4. Klassifikation

Die Mastozytoseerkrankungen stellen sich klinisch und prognostisch als sehr heterogen dar, die Einteilung in eine Klassifikation vereinfacht Therapieentscheidungen sowie Prognoseabschätzungen (59). Die Klassifikation ist jedoch nicht immer einfach durchzuführen und, wie in der weiteren Arbeit nachzuvollziehen, stellt sie oft einen problematischen diagnostischen Schritt dar.

Die erste Konsens-Klassifikation der Mastozytose-Subtypen des menschlichen Körpers wurde im Jahr 2000 in Wien durch eine internationale Expertengruppe erarbeitet (47). Diese wurde dann von der Weltgesundheitsorganisation (englisch: World Health Organization, WHO) übernommen und weitgehend unverändert im Jahre 2008 erneut veröffentlicht und 2016 aktualisiert.

Die deutsche Leitlinie des Kompetenznetzwerks Mastozytose e.V., veröffentlicht 2008, orientiert sich an der WHO-Klassifikation. Die aktuelle WHO-Klassifikation von 2016 nimmt folgende klinische Einteilung in drei Gruppen vor:

Die kutane Mastozytose (CM), die systemische Mastozytose (SM) und das Mastzellsarkom (MCS) (41). Die CM beinhaltet die Subformen der makulopapulösen CM (MPCM), der diffusen CM (DCM) sowie des kutanen Mastozytoms.

Die systemische Mastozytose lässt sich weiter in die indolente systemische Mastozytose (ISM), die smoldering (schwelende) systemische Mastozytose (SSM), die aggressive systemische Mastozytose (ASM) sowie die SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (AHN) und die Mastzelleukämie unterteilen (MCL) (41, 59) (vgl. Tabelle 2).

Die „advanced mastocytosis“ umfasst die Formen der ASM, SM-AHN und MCL und wird als zusammenfassender Begriff für diese Mastozytosen genutzt (50).

Zur Einteilung werden klinische, laborchemische, histologische sowie radiologische Parameter herangezogen. Anhand der Klassifikation kann die weitere notwendige Diagnostik und Therapie geplant sowie eine Prognose für den weiteren Verlauf der Erkrankung abgeschätzt werden.

Klasse	Subklasse
Kutane Mastozytose (CM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Makulopapulöse CM (MPCM)</li> <li>- Diffuse CM (DCM)</li> <li>- Kutanes Mastozytom</li> </ul>
Systemische Mastozytose (SM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indolente SM (ISM)</li> <li>- Smoldering SM (SSM)</li> <li>- SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (AHN)</li> <li>- Aggressive SM (ASM)</li> <li>- Mastzelleukämie (MCL)</li> </ul>
Mastzellsarkom (MCS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mastzellsarkom (MCS)</li> </ul>

**Tabelle 2: Klassifikation der Mastozytoseerkrankungen.**

### 2.2.5. Klinik

Klinische Symptome der Mastozytose sind inter- und intraindividuell sehr variabel, und sind in hohem Maße abhängig vom Ausmaß der Mastzellinfiltration und Mediatorfreisetzung (55).

Systemische Mediator-bedingte Symptome treten bei allen Mastozytosevarianten auf und betreffen unterschiedliche Organsysteme. Sie können chronisch oder akut auftreten, wobei akute Symptome oft Minuten bis Stunden anhalten. Die Schwere der Symptome reicht hier von mild bis lebensbedrohlich (60, 61). Klassisch sind unspezifische Symptome wie Unwohlsein, Kopfschmerz, Flushs, Fatigue, Abgeschlagenheit, gastrointestinale Beschwerden, Tachykardien, oft verbunden mit hypotensiven

Krisen bis hin zu Synkopen (43, 60). Die Triggerfaktoren der Symptome, spezifischer sowie unspezifischer, können vielseitig sein und sind unter anderem Temperaturwechsel, körperliche Anstrengung, Stress, emotionale Erregung, Alkoholkonsum, Infekte sowie eine Reihe Pharmazeutika, zum Beispiel nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) (55).

Bei hohem Mastzellgehalt ist das Risiko eine anaphylaktische Reaktion zu erleiden sehr hoch und bei jeder Form der Mastozytose möglich. Das Risiko bei einer SM ist jedoch deutlich höher als bei einer CM (44, 54, 62). Als typische Auslöser gelten hier Insektenstiche (19%), Nahrungsmittel (16%) und Pharmazeutika (9%). Oft ist ein spezifischer Auslöser jedoch nicht eruierbar (13%) (62). Allergien sind nicht häufiger als in der Gesamtpopulation vertreten (43).

Die Inzidenz von Anaphylaxien liegt bei bis zu 49% bei Erwachsenen mit systemischer Mastozytose, hier sind präventive Maßnahmen empfohlen (62).

#### 2.2.5.1. Kutane Mastozytose

Bei der kutanen Mastozytose (CM) beschränken sich Mastzellinfiltrate lediglich auf das Organ der Haut. Typische Erscheinungen sind hier Rötung und Schwellung. Die Mastzellinfiltrate stellen sich typischerweise als rötlich-bräunliche, makulöse oder papulöse Effloreszenzen dar (54). Bei Erwachsenen treten in der Regel unter 0,5 cm große Läsionen auf. Abbildung 3 zeigt das typische klinische Bild von Patienten mit Urticaria pigmentosa, der kutanen Mastozytose.

Bei Kindern hingegen treten oft größere, etwa 1-5cm große, makulöse, plaqueförmige oder noduläre Läsionen auf. Außerdem können bis zum dritten Lebensjahr auch Bullae, ödematöse und erythematöse Veränderungen in betroffenen Bereichen hinzukommen (41, 42).

Eine zusätzliche Erscheinungsform ist die teleangiektatische Variante der makulopapulösen kutanen Mastozytose, welche in etwa 14% der Patienten mit Hautbeteiligung auftritt (63). Die 2-6mm großen Läsionen treten in der Regel generalisiert auf und zeigen rötliche, teleangiektatische Makulae auf bräunlichem Grund (42). Diese Effloreszenzen treten meist simultan mit den klassischen makulopapulösen Läsionen auf (42).

Bei Erwachsenen zeigen sich die ersten Läsionen oft zunächst an den Oberschenkeln und breiten sich dann langsam über Rumpf und Extremitäten aus (54). Im Verlauf ist die Ausprägung der Hautbeteiligung sehr variabel, jedoch beschränken sich die Läsionen in etwa 80% der Fälle auf Stamm und Extremitäten. Kopf, Palmae und Plantae sind typischerweise nicht betroffen (55). Bei Kindern hingegen ist häufig das ganze Integument, inklusive Kopf, betroffen (41).



**Abbildung 3: Klinisches Bild von Patienten mit Urticaria pigmentosa.** Bilder freundlicherweise zur Verfügung gestellt von der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Medizinischen Fakultät Charité.

Das Darier-Zeichen bezeichnet eine reaktive Schwellung, Rötung und gelegentlich Entstehung von Juckreiz nach mechanischer Reizung der bereits vorhandenen Effloreszenzen. Es ist Mastozytose-spezifisch und in der Diagnosestellung von enormen Wert (54, 55).

Wenn Patienten unter einer Hautbeteiligung bei Mastozytose leiden, sind die häufigsten Symptome Pruritus (Juckreiz), Rötungen und Schwellungen, welche sowohl nach mechanischer Reizung als auch spontan entstehen (54). Die kosmetische Beeinträchtigung der Patienten kann zu einer starken Belastung im Alltag führen (55).

Neben der klassischen kutanen Mastozytose sind weitere Ausprägungen der CM bekannt. Die **Diffuse kutane Mastozytose** ist eine generalisierte, gelblich-rötliche, teigige bis derbe Schwellung der Haut und tritt häufig in den ersten Lebenswochen von Säuglingen auf (41).

Das **kutane Mastozytom** ist die häufigste Form bei Kindern und zeigt sich rötlich-braun, 1-10cm groß, erhaben und scharf begrenzt. Oft sind die Kinder seit Geburt oder den ersten Lebenswochen betroffen. Hier findet sich keine systemische Mastzellinfiltration und fast immer findet eine Abheilung bis zu Adoleszenz statt. (54)

#### 2.2.5.2. Systemische Manifestationen der Mastozytose

Die systemische Mastozytose tritt vor allem bei Erwachsenen auf. Pathognomonisch ist das Auftreten von Mastzellinfiltraten in diversen Organen (19, 64). Dies kann zu einer Vielzahl an Symptomen führen. Die hier betroffenen Organe sind typischerweise die Haut, das Knochenmark, Gastrointestinaltrakt, Leber und Milz (15, 64).

Gastrointestinale Beschwerden wie abdominale Schmerzen und Koliken, Übelkeit und Erbrechen, Gastritis bis hin zu peptischen Ulzera, Diarrhoe, aber auch jede andere Form Mediator-bedingter Symptome sind üblich (43, 54, 60).

Man kann davon ausgehen, dass etwa die Hälfte (49%) aller Patienten mit SM eine Knochenbeteiligung (Osteosklerose, Osteopenie, Osteoporose oder Osteolyse) aufweist. Etwa ein Drittel der Patienten leidet an Osteopenie, daher treten pathologische Frakturen, vor allem im Bereich der Wirbelsäule, gehäuft auf (43, 54, 55). Das führende Symptom der Knochenbeteiligung ist muskuloskeletaler Schmerz (Gelenkschmerz, Knochenschmerz), welcher stark ausgeprägt und resistent gegen konventioneller Schmerzmedikation sein kann (43). Auch neurologische und psychiatrische Symptome sind bei der SM bekannt (43).

Die **indolent systemische Mastozytose (ISM)** ist durch das systemische Auftreten von Mastzellinfiltraten gekennzeichnet, ohne dass Kriterien der SSM, ASM oder MCL auf den Patienten zutreffen. In 90% der Fälle tritt die ISM in Verbindung mit einer kutanen Beteiligung auf (65). Die erkrankten Patienten mit einer ISM stellen 90% aller systemisch erkrankten Patienten dar, somit ist die ISM die größte aller Subgruppen der SM (65).

Die ‚**smoldering‘ systemische Mastozytose (SSM)** galt lange als Unterform der ISM. Nach der neusten WHO-Klassifikation stellt sie eine eigene Unterform der systemischen Mastozytose dar. Sie ist sehr selten und zeichnet sich durch eine starke Mastzellvermehrung (>30% Infiltrationsgrad in der Knochenmarkbiopsie), Organomegalie und sehr hohe Tryptasespiegel (>200 µg/l) aus. Zeichen einer aggressiven Erkrankung bleiben jedoch aus (54, 66).

Bei der **aggressiven systemischen Mastozytose (ASM)** führen Mastzellinfiltrate zu einer Beeinträchtigung und zu Schäden der betroffenen Organe. Folgen sind Organomegalie und Dysfunktion viszeraler Organe wie Leber, Milz und Nieren (42, 55). Lymphadenopathien und eine periphere Eosinophilie werden häufig beobachtet (42). Typisch sind Symptome wie Malabsorption und Gewichtsverlust (55). Eine Hautbeteiligung ist bei Patienten mit ASM seltener nachzuweisen als bei Patienten mit ISM (55). Die ASM verkürzt die Lebenserwartung eines Patienten auch ohne eine assoziierte hämatologische Erkrankung (42).

Zwischen unter 5% bis zu 20% der an SM erkrankten Patienten entwickeln im Verlauf eine **systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN)**. Hierzu gehören Mastzell-unabhängige Neoplasien wie myeloproliferative und -dysplastische Syndrome, Lymphome und myeloische Leukämien (47, 51, 65, 67, 68).

Die **Mastzelleukämie** ist charakterisiert durch eine signifikante Mastzellvermehrung im Blut (> 10 % der Leukozyten). Auch aleukämische Mastzelleukämien kommen vor (69). In den meisten Fällen entwickelt sich ein Multiorganversagen in einem Zeitraum von Wochen bis Jahren (42).

Das **Mastzellsarkom** tritt extrem selten auf. Die Tumoren stellen sich mit atypischen, unreifen Mastzellen dar und wachsen lokal destruktiv. Die histologische Beurteilung und Diagnose kann sich als schwierig erweisen, da sich die Tumorzellen in der Regel als extrem atypisch darstellen und somit anderen Tumorzellen ähneln können (70). Systemische Mediator-bedingte Symptome treten etwa in einem Drittel der Fälle auf (70).

#### 2.2.6. Diagnostik

Bei Patienten im Erwachsenenalter ist eine systemische Beteiligung der Mastozytose häufig. Aus diesem Grund wird empfohlen das Auftreten einer Mastozytose in der Haut (mastocytosis in the skin/ MIS) neutral zu dokumentieren, ohne die Diagnose einer kutanen Mastozytose zu stellen. Eine genauere Unterteilung in kutane Mastozytose oder systemische Mastozytose sollte erst nach Auswertung einer vollständigen Diagnostik, auch bei Tryptasewerten von unter 20 µg/l, vorgenommen werden (43). Die Schwierigkeiten, welche sich aus diesem Vorgehen ergeben sind im weiteren Verlauf ausgeführt.

Kategorie	Diagnostische Merkmale	Prognose ad vitam
Kutane Mastozytose	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Charakteristische Hautveränderungen</li> <li>- Fehlen einer systemischen Beteiligung</li> <li>- Beginn der Erkrankung meist in der frühen Kindheit</li> </ul>	Günstig
Indolente systemische Mastozytose	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fehlende Kriterien für andere Kategorien der systemischen Mastozytose</li> <li>- Beginn der Erkrankung meist im Erwachsenenalter</li> <li>- Häufigste Kategorie bei erwachsenen Patienten</li> </ul>	Günstig
Isolierte Knochenmarkmastozytose ohne Hautbeteiligung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine Hautbeteiligung</li> <li>- Mastzellinfiltrate nur im Knochenmark</li> </ul>	
„Smoldering“ systemische Mastozytose	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausgeprägte Mastzellvermehrung</li> <li>- Organomegalie</li> </ul>	Meist günstig
Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zusätzlich hämatologische Erkrankung, meist myelodysplastische oder myeloproliferative Syndrome</li> <li>- chronische Eosinophilenleukämie, akute myeloische Leukämie, sehr selten Lymphome</li> </ul>	Entspricht der assoziierten hämatologischen Erkrankung
Aggressive systemische Mastozytose	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Organdysfunktion aufgrund der ausgeprägten Mastzellvermehrung, unter anderem: Myelofibrose, Zytopenie, Leberversagen mit Aszites, Splenomegalie</li> <li>- Osteolysen mit pathologischen Frakturen, Malabsorption, Kachexie</li> </ul>	Variabel, meist ungünstig
Mastzelleukämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;20% Mastzellen im Knochenmarkspirat (-ausstrich)</li> <li>- Mastzellen in der Regel unreif, oft blastär</li> <li>- Bei der typischen Variante &gt;10% Mastzellen im Blutausstrich</li> </ul>	Ungünstig
Mastzellsarkom	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maligner und destruktiver Tumor</li> <li>- Mastzellen mit hochgradig abnormen morphologischen Veränderungen</li> </ul>	Ungünstig

**Tabelle 3: Übersicht der Mastozytosekategorien.** Die diagnostischen Merkmale der einzelnen Kategorien, sowie die Prognosen, auf Erhaltung des Lebens bezogen, sind aufgeführt (41, 54).

### 2.2.6.1. Kutane Mastozytose

Für die Diagnosestellung einer kutanen Mastozytose sind Anamnese, das klinische Bild typischer Effloreszenzen und ein positives Darier-Zeichen wegweisend. Zur Sicherung der Diagnose wird in der Regel eine Hautbiopsie entnommen und eine Mastzellinfiltration der Haut durch Spezialfärbungen wie Giemsa, Toluidinblau oder durch Antikörper gegen Tryptase nachgewiesen (54).

Die Diagnosekriterien für eine Mastozytose in der Haut wurden 2016 durch eine Expertengruppe überarbeitet und aktualisiert. Nach aktuellem Konsens kann eine Mastozytose in der Haut durch makroskopisch sichtbare, typische Hautläsionen in Verbindung mit einem positiven Darier-Zeichen diagnostiziert werden. Der histopathologische Nachweis einer vermehrten Anzahl Mastzellen in einer Hautläsion stellt eine untergeordnete Rolle dar. Hier gibt es keine klare Grenze, ab wann die Anzahl an Mastzellen als erhöht gilt. Eine Erhöhung um das vier- bis achtfache ist typisch, jedoch nicht obligat. Der Nachweis einer aktivierenden Kit-Mutation in der Hautläsion stellt ein weiteres Nebenkriterium dar (71).

Durch die Bestimmung der basalen **Tryptasekonzentration im Serum** kann auf die Mastzelllast geschlossen werden (72). Ein medianes Serumtryptaselevel von 5 µg/l, wird bei Erwachsenen als normwertig beschrieben (72, 73). Der offizielle Labornormalwert liegt bei < 11,4 µg/l (74). Bei einer rein kutanen Mastozytose liegt die Serumtryptase in der Regel unter 20 µg/l (72).

Für die Typtasewertbestimmung wird Serum aus peripherem Blut benötigt, welches zwischen 4 Grad Celsius und Raumtemperatur einige Stunden gelagert werden kann, bevor es zentrifugiert wird (43). Die Höhe der Tryptaselevel kann durch Flureszenzenzymimmunoassays ermittelt werden, welche alle Tryptasevarianten der Mastzelle detektiert (73).

Serumtryptaselevel dienen auch zur Kontrolle bei zytoreduktiven Therapien, bei Ansprechen sinkt die Serumtryptase für gewöhnlich gegenüber dem Ausgangsniveau (43).

Laut deutscher Leitlinie kann bei Patienten mit niedriger Tryptasekonzentration sowie stabiler und unproblematischer Klinik auf weitere Diagnostik verzichtet werden. Eine regemäßige Evaluation der Klinik sowie Typtasewertbestimmung werden jedoch in jedem Fall empfohlen (54).

In diesem Punkt besteht jedoch Uneinigkeit, da nach Kenntnis der Epidemiologie eine systemische Mastozytose in diesem Patientenkollektiv die Regel darstellt und ohne weitere Diagnostik nicht ausgeschlossen werden kann (43, 75, 76).

### 2.2.6.2. Systemische Mastozytose

Bei Verdacht auf eine systemische Mastozytose, welcher bei einer Mastozytose der Haut im Erwachsenenalter *per se* vorliegt und in den meisten Fällen bestätigt wird, sollte immer eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden (43, 75). Dies stellt sich im klinischen Alltag als ein Schlüsselmoment für Betroffene dar. Falls die im Folgenden beschriebene, invasive Diagnostik nicht durchgeführt wird, bleibt der Verdacht einer systemischen Beteiligung bestehen, kann jedoch weder bestätigt noch widerlegt werden. Eine korrekte Diagnosestellung kann somit nicht erfolgen. Der Patient leidet formal lediglich an einer Hautmastozytose - dies stellt in vielen Fällen eine Fehldiagnose dar (43).

Eine Übersicht zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf eine systemische Mastozytose ist in Tabelle 4 dargestellt (21, 54, 76). Zu den durchzuführenden Untersuchungen gehört eine Knochenmarkpunktion mit entsprechender Biopsie und Knochenmarkaspirat, eine Routinelaboruntersuchung und Differentialblutbild, eine initiale Ultraschall- oder Computertomographie-Untersuchung des Abdomens für Leber- und Milzgrößenbestimmung und Osteodensitometrie sowie abhängig von der Klinik auch eine Gastroskopie und/oder Koloskopie (43, 54).

Die Knochenmarkpunktion ermöglicht es, eine systemische Beteiligung der Erkrankung nach WHO-Klassifikation zu sichern. Die weiteren Diagnostikschritte sollen Aufschluss über die Aggressivität der Erkrankung liefern, mögliche Folgeschäden diagnostizieren und somit die Notwendigkeit weiterer Therapieoptionen erörtern.

Bei positiver Anaphylaxie-Anamnese sollte zudem auch eine allergologische Diagnostik durchgeführt werden (43, 54, 67).

Verlaufskontrollen sind jährlich empfohlen und beinhalten Routinelabor, Differentialblutbild und Typtasewertbestimmung. Außerdem sollten Knochenmarkstanzen, wiederkehrend in etwa 5-Jahres-Abständen sowie bei Aggravierung der Klinik oder bei auftretender Tryptasewerterhöhung außerplanmäßig erfolgen (54).

Verfahren	Vorgehen
Anamnese	Symptome: Hautveränderungen, Pruritus, Urtikaria, Flush, gastrointestinale Beschwerden, Gelenk-, Knochenschmerzen, Abgeschlagenheit, anaphylaktische Reaktionen (z.B. auf Insektenstiche) Falls kutane Beteiligung: Dauer der Hautveränderungen
Klinische Untersuchungen	Ganzkörperuntersuchung mit Lymphknotenstatus, Palpation von Milz und Leber. Falls kutane Beteiligung: Inspektion (Form, Ausmaß und Verteilung der Hautveränderungen), Darier-Zeichen, Dermographismus
Laboruntersuchungen	Routinelabor, Differenzialblutbild, Tryptase im Serum, weitere Untersuchungen entsprechend der Klinik, ASO-qPCR Assay zur Detektion einer Kit-D816V-Mutation aus peripherem Blut sowie quantitative Mutationsanalyse
Andere Untersuchungen	Knochenmarkstanze und -aspirat: Routinehistologie und Ausstrich, immunhistologische Färbung mit Antikörpern gegen Tryptase, KIT (CD117), CD2 und CD25, durchflußzytometrische Analyse des Aspirats auf Koexpression von KIT mit CD2 und CD25, Kit-Mutationsanalyse von Exon 17, Ultraschall oder CT Abdomen, Osteodensitometrie Falls kutane Beteiligung: Hautbiopsie mit Routinehistologie und Mastzellfärbungen, z.B. Giemsa, Toluidinblau, oder Immunhistologie mit Tryptase-Antikörpern, weitere Untersuchungen entsprechend der Klinik

**Tabelle 4: Übersicht diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf systemischer Mastozytose.**

Die aktuellen **WHO-Diagnosekriterien** sind zurzeit richtungsweisend für Diagnose und Umgang mit Verdachtsfällen. Sie ermöglichen eine evidenzbasierte Einteilung der Patienten in indolente systemische Mastozytose bzw. andere Formen der Mastozytose.

Die WHO-Kriterien beinhalten ein Hauptkriterium und vier Nebenkriterien. Drei der Nebenkriterien beziehen sich auf Ergebnisse aus dem Knochenmark (KM) (vgl. Tabelle 5) (54). Sie lassen sich zwar auch auf andere nicht Haut-Gewebe anwenden, hierbei zeigt sich die Sensitivität der Untersuchung erfahrungsgemäß jedoch deutlich niedriger als im Knochenmark.

Das Hauptkriterium stellt ein multifokales Auftreten von jeweils mindestens 15 Mastzellen umfassenden Mastzellaggregaten dar (49). Für den Nachweis des Hauptkriteriums liegt nur für die Untersuchung des Knochenmarks ausreichend Erfahrung vor, weshalb die Untersuchungen anderer

extrakutaner Gewebe für die Diagnose der systemischen Mastozytose praktisch kaum Bedeutung beigemessen wird.

Das erste Nebenkriterium ist die abnormale Morphologie der Mastzellen. Sie können sich histologisch als unreif, spindelzellig, mit Kernatypien oder mit hypergranuliertem Zellplasma darstellen. Die Expression von CD2 und/oder CD25 auf Mastzellen, sowie eine aktivierende Mutation in Kodon 816 stellen zwei weitere Nebenkriterien dar (59). Eine stetige Erhöhung der Serum-Tryptase über 20 µg/l charakterisiert das letzte Nebenkriterium (49). Dieser Wert kann jedoch nur in Abwesenheit von begleitenden hämatologischen Erkrankungen als Nebenkriterium gewertet werden (47).

Eine systemische Mastozytose kann diagnostiziert werden, wenn entweder das Hauptkriterium und wenigstens eines der vier Nebenkriterien oder, bei fehlendem Hauptkriterium, drei der vier Nebenkriterien erfüllt sind (vgl. Tabelle 5) (49, 54).

Einteilung	Kriterium
Hauptkriterium	Multifokale, dichte Mastzellinfiltrate (Mastzellaggregate von 15 oder mehr Zellen) nachgewiesen in Schnitten des Knochenmarks und/oder einem/mehreren anderen extrakutanen Organ/en
Nebenkriterien	1. > 25% aller Mastzellen in Ausstrichen des Knochenmarkspirats sind atypisch oder mehr als 25% der Zellen in Mastzellfiltraten im Knochenmarks oder in einem viszeralem Organ sind spindelförmig
	2. Nachweis einer Kit-Punktmutation in Kodon 816 in Knochenmark, Blut oder einem anderen extrakutanen Organ
	3. Expression von CD2 und/oder CD25 in Knochenmark, Blut oder einem anderen extrakutanen Organ
	4. Gesamt-Tryptasewert im Serum dauerhaft >20 µg/l (außer bei assoziierter klonaler myeloischer Erkrankung, Kriterium in dem Fall nicht gültig)

**Tabelle 5: WHO-Diagnosekriterien für die systemische Mastozytose.**

Die **Knochenmarkbiopsie** sollte eine ausreichende Länge von mind. 2cm haben, in Formalin fixiert, mit EDTA dekalzifiziert und anschließend in Paraffinwachs eingebettet werden (67). Daraufhin kann die Biopsie mittels entsprechender Färbungen vom Pathologen untersucht und zur Klassifikation anhand der WHO-Kriterien herangezogen werden. Zu den Routinefärbungen gehört in diesem Fall die Tryptasefärbung, um Mastzellen anzufärben und Aussagen über mögliche Infiltrate treffen zu können. Zudem werden mithilfe der Immunhistochemie der KIT-Rezeptor/CD117 sowie die Oberflächenmoleküle CD25 und CD2 dargestellt (67).

In den meisten Fällen der SM sind spindelzellige Mastzellinfiltrate im KM darstellbar, welches die Diagnose somit sichert, da das Hauptkriterium sowie ein Nebenkriterium erfüllt sind (43).

In vielen Fällen gestaltet sich die Abwesenheit des Hauptkriteriums als diagnostische Herausforderung. Dies trifft auf 25- 29% der Patienten mit dem Verdacht auf SM zu (75).

Eine CD25-Expression ist praktisch nur auf neoplastischen Mastzellen auffindbar, jedoch nicht in der reaktiven Mastzellhyperplasie (77). Er ist somit ein sehr spezifischer Marker, der sich verlässlich nur am Knochenmark darstellen lässt und hier auch die bislang höchste Sensitivität aufweist (78, 79).

Aus dem **Knochenmarkaspirat** werden Zellen zur Durchführung einer Durchflusszytometrie und für Knochenmarkausstriche (KM-Ausstriche) benötigt. Zur Routinediagnostik mittels Durchflusszytometrie gehört u.a. die Markierung von CD2, CD25, CD45 und CD117 (80).

Die **KM-Ausstriche** werden nach Entnahme der Zellen sofort angefertigt. Eine Giesma-Färbung ermöglicht später das Auszählen von Mastzellen unter dem Lichtmikroskop. Eine Anzahl der Mastzellen ab 5% der Gesamtzellzahl deutet auf eine ungünstige Prognose hin. Ab einem Wert von 20% Mastzellanteil an der Gesamtzellzahl wird eine Mastzelleukämie diagnostiziert. Auch das Nicht-Mastzellen Kompartiment sollte ausführlich betrachtet werden. Hier sind Dysplasie, Eosinophilie, Basophilie und ein erhöhter Blastenanteil von Bedeutung (43).

Bei nachgewiesener hämatologischer Begleiterkrankung liegt eine systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) vor (81).

Eine **Kit-Mutationsanalyse** wird in der Regel aus Material des Knochenmarkaspirats angefertigt. Eine valide Alternative bieten Zellen aus der Knochenmarkbiopsie (82). In 80% aller SM-Patienten ist eine Kit-D816V-Mutation nachweisbar, im Fall der ISM sind es 90% (49). Bei einer Kit-

Mutationsanalyse sollte immer auch bedacht werden, dass eine Mutation nicht nur bei einer systemischen Mastozytose, sondern auch bei Patienten mit diversen anderen Neoplasien wie beispielsweise mit Keimzelltumoren vorkommen kann. Hier zeigt sich die Mutation jedoch in der Regel nicht in peripher gewonnenen Leukozyten (43). Eine Allel-spezifische Echtzeit-PCR (real-time PCR, RQ-PCR) kann mit einer Sensitivität von 0,01-0,1% eine Kit-Mutation identifizieren (83).

Hochsensitive Nachweismethoden, mit einer Sensitivität von 0,001-0,03%, können mittlerweile eine Kit-D816V-Mutation auch in Leukozyten des peripheren Blutes nachweisen (21, 84, 85). Diese Methode ist in vielen Mastozytosezentren mittlerweile das übliche Verfahren. Sie ist eine relative neue Errungenschaft und bedeutet einen großen Fortschritt für die Diagnosestellung der SM. Dieses Verfahren ermöglicht weiterhin eine regelmäßige Kontrolle der Mutationslast im Krankheitsverlauf und während der Therapie, denn die qualitative und quantitative Analyse eignet sich auch für Folgeuntersuchungen nach zytoreduktiver Therapie oder Stammzelltransplantation (21, 83, 86).

Eine Korrelation zwischen der quantitativen Kit-D816V-Allel-Last und Subtyp sowie Überleben ist bekannt (83, 86).

**B- und C-Kriterien** benennen spezifische und typische Organbeteiligungen bei Mastozytose. Sie werden zur Beurteilung der Patienten und Klassifizierung der Erkrankung herangezogen.

B-Kriterien werden zur Abgrenzung einer ‚smoldering SM‘ eingesetzt. Hierbei zeigt sich klinisch eine ISM sowie das Auftreten von mindestens zwei B-Kriterien, ohne das Auftreten eines C-Kriteriums (87).

C-Kriterien weisen auf einen Organschaden durch invasive Mastzellinfiltrate hin (59). Sie sind diagnostisch und klinisch von großer Bedeutung. Die Diagnose einer aggressiven systemischen Mastozytose ist bei Nachweis zu stellen und die Einleitung einer zytoreduktiven Therapie sollte erwogen werden (45). C-Kriterien können in verschiedenen Organsystemen aufgefunden werden (vgl. Tabelle 6) (45).

B-Kriterien
Knochenmarkbiopsie mit >30% Mastzellen und Serum-Tryptase >200 µg/l
Zeichen einer Dysplasie oder Myeloproliferation in Nicht-Mastzelllinien (aber fehlende Diagnose einer assoziierten hämatologischen Neoplasie)
Hepatomegalie ohne Einschränkung der Leberfunktion, und/oder Splenomegalie ohne Hypersplenismus, und/oder Lymphadenopathie (>2cm)
C-Kriterien
Zytopenien (Neutrophile < 1 x 10 <sup>9</sup> /l ; Hb < 100 g/l ; Plt <100 x 10 <sup>9</sup> /l)
Hepatomegalie mit Aszites und eingeschränkter Leberfunktion
Palpable Splenomegalie mit Hypersplenismus
Malabsorption mit Hypalbuminämie und Gewichtsverlust
Knochenbeteiligung in der Form von großen Osteolysen und/oder schwere Osteoporose mit pathologischen Frakturen
Lebensbedrohliche Organopathien andere Organsysteme mit gesicherter Infiltration neoplastischer Mastzellen

**Tabelle 6: Liste der B- und C-Kriterien zur Diagnose der SSM und der ASM.**

Aufgrund des erhöhten Risikos von **Osteopenie und Osteoporose** sollte bei allen erwachsenen Mastozytosepatienten eine Knochendichtemessung, zum Beispiel mittels des Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Verfahrens, durchgeführt werden. Üblicherweise werden hier die Lendenwirbelkörper und der Hüftknochen vermessen. Laut WHO-Kriterien liegt eine Osteopenie bei  $T < -1$  und  $T > -2,5$  und eine (präklinische) Osteoporose bei  $T < -2,5$  vor (43, 88). Der T-Wert ist ein Knochendichtemesswert und wird in Gramm pro Quadratcentimeter (g/cm<sup>2</sup>) angegeben. Er gibt an, wie stark die gemessene Knochendichte von der Knochendichte junger (20-30 Jahre), gesunder Erwachsener abweicht.

### 2.2.7. Therapie

In Deutschland orientiert sich die Therapie der Mastozytose an der (S1-) Leitlinie des Kompetenznetzwerks Mastozytose e.V. [im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)] von 2008. Die Leitlinie ist zur Zeit in Überarbeitung und berücksichtigt nicht alle aktuelle Diagnostik und

Therapieoptionen (54). Eine Übersicht der aktuellen Therapieoptionen, ist in Tabelle 7 zusammengefasst (54, 89, 90).

Da es sich bei der Mastozytose um eine seltene Erkrankung handelt, fehlen bislang Studien mit großen Fallzahlen bezüglich Therapien. Therapieempfehlungen resultieren zu großen Teilen aus Fallserien und Einzelfallberichten (54). Eine kurative Behandlung steht bisher nicht zur Verfügung, somit ist die Therapie der Mastozytose rein symptomatisch orientiert. Neben spezifischen, situationsbedingten Interventionen kann in Fällen keiner oder nur geringer Beschwerden auf eine medikamentöse Therapie verzichtet werden (54). Bei regelmäßigen Beschwerden hingegen, wird eine dauerhafte Medikation mit nicht-sedierenden H1-Antihistaminika empfohlen (54). Bei Beschwerden im Verdauungstrakt können H2-Antihistaminika, Cromoglycinsäure, Protonenpumpenhemmer oder andere Antazida eingesetzt werden (54).

Die Meidung von Triggerfaktoren, die eine Verschlechterung der Symptome bis hin zu einer Anaphylaxie verursachen können ist ein im Alltag zu beachten (62). Eine ausführliche Patientenaufklärung ist hierfür unumgänglich (54).

Zudem sollten erwachsene Patienten neben der Ausstellung eines Notfallausweises, ein Notfallset verordnet bekommen (62). Dieses Notfallset sollte ein H1-Antihistaminikum, kombiniert mit einem Kortikosteroid, sowie ein intramuskulär verabreichbares Epinephrin/Adrenalin beinhalten (54).

Vor einer Operation wird eine Anaphylaxie-Prophylaxe empfohlen, da hier anaphylaktische Reaktionen gehäuft auftreten. Intra- und postoperative Komplikationen stellen für Mastozytosepatienten eine große Bedrohung dar und sollten vor Eingriffen bedacht werden (91, 92).

Eine UV-Therapie kann nach sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung zu einer Symptombesserung und vorübergehender Reduktion der Hautläsionen führen, hierbei spielt die Behandlung UVB-Phototherapie (peak emission 311-313nm) sowie die Therapie mit Psoralen, oral oder heutzutage meist als Badezusatz, in Kombination mit UVA- Phototherapie (320 bis 400 nm) eine Rolle (Bade-PUVA-Therapie) (54, 93).

Bei Osteopenie und Osteoporose kann eine Behandlung mit Kalzium, Vitamin D und Bisphosphonaten erwogen werden (94). Denosumab als monoklonaler anti-RANKL Antikörper kann

pathologische Frakturen verhindern, Serummarker der Knochenresorption (CTX und bALP) zeigen sich unter Therapie rückläufig (95).

Bei aggressiver systemischer Mastozytose oder Mastzellleukämie wird die Senkung der Mastzellzahl mit zytoreduktiven Stoffen wie Interferon-Alpha und Cladribine (2CdA) oder klassischen Chemotherapeutika wie Cytarabine (ARA-C), Fludarabine (FLU) oder Hydroxyurea (HU) bewirkt (45, 49, 54). Es kommen verschiedene Kombinationen, auch als Polychemotherapie in Frage.

Midostaurin und andere Tyrosinkinaseinhibitoren (z.B. Dasatinib, Nilotinib, Imatanib) können bei aggressiver systemischer Mastozytose und Mastzellleukämie eingesetzt werden. Etwa 60% der Patienten sprechen auf diese Therapie an, unabhängig von Kit-Mutation und vorheriger Therapie. In etwa 45% kann mindestens ein Mastozytose bedingter Organschaden verhindert werden (17, 49, 89). Midostaurin zeigt neben einer guten Wirksamkeit eine Verbesserung der Lebensqualität und der Mediator-bedingten Symptome (96, 97). Es ist seit wenigen Jahren zur Behandlung der ASM, MCL und der akuten myeloischen Leukämie (AML) in Europa und den USA als Therapie zugelassen.

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation kann eine Option für junge, fitte Patienten darstellen (56, 59). Bei älteren Patienten und bei Komorbidität ist die peritransplantäre Mortalitätsrate hoch und stellt somit keine Option dar (49).

Eine Reihe neuerer Therapieoptionen befinden sich derzeit in Entwicklung oder werden bereits in klinischen Studien erprobt. Viele davon machen sich die steigende Kenntnis der molekularen Signalweiterleitung der Mastzellen zu nutzen. Beispiele sind die ‚KIT-downstream signal transduction molecules‘, sowie KIT-unabhängige onkogenetische ‚drivers‘ und ‚pathways‘, epigenetische Targets, ‚survival-related molecules‘ und immunogenetische Zelloberflächen-Antigene als mögliche Targets (z.B. Brentuximab anti-CD30-targeting und Antolimab anti-Siglec-8-AK) (49, 98). Avapritinib sowie Masitinib als ‚selective‘ KIT-D816V-TKI stehen zurzeit kurz vor der Zulassung (99, 100).

Kategorie der Mastozytose	Therapeutische Optionen
Kutane Mastozytose	<ul style="list-style-type: none"> <li>- H1-/H2-Antihistaminika</li> <li>- Evtl. UV-Therapie</li> <li>- MZ-Stabilisatoren, z.B. Cromoglycinsäure</li> <li>- Protonenpumpenhemmer, Antazida</li> <li>- Mastozytom: topische Kortikosteroide, UV-Therapie, Exzision</li> <li>- Blasen: Evtl. zusätzlich topische oder orale Kortikosteroide</li> </ul>
Indolente systemische Mastozytose und smoldering systemische Mastozytose	<ul style="list-style-type: none"> <li>- H1-/H2-Antihistaminika</li> <li>- Bei kutaner Beteiligung: evtl. UV-Therapie</li> <li>- MZ-Stabilisatoren, z.B. Cromoglycinsäure,</li> <li>- Protonenpumpenhemmer, Antazida</li> <li>- monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E: Omalizumab (off-label, bei unkontrollierten Anaphylaxien)</li> <li>- Steroide: vorzugsweise niedrig dosiert und kurzfristig, evtl. längerfristig und systemisch (off-label)</li> <li>- Evtl. Interferon-alpha (off-label)</li> <li>- Bei Osteoporose: Prophylaxe mit Kalzium und Vitamin D, Bisphosphonate</li> </ul>
Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN), aggressive systemische Mastozytose und Mastzellleukämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapie der hämatologischen Erkrankung</li> <li>- Tyrosinkinaseinhibitor Midostaurin</li> <li>- Proteinkinaseinhibitor Imatinib (bei sensitiver KIT-Mutation)</li> <li>- DNA-Analogon Cladribin (off-label)</li> <li>- Interferon-alpha (off-label)</li> <li>- Zytostatikum Hydroxycarbamid</li> <li>- Evtl. allogene Stammzelltransplantation (bei geeigneten Patienten)</li> </ul>

**Tabelle 7: Therapieoptionen bei Mastozytose.**

### 2.2.8. Prognose

Die Prognose für Patienten mit Mastozytose ist sehr variabel und abhängig von der Kategorie der Erkrankung. Sie reicht von einer normalen Lebenserwartung bis hin zur schnell progressiven Variante mit letalem Ausgang (vgl. Tabelle 3) (49, 101-103). Bei einer führenden assoziierten hämatologischen Neoplasie ist deren Prognose bestimmend (54). Es hat sich gezeigt, dass die Mutationslast von Kit einen direkten prognostischen Faktor darstellt, es besteht eine hohe Korrelation zwischen Mutationslast, Mastozytosekategorie und Überleben (21). Die Mutationslast kann zudem eine

Progression der Erkrankung sowie das Ansprechen auf eine Chemotherapie anzeigen (21, 104). Prognostisch ungünstige Faktoren bei der SM sind hohes Alter, Gewichtsverlust, Anämie, Thrombozytopenie, Hypoalbuminämie und schwere Knochenmarkinfiltration (102). Bei Kindern heilen etwa 40% der Fälle bis zur Adoleszenz spontan aus (42, 45).

#### 2.2.9. Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS)

Das Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) ist eine Erkrankung, welche durch Mediator-assoziierte Symptome charakterisiert wird, diese sind durch eine systemische Aktivierung der Mastzellen bedingt (105). Die Diagnose kann gestellt werden, wenn alle drei der folgenden Kriterien erfüllt sind. Das erste Kriterium ist die Präsenz von Mastzellmediator typischen Symptomen wie Urtikaria, Angioödem, Erröten, Juckreiz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, abdominale Krämpfe, hypotensive Synkopen, Tachykardie und Kopfschmerzen. Die Symptome sollten mindestens zwei Organsysteme betreffen und episodisch auftreten.

Das zweite Kriterium ist eine Tryptaseerhöhung um mindestens 20% des individuellen Ausgangswertes, sowie zusätzlich 2 µg/l, innerhalb von 4 Stunden nach erfasster Reaktion bzw. Symptomen.

Das dritte Kriterium ist ein eindeutiges Ansprechen auf eine spezifische Therapie, welche Mastzellaktivierung hemmt oder die Wirkung von Mastzellmediatoren blockiert.

Falls diese Kriterien auf einen Patienten mit SM zutreffen, wird von einem primären oder klonalen MCAS gesprochen (105). Die Diagnosekriterien wurden in einer Konsens-Gruppe mit einer internationalen Vertretung von Allergie-, Hämatologie-, Pathologie- und Dermatologie-Spezialisten eingeführt (105).

Der Begriff monoklonales Mastzellaktivitätssyndrom (MMAS) wird 2007 von Sonneck et al. genutzt, um Patienten zu beschreiben, welche ein oder zwei Nebenkriterien der SM erfüllen und durch hypotensive Reaktionen nach Insektenstich auffällig sind. Er bezieht sich auf einen Patienten, welcher CD25 Expression (als indirektes Zeichen der Mastzell-Monoklonalität gewertet) sowie eine Spindelzelligkeit der Mastzellen in Knochenmarkausstrichen zeigte (106).

Akin et al. beschreiben in ihrer Studie ein ähnliches Bild, wobei hier der Nachweis einer Kit-D816V-Mutation als direkter Nachweis monoklonaler Mastzellen genutzt wurde. Fünf von 12 Patienten mit idiopathischer Anaphylaxie und ohne Nachweis einer kutanen oder systemischen Mastozytose zeigten mindestens ein Nebenkriterium für SM. Bei fünf Patienten wurde eine CD25-Expression

nachgewiesen, neben morphologischen Auffälligkeiten. Durch eine nachfolgende Analyse konnte eine Kit-D816V-Mutation in drei Fällen detektiert werden (107).

Der Begriff monoklonales Mastzellaktivitätssyndrom wurde für Patienten, welche lediglich eine Kit-D816V- Mutation oder eine CD25 bzw. CD2 Expression im Knochenmark zeigen durch eine Konsensus-Konferenz bestätigt (43). Die charakteristische Klinik dieser Patienten beinhaltet episodische Symptome der Mastzelldegranulation. Bei ihnen ist das Hauptkriterium im Knochenmark nicht nachweisbar und die Tryptasewerte oft normal oder nur leicht erhöht (108). Eine Nachuntersuchung dieser Patienten konnte bisher nicht belegen, dass eine Progression der Mastzellinfiltrate stattfindet und somit das monoklonale Mastzell-Syndrom eine Vorstufe für eine systemische Mastozytose darstellt. Diese Einschätzungen beruhen bislang auf zeitlich limitierten Nachverfolgungen (108).

### 2.3. Herleitung der Fragestellung

Die Beschwerden und deren Therapie stehen bei Mastozytoseerkrankungen als chronische und unheilbare Erkrankung im Vordergrund. In der Regel ist hierfür eine formale Diagnose notwendig, um Patienten bestmöglich medizinisch anzubinden und zu behandeln. Für die formal korrekte Diagnosestellung einer systemischen Form der Mastozytose mittels WHO-Kriterien ist jedoch die Durchführung einer Knochenmarkuntersuchung unerlässlich. Da diese Untersuchung aufwendig, für den Patienten oft belastend und zudem nicht von direkter therapeutischer Konsequenz ist, wird in der täglichen Praxis häufig darauf verzichtet. Es ist bekannt, dass nahezu alle Patienten im Erwachsenenalter, welche an einer Mastozytose der Haut leiden, an einer systemischen Variante der Mastozytose erkrankt sind (75). Die systemische Beteiligung ist somit in der gegenwärtigen Diagnosepraxis erheblich unterdiagnostiziert und stellt für betroffene Patienten ein großes Problem dar.

Dieser Missstand lässt den Wunsch entstehen, präzise Aussagen über eine systemische Beteiligung treffen zu können, auch wenn die Knochenmarkuntersuchung nicht durchgeführt wird.

Durch die Untersuchung wenig invasiver diagnostischer Verfahren als prädiktive Marker für eine systemische Beteiligung könnte diesem Ziel einen Schritt näherzukommen sein. Als potentielle Marker stehen die klinische Untersuchung der Haut, die Bestimmung der Serumtryptase sowie die

Kit-Mutationsanalyse im Fokus. Letztere wird durch das innovative Verfahren der Mutationsanalyse an Leukozyten aus dem peripheren Blut ermöglicht.

Die Hypothese besteht in der Annahme, dass durch diese Marker mit hinreichender Genauigkeit und Relevanz eine systemische Beteiligung der Mastozytose vorhergesagt werden kann.

### 3. Methoden

#### 3.1. Patientenkollektiv

Es erfolgte eine retrospektive Analyse routinemäßig erhobener Parameter. Insgesamt 158 Patienten wurden in die Datenerhebung eingeschlossen. Die Patienten wurden mittels der SAP Software ermittelt. Es wurden alle Patienten mit dem ICD-10-Code Q82.2 und D47.0, welche stationär auf einer dermatologischen Station der Charité in den Jahren 2009 bis Oktober 2016 behandelt worden sind, erfasst.

Der Grund einer Vorstellung eines Patienten in der Charité ist in der Regel das Angebot der Mastozytose-Sprechstunde. Hier können Auffälligkeiten bei Verdacht auf Mastozytose weiter abgeklärt werden. Erste Verdachtsmomente für das Vorliegen einer Mastozytose können Anaphylaxien sein, das Auftreten klassischer Hautläsionen oder typische Beschwerden, wie zum Beispiel unklare gastrointestinale Beschwerden, in der Verbindung mit erhöhten Tryptasewerten. Die Überweisung an die Spezialsprechstunde erfolgt in der Regel durch den behandelten Dermatologen oder einen Facharzt anderer Fachrichtungen. Ziel der Vorstellung ist die Diagnosefindung, weitere Diagnostik einzuleiten und die weitere Versorgung sicherzustellen.

Die Erhebung der diagnostischen Ergebnisse folgte mittels Sichtung der elektronischen Patientenakte im SAP-Datensystem sowie nicht elektronischer Aktensichtung. Epidemiologische Merkmale wurden aus den elektronischen Patientenakten übernommen. Eine Auswahl an Patienten für die weitere Datenanalyse wurde getroffen. Hierbei wurden minderjährige Patienten ausgeschlossen und Patienten, die nicht weiter bezüglich Ihrer dokumentierten Mastozytose untersucht worden waren, somit keine diagnostischen Verfahren eingeleitet wurden und keine routinemäßig erhobenen Daten vorlagen. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen keine Knochenmarkpunktion durchgeführt wurde oder mangelhafte Befunde vorlagen (32 Patienten).

Nur vereinzelt mussten Patienten aufgrund ihres jungen Alters aus dem Kollektiv ausgeschlossen werden, da die Dermatologie der Charité ausschließlich eine Erwachsenenprechstunde für Mastozytose anbietet. Kinder werden in der Regel durch Pädiater gesehen und behandelt.

Die verbleibenden 110 Patienten wurden in die weiterführenden Analysen miteinbezogen. Bei 97 Patienten sind neben dem Knochenmarkbefund auch die Hautbeteiligung, Tryptasewerte und Ergebnisse der Kit-Mutationsanalyse lückenlos dokumentiert worden. Bei diesen Patienten konnte die

Diagnose einer systemischen Mastozytose nach heutigem Goldstandard gestellt oder ausgeschlossen werden, da alle Untersuchungsergebnisse vorlagen.

Für die Nutzung der Patientendaten im Rahmen dieser Studie wurde ein Votum der Ethikkommission ausgesprochen, die Bearbeitungsnummer lautet EA1/182/15.

### 3.2. Diagnostik

In den meisten Fällen wurden Hautbiopsien leitliniengerecht entnommen und zur Untersuchung an die hausinterne Pathologie weitergeleitet. In einigen Fällen wurde diese Untersuchung bereits vor Vorstellung durchgeführt, der pathologische Bericht wurde somit extern angefertigt und in die hausinterne Patientenakte übertragen. In einigen Fällen wurde auf eine Biopsie verzichtet.

Serumtryptasewerte wurden bei allen Patienten routinemäßig erhoben. Für die weitere Analyse wurde der Tryptasewert, welcher zeitlich am dichtesten zur Knochenmarkpunktion lag verwendet (72).

Die Indikation zur Knochenmarkpunktion wurde bei dem Verdacht einer systemischen Mastozytose gestellt. Der Verdacht besteht bei dem Vorliegen einer Mastozytose in der Haut (mastocytosis in the skin/ MIS), unklaren Anaphylaxien und Mastozytose-typischen Symptomen in der Verbindung mit erhöhten Tryptasewerten und/oder dem Nachweis einer peripheren Kit-D816V-Mutation. Wie bereits unter 3.1. (Patientenkollektiv) aufgeführt, ist bei 32 Patienten keine Knochenmarkpunktion durchgeführt worden, oder es konnten keine auswertbaren Befunde erhoben werden.

Knochenmarkuntersuchungen wurden leitliniengerecht histopathologisch und immunhistochemisch untersucht (54, 64).

Kit-Mutationsanalysen wurden durchgeführt, dabei stammte das Material aus Knochenmark oder peripherem Blut. Wie bereits in der Einleitung beschrieben (vgl. S. 28) ist die Kit-Mutationsanalyse in Leukozyten des peripheren Blutes der klassischen Kit-Mutationsanalyse nicht unterlegen (21, 84, 85). Ergebnisse beider Verfahren wurden somit als gleichwertig erachtet. Das Vorliegen von Mutationen wurde gewertet unabhängig vom untersuchten Material und Verfahren.

Die Knochendichtemessung wurde mithilfe der ‚Dual Energy X-ray Absorptiometry Methode‘ (DXA) erfasst und dokumentiert, die Ergebnisse wurden im Anschluss nach WHO-Kriterien beurteilt (109).

Die Histaminprovokation wurde doppelblind und placebokontrolliert zweitägig durchgeführt. Im stationärem Setting wurde jeweils einmalig Placebo (125 mg Saccharose) und ein Histaminpräparat (75 mg Histamin und 125 mg Saccharose) in identischen Gelatinekapselformen an den Patienten zur oralen

Applikation ausgegeben. Dies wurde zur gleichen Tageszeit, sechs Stunden nach der letzten und sechs Stunden vor der nächsten Mahlzeit durchgeführt. Die Aufnahme von Alkohol und NSARs sowie das Ausüben von Sport wurde an diesen Tagen vermieden, H1-Antihistaminika wurden mindestens 7 Tage vor dem Test abgesetzt. Die nach Applikation auftretenden Symptome wurden dokumentiert und ausgewertet. Zu den als positiv gewerteten Symptomen gehörten das Auftreten von Schwellung, Rötungen, Juckreiz, Flush, Angioödem und Magen-Darm-Beschwerden, Diarrhoe innerhalb von 24 Stunden nach Applikation (110).

### 3.3. Datenerhebung

Die ermittelten Daten aus elektronischen und nicht-elektronischen Patientenakten wurden mittels SPSS gebündelt sowie aus vorliegenden Daten weitere Parameter errechnet. Berechnete Parameter sind u.a. epidemiologische, wie das Alter. Zur Vergleichbarkeit und zur Auswertung wurden verschriftlichte Befunde der Patienten standardisiert numerisch erfasst.

### 3.4. Berechnungen und statistische Methoden

Für alle statistischen Analysen wurde die IBM SPSS Software Version 24 genutzt. Für Vergleiche der statistischen Signifikanz wurden für quantitative Analysen der Mann-Whitney U-Test bzw. Fishers-Test eingesetzt und für qualitative Analysen der Chi Quadrat-Test jeweils zweiseitig ausgeführt. P-Werte von  $< 0,05$  wurden als statistisch signifikant erachtet.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde mittels Datum der stationären Untersuchung und dem Geburtsdatum des Patienten ermittelt. Die Einteilung in die verschiedenen Mastrozytosekategorien wurde mithilfe der Ergebnisse der Knochenmarkpunktion, der Kit-Mutationsanalyse, Typtasewertbestimmung und der Beschreibung des Hautbefundes vorgenommen.

Der positive Vorhersagewert (oder auch die Relevanz) gibt an, wie hoch die Wahrscheinlichkeit liegt, bei dem Zutreffen eines der Parameter, tatsächlich erkrankt zu sein. Somit ist er ein direktes Maß um die einzelnen wenig invasiven Parameter sowie epidemiologische Merkmale auf Ihre Relevanz in Bezug zur Diagnosestellung einer systemischen Mastrozytose zu prüfen und zu bewerten. Um positive Vorhersagewerte einer jeden Variable zu errechnen wurden Vierfeldertafeln erstellt.

Bei quantitativen Daten wurden Mittelwert und Standardabweichung für die deskriptive Auswertung ermittelt. Qualitative Größen wurden durch ihre Häufigkeitsverteilung beschrieben.

Die durchgeführten Berechnungen bezogen sich auf die positiven Vorhersagewerte hinsichtlich einer systemischen Beteiligung bei Mastozytose. Nicht bzw. wenig invasive diagnostische Verfahren, genauer, Ergebnisse aus körperlicher Untersuchung, Histaminprovokationstestung, Osteodensitometrie, Kit-Mutationsanalyse und Tryptasewertbestimmung, sowie die epidemiologischen Parameter Alter und Geschlecht wurden geprüft.

Die Berechnungen bezogen sich auf die Parameter als einzelne Faktoren, wie auch auf Parameter in Verbindung miteinander. Hier erfolgten die Berechnungen in Abstufungen. Es wurden zwei, drei und mehr als drei der Parameter miteinander verbunden und diese Einheiten wurden nacheinander auf ihre positiven Vorhersagewerte geprüft.

Um Analysen über spezifische Patientenkollektive (benannten Einheiten) durchzuführen wurden zum Teil neue Datensets erzeugt oder Filter eingesetzt.

Im Abschnitt 4.7. Tryptasewert als variabler Parameter wurde Die ‚Receiver-Operating-Characteristic‘-Kurve eingesetzt. Die ‚Receiver-Operating-Characteristic‘-Kurve (ROC-Kurven-Analyse), oder auch Grenzwertoptimierungskurve, ist eine Methode um eine Bewertung und Verbesserung einer Analyse zu erzielen. Sie wird eingesetzt um einen optimalen Grenzwert eines Parameters zur Trennung zweier Gruppen zu ermitteln.

Mittels ROC-Kurven-Analyse wurden spezifische cut-off bzw. Toleranzwerte für den Tryptasewert ermittelt. Auch hier wurden P-Werte von  $< 0,05$  als statistisch signifikant erachtet (Grenzwert-1-Spezifität  $< 0,05$ ).

Mittels dieser Analyse zeigte sich ein Ausreißer bzgl. der Tryptasewerte. Dieser konnte ermittelt und benannt werden. Hier zeigten sich in der KM-Stanze trotz fehlendem Nachweis einer systemischen Mastozytose eindeutige Auffälligkeiten: Hypozellularität des KM, Mastzellen des KM histologisch auffällig, einzelne Zellen mit Expression CD25 sowie eine Kit-D816V-Mutation. Der Patient leidet somit an einem monoklonalen Mastzellaktivitätssyndrom (mMCAS). Aufgrund dieser Auffälligkeit und zudem der damit noch erhöhten Wahrscheinlichkeit eines falsch negativen Ergebnisses der Knochenmarksstanze bezüglich einer möglichen Systemischen Mastozytose (vgl. Abschnitt Diskussion 5.1.2. WHO-Kriterien: die Diagnosestellung mittels WHO-Kriterien ist weder vollständig

sensitiv, noch vollständig spezifisch für die systemische Mastozytose (48, 111)), wurden die Ergebnisse mit und ohne Ausreißer dargestellt.

Aus diesen Gründen wurde dieser Patient in den darauffolgenden Berechnungen, nicht miteinbezogen. Hier werden die Ergebnisse der ROC-Kurven-Analyse mit anderen Parametern verbunden und positive Vorhersagewahrscheinlichkeiten für Einheiten berechnet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Studienpopulation und Zusammensetzung

Es wurden insgesamt 110 Patienten in die Datenerhebung einbezogen. Bei 97 Patienten sind neben dem Knochenmarkbefund auch die Hautbeteiligung, Tryptasewerte und Ergebnisse der Kit-Mutationsanalyse lückenlos dokumentiert worden. Diese Patienten sind im Folgenden weiter analysiert worden. Einzelne Befunde der Knochenmarksstanze sind nicht dokumentiert, allerdings sind nur Patienten aufgeführt, bei denen dennoch eine abschließende Beurteilung der Mastozytosekategorie möglich war (siehe Tabelle 9: Auflistung aller zur Berechnung herangezogener Patienten mit Diagnosekriterien).

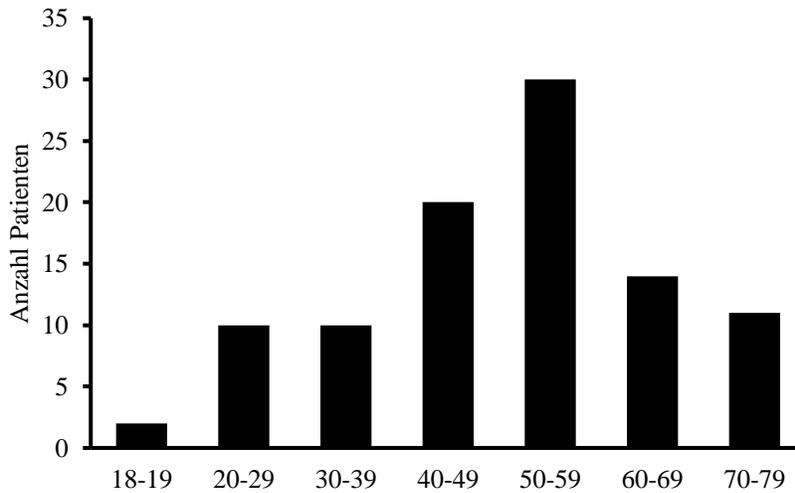
#### 4.1.1. Geschlecht und Alter

Von den 97 Patienten sind 24 dem männlichem und 73 dem weiblichen Geschlecht zugehörig, dies entspricht 24,7 % bzw. 75,3 % des Gesamtkollektivs.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Mittel 50,4 Jahre alt. Die Altersverteilung ist in Tabelle 8 und Abbildung 4 nachzuvollziehen.

Alter	Häufigkeit (n)	Prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv
18-19	2	2,1
20-29	10	10,3
30-39	10	10,3
40-49	20	20,6
50-59	30	30,9
60-69	14	14,4
70-79	11	11,3
Gesamt	97	100,0

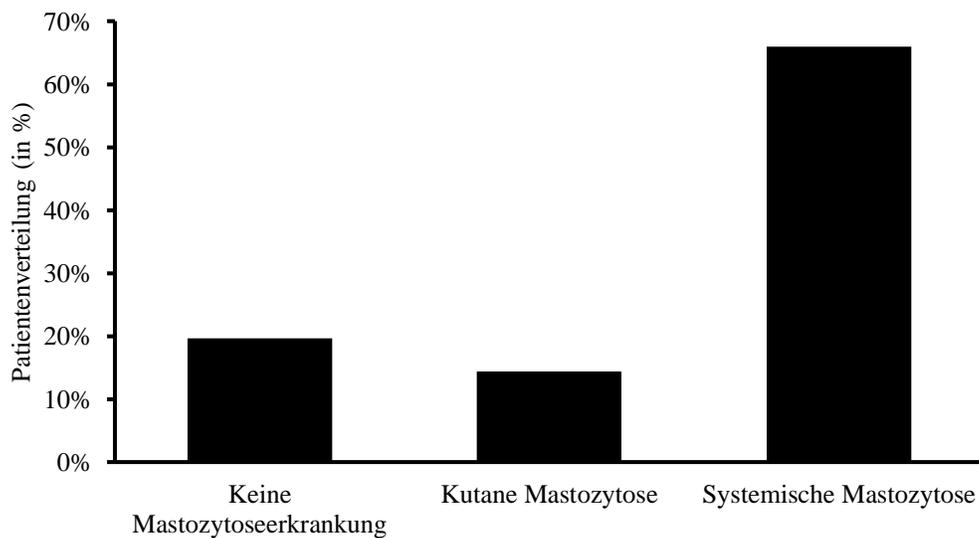
**Tabelle 8: Altersverteilung im Patientenkollektiv**



**Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten im Kollektiv.** Dargestellt in Jahren. Mit 30 Patienten ist die Gruppe der 50-59-Jährigen am stärksten vertreten.

#### 4.1.2. Verteilung der Erkrankungsgruppen

Die Klassifikation der Patienten in die verschiedenen Erkrankungsgruppen wurde mittels vorhandener Parameter durchgeführt und zeigte folgende Verteilung: In 19 Fällen (19,6%) konnte eine Mastozytose jeglicher Form ausgeschlossen werden. Bei den verbleibenden 78 Fällen wurde bei 14 Patienten (14,4%) eine kutane Mastozytose festgestellt. In 64 Fällen (66%) wurde eine systemische Beteiligung diagnostiziert. Die Verteilung ist in Abbildung 5 dargestellt.



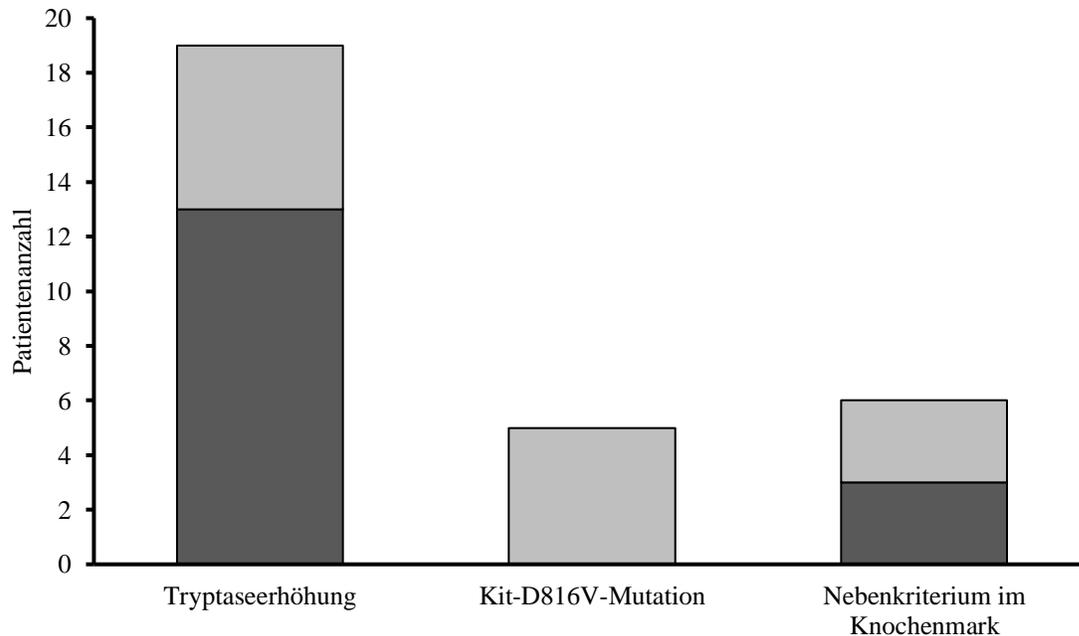
**Abbildung 5: Häufigkeit der Erkrankung im Patientenkollektiv nach Diagnosekriterien der WHO.** Dargestellt in Prozent. Über die Hälfte der Patienten zeigt eine Mastozytose mit systemische Beteiligung.

#### 4.1.3. Nachweis von Haupt- und Nebenkriterien der WHO

Bei 50 Patienten mit SM wurde das Hauptkriterium nachgewiesen. Aus dem Kollektiv konnte bei allen Patienten mit Hauptkriterium auch mindestens ein Nebenkriterium nachgewiesen werden. In 14 Fällen konnte die Diagnose anhand der Nebenkriterien ermittelt werden. In 62 zeigten sich mindestens 3 Minorkriterien positiv.

Bei den Patienten, bei denen keine SM nachgewiesen werden konnte (33 Patienten), lag in 23 Fällen (69,6 %) mindestens ein Nebenkriterium vor, in sieben Fällen (21,2 %) konnten zwei Nebenkriterien nachgewiesen werden. Es zeigte sich kein Fall mit zwei, im Knochenmark nachgewiesenen, Nebenkriterien.

In 19 Fällen (57,6 %) war eine Tryptaseerhöhung nachweisbar, hiervon 13 Fälle ohne die Diagnose einer kutanen Mastozytose und 6 Fälle mit kutaner Mastozytose. In fünf Fällen (15,2 %) war eine Kit-Mutation nachweisbar, bei allen fünf Patienten wurde eine kutane Mastozytose diagnostiziert. Diese und alle folgenden Berechnungen beziehen sich explizit auf den Nachweis einer Kit-D816V-Mutation. Da eine Kit-Gen-Sequenzierung des Knochenmarks nicht konsequent bei allen Patienten durchgeführt wurde, ist das Auftreten von anderen Kit-Mutationen im Kollektiv nicht sicher auszuschließen. In sechs Fällen (18,2 %) war als Nebenkriterium im Knochenmark CD25-Koexpression oder Spindelzelligkeit nachweisbar. Bei der Hälfte dieser Patienten lag eine kutane Mastozytose vor. Bei zwei Patienten wäre, abhängig von ihren Symptomen, entweder die Diagnose MMAS oder MMUS (monoclonal mast cells with undetermined significance) zu stellen gewesen, da eine CD25-Koexpression vorlag und sich keine MIS zeigte (vgl. Abschnitt 2.2.9. Mastzellaktivierungssyndrom). Die Verteilung ist in Abbildung 6 nachzuvollziehen.



**Abbildung 6: Vorkommen diagnostischer Nebenkriterien ohne Nachweis einer systemischen Mastozytose.** In dunkelgrau sind Patienten ohne Nachweis einer Mastozytose dargestellt, in hellgrau Patienten mit kutaner Mastozytose.

## 4.2. Einführung in die Ergebnisse

Ziel der Berechnungen war es, nicht bzw. wenig invasive diagnostische Verfahren auf ihren positiven Vorhersagewert hinsichtlich einer systemischen Beteiligung bei Mastozytose zu prüfen. Untersucht wurden Ergebnisse aus körperlicher Untersuchung, Histaminprovokationstestung, Osteodensitometrie, Kit-Mutationsanalyse und Tryptasewertbestimmung. Dies erfolgte mittels statistischer Analysen, welche die Verfahren als einzelne Faktoren, aber auch in Verbindung zueinander prüften. Es sind auch die epidemiologischen Parameter (Alter und Geschlecht) in die Analysen einbezogen worden.

Die Darstellung der Ergebnisse ist in verschiedene Abschnitte unterteilt. Der erste Abschnitt zeigt die positiven Vorhersagewerte der einzelnen Parameter. In den darauffolgenden Abschnitten werden nacheinander erst zwei, dann drei und daraufhin mehr als drei der Parameter miteinander verbunden. Um hier möglichst alltagsnahe und klinirelevante Ergebnisse zu erzeugen, sind Berechnungen für Subgruppen des Kollektivs durchgeführt worden. Eine Subgruppe stellt Patienten dar, die aufgrund einer Mastozytose in der Haut auf eine systemische Beteiligung hin untersucht wurden. Die zweite Subgruppe enthält Patienten, welche ohne Hauterscheinungen mit einem Verdacht auf SM untersucht

wurden. Oft handelt es sich hierbei um Patienten mit ungeklärten Anaphylaxien oder stark erhöhten Tryptasewerten. Der letzte Abschnitt widmet sich dem variablen Parameter des Tryptasewertes.

Hier aufgeführt sind alle Patienten mit ihren diagnostischen Merkmalen. Aus diesen Ergebnissen leiten sich alle folgenden Berechnungen ab.

	Mastozytose-kategorie	Mastzell- aggregate in KM- Stanze	Phänotyp der Mastzelle n	CD25- Expression	Kit- Mutation	Tryptase- wert- erhöhung	Anzahl Minor- kriterien
1	keine Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	1
2	keine Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	0
3	keine Mastozytose	Nein	Nein	-	Nein	Ja	1
4	keine Mastozytose	Nein	Nein	-	Nein	Nein	0
5	keine Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	1
6	keine Mastozytose	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	2
7	keine Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	1
8	keine Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	1
9	keine Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	1
10	keine Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	0
11	keine Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	1
12	keine Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	1
13	keine Mastozytose	Nein	Nein	-	Nein	Nein	0
14	keine Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	1
15	keine Mastozytose	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	2
16	keine Mastozytose	Nein	Nein	-	Nein	Ja	1
17	keine Mastozytose	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	1
18	keine Mastozytose	Nein	-	Nein	Nein	Nein	0
19	keine Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	1
20	Kutane Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	1
21	Kutane Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	0
22	Kutane Mastozytose	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	2
23	Kutane Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	0
24	Kutane Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	2
25	Kutane Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	2
26	Kutane Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	0
27	Kutane Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	0

28	Kutane Mastozytose	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	2
29	Kutane Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	1
30	Kutane Mastozytose	Nein	-	Nein	Nein	Nein	0
31	Kutane Mastozytose	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	2
32	Kutane Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	1
33	Kutane Mastozytose	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	1
34	Systemische Mastozytose	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	3
35	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
36	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	3
37	Systemische Mastozytose	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	3
38	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	3
39	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
40	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	3
41	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	2
42	Systemische Mastozytose	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	3
43	Systemische Mastozytose	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	3
44	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
45	Systemische Mastozytose	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	3
46	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	3
47	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
48	Systemische Mastozytose	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	3
49	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	3
50	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
51	Systemische Mastozytose	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	3
52	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	3
53	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	3
54	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
55	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
56	Systemische Mastozytose	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	3
57	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
58	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
59	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
60	Systemische Mastozytose	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	4
61	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
62	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
63	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
64	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
65	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
66	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
67	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
68	Systemische Mastozytose	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	3

69	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
70	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
71	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
72	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
73	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
74	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
75	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
76	Systemische Mastozytose	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja	3
77	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
78	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
79	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	3
80	Systemische Mastozytose	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	3
81	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
82	Systemische Mastozytose	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	3
83	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
84	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
85	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
86	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	3
87	Systemische Mastozytose	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	2
88	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
89	Systemische Mastozytose	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	3
90	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
91	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
92	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
93	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
94	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4
95	Systemische Mastozytose	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	3
96	Systemische Mastozytose	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	3
97	Systemische Mastozytose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	4

**Tabelle 9: Auflistung aller zur Berechnung herangezogener Patienten mit Diagnosekriterien**

### 4.3. Einzelne Parameter

Die Analyse zeigt, dass alle getesteten Parameter wenig invasiver Verfahren eine Verstärkung des Vorhersagewertes für das Vorliegen einer systemischen Mastozytose auslösen. Am deutlichsten ist dieser Effekt bei dem Parameter der Kit-D816V-Mutation ausgeprägt (+25,5%). Hierauf folgt die Hautbeteiligung, welche den Vorhersagewert auf 81,1% erhöht (+15,1% vgl. zum Gesamtkollektiv). Eine Tryptaserhöhung verstärkt den Wert auf 74,3%. Die Osteoporose oder Osteopenie, sowie eine Reaktion auf die Histaminprovokation stellen die schwächsten Parameter dar. Die Voraussagekraft wächst nur wenig auf 69,3% bzw. 68,8% an. Die Osteoporose alleine lässt den Vorhersagewert sogar sinken (vgl. Tabelle 10). Abbildung 7 stellt den prozentualen Zuwachs der Vorhersagewahrscheinlichkeit im Vergleich zum Gesamtkollektiv für die untersuchten Parameter in absteigender Relevanz dar.

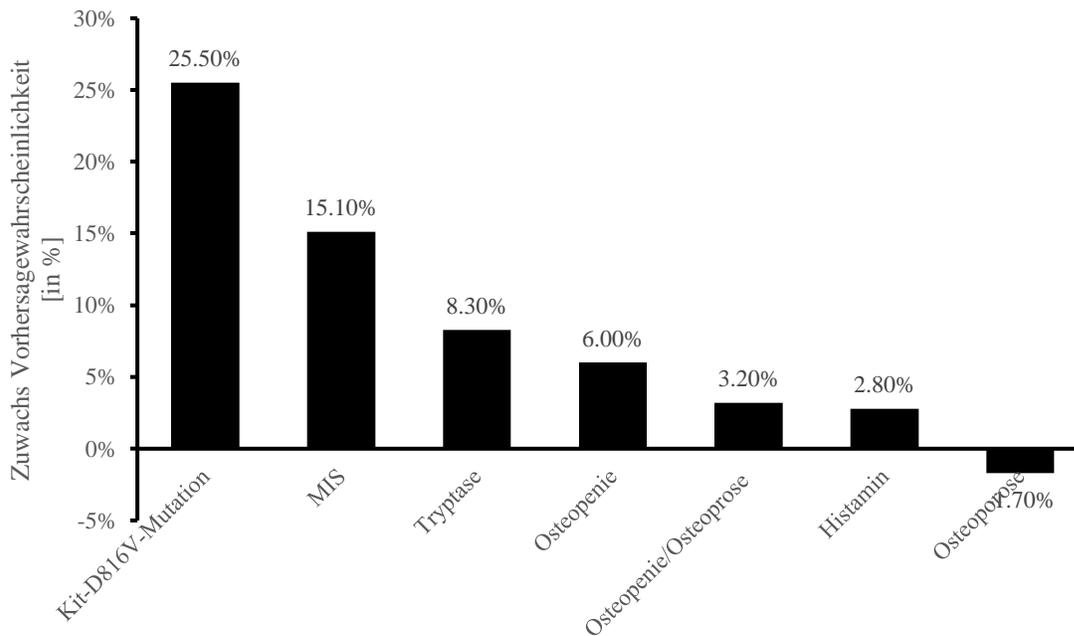
Das Geschlecht zeigt sich als Parameter wie folgt: bei männlichen Patienten zeigt sich eine Erhöhung von etwa sechs Prozent, bei weiblichen sinkt die Vorhersagewahrscheinlichkeit um zwei Prozent. Die Analyse des Alters als Parameter zeigt einige Schwankungen, ab einem Alter von 60 Jahren sinkt jedoch die Wahrscheinlichkeit für eine SM um wenige Prozent. In Tabelle 11 sind die Parameter in Ihrer Vorhersagekraft aufgeführt, in Abbildung 8 ist die Vorhersagewahrscheinlichkeit im Vergleich zum Gesamtkollektiv abgebildet.

Parameter	Patientenanzahl mit SM	Patientenanzahl ohne SM	Positive Vorhersagewahrscheinlichkeit
Gesamtkollektiv (n=97)	64	33	66%
MIS (n=74)	60	14	81,1%
Tryptase $\geq 20\mu\text{g/l}$ (n=74)	55	19	74,3%
Kit-D816V+ (n=59)	54	5	91,5%
Osteopenie oder Osteoporose (n=39)	27	12	69,2%
Osteopenie (n=25)	18	7	72%
Osteoporose (n=14)	9	5	64,3%
Histamin (n=32)	22	10	68,8%

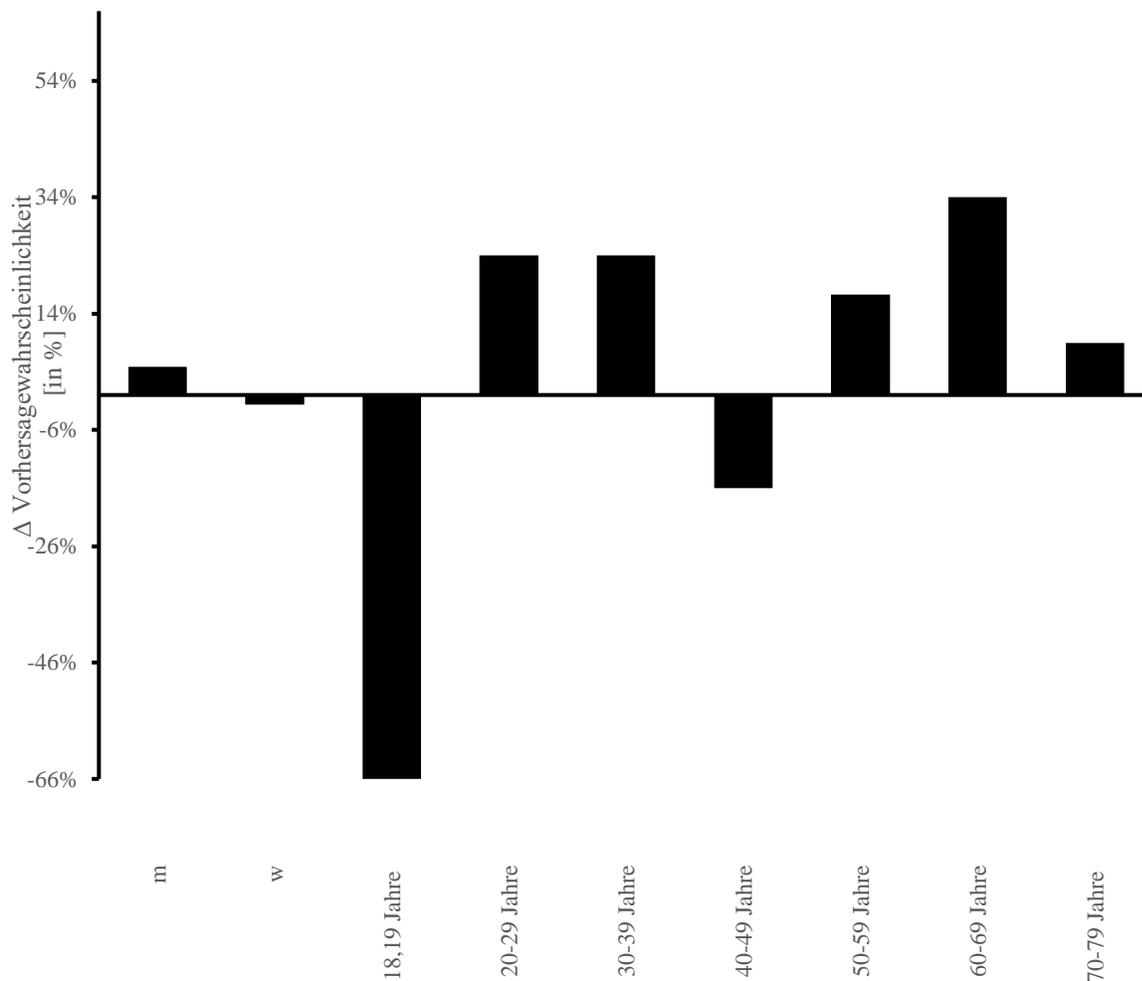
**Tabelle 10: Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer systemischen Mastozytose einzelner Parameter wenig invasiver Verfahren**

Geschlecht / Alter	Patientenanzahl mit SM	Patientenanzahl ohne SM	Positive Vorhersagewahrscheinlichkeit
männlich (n=24)	17	7	70,8%
weiblich (n=73)	47	26	64,4%
18,19 Jahre (n=2)	0	2	0%
20-29 Jahre (n=10)	9	1	90%
30-39 Jahre (n=10)	9	1	90%
40-49 Jahre (n=20)	10	10	50%
50-59 Jahre (n=30)	21	9	83,3%
60-69 Jahre (n=14)	9	5	100%
70-79 Jahre (n=11)	6	5	75%

**Tabelle 11: Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer systemischen Mastozytose der epidemiologischen Parameter Geschlecht und Alter.**



**Abbildung 7: Prozentualer Zuwachs der Vorhersagewahrscheinlichkeit einzelner Parameter wenig invasiver Verfahren im Vergleich zum Gesamtkollektiv.** Aufgeführt sind von links nach rechts die Parameter Kit-D816V-Mutation (n=59), MIS (n=74), eine Tryptasewerterhöhung (n=74), Osteopenie (n=25), Osteopenie oder Osteoporose als Merkmal (n=39), eine Reaktion des Patienten auf Histamin (n=32) und Osteoporose (n=14). Deutlich zu erkennen ist der im Vergleich deutlich höhere Einfluss auf die Vorhersagewahrscheinlichkeit von dem Merkmal der Kit-D816V-Mutation und der Hautmastozytose.



**Abbildung 8: Prozentualer Zuwachs der Vorhersagewahrscheinlichkeit der epidemiologischen Parameter Geschlecht und Alter im Vergleich zum Gesamtkollektiv.** Von links nach rechts aufgeführt: männlich (n=28), weiblich (n=82) sowie folgend Alter in Jahren 18,19 Jahre (n=2), 20-29 Jahre (n=10), 30-39 Jahre (n=10), 40-49 Jahre (n=20), 50-59 Jahre (n=30), 60-69 Jahre (n=14), 70-79 Jahre (n=11).

#### 4.4. Zwei verbundene Parameter

Um klinisch genauere Aussagen für einzelne Patienten treffen zu können, wurde eine Aufteilung des Patientenkollektivs durchgeführt. Hierbei war das Auftreten typischen Hauteffloreszenzen entscheidend. Zwei Gruppen wurden gesondert analysiert, die Gruppe der Patienten mit einer Mastozytose der Haut und die Gruppe der Patienten ohne Effloreszenzen. Innerhalb der Gruppen wurden wiederum Parameter einzeln und miteinander kombiniert betrachtet.

#### 4.4.1. Patientenkollektiv bei Vorstellung ohne Hautbeteiligung

Vier von 23 Patienten (17,4%) aus dem Patientenkollektiv ohne Hautbeteiligung zeigten eine systemischen Mastozytose. Diese Patienten stellen sich in ihren Parametern sehr heterogen in der Analyse dar. Darauf basierend und aufgrund der geringen Patientenzahl ist auf weiterführende Analysen verzichtet worden.

Um kurz auf die Patienten einzugehen: Die Hälfte der Patienten wiesen eine Kit-D816V-Mutation auf, zwei zeigten einen positiven Histaminprovokationstest, zwei zeigten eine Osteopenie. Auch die Tryptasewerte stellten sich sehr heterogen dar und reichen von 25,8 bis 125 µg/l.

#### 4.4.2. Patientenkollektiv bei Vorstellung mit Hautbeteiligung

Für die Gruppe von Patienten mit Hautbeteiligung können spezifische Aussagen getroffen werden. Da ein Großteil der untersuchten Patienten dieser Gruppe zugehörig ist, ist die klinische Relevanz der Ergebnisse hoch. Von den insgesamt 110 Patienten, welche im Rahmen der Studie betrachtet wurden, hatten sich 84 Patienten mit den typischen Hauterscheinungen einer Mastozytose vorgestellt.

Wie bereits in den Analysen einzelner Parameter angeführt, konnte bei 60 von den analysierten 74 Patienten (81,1%) eine systemischen Mastozytose diagnostiziert werden, bei 14 Patienten (18,9 %) konnte keine systemische Beteiligung nach WHO-Kriterien festgestellt werden.

Falls die Patienten neben einer Hautbeteiligung zusätzlich eine Tryptasewerterhöhung von  $\geq 20$  µg/l aufwiesen, konnte in 89,5 % eine systemische Mastozytose nachgewiesen werden (Vergleich Tabelle 12). Die Verbindung von Hauterscheinungen und einer nachgewiesener Kit-D816V-Mutation führte in 91,2 % der Fälle zu der Diagnose systemische Mastozytose. Dieser Vorhersagewert ist vergleichbar mit dem Vorhersagewert der Kit-D816-Mutation im Gesamtkollektiv.

Um auf die fünf Patienten weiter einzugehen, welche eine Hautbeteiligung sowie Kit-D816V-Mutation zeigten, jedoch nicht nach WHO-Kriterien als systemisch erkrankt klassifiziert werden konnten: Bei drei von diesen sieben Patienten zeigten sich zusätzliche Nebenkriterien. Bei einem Patienten konnte neben Aggregaten unter 15 Zellen zusätzlich ein abweichender Mastzell-Phänotyp in unter 25% der Zellen und einzelne Zellen mit CD25-Expression nachgewiesen werden. Ein weiterer

zeigte Auffälligkeiten im Phänotyp der betrachteten Mastzellen und CD25 Nachweis in einzelnen Zellen. Ein Patient wies eine Spindelzelligkeit auf.

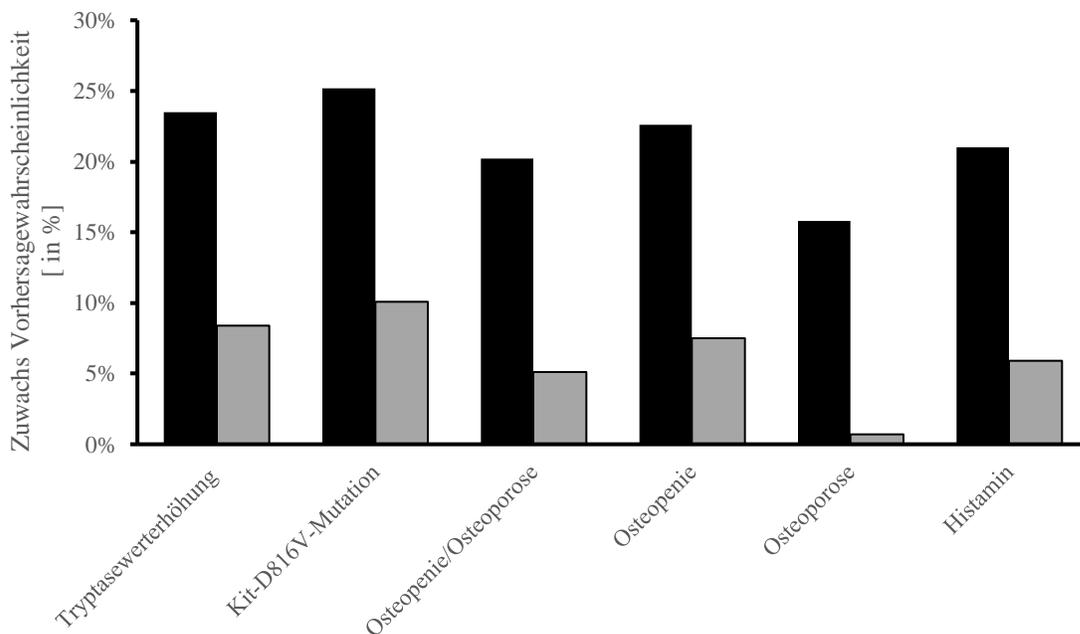
Es konnte ermittelt werden, dass bei vorliegender Hautbeteiligung und einem Alter der Patienten ab 50 Jahren die Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine systemischen Mastozytose bei 80% liegt. Die Vorhersagewerte verbundener epidemiologischer Parameter sind in Tabelle 13 einzusehen. Die Abbildung 9 und 10 stellen die Differenz der Vorhersagewerte zum Gesamtkollektiv und zum Kollektiv der Patienten mit Hautbeteiligung dar.

Parameter	Patientenanzahl mit SM	Patientenanzahl ohne SM	Positive Vorhersagewahrscheinlichkeit
MIS (n=74)	60	14	81,1%
MIS und Tryptase $\geq 20\mu\text{g/l}$ (n=57)	51	6	89,5%
MIS und Kit-D816V-Mutation (n=57)	52	5	91,2%
MIS und Osteoporose oder Osteopenie (n=29)	25	4	86,2%
MIS und Osteopenie (n=18)	16	2	88,9%
MIS und Osteoporose (n=11)	9	2	81,8%
MIS und positive Histaminprovokation (n=23)	20	3	87,0%

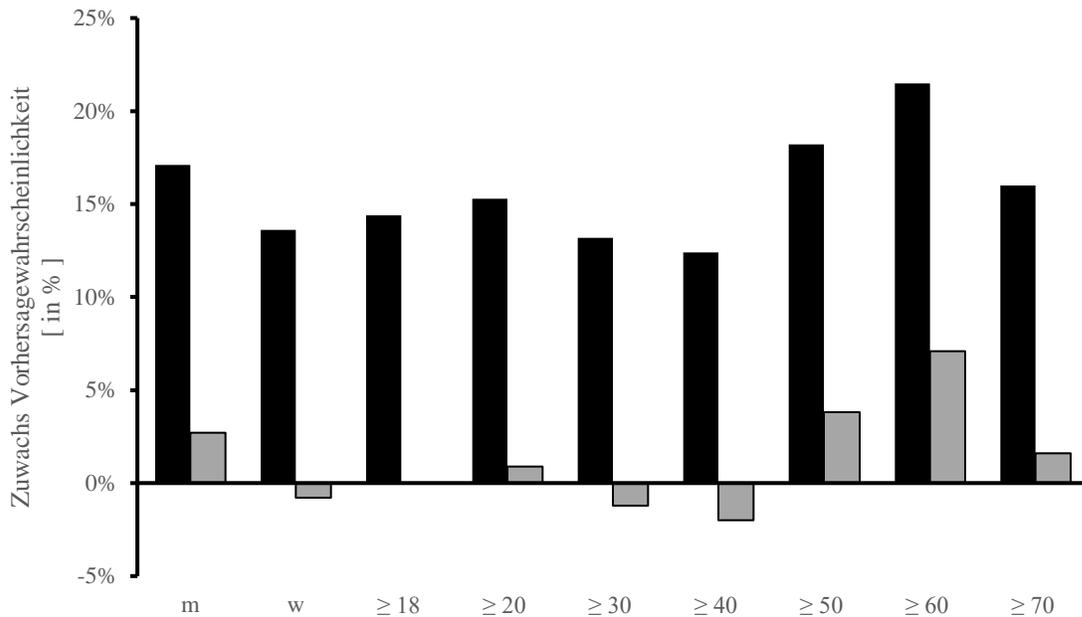
**Tabelle 12: Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer systemischen Mastozytose verbundener Parameter wenig invasiver Verfahren.**

Parameter	Patientenanzahl mit SM	Patientenanzahl ohne SM	Positive Vorhersagewahrscheinlichkeit
MIS (n=74)	60	14	81,1%
MIS und männlich (n=15)	13	2	86,7%
MIS und weiblich (n=59)	47	12	79,7%
MIS und Alter 18,19 Jahre (n=1)	0	1	0%
MIS und Alter 20-29 Jahre (n=10)	9	1	90%
MIS und Alter 30-39 Jahre (n=8)	7	1	87,5%
MIS und Alter 40-49 Jahre (n=15)	10	5	66,7%
MIS und Alter 50-59 Jahre (n=24)	20	4	83,3%
MIS und Alter 60-69 Jahre (n=8)	8	0	100%
MIS und Alter 70-79 Jahre (n=8)	6	2	75%

**Tabelle 13: Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer systemischen Mastozytose verbundener epidemiologischer Parameter.**



**Abbildung 9: Prozentualer Zuwachs der Vorhersagewahrscheinlichkeit verbundener Parameter wenig invasiver Verfahren.** Aufgeführt sind von links nach rechts die Merkmale Tryptasewerterhöhung (n=57), Kit-D816V-Mutation (n=57), Osteopenie oder Osteoporose (n=29), Osteopenie (n=18), Osteoporose (n=11), Reaktion des Patienten auf orale Histaminprovokation (n=23). In schwarz ist der Zuwachs in Prozent im Vergleich zum Ausgangskollektiv/Gesamtkollektiv dargestellt, in grau der Zuwachs in Prozent im Vergleich zu Patienten mit MIS.



**Abbildung 10: Prozentualer Zuwachs der Vorhersagewahrscheinlichkeit verbundener epidemiologischer Parameter.** Aufgeführt sind von links nach rechts die Merkmale männlich (n=19), weiblich (n=65) sowie folgend Alter in Jahren  $\geq 18$  (n=84),  $\geq 20$  (n=83),  $\geq 30$  (n=72),  $\geq 40$  (n=62),  $\geq 50$  (n=45),  $\geq 60$  (n=18),  $\geq 70$  (n=9) In schwarz ist der Zuwachs in Prozent im Vergleich zum Ausgangskollektiv/Gesamtkollektiv dargestellt, in grau der prozentuale Zuwachs im Vergleich zum Kollektiv ‚Patienten mit MIS‘.

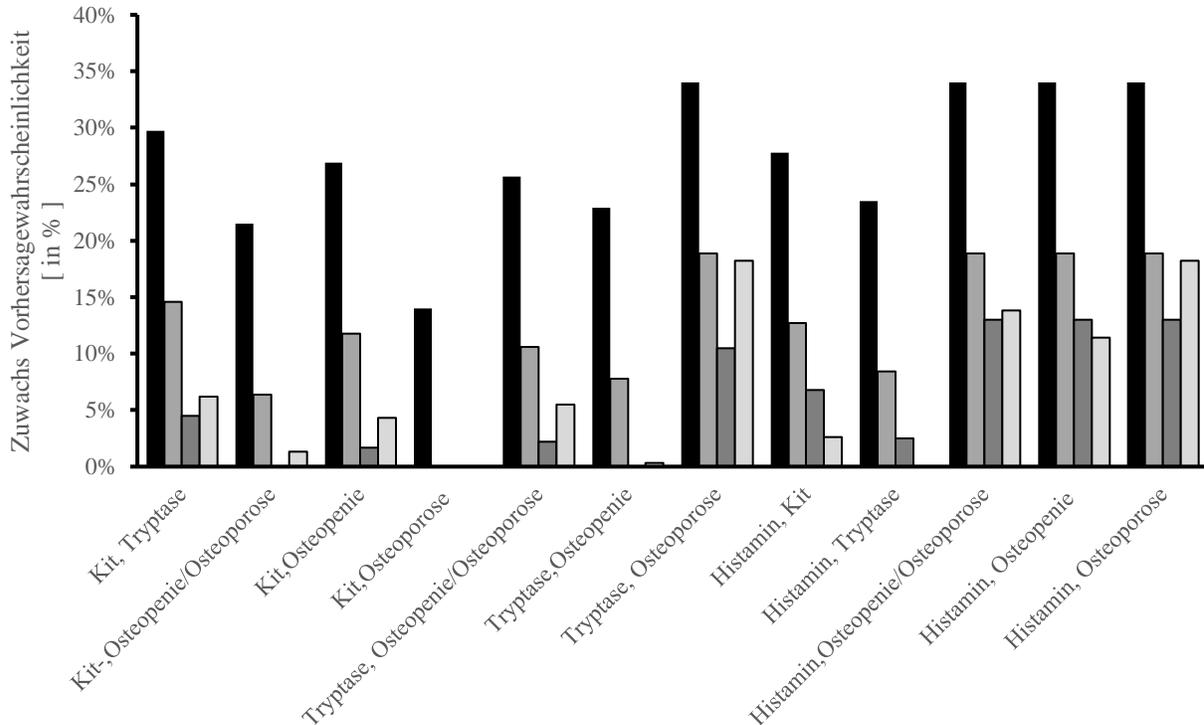
#### 4.5. Drei verbundene Parameter

Um die Vorhersagewahrscheinlichkeit weiter zu erhöhen und somit die Aussagekraft der Ergebnisse zu verbessern, wurden die Ergebnisse dreier wenig invasiver Parameter in unterschiedlichen Kombinationen miteinander verbunden (Tabelle 14).

Mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von 100% zeigen sich die Kombinationen Tryptasewerterhöhung ( $\geq 20 \mu\text{g/l}$ ) und Osteoporose (n=6) sowie Reaktion auf Histamin und Osteopenie oder Osteoporose (n=9). Die Kombination von einer Kit-D816V-Mutation und einer Tryptasewerterhöhung ( $\geq 20 \mu\text{g/l}$ ) umfasst mit insgesamt 44 Patienten die größte Patientenanzahl und erreicht eine positive Vorhersagewahrscheinlichkeit von 95,7 %. Die Entwicklung der Vorhersagekraft für die kombinierten Parameter sind in Abbildung 11 angegeben.

MIS verbunden mit folgenden Parametern	Patientenanzahl mit SM	Patientenanzahl ohne SM	Positive Vorhersagewahrscheinlichkeit
Kit-D816V-Mutation und Tryptasewerterhöhung ( $\geq 20 \mu\text{g/l}$ ) (n=46)	44	2	95,7%
Kit-D816V-Mutation und Osteopenie oder Osteoporose (n=24)	21	3	87,5%
Kit-D816V-Mutation und Osteopenie (n=14)	13	1	92,9%
Kit-D816V-Mutation und Osteoporose (n=10)	8	2	80%
Tryptasewerterhöhung ( $\geq 20 \mu\text{g/l}$ ) und Osteopenie oder Osteoporose (n=22)	21	1	95,5%
Tryptasewerterhöhung ( $\geq 20 \mu\text{g/l}$ ) und Osteopenie (n=16)	15	1	93,8%
Tryptasewerterhöhung ( $\geq 20 \mu\text{g/l}$ ) und Osteoporose (n=6)	6	0	100,0%
Reaktion auf Histamin und Kit-D816V-Mutation (n=16)	15	1	93,8%
Reaktion auf Histamin und Tryptasewerterhöhung ( $\geq 20 \mu\text{g/l}$ ) (N=18)	16	2	88,9%
Reaktion auf Histamin und Osteopenie oder Osteoporose (n=9)	9	0	100%
Reaktion auf Histamin und Osteopenie (n=8)	8	0	100%
Reaktion auf Histamin und Osteoporose (n=1)	1	0	100%

**Tabelle 14: Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer systemischen Mastozytose dreier verbundene Parameter wenig invasiver Verfahren.**



**Abbildung 11: Prozentualer Zuwachs der Vorhersagekraft drei verbundene Parameter wenig invasiver Verfahren.**

Kit-D816V-Mutation und Tryptasewerterhöhung (n=46), Kit-D816V-Mutation und Osteopenie oder Osteoporose (n=24), Kit-D816V-Mutation und Osteopenie (n=14), Kit-D816V-Mutation und Osteoporose (n=10), Tryptasewerterhöhung und Osteopenie oder Osteoporose (n=22), Tryptasewerterhöhung und Osteopenie (n=16), Tryptasewerterhöhung und Osteoporose (n=6), Reaktion auf Histamin und Kit-D816V-Mutation (n=16) Reaktion auf Histamin und Tryptasewerterhöhung (N=18), Reaktion auf Histamin und Osteopenie oder Osteoporose (n=9), Reaktion auf Histamin und Osteopenie (n=8), Reaktion auf Histamin und Osteoporose (n=1). In schwarz ist der Zuwachs in Prozent im Vergleich zum Ausgangskollektiv/Gesamtkollektiv dargestellt, in grau-stufen von links nach rechts dargestellt der Zuwachs in Prozent im Vergleich zum Kollektiv ‚Patienten mit MIS‘, im Vergleich zu Patienten mit MIS und erst genannten Parameter, im Vergleich zu Patienten mit MIS und zweit genanntem Parameter.

## 4.6. Multiple verbundene Parameter

Im folgenden Abschnitt wurden mehr als drei wenig invasive Parameter miteinander verbunden um die Vorhersagewahrscheinlichkeit weiter zu erhöhen. Die möglichen Kombinationen und ihre Ergebnisse sind in Tabelle 15 nachzuvollziehen. Alle Ergebnisse beziehen sich wiederum auf Patienten, welche mit einer Mastozytose der Haut vorstellig wurden.

Die Kombinationen einer Kit-D816V-Mutation, einer Tryptaseerhöhung  $\geq 20 \mu\text{g/l}$  und einer nachgewiesenen Osteoporose führte zu einer positiven Vorhersagewahrscheinlichkeit von 100% für das Vorliegen einer SM. Dies traf auf fünf Patienten aus dem Kollektiv zu.

Dasselbe Ergebnis war bei Patienten zu beobachten, welche eine Kit-D816V-Mutation, Tryptaseerhöhung ( $\geq 20 \mu\text{g/l}$ ), eine Reaktion auf Histamin zeigten und eine Osteopenie aufwiesen. Dies traf auf vier Patienten zu.

Bei der Kombination einer Kit-D816V-Mutation, eine Osteopenie oder Osteoporose und einer Reaktion auf Histamin lag die Vorhersagewahrscheinlichkeit ebenfalls bei 100%. Dies betraf sechs Patienten.

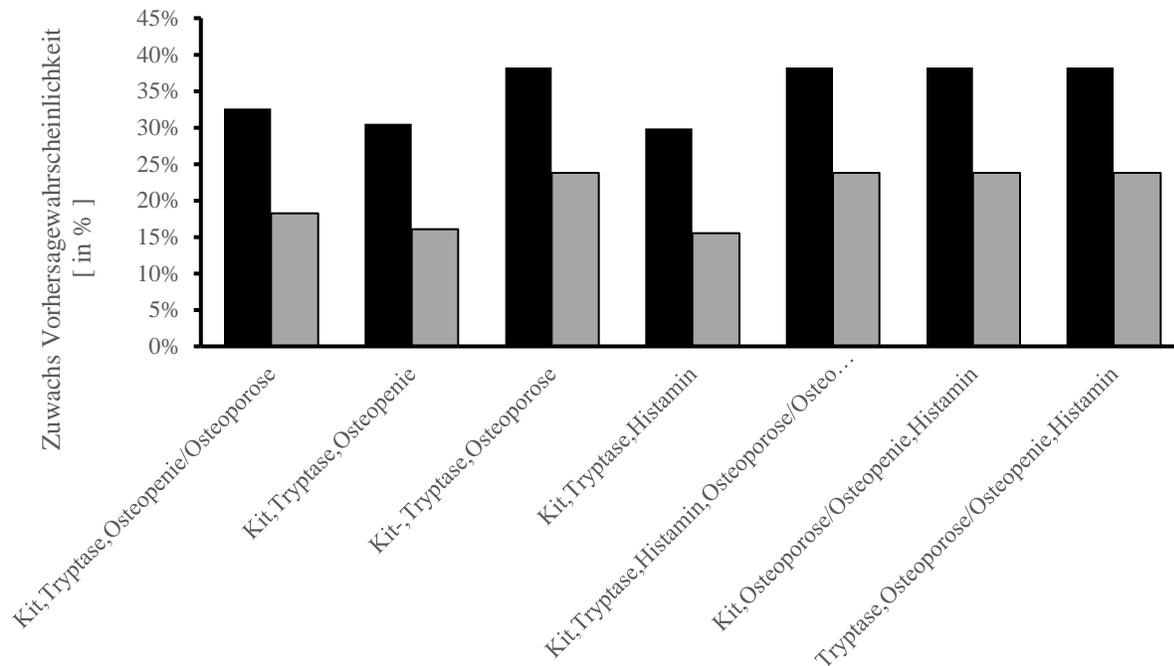
Auch war die Kombination von Tryptaseerhöhung ( $\geq 20 \mu\text{g/l}$ ), Reaktion auf Histamin und Osteopenie, welche in sieben Fällen zutraf, mit gleich hohem Ergebnis zu erkennen.

Anderen Kombinationen ergaben eine Vorhersagewahrscheinlichkeit im Bereich von 90-95%.

In Abbildung 12 ist der Zuwachs der Vorhersagewahrscheinlichkeit der verbundenen Parameter im Vergleich zum Gesamtkollektiv und im Vergleich zum Hautkollektiv aufgeführt.

MIS begleitend von folgenden Parametern	Patientenanzahl mit SM	Patientenanzahl ohne SM	Positive Vorhersagewahrscheinlichkeit
Kit-D816V-Mutation und Tryptaseerhöhung ( $\geq 20 \mu\text{g/l}$ ) und Osteopenie oder Osteoporose(n=18)	17	1	94,4%
Kit-D816V-Mutation und Tryptaseerhöhung ( $\geq 20 \mu\text{g/l}$ ) und Osteopenie (n=13)	12	1	92,3%
Kit-D816V-Mutation und Tryptaseerhöhung ( $\geq 20 \mu\text{g/l}$ ) und Osteoporose (n=5)	5	0	100%
Kit-D816V-Mutation und Tryptaseerhöhung ( $\geq 20 \mu\text{g/l}$ ) und Reaktion auf Histamin (n=12)	11	1	91,7%
Kit-D816V-Mutation und Tryptaseerhöhung ( $\geq 20 \mu\text{g/l}$ ) und Reaktion auf Histamin und Osteoporose oder Osteopenie (n=4)	4	0	100%
Kit-D816V-Mutation und Osteoporose oder Osteopenie und Reaktion auf Histamin	6	0	100%
Tryptaseerhöhung ( $\geq 20 \mu\text{g/l}$ ) und Osteoporose oder Osteopenie und Reaktion auf Histamin (n=7)	7	0	100%

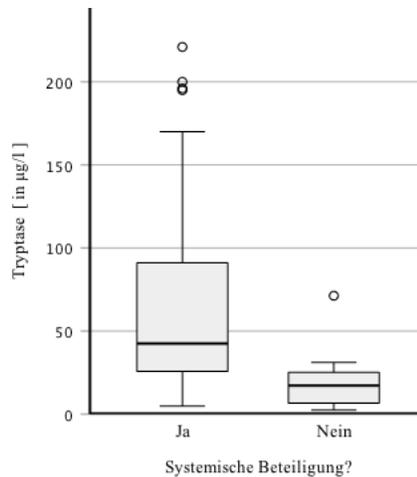
**Tabelle 15: Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer systemischen Mastozytose multipler verbundener Parameter wenig invasiver Verfahren.**



**Abbildung 12: Prozentualer Zuwachs der Vorhersagekraft multipler verbundene Parameter wenig invasiver Verfahren.** Aufgeführt sind von links nach rechts die Merkmale Kit-D816V-Mutation und Tryptaseerhöhung und Osteopenie oder Osteoporose (n=18), Kit-D816V-Mutation und Tryptaseerhöhung und Osteopenie (n=13), Kit-D816V-Mutation und Tryptaseerhöhung und Osteoporose (n=5), Kit-D816V-Mutation und Tryptaseerhöhung und Reaktion auf Histamin (n=12), Kit-D816V-Mutation und Tryptaseerhöhung und Reaktion auf Histamin und Osteoporose oder Osteopenie (n=4), Kit-D816V-Mutation und Osteoporose oder Osteopenie und Reaktion auf Histamin (n=6), Tryptaseerhöhung und Osteoporose oder Osteopenie und Reaktion auf Histamin (n=7). In schwarz ist der Zuwachs in Prozent im Vergleich zum Ausgangskollektiv/Gesamtkollektiv dargestellt, in grau der Zuwachs in Prozent im Vergleich zum Kollektiv ‚Patienten mit MIS‘.

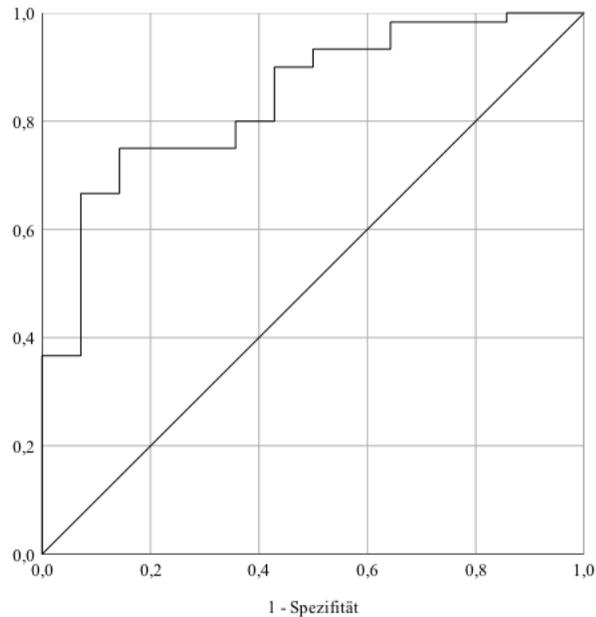
#### 4.7. Tryptasewert als variabler Parameter

Die folgenden Analysen wurden innerhalb des Kollektivs der Patienten mit MIS durchgeführt. Der Mittelwert der Serumtryptase lag bei 59,61 µg/l (Standardabweichung 54,93 µg/l; Spannweite 218,54 µg/l). Bei Patienten mit SM lag der Mittelwert bei 68,92 µg/l (Standardabweichung 56,57 µg/l; Spannweite 216,16 µg/l), bei Patienten ohne Nachweis einer SM bei 19,75 µg/l (Standardabweichung 17,55 µg/l; Spannweite 68,84 µg/l). Dies stellt ein Unterschied von 49,17 µg/l dar. In Abbildung 13 sind die Tryptasewerte abgebildet.



**Abbildung 13: Tryptasewert von Patientin mit und ohne Nachweis einer systemischer Mastozytose innerhalb des Kollektivs mit Hautbeteiligung.** Tryptasewerte in  $\mu\text{g/l}$ , von Patientin ohne und mit Nachweis einer systemischen Mastozytose. Alle Patienten zeigen klinisch eine Mastozytose der Haut. Patienten welche zusätzlich eine systemische Mastozytose aufweisen zeigen mit  $68,92 \mu\text{g/l}$  (SD  $56,57 \mu\text{g/l}$ ), eine deutlich höheren Mittelwert der Tryptase als Patienten ohne systemische Beteiligung, welche einen Mittelwert von  $19,75 \mu\text{g/l}$  (SD  $17,55 \mu\text{g/l}$ ) zeigen.

Mittels einer ROC-Kurven-Analyse der Tryptasewerte (vgl. Abbildung 14) konnten neue Grenzwerte ermittelt werden, welche eine exaktere Unterteilung des Patientenkollektivs in mit und ohne Nachweis einer systemischen Beteiligung der Mastozytose ermöglicht, als es der Grenzwert von  $20 \mu\text{g/l}$  ermöglicht. Die ROC-Kurven-Analyse wurde auch in Verbindung mit Parametern weiterer wenig invasiver Verfahren durchgeführt. Die ermittelten Grenzwerte sind in Tabelle 16 aufgeführt. In Tabelle 17 sind die Ergebnisse der ROC-Kurven-Analyse in Verbindung mit epidemiologischen Parametern aufgeführt.



**Abbildung 14: ROC-Kurven-Analyse innerhalb des Kollektivs mit einer Mastozytose der Haut.** Dargestellt ist eine Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurven-Analyse), welche Sensitivität und Spezifitätsänderungen abhängig von unterschiedlichen Grenzwerten der Tryptase aufzeigt. Die Kurve bezieht sich auf Patienten welche klinisch eine Mastozytose der Haut zeigen.

Parameter	Patientenanzahl (n) (SM+/SM-)	Tryptase in $\mu\text{g/l}$	1-Spezifität
Tryptasewerterhöhung allein	n=74 (60/14)	72,9	0,000
Reaktion auf Histamin	n=23 (20/3)	27,45	0,000
Männliches Geschlecht	n=15 (13/2)	24,9	0,000
Kit-D816V-Mutation	n=57 (52/5)	26,75	0,000
Osteopenie oder Osteoporose	n=29 (25/4)	22,85	0,000
Osteopenie	n=18 (16/2)	22,85	0,000
Osteoporose	n=11 (9/2)	16,55	0,000

**Tabelle 16: Ermittelte Grenzwerte der Tryptase in Verbindung mit einer Mastozytose der Haut mittels ROC-Kurven-Analyse und weiterer Parameter wenig invasiver Verfahren.**

Alter	Patientenanzahl (n) (SM+/SM-)	Tryptase in $\mu\text{g/l}$	1-Spezifität
18,19 Jahre	1 (0/1)	-	-
20-29 Jahre	10 (9/1)	9,27	0,000
30-39 Jahre	8 (7/1)	40,9	0,000
40-49 Jahre	15 (10/5)	81,1	0,000
50-59 Jahre	24 (20/4)	35,55	0,000
60-69 Jahre	8 (8/0)	15,69	0,000
70-79 Jahre	8 (6/2)	21,85	0,000

**Tabelle 17: Ermittelte Grenzwerte der Tryptase Verbindung mit einer Mastozytose der Haut mittels ROC-Kurven-Analyse und epidemiologischen Parametern.**

Basierend auf den Ergebnissen der ROC-Kurven-Analyse können folgende Kernaussagen getroffen werden:

Wenn eine Mastozytose der Haut vorliegt und der Tryptasewert  $32 \mu\text{g/l}$  übersteigt, liegt die Wahrscheinlichkeit an einer SM erkrankt zu sein bei 97,5% (siehe Abbildung 15).

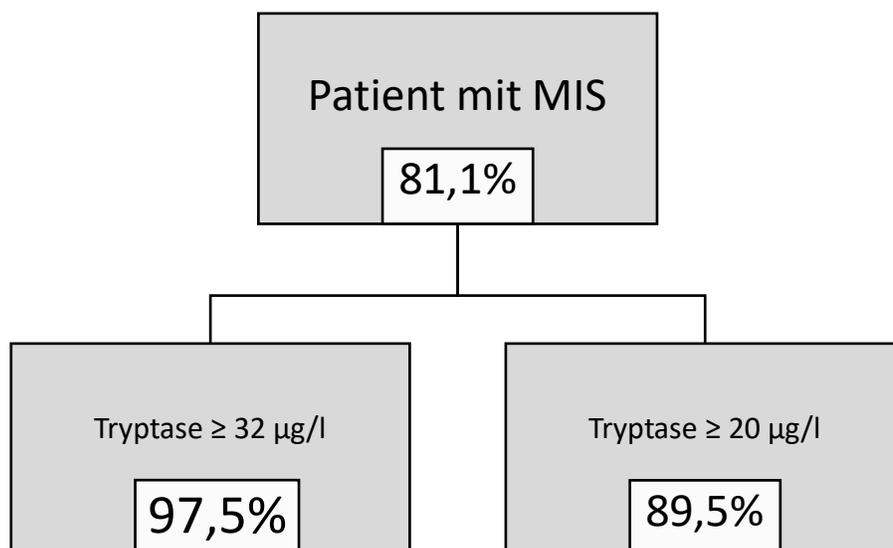
Bei 40 Patienten des Kollektivs ist die Diagnose SM zu stellen und zusätzlich liegt der Tryptasewert bei über  $32 \mu\text{g/l}$ . 40 Patienten sind 62,5% der SM-Erkrankten des Gesamtkollektivs und 66,7% der SM-Erkrankten mit Hautbeteiligung. Dies zeigt die Relevanz der Ergebnisse an.

Wenn eine Mastozytose der Haut vorliegt, und zudem eine Kit-D816V-Mutation oder eine Osteopenie/Osteoporose vorliegt, sowie eine Tryptase von  $\geq 20 \mu\text{g/l}$  nachgewiesen werden konnte, liegt die Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer SM bei über 95%.

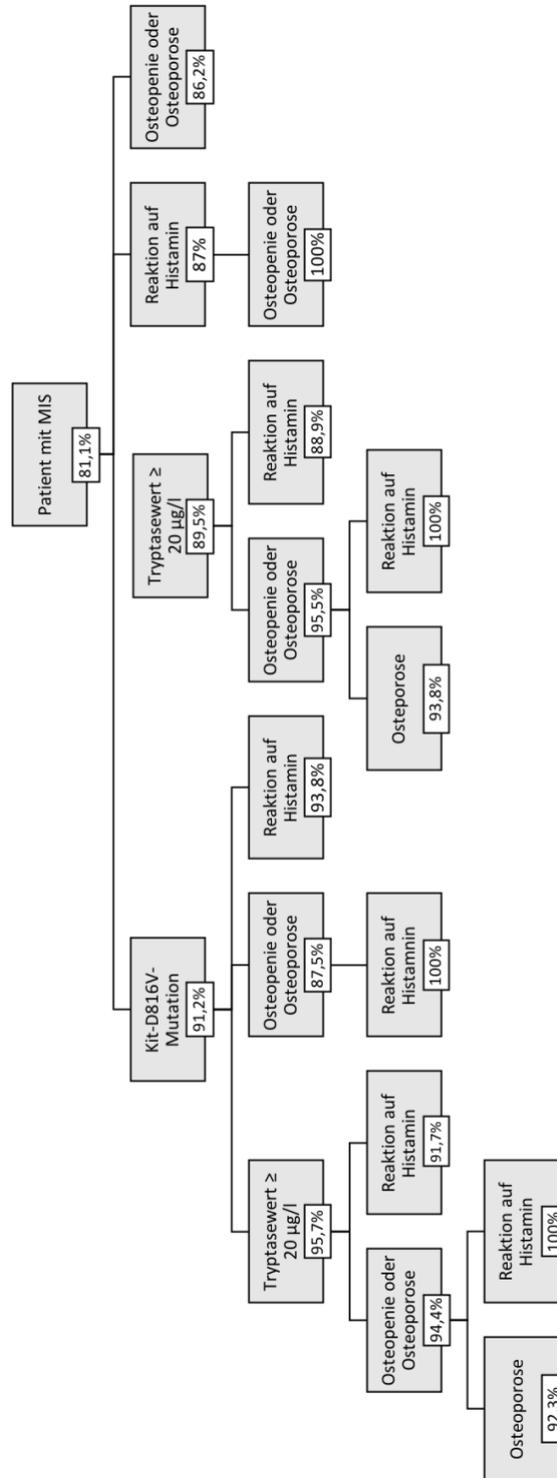
## 4.8. Diagnoseinstrumente

Aus den dargelegten Ergebnissen konnten Diagnoseinstrumente erstellt werden, welche die Ergebnisse zusammenfassen und so eine schnelle Einschätzung für den individuellen Patienten eines vergleichbaren Kollektivs ermöglichen.

Sie sind anhand der Ergebnisse des Kollektivs ‚Patienten mit Hautbeteiligung‘ erstellt worden. Es wurden zwei Diagnoseinstrumente entwickelt, welche aus unterschiedlicher Perspektive eine Klassifizierung der Patienten ermöglichen. Das erste Diagnoseinstrument geht von der Höhe der Serumtryptase des Patienten aus, das zweite kann unabhängig vom Tryptasewert genutzt werden.



**Abbildung 15: Diagnoseinstrument 1 ‚Einschätzung für Patienten mit einer Mastozytose der Haut (MIS) in Abhängigkeit von der Serumtryptase‘.** Bei Patienten mit einer MIS liegt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer SM bei 81,1%, bei zusätzlich erhöhter Serumtryptase von  $\geq 20 \mu\text{g/l}$  bei 89,5% und bei einem Tryptasewert von  $\geq 32 \mu\text{g/l}$  bei 97,5%.



**Abbildung 16: Diagnoseinstrument 2 ,Einschätzung für Patienten mit einer Mastozytose in der Haut**

**(MIS) unabhängig von der Serumtryptase<sup>4</sup>.** Bei Patienten mit einer MIS liegt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer SM bei 81,1%, bei zusätzlich nachgewiesener Kit-D816V-Mutation bei 91,2%, bei hinzukommender Tryptasewerterhöhung von  $\geq 20 \mu\text{g/l}$  steigt sie auf 95,7%, falls außerdem eine Osteopenie/Osteoporose nachgewiesen wird und sich eine Reaktion auf Histamin zeigt, liegt die Wahrscheinlichkeit für eine SM bei 100%.

## 5. Diskussion

### 5.1. Einordnung der Ergebnisse

#### 5.1.1. Klinische Aspekte und Problematik

Durch Betrachtung der Ergebnisse lässt sich eine Vorgehensweise für die Einschätzung eines individuellen Patienten mit Verdacht auf eine Mastozytoseerkrankung im klinischen Alltag ableiten. Wie bereits in der Einleitung angeführt, werden betroffene Patienten oft in der Dermatologie und Allergologie vorstellig um Diagnosefindung und Therapieeinleitung vornehmen zu lassen. Zur Diagnosestellung einer indolent systemischen Mastozytose nach WHO-Kriterien, auf hämatologischen Standards beruhend, ist die Untersuchung einer Knochenmarkbiopsie unumgänglich. Bei Patienten, welche eine invasive Diagnostik ablehnen oder welche durch Morbidität eingeschränkt sind, ist die Durchführung des Diagnoseverfahrens nicht immer umsetzbar. Zudem stellt sich die Indikation zur Knochenmarkpunktion, als diagnostisches Mittel ohne direkte therapeutische Konsequenz, grundsätzlich als streitbar dar. Die Therapie der indolenten systemischen Mastozytose wird symptomorientiert gesteuert, ohne Abhängigkeit zum Knochenmarkbefund. Formen der aggressiven systemischen Mastozytose werden durch nachgewiesene Organschäden (C-Kriterien) klassifiziert, die smoldering systemische Mastozytose mittels B-Kriterien (vgl. Abschnitt 2.2.6.2. Systemische Mastozytose), in beiden Fällen ist der Knochenmarkbefund alleine nicht ausschlaggebend.

Der Nutzen einer Knochenmarkuntersuchung um eine mögliche assoziierte hämatologische Erkrankung zu diagnostizieren, welche bei Mastzellerkrankungen gehäuft auftritt, bleibt unangefochten. Diese Patienten stellen sich jedoch durch zusätzliche Befunde wie eine Tryptaseerhöhung  $>200\mu\text{g/l}$ , Veränderungen im Differentialblutbild, Auffälligkeiten der Alkalischen Phosphatase (AP) und/oder der Laktat-Dehydrogenase (LDH) im Serum dar, in deren Abhängigkeit dann eine Knochenmarkpunktion erfolgen sollte (vgl. Abschnitt 2.2.5. Klinik und Abschnitt 2.2.6. Diagnostik).

Bei bereits diagnostizierter Mastozytose der Haut und klinischem Verdacht auf systemische Mastozytose dient die Knochenmarkpunktion einer korrekten und formalen Klassifizierung der Erkrankung anhand der WHO-Kriterien. Ob dies in der Behandlung des individuellen Patienten tatsächlich einen Mehrwert darstellt, kann divers interpretiert werden. Jedoch stellt sich bei

behandelnden Ärzten sowie Patienten zwangsläufig die Frage der Dringlichkeit und des individuellen Nutzens dieses invasiven diagnostischen Verfahrens.

Dies führt im klinisch Alltag dazu, dass häufig auf die Untersuchung verzichtet wird und dass Patienten mit allen Hinweisen auf eine systemische Mastozytose keine exakte Diagnose erhalten und ihnen somit die ärztliche Begleitung sowie der Zugang zu möglichen Therapieoptionen erschwert wird. Der Zugang zu klinischen Studien, welche bei seltenen Erkrankungen für Patienten eine wichtige Säule der Therapieoptionen darstellt, und für den medizinischen Fortschritt elementar entscheidend ist, bleibt vielen Patienten verwehrt bzw. stellt hier den ausschlaggebenden Grund zur Durchführung beschriebener Diagnostik dar.

### 5.1.2. WHO-Kriterien

Es hat sich gezeigt, dass das System der Diagnosestellung mittels WHO-Kriterien weder vollständig sensitiv, noch vollständig spezifisch für die systemische Mastozytose ist (48, 111). Butterfield und Li konnten durch eine Studie im Jahr 2004 darlegen, dass 17% (4/23) der diagnostizierten Fälle von SM nur durch eine bilaterale KM-Biopsie detektiert werden konnten. Durch eine einzelne Knochenmarkbiopsie wären diese Patienten als nicht systemisch erkrankt klassifiziert worden.

Ob eine einzelne Knochenmarkuntersuchung mit beschriebenen Auffälligkeiten somit dazu führen sollte eine systemische Beteiligung auszuschließen, ist zu diskutieren und somit folgerichtig auch der Nutzen einer solchen Untersuchung bei Patienten mit bestehenden Hinweisen auf eine systemische Beteiligung.

Mit der im Raum stehenden Kritik an dem WHO-Diagnosesystem wurde im Jahr 2011 ein Algorithmus zur präziseren Diagnose und prognostischen Klassifikation bei Mastozytose entwickelt (REMA-Algorithmus) (48). Er unterteilt die Beurteilung der Diagnostik in drei Schritte und ermöglicht eine Differenzierung der Patienten in Subformen der systemischen Mastozytose ohne das klassische WHO-Prinzip zu befolgen. Jedoch ist auch in diesem Algorithmus der Knochenmarkuntersuchung eine zentrale Rolle beigemessen worden und im Algorithmus unumgänglich für die Diagnosefindung. Somit kann der Algorithmus als hilfreich angesehen werden, er greift jedoch auf klassische Untersuchungsmethoden des WHO-Systems zurück.

### 5.1.3. Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass durch wenig invasive Verfahren mit ausreichender Genauigkeit und Relevanz das Ergebnis einer Knochenmarkuntersuchung vorhergesagt werden kann. Sie geben Anlass den Mehrwert einer Knochenmarkpunktion im diagnostischen Ablauf weiter zu diskutieren, da sie einen alternativen Weg aufzeigen eine (Prä-)Klassifizierung der Patienten vorzunehmen und somit bei der Indikationsstellung zur Durchführung einer Knochenmarkpunktion behilflich sein können.

Die Ergebnisse geben eine Möglichkeit im klinischen Alltag eine evidenzbasierte Einschätzung von Patienten mit Verdacht auf eine systemische Mastozytose vorzunehmen ohne zwingend ein invasives Verfahren anzuwenden. Die Ergebnisse sind als übersichtliche Diagnoseinstrumente zusammengefasst.

Über eine Vielzahl der an SM erkrankten Patienten konnte eine Vorhersage mittels der Analysen getroffen werden. Dies zeigt, dass die Betrachtung der Untersuchungsergebnisse nicht und wenig invasiver Verfahren in einer Vielzahl von Fällen hinreichend zielführend sein kann. Daher ist dieses Verfahren für einen großen Teil der Erkrankten geeignet. Es könnte eine große Anzahl an Patienten profitieren, bei denen aus Gründen der fehlenden therapeutischen Konsequenz bisher auf eine Klassifizierung der Mastozytoseerkrankung *lege artis* verzichtet worden ist. Das Verfahren könnte zudem für spezifische Patientengruppen von enormer Relevanz sein, z.B. bei Patienten, welche aus medizinischen Gründen keiner Knochenmarkuntersuchung unterzogen werden können oder bei Patienten, welche die KM-Untersuchung ablehnen. Bisher konnte diesen Patientengruppen, auch wenn sie eine seltene Ausnahme darstellen, keine zufriedenstellende Alternative zur Präzisierung der Diagnose angeboten werden. Auch wenn bereits die Wertigkeit eines nicht-invasiven Parameters zur Unterscheidung zwischen Unterformen der Mastozytose belegt worden ist, waren diese Untersuchungen lediglich auf den Parameter der Tryptase beschränkt und nicht präzise genug um zur klinischen Anwendung zu kommen (72).

Der Nutzen einer Knochenmarkuntersuchung um eine mögliche assoziierte hämatologische Erkrankung zu diagnostizieren, bleibt, wie oben beschrieben, unangefochten.

Hier wäre jedoch die Zielsetzung der Untersuchung eine andere, Risiken des Eingriffs wären anders zu bewerten und Patienten somit auch anders aufzuklären.

## 5.2. Diagnoseinstrumente

Aus den beschriebenen Ergebnissen konnten Diagnoseinstrumente für den klinischen Gebrauch abgeleitet werden. Aus Analysen zu Patienten ohne Hautläsionen sind keine aussagekräftigen Ergebnisse abzuleiten (vgl. Abschnitt 4.4. Zwei verbundene Parameter). Vier von 23 Patienten aus dem Kollektiv leiden an einer systemischen Mastozytose. Diese Patienten stellen sich in ihren Parametern sehr heterogen in der Analyse dar. Somit können hier auch keine Aussagen über Wahrscheinlichkeiten getroffen werden. Aufgrund der sehr heterogenen Untersuchungsindikation (u.a. Anaphylaxie) der Patienten und der geringen Rate an SM ist dies jedoch nicht unerwartet.

Die Ergebnisse des Diagnoseinstruments 1 ,Einschätzung für Patienten mit einer Mastozytose der Haut (MIS) in Abhängigkeit von der Serumtryptase‘ entsprechen in Grundzügen der Studie von Wolfgang R. Sperr et al. von 2002. Hier wird darlegt, dass von der Höhe der Serumtryptase der Patienten sowohl auf die Mastzelllast als auch die Kategorie der Mastozytoseerkrankung geschlossen werden kann (72). Durch Hinzuziehung zusätzlicher Parameter kann in dieser Arbeit eine präzisere Aussage über die Patienten mittels verbesserter Vorhersagewahrscheinlichkeit getroffen werden. Zusätzlich wird auch eine Einschätzung der Patienten mittels des Diagnoseinstruments 2 ,Einschätzung für Patienten mit einer Mastozytose der Haut (MIS) unabhängig von der Serumtryptase‘ ermöglicht, welcher die Serumtryptase nicht als übergeordneten Parameter zur Einteilung nutzt.

## 5.3. Limitationen

Grundsätzlich ist zu bedenken, dass alle dargestellten Ergebnisse auf retrospektiver Datenanalyse beruhen. Die aus den Ergebnissen abgeleiteten Diagnoseinstrumente wurden bislang nicht prospektiv validiert oder weiteren Prüfungen unterzogen. Sie stellen lediglich eine Zusammenfassung der Ergebnisse dar und sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht für den klinischen Gebrauch geeignet.

Die Ergebnisse geben keinen Aufschluss über die Trennfähigkeit (neg. Vorhersagewert) wenig invasiver Verfahren, also über die Wahrscheinlichkeit, bei negativem Testergebnis tatsächlich gesund zu sein.

Bei den dargestellten Ergebnissen ist zu beachten, dass sie auf einem sehr spezifischen Patientenkollektiv beruhen. Die Daten sind monozentrisch in universitärem Umfeld, bei stationär

behandelten Patienten, erhoben worden. Die Übertragbarkeit auf andere Kollektive, beispielsweise auf Patientenkollektive im niedergelassen dermatologischen, allergologischen oder hausärztlichen Bereich sowie in anderen Kliniken ist nicht gesichert.

Die Größe des Patientenkollektivs stellt eine weitere Limitation der Ergebnisse dar. Zudem ist zu beachten, dass deutlich mehr Frauen als Männer in dem analysierten Patientenkollektiv vertreten waren, was nicht der erwarteten Geschlechterverteilung entspricht (m: 24,7% / w: 75,3% ). Dies entspricht nach Erfahrung und Einschätzung der behandelten Ärzte jedoch der Geschlechterverteilung, welche sich in den letzten Jahren in der Mastozytosesprechstunde der Charité ergeben hat. Weiterhin ist eine ähnliche Geschlechterverteilung in den kommenden Jahren zu erwarten, die Ergebnisse der Arbeit sind somit auf dieses Kollektiv anzuwenden. Als mögliche Ursache bleibt zu diskutieren, ob die Spezialsprechstunde eher durch weibliche Patienten in Anspruch genommen wird, da sich Frauen in Deutschland gesundheitsbewusster Verhalten als Männer (112).

Die Berechnungen des Alters als Einflussfaktor sind kritisch zu betrachten. Die hohe Variabilität der Vorhersagewahrscheinlichkeit in den unterschiedlichen Altersgruppen könnte darauf hinweisen, dass sich das Alter als kein relevanter Parameter zeigt und die Beobachtungen in diesem Kollektiv eher Zufallsbeobachtungen sind. Da die Mastozytose eine chronische Erkrankung ist, wäre eine stetig ansteigende Lebenszeitprävalenz zu erwarten gewesen. Dass sich dies im Kollektiv nicht so darstellt, kann unter anderem an der unterschiedlichen und teils sehr geringen Anzahl von Patienten pro Gruppe liegen.

Die Daten sind durch retrospektive Aufarbeitung routinemäßig erhobener Parameter zusammengetragen worden. Übertragungsfehler sind somit nicht gänzlich auszuschließen.

#### 5.4. Ausblick

Um die Situation der Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen in Deutschland weiter zu optimieren sind neben Studien, welche Therapieoptionen erweitern, besonders Studien, welche die Diagnosekriterien dieser seltenen Erkrankungen verfeinern, präzisieren und einzelne Verfahren im Nutzen kritisch observieren von essenzieller Bedeutung.

Diese Arbeit soll dazu motivieren, das heute übliche Vorgehen zur Sicherung der Diagnose einer indolenten systemischen Mastozytose im Erwachsenenalter in Zukunft durch weitere Studien zu optimieren. Zukünftige Studien, mit höheren Patientenzahlen und diverseren Patientenkollektiven

könnten Ergebnisse erzielen, welche die evidenzbasierte leitliniengetreue Diagnosestellung und den Zugang zu klinischen Studien für Patienten in Deutschland ausschlaggebend erleichtern könnten.

Ein mögliches weiteres Vorgehen wäre, die vorgestellten Diagnoseinstrumente prospektiv und mit größeren Patientenzahlen zu prüfen und zu validieren. Die formale Diagnosestellung wäre durch weitere Studien und Belege in Zukunft andersartig zu gestalten, die heute gültigen WHO-Kriterien wären nicht zwangsläufig essentieller Bestandteil des Ablaufes bzw. könnten um weitere nicht- und wenig invasive Kriterien erweitert werden.

Neben der möglichen Kritik an Diagnoseprozessen, könnte zudem infrage gestellt werden, ob eine eindeutige Klassifizierung in homogene Subgruppen der Erkrankung der Mastozytose, in die rein kutane Mastozytose und eine indolente systemische Form der Mastozytose, dem tatsächlichen Krankheitsbild entspricht. Es ist aufgefallen, dass, obwohl bei einzelnen Patienten nicht alle Diagnosekriterien zur SM erfüllt sind, Abweichung der klinischen Norm des Knochenmarks vorliegen können. Zellen stellen sich verändert dar, bilden Cluster, exprimieren CD25, dies jedoch quantitativ unzureichend um als Diagnosekriterium zu gelten oder die Summe der zutreffenden Kriterien ist für die Diagnosestellung nicht ausreichend. Vergleichbare Befunde wurden auch in früheren Studien beschrieben (111).

Auch in der deutschsprachigen Leitlinie für Mastozytose wird auf Patienten eingegangen, welche trotz auffälliger Nebenkriterien, nicht als systemische Mastozytose klassifiziert werden können. Hier wird von einem potenziellen Vorstadium einer Mastozytose mit monoklonalen Mastzellen gesprochen und dass diese Patienten möglicherweise im Verlauf eine systemische Mastozytose entwickeln könnten. Aus diesem Grunde seien die Patienten zu beobachten und zu kontrollieren (54).

Eine Summierung der Patienten in ein heterogenes Kollektiv, welches an indolent systemischer Mastozytose erkrankt ist, wobei der einzelne Patient sich in verschiedenen Krankheitsstadien befinden kann und einen progredienten Krankheitsverlauf aufweisen kann, wäre eine Betrachtungsweise, welche der Realität eventuell genauer entsprechen könnte. Hierfür würde die pathophysiologische Hypothese sprechen, dass auch bei Patienten, welchen zurzeit eine kutane Mastozytose diagnostiziert wird, die mutierten krankheitsspezifischen Zellen aus dem Knochenmark entspringen, somit eine systemische Genese aller an Mastozytose erkrankter Erwachsenen vorliegt. Der Nachweis einer systemischen Mastozytose im Knochenmark mittels WHO-Kriterien könnte somit lediglich ein quantitativer Nachweis für bereits bei kutaner Mastozytose bestehenden Prozessen darstellen.

Man könnte annehmen, dass in einem solch beschriebenen Kontinuum somit auch die Wahrscheinlichkeit eines Nachweises einer SM mit höherem Patientenalter steigt. Die Ergebnisse können dies nicht eindeutig zeigen. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Daten keinen Aufschluss über die Erkrankungsdauer oder den Verlauf geben. Somit könnten die Patienten unabhängig vom Alter in vergleichbaren Krankheitsstadien untersucht worden sein. Zudem ist unklar, ob der natürliche Krankheitsverlauf, wenn es denn einen gibt, in vergleichbarer Weise uniform erfolgt. Genaue Untersuchungen, welche den Verlauf der Erkrankung untersuchen, könnten hier Klarheit schaffen. Zusammengefasst wäre die strikte Einteilung erwachsener Patienten in die Kategorien kutane und systemische Mastozytose zu diskutieren und weiter zu erforschen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Metz M, Maurer M. Mast cells--key effector cells in immune responses. *Trends Immunol.* 2007;28(5):234-41.
2. Weber A, Knop J, Maurer M. Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping. *Br J Dermatol.* 2003;148(2):224-8.
3. Stead RH, Dixon MF, Bramwell NH, Riddell RH, Bienenstock J. Mast cells are closely apposed to nerves in the human gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology.* 1989;97(3):575-85.
4. Gilfillan AM, Beaven MA. Regulation of mast cell responses in health and disease. *Crit Rev Immunol.* 2011;31(6):475-529.
5. Beaven MA. Our perception of the mast cell from Paul Ehrlich to now. *Eur J Immunol.* 2009;39(1):11-25.
6. Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. *Physiol Rev.* 1997;77(4):1033-79.
7. Soderholm JD. Mast cells and mastocytosis. *Dig Dis.* 2009;27 Suppl 1:129-36.
8. Kalesnikoff J, Galli SJ. Antiinflammatory and immunosuppressive functions of mast cells. *Methods Mol Biol.* 2011;677:207-20.
9. Kalesnikoff J, Galli SJ. New developments in mast cell biology. *Nat Immunol.* 2008;9(11):1215-23.
10. Hakim-Rad K, Metz M, Maurer M. Mast cells: makers and breakers of allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(5):427-30.
11. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med.* 2012;18(5):693-704.
12. Zimmermann C, Troeltzsch D, Gimenez-Rivera VA, Galli SJ, Metz M, Maurer M, Siebenhaar F. Mast cells are critical for controlling the bacterial burden and the healing of infected wounds. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(41):20500-4.
13. Marshall JS. Mast-cell responses to pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(10):787-99.
14. Fodinger M, Fritsch G, Winkler K, Emminger W, Mitterbauer G, Gadner H, Valent P, Mannhalter C. Origin of human mast cells: development from transplanted hematopoietic stem cells after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 1994;84(9):2954-9.
15. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Arock M, Lechner K, Bennett JM, Metcalfe DD. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. *Br J Haematol.* 2003;122(5):695-717.
16. Galli SJ, Nakae S, Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2005;6(2):135-42.
17. Orfao A, Garcia-Montero AC, Sanchez L, Escribano L, Rema. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. *Br J Haematol.* 2007;138(1):12-30.
18. Yarden Y, Kuang WJ, Yang-Feng T, Coussens L, Munemitsu S, Dull TJ, Chen E, Schlessinger J, Francke U, Ullrich A. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J.* 1987;6(11):3341-51.
19. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood.* 2008;112(4):946-56.
20. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez R, Prados A, Aldanondo I, Sanchez L, Dominguez M, Botana LM, Sanchez-Jimenez F, Sotlar K, Almeida J, Escribano L, Orfao A. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood.* 2006;108(7):2366-72.

21. Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L, Kristensen TK, Kluin-Nelemans HC, Hermine O, Dubreuil P, Sperr WR, Hartmann K, Gotlib J, Cross NC, Haferlach T, Garcia-Montero A, Orfao A, Schwaab J, Triggiani M, Horny HP, Metcalfe DD, Reiter A, Valent P. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia*. 2015;29(6):1223-32.
22. Lunevicius R, editor. *Molecularly Targeted Therapy: Imatinib and Beyond*. Chapter:3: Intech; 2012.
23. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimaldeston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:749-86.
24. Mellor EA, Frank N, Soler D, Hodge MR, Lora JM, Austen KF, Boyce JA. Expression of the type 2 receptor for cysteinyl leukotrienes (CysLT2R) by human mast cells: Functional distinction from CysLT1R. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(20):11589-93.
25. Sanchez-Mejorada G, Rosales C. Signal transduction by immunoglobulin Fc receptors. *J Leukoc Biol*. 1998;63(5):521-33.
26. Segal DM, Taurog JD, Metzger H. Dimeric immunoglobulin E serves as a unit signal for mast cell degranulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977;74(7):2993-7.
27. Shibuya A, Nakahashi-Oda C, Tahara-Hanaoka S. Inhibitory Immunoreceptors on Mast Cells in Allergy and Inflammation. In: Nakao K, Minato N, Uemoto S, editors. *Innovative Medicine: Basic Research and Development*. Tokyo2015. p. 95-107.
28. Karra L, Levi-Schaffer F. Down-regulation of mast cell responses through ITIM containing inhibitory receptors. *Adv Exp Med Biol*. 2011;716:143-59.
29. Pan YF, Dong LW, Wang M, Yang GZ, Zhang J, Li SX, Zhang B, Yang C, Li Z, Tan YX, Wang HY. Signal regulatory protein alpha negatively regulates mast-cell activation following FcepsilonRI aggregation. *Eur J Immunol*. 2013;43(6):1598-607.
30. Woolhiser MR, Okayama Y, Gilfillan AM, Metcalfe DD. IgG-dependent activation of human mast cells following up-regulation of FcgammaRI by IFN-gamma. *Eur J Immunol*. 2001;31(11):3298-307.
31. Hinghofer-Szalkay H. Available from: <http://physiologie.cc/XVII.3.htm>, Accessed October 18, 2019.
32. Nilsson G, Johnell M, Hammer CH, Tiffany HL, Nilsson K, Metcalfe DD, Siegbahn A, Murphy PM. C3a and C5a are chemotaxins for human mast cells and act through distinct receptors via a pertussis toxin-sensitive signal transduction pathway. *J Immunol*. 1996;157(4):1693-8.
33. Santos J, Yang PC, Soderholm JD, Benjamin M, Perdue MH. Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat. *Gut*. 2001;48(5):630-6.
34. Lora JM, Al-Garawi A, Pickard MD, Price KS, Bagga S, Sicoli J, Hodge MR, Gutierrez-Ramos JC, Briskin MJ, Boyce JA. FcepsilonRI-dependent gene expression in human mast cells is differentially controlled by T helper type 2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6):1119-26.
35. Ochi H, De Jesus NH, Hsieh FH, Austen KF, Boyce JA. IL-4 and -5 prime human mast cells for different profiles of IgE-dependent cytokine production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(19):10509-13.
36. Arifuzzaman M, Mobley YR, Choi HW, Bist P, Salinas CA, Brown ZD, Chen SL, Staats HF, Abraham SN. MRGPR-mediated activation of local mast cells clears cutaneous bacterial infection and protects against reinfection. *Sci Adv*. 2019;5(1):eaav0216.

37. Meixiong J, Anderson M, Limjunyawong N, Sabbagh MF, Hu E, Mack MR, Oetjen LK, Wang F, Kim BS, Dong X. Activation of Mast-Cell-Expressed Mas-Related G-Protein-Coupled Receptors Drives Non-histaminergic Itch. *Immunity*. 2019;50(5):1163-71 e5.
38. Marshall JS, King CA, McCurdy JD. Mast cell cytokine and chemokine responses to bacterial and viral infection. *Curr Pharm Des*. 2003;9(1):11-24.
39. McCurdy JD, Olynych TJ, Maher LH, Marshall JS. Cutting edge: distinct Toll-like receptor 2 activators selectively induce different classes of mediator production from human mast cells. *J Immunol*. 2003;170(4):1625-9.
40. Galli SJ, Zsebo KM, Geissler EN. The kit ligand, stem cell factor. *Adv Immunol*. 1994;55:1-96.
41. Wagner N, Staubach P. Mastocytosis - pathogenesis, clinical manifestation and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(1):42-57.
42. Metcalfe DD. Regulation of normal and neoplastic human mast cell development in mastocytosis. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2005;116:185-203; discussion -4.
43. Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K, Castells M, Sperr WR, Kluin-Nelemans HC, Hamdy NA, Lortholary O, Robyn J, van Doormaal J, Sotlar K, Hauswirth AW, Arock M, Hermine O, Hellmann A, Triggiani M, Niedoszytko M, Schwartz LB, Orfao A, Horny HP, Metcalfe DD. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(6):435-53.
44. Hartmann K, Henz BM. Cutaneous mastocytosis -- clinical heterogeneity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;127(2):143-6.
45. Arock M, Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev Hematol*. 2010;3(4):497-516.
46. Ellis JM. Urticaria pigmentosa; a report of a case with autopsy. *Arch Pathol (Chic)*. 1949;48(5):426-35.
47. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, Marone G, Nunez R, Akin C, Sotlar K, Sperr WR, Wolff K, Brunning RD, Parwaresch RM, Austen KF, Lennert K, Metcalfe DD, Vardiman JW, Bennett JM. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001;25(7):603-25.
48. Sanchez-Munoz L, Alvarez-Twose I, Garcia-Montero AC, Teodosio C, Jara-Acevedo M, Pedreira CE, Matito A, Morgado JM, Sanchez ML, Mollejo M, Gonzalez-de-Olano D, Orfao A, Escribano L. Evaluation of the WHO criteria for the classification of patients with mastocytosis. *Mod Pathol*. 2011;24(9):1157-68.
49. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420-7.
50. Andreas Reiter MJ, Stefan Balabanov, Nikolas von Bubnoff, Jens Panse, Wolfgang Reinhard Sperr, Peter Valent. Mastozytose, systemische 2020 Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytosesystemische/@@guideline/html/index.html>, Accessed September 18, 2021.
51. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Moller M, Bindslev-Jensen C, Fryzek JP, Broesby-Olsen S. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014;166(4):521-8.
52. van Doormaal JJ, Arends S, Brunekreeft KL, van der Wal VB, Sietsma J, van Voorst Vader PC, Oude Elberink JN, Kluin-Nelemans JC, van der Veer E, de Monchy JG. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1429-31 e1.

53. Robyn J, Metcalfe DD. Systemic mastocytosis. *Adv Immunol.* 2006;89:169-243.
54. Hartmann Kea. Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft: Mastozytose. AWMF-Leitlinien-Register2008.
55. Amon U, Hartmann K, Horny HP, Nowak A. Mastocytosis - an update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(9):695-711; quiz 2.
56. Ustun C, Reiter A, Scott BL, Nakamura R, Damaj G, Kreil S, Shanley R, Hogan WJ, Perales MA, Shore T, Baumann H, Stuart R, Gruhn B, Doubek M, Hsu JW, Tholouli E, Gromke T, Godley LA, Pagano L, Gilman A, Wagner EM, Shwayder T, Bornhauser M, Papadopoulos EB, Bohm A, Vercellotti G, Van Lint MT, Schmid C, Rabitsch W, Pullarkat V, Legrand F, Yakoub-Agha I, Saber W, Barrett J, Hermine O, Hagglund H, Sperr WR, Popat U, Alyea EP, Devine S, Deeg HJ, Weisdorf D, Akin C, Valent P. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol.* 2014;32(29):3264-74.
57. Wohrl S, Moritz KB, Bracher A, Fischer G, Stingl G, Loewe R. A c-kit mutation in exon 18 in familial mastocytosis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(3):839-41.
58. Chan EC, Bai Y, Bandara G, Simakova O, Brittain E, Scott L, Dyer KD, Klion AD, Maric I, Gilfillan AM, Metcalfe DD, Wilson TM. KIT GNNK splice variants: expression in systemic mastocytosis and influence on the activating potential of the D816V mutation in mast cells. *Exp Hematol.* 2013;41(10):870-81 e2.
59. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O, Sotlar K, Sperr WR, Escribano L, George TI, Kluijn-Nelemans HC, Ustun C, Triggiani M, Brockow K, Gotlib J, Orfao A, Schwartz LB, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C, Kovanen PT, Galli SJ, Austen KF, Arber DA, Horny HP, Arock M, Metcalfe DD. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer Res.* 2017;77(6):1261-70.
60. Castells M, Austen KF. Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;127(2):147-52.
61. Castells MC. Mastocytosis: classification, diagnosis, and clinical presentation. *Allergy Asthma Proc.* 2004;25(1):33-6.
62. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy.* 2008;63(2):226-32.
63. Severino M, Chandesris MO, Barete S, Tournier E, Sans B, Laurent C, Apoil PA, Lamant L, Mailhol C, Laroche M, Fraitag S, Hanssens K, Dubreuil P, Hermine O, Paul C, Bulai Livideanu C. Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP): A form of cutaneous mastocytosis with potential systemic involvement. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):885-91 e1.
64. Horny HP, Parwaresch MR, Lennert K. Bone marrow findings in systemic mastocytosis. *Hum Pathol.* 1985;16(8):808-14.
65. Brockow K. Urticaria pigmentosa. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(2):287-316, vii.
66. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Metcalfe DD. Smouldering mastocytosis: a novel subtype of systemic mastocytosis with slow progression. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;127(2):137-9.
67. Horny HP, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res.* 2001;25(7):543-51.
68. Horny HP, Sotlar K, Sperr WR, Valent P. Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage diseases: a histopathological challenge. *J Clin Pathol.* 2004;57(6):604-8.
69. Horny HP, Sotlar K, Valent P, Hartmann K. Mastocytosis: a disease of the hematopoietic stem cell. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(40):686-92.

70. Monnier J, Georgin-Lavialle S, Canioni D, Lhermitte L, Soussan M, Arock M, Bruneau J, Dubreuil P, Bodemer C, Chandesris MO, Lortholary O, Hermine O, Damaj G. Mast cell sarcoma: new cases and literature review. *Oncotarget*. 2016;7(40):66299-309.
71. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, Matito A, Broesby-Olsen S, Siebenhaar F, Lange M, Niedoszytko M, Castells M, Oude Elberink JNG, Bonadonna P, Zanotti R, Hornick JL, Torrelo A, Grabbe J, Rabenhorst A, Nedoszytko B, Butterfield JH, Gotlib J, Reiter A, Radia D, Hermine O, Sotlar K, George TI, Kristensen TK, Kluin-Nelemans HC, Yavuz S, Hagglund H, Sperr WR, Schwartz LB, Triggiani M, Maurer M, Nilsson G, Horny HP, Arock M, Orfao A, Metcalfe DD, Akin C, Valent P. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):35-45.
72. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, Escribano L, Bellas C, Dirnhofner S, Semper H, Simonitsch-Klupp I, Horny HP, Valent P. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;128(2):136-41.
73. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Irani AM, Rasp G, Van der Zwan JK, Van der Linden PW. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol*. 1994;14(3):190-204.
74. Harald Renz TB, Albrecht Bufe, Bernadette Eberlein, Uta Jappe, Markus Ollert, Arnd Petersen, Jörg Kleine-Tebbe, Monika Raulf-Heimsoth, Joachim Saloga, Thomas Werfel, Margitta Worm. In-vitro-Allergiediagnostik Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) unter Beteiligung des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Deutschen Dermatologische Gesellschaft (DDG). *Allergo J*. 2010;19:110-28.
75. Berezowska S, Flaig MJ, Rueff F, Walz C, Haferlach T, Krokowski M, Kerler R, Petat-Dutter K, Horny HP, Sotlar K. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol*. 2014;27(1):19-29.
76. Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K, Nedoszytko M, Nedoszytko B, Oude Elberink JN, Kristensen T, Butterfield JH, Triggiani M, Alvarez-Twose I, Reiter A, Sperr WR, Sotlar K, Yavuz S, Kluin-Nelemans HC, Hermine O, Radia D, van Doormaal JJ, Gotlib J, Orfao A, Siebenhaar F, Schwartz LB, Castells M, Maurer M, Horny HP, Akin C, Metcalfe DD, Arock M, European Competence Network on M. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy*. 2014;69(10):1267-74.
77. Horny HP. Mastocytosis: an unusual clonal disorder of bone marrow-derived hematopoietic progenitor cells. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(3):438-47.
78. Krokowski M, Sotlar K, Krauth MT, Fodinger M, Valent P, Horny HP. Delineation of patterns of bone marrow mast cell infiltration in systemic mastocytosis: value of CD25, correlation with subvariants of the disease, and separation from mast cell hyperplasia. *Am J Clin Pathol*. 2005;124(4):560-8.
79. Sotlar K, Horny HP, Simonitsch I, Krokowski M, Aichberger KJ, Mayerhofer M, Printz D, Fritsch G, Valent P. 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. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(10):1319-25.

80. Escribano L, Diaz-Agustin B, Lopez A, Nunez Lopez R, Garcia-Montero A, Almeida J, Prados A, Angulo M, Herrero S, Orfao A, Spanish Network on M. Immunophenotypic analysis of mast cells in mastocytosis: When and how to do it. Proposals of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA). *Cytometry B Clin Cytom.* 2004;58(1):1-8.
81. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.
82. Sotlar K, Escribano L, Landt O, Mohrle S, Herrero S, Torrelo A, Lass U, Horny HP, Bultmann B. One-step detection of c-kit point mutations using peptide nucleic acid-mediated polymerase chain reaction clamping and hybridization probes. *Am J Pathol.* 2003;162(3):737-46.
83. Erben P, Schwaab J, Metzgeroth G, Horny HP, Jawhar M, Sotlar K, Fabarius A, Teichmann M, Schneider S, Ernst T, Muller MC, Giehl M, Marx A, Hartmann K, Hochhaus A, Hofmann WK, Cross NC, Reiter A. The KIT D816V expressed allele burden for diagnosis and disease monitoring of systemic mastocytosis. *Ann Hematol.* 2014;93(1):81-8.
84. Kristensen T, Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Moller MB, Mastocytosis Centre Odense University H. Circulating KIT D816V mutation-positive non-mast cells in peripheral blood are characteristic of indolent systemic mastocytosis. *Eur J Haematol.* 2012;89(1):42-6.
85. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Moller MB, Broesby-Olsen S, Mastocytosis Centre OUH. Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol.* 2014;89(5):493-8.
86. Hoermann G, Gleixner KV, Dinu GE, Kundi M, Greiner G, Wimazal F, Hadzijušufovic E, Mitterbauer G, Mannhalter C, Valent P, Sperr WR. The KIT D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease. *Allergy.* 2014;69(6):810-3.
87. Gotlib J, Pardanani A, Akin C, Reiter A, George T, Hermine O, Kluin-Nelemans H, Hartmann K, Sperr WR, Brockow K, Schwartz LB, Orfao A, Deangelo DJ, Arock M, Sotlar K, Horny HP, Metcalfe DD, Escribano L, Verstovsek S, Tefferi A, Valent P. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood.* 2013;121(13):2393-401.
88. Nakamura T. [WHO diagnostic criteria for osteoporosis and trends in Europe and USA]. *Nihon Rinsho.* 2004;62 Suppl 2:235-9.
89. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, Awan FT, Hexner E, Mauro MJ, Sternberg DW, Villeneuve M, Huntsman Labed A, Stanek EJ, Hartmann K, Horny HP, Valent P, Reiter A. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2530-41.
90. Ustun C, Arock M, Kluin-Nelemans HC, Reiter A, Sperr WR, George T, Horny HP, Hartmann K, Sotlar K, Damaj G, Hermine O, Verstovsek S, Metcalfe DD, Gotlib J, Akin C, Valent P. Advanced systemic mastocytosis: from molecular and genetic progress to clinical practice. *Haematologica.* 2016;101(10):1133-43.
91. Yunaev M, Hughes TM, Abdul-Razak M. Systemic Mastocytosis and surgery a potential disaster. *ANZ J Surg.* 2010;80(11):860-1.
92. Chaar CI, Bell RL, Duffy TP, Duffy AJ. Guidelines for safe surgery in patients with systemic mastocytosis. *Am Surg.* 2009;75(1):74-80.

93. Brazzelli V, Grasso V, Manna G, Barbaccia V, Merante S, Boveri E, Borroni G. Indolent systemic mastocytosis treated with narrow-band UVB phototherapy: study of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(4):465-9.
94. Laroche M, Bret J, Brouchet A, Mazieres B. Clinical and densitometric efficacy of the association of interferon alpha and pamidronate in the treatment of osteoporosis in patients with systemic mastocytosis. *Clin Rheumatol.* 2007;26(2):242-3.
95. Orsolini G, Gavioli I, Tripi G, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, Zanotti R, Rossini M. Denosumab for the Treatment of Mastocytosis-Related Osteoporosis: A Case Series. *Calcif Tissue Int.* 2017;100(6):595-8.
96. Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, Brouzes C, Lhermitte L, Hanssens K, Frenzel L, Cherquaoui Z, Durieu I, Durupt S, Gyan E, Beyne-Rauzy O, Launay D, Faure C, Hamidou M, Besnard S, Diouf M, Schiffmann A, Niault M, Jeandel PY, Ranta D, Gressin R, Chantepie S, Barete S, Dubreuil P, Bourget P, Lortholary O, Hermine O, Group CS. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2605-7.
97. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J, Westervelt P, Merker JD, Berube C, Coutre S, Liedtke M, Medeiros B, Sternberg D, Dutreix C, Ruffie PA, Corless C, Graubert TJ, Gotlib J. 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.
98. Youngblood BA, Brock EC, Leung J, Falahati R, Bryce PJ, Bright J, Williams J, Shultz LD, Greiner DL, Brehm MA, Bebbington C, Tomasevic N. AK002, a Humanized Sialic Acid-Binding Immunoglobulin-Like Lectin-8 Antibody that Induces Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity against Human Eosinophils and Inhibits Mast Cell-Mediated Anaphylaxis in Mice. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;180(2):91-102.
99. Lubke J, Naumann N, Kluger S, Schwaab J, Metzgeroth G, Evans E, Gardino AK, Lengauer C, Hofmann WK, Fabarius A, Cross NCP, Reiter A, Jawhar M. Inhibitory effects of midostaurin and avapritinib on myeloid progenitors derived from patients with KIT D816V positive advanced systemic mastocytosis. *Leukemia.* 2019;33(5):1195-205.
100. Lortholary O, Chandesris MO, Bulai Livideanu C, Paul C, Guillet G, Jassem E, Niedoszytko M, Barete S, Verstovsek S, Grattan C, Damaj G, Canioni D, Fraitag S, Lhermitte L, Georgin Laviaille S, Frenzel L, Afrin LB, Hanssens K, Agopian J, Gaillard R, Kinet JP, Auclair C, Mansfield C, Moussy A, Dubreuil P, Hermine O. Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389(10069):612-20.
101. Caplan RM. The natural course of urticaria pigmentosa. Analysis and follow-up of 112 cases. *Arch Dermatol.* 1963;87:146-57.
102. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, McClure RF, Li CY, Pardanani A. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood.* 2009;113(23):5727-36.
103. Pardanani A, Tefferi A. Systemic mastocytosis in adults: a review on prognosis and treatment based on 342 Mayo Clinic patients and current literature. *Curr Opin Hematol.* 2010;17(2):125-32.
104. Feger F, Varadaradjalou S, Gao Z, Abraham SN, Arock M. The role of mast cells in host defense and their subversion by bacterial pathogens. *Trends Immunol.* 2002;23(3):151-8.

105. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Broesby-Olsen S, Brockow K, Butterfield JH, Reiter A, Gotlib J, Castells M, Milner JD, Carter MC, Komarow H, Radia D, Pardanani A, Sotlar K, Triggiani M, Horny HP, Arock M, Schwartz LB, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: Importance of consensus criteria and call for research. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(3):1008-10.
106. Sonneck K, Florian S, Mullauer L, Wimazal F, Fodinger M, Sperr WR, Valent P. Diagnostic and subdiagnostic accumulation of mast cells in the bone marrow of patients with anaphylaxis: Monoclonal mast cell activation syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;142(2):158-64.
107. Akin C, Scott LM, Kocabas CN, Kushnir-Sukhov N, Brittain E, Noel P, Metcalfe DD. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with "idiopathic" anaphylaxis. *Blood.* 2007;110(7):2331-3.
108. Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: Proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1099-104 e4.
109. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J.* 2007;83(982):509-17.
110. Siebenhaar F, Melde A, Magerl M, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(10):1774-7.
111. Johnson MR, Verstovsek S, Jorgensen JL, Manshour T, Luthra R, Jones DM, Bueso-Ramos CE, Medeiros LJ, Huh YO. Utility of the World Health Organization classification criteria for the diagnosis of systemic mastocytosis in bone marrow. *Mod Pathol.* 2009;22(1):50-7.
112. Dr. Ute Ellert JW, Dr. Thomas Ziese Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle), Deskriptiver Ergebnisbericht. Berlin: Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 2006.

## 7. Anhang

### 7.1. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Juliane Hack, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Prädiktive Wertigkeit einer Hautbeteiligung für die Diagnosestellung einer indolenten systemischen Mastozytose im Erwachsenenalter, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 7.2. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

### 7.3. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Herrn PD Dr. med. Frank Siebenhaar danke ich für die anspruchsvolle und interessante Promotions-Thematik und seine stete Hilfsbereitschaft. Insbesondere gilt mein Dank für die immerwährende Unterstützung, die sehr gute Betreuung und die vielen förderlichen Ratschläge sowie für die stets geöffnete Tür. Der Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Maurer möchte ich hier nicht versäumen, für die angenehme und hilfsbereite Arbeitsatmosphäre zu danken.

Für die Durchsicht dieser Arbeit danke ich meinen Geschwistern Simone Hack und Armin Hack.

Ganz besonders danke ich natürlich meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten. Speziell bin ich für ihre Geduld, Rücksichtnahme und für die unaufhörliche Unterstützung in aller Hinsicht dankbar.