

# Klonal Hematopoietik Bir Hastalık Modeli Olarak Sistemik Mastositoz

Dr. A. Selim YAVUZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

**M**ast hücreleri, çok işlevli efektör hücrelerdir. Değişik organlarda yuvalanan bu hücreler bazik boyalarla metakromatik boyanan granüller içerirler (1). Mast hücreleri, hematopoietik progenitör hücrelerden kaynağını alır. Kemik iliği ve periferik kanda mast hücre progenitörleri gösterilmiştir (2,3). Bu hücrelerin göç ederek çeşitli organlarda farklılaşıp olgunlaştıkları düşünülmektedir (4). Mast hücrelerinin gelişim ve farklılaşmalarında sitokinler ve başka faktörler karmaşık bir ağ içinde etki yaparlar. Büyüme faktörlerinin en önemlisi kök hücre faktörüdür ["stem cell factor (SCF)"]. Bu faktör, mast hücre büyüme faktörü veya KIT ligandı olarak da adlandırılır. Kök hücre faktörü, mast hücrelerinin "uncommitted" CD34+ progenitör hücrelerinden gelişmesini sağlar (5,6). Kök hücre faktörünün mast hücreleri ve mast hücre progenitörleri üzerindeki etkileri *c-kit* protoonkogeni tarafından kodlanan ve SCF için tirozinkinaz yapısında bir reseptör olan KIT aracılığı ile olur (7). Mast hücrelerinin gelişimi ve farklılaşmaları için SCF ve SCFye bağlı KIT aktivasyonu mutlaka gereklidir. Bu bilgiyle uyumlu olarak *c-kit* geni veya *SCF* geni defekti olan farelerde mast hücre yetersizliği görülür (8,9). Buna karşın KIT proteinin kinaz bölgesinde yer alan "fonksiyon kazandıran" aktive edici mutasyonlar, mast hücrelerinin ve bunların progenitörlerinin aşırı gelişimine yol açarlar (10). Hücrelerin transformasyonuna yol açan bu mutasyonlardan özellikle Asp-816-Val mutasyonu erişkin sistemik mastositozlu hastalarda sıkça görülür (11,12,13). Sistemik mastositozda görülen genetik defektler, polimorfizmler ve karyotip anomalileri Tablo 1'de görülmektedir.

Mast hücreleri normal dokularda veya sistemik mastositozlu hastaların dokularında kendilerine özgü yüzey antijen fenotipi gösterirler. Farklılaşmamış mast hücre progenitörleri CD34, CD13 ve CD117 eksprese ederler (16). Olgunlaşma esnasında mast hücreleri CD34 ile birlikte başka bazı reseptörleri kaybederler, ancak CD117 ve CD13 eksprese etmeye

**Tablo 1.** Sistemik mastositozda görülen genetik defektler, polimorfizmler ve karyotip anomalileri (14)

Bulgu	Bildirilen hasta grubu	SM'lu hastalardaki yaklaşık sıklık
<b>Gen defektleri</b>		
c-kit D816V	SM'un tüm varyantlar, nadiren "CM"	>%80
c-kit D816Y	"CM", SM, SM-AHNMD	<%5
c-kit D816F	"CM", SM	<%5
c-kit D816H	SM-AHNMD	<%5
c-kit D820G	ASM	<%5
c-kit V560G	SM	<%5
c-kit F522C (15)	SM	<%5
c-kit E839K	"CM"	<%5
c-kit V530I	SM-AML	<%5
c-kit K509I	SM (familial tip)	<%5
FIP1L1/PDGFRA	HES, Eozinofiliyle birlikte olan SM	<%5
<b>Gen polimorfizmleri</b>		
IL4Ra Q576R	"CM", indolent SM	Bilinmiyor
<b>Karyotip anomalileri</b>		
del20(q12)	SM, SM-AHNMD	<%5
+9	SM, SM-AHNMD	<%5
T(8;21)	SM-AML M2	<%5

Kısaltmalar: "CM", kutanöz mastositoz; SM, sistemik mastositoz, "SM-AHNMD", mast hücre dışı hematolojik klonal bir hastalıkla birlikte olan SM; HES, hipereozinofilik sendrom

devam ederler. Olgunlaşmanın son safhasında CD13 ekspresyonu azalır (17). Fizyolojik hallerde mast hücreleri ve mast hücre progenitörleri CD2, CD25 ve CD35 taşımazken, sistemik mastositozlu hastalarda bu hücrelerde bu antijenler eksprese olur (17).

Sistemik mastositoz, deri, kemik iliği, karaciğer, dalak ve lenf düğümü gibi dokularda mast hücre artışı ile kendisini gösteren bir hastalıktır. Klonal bir kemik iliği hastalığı olduğunun açıkça gösterilmesi ile artık miyeloproliferatif hastalıklar gurubu içinde anılan bu hastalığa ait WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması Tablo 2’de görülmektedir.

Yakın zamanda indolent mastositozlu hastaların ve hematolojik bir hastalıkla birlikte sistemik mastositozu olan hastaların periferik kan ve kemik iliklerinden elde edilen hematopoietik hücrelerde Asp816Val mutasyonunu kodlayan mRNA ekspresyonunun çeşitli oranlarda varolduğu ve mastositozun klonal bir kök hücre hastalığı olabileceği bildirilmiştir (18). Biz de yaptığımız çalışmada indolent sistemik mastositozlu hastalarda, mastositozun klonal bir hastalık olduğunu kanıtlamak ve mutasyona uğramış olan klonal kökenini alan hücrelerin görülme frekanslarını ve hangi hematopoietik hücre dizisine ait olduklarını belirlemek için periferik kandan elde edilen T hücreleri, monositler, B hücreleri ve mast hücrelerinde “tek hücre mutasyon analizi” ile Asp816Val c-kit gen mutasyonlarını araştırdık (13). Bu mutasyon, mast hücreleri ve monositlerde yaygın olarak ve B hücrelerinde ise daha az oranlarda saptandı. T hücrelerinde ise mutasyon saptanmadı. Elde ettiğimiz sonuçlar, mast hücrelerine, monositlere ve B hücrelerine doğru farklılaşma kapasitesine sahip

bir progenitör hücrenin bu hastalıkta rol oynadığını ve Asp816Val c-kit mutasyonunun bu hücre dizilerine doğru farklılaşan hücrelere gelişme ve yaşama avantajı sağladığını desteklemektedir. Bunu izleyen bir çalışmada aynı mutasyon bazofil ve nötrofillerde de araştırıldı. Her iki hücre dizisinde de mast hücreleri ve monositlere benzer oranlarda c-kit mutasyonu saptandı. Bu sonuçlar da miyeloid seri ve B hücrelerine doğru farklılaşma kapasitesine sahip bir progenitör hücrenin klonal gelişimin kökeninde olduğunu göstermektedir. Ayrıca morfolojik ve fonksiyonel benzerlikleri bulunan mast hücreleri ve bazofillerin, diferansiyasyonun daha geç bir döneminde yer alan ortak “committed” bir progenitör hücreden kaynaklanmadıklarını, aksine daha erken bir dönemdeki progenitör hematopoietik bir hücreden köken aldıklarını desteklemektedir.

Bu duruma analog bir şekilde gelişen hematopoietik hücre dizisi tutulumu, kronik miyeloid lösemi (KML) ve miyelodisplastik sendromda (MDS) bildirilmiştir. Kronik fazdaki KMLli hastalarda Philadelphia kromozomunun varlığı, “fluorescence-activating cell sorting” (FACS) ve “fluorescence in situ hybridization” (FISH) yöntemlerinin kombine olarak kullanılması ile miyeloid hücrelerde, B hücrelerinin büyük bir kısmında ve kemik iliğindeki T hücre progenitörlerinde gösterilmesine rağmen bu kromozom matür periferik T hücrelerinde gösterilememiştir (19). Buna benzer gözlemler MDS’li hastalarda da yapılmıştır (20,21). Bu bulgular sistemik mastositozun KML ve MDS’ye benzer şekilde miyeloid hücrelere ve B hücrelerine doğru farklılaşma kapasitesine sahip hematopoietik progenitör hücrenin klonal bir hastalığı olduğunu göstermektedir.

**Tablo 2.** Mastositoz için WHO sınıflaması

Tip	Kısaltma	Alt Tip
Kutanöz mastositoz	“CM”	-Urticaria Pigmentosa (UP)=Makulopapüler “CM” (“MPCM”)
İndolent Sistemik Mastositoz	ISM	-“Smouldering” sistemik mastositoz (SSM) -İzole kemik iliği mastositozu (“BMM”)
Mast hücre dışı klonal hematolojik bir hastalıkla beraber olan sistemik mastositoz	“SM-AHND”	-SM-AML -SM-MDS -SM-MPD -SM-CMML -SM-NHL
Agresif Sistemik Mastositoz	ASM	-Eozinofili ile birlikte olan lenfadenopatik SM*
Mast hücreli Lösemi	“MCL”	-Alösemik “MCL”
Ekstrakutanöz Mastositoma		

\*Vakaların küçük bir kısmında FIPL1/PDGFRα füzyon geni pozitif bulunur

Kısaltmalar: WHO, Dünya Sağlık Örgütü; “CM”, kutanöz mastositoz; SM, sistemik mastositoz; AML, akut miyeloid lösemi; MDS, miyelodisplastik sendrom; MPD, miyeloproliferatif hastalık; “CMML”, kronik miyelomonositik lösemi; “MCL”, mast hücreli lösemi; NHL, non-Hodgkin lenfoma

## Kaynaklar

1. Galli SJ. Biology of disease: new insights into "the riddle of mast cells": microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab Invest* 1990;62:5-33
2. Kitamura Y, Yokoyama M, Matsuda H, Ohno T, Mori KJ. Spleen colony forming cell as common precursor for tissue mast cells and granulocytes. *Nature* 1981;291:159-160
3. Rottem M, Okada T, Golff JP, Semere T, Metcalfe DD. Mast cells cultured from peripheral blood of normal donors and patients with mastocytosis originate from a CD34+/FceRI- cell population. *Blood* 1994;84:2489-2496
4. Valent P. The riddle of the mast cell: c-kit ligand as missing link? *Immunol Today* 1994;15:111-114
5. Mitsui H, Furitsu T, Dvorak AM, et al. Development of human mast cells from umbilical cord blood cells by recombinant human and murine c-kit ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;90:753-759
6. Valent P, Spanplöchl E, SperrWR, et al. Induction of differentiation of human mast cells from bone marrow and peripheral blood mononuclear cells by recombinant human stem cell factor (SCF)/kit ligand (KL) in long term culture. *Blood* 1992;80:2237-2245
7. Galli SJ, Tsai M, Wershil BK. The c-kit receptor, stem cell factor and mast cells: what each is teaching us about the others. *Am J Pathol* 1993;142:965-974
8. Kitamura Y, Go S, Hatanaka S. Decrease of mast cells in *W/W<sup>u</sup>* mice and their increase by bone marrow transplantation. *Blood* 1978;52:447-452
9. Kitamura Y, Go S. Decrease production of mast cells in *Sl/Sl<sup>l</sup>* mice. *Blood* 1979;53:492-497
10. Feger F, Ribadeau DA, Leriche L, Valent P, Arock M. Kit and c-kit mutation in mastocytosis: a short overview with special reference to novel molecular and diagnostic concepts. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:110-114
11. Longley BJ, Metcalfe DD, Tharp M, et al. Activating and dominant inactivating *c-kit* catalytic domain mutations in distinct forms of mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:1609-1614
12. Akin C, Kirschenbaum AS, Semere T, Worobec AS, Scott LM, Metcalfe DD. Analysis of the surface expression of c-kit and recurrence of the c-kit Asp816-Val mutation in T cells, B cells and myelomonocytic cells in patients with mastocytosis. *Exp Hematol* 2000;28:140-147
13. Yavuz AS, Lipsky PE, Yavuz S, Metcalfe DD, Akin C. Evidence for the involvement of a hematopoietic progenitor cell in systemic mastocytosis from single cell analysis of mutations in the *c-kit* gene. *Blood* 2002;100:661-665
14. Valent P, Metcalfe DD. Mast cell proliferative disorders: Diagnosis, classification and therapy. *Hematology 2004. Educational Book of the 46th American Society of Hematology Meeting, San Diego, CA. 2004; p.153-162*
15. Akin C, Fumo G, Yavuz AS, Lipsky PE, Neckers L, Metcalfe DD. A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib. *Blood* 2004;103:3222-3225
16. Shimuzi Y, Sakai K, Miura T, et al.. Characterization of 'adult-type' mast cells derived from human bone marrow CD34+ cells cultured in the presence of stem cell factor and interleukin-6: interleukin-4 is not required for constitutive expression of CD54, Fc epsilon RI alpha and chymase, and CD13 expression is reduced during differentiation. *Clin Exp Allergy* 2002;32:872-880
17. Escribano L, Orfao A, Diaz-Augustin B, et al. Indolent systemic mast cell disease in adults: immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells and its diagnostic implication. *Blood* 1998;91:2731-2736
18. Akin C, Kirschenbaum AS, Semere T et al. Analysis of the surface expression of c-kit and occurrence of the c-kit Asp816Val activating mutation in T cells, B cells, and myelomonocytic cells in patients with mastocytosis. *Exp Hematol* 28, 140-177 (2000).
19. Takahashi N, Miura I, Saitoh K, Miura AB. Lineage involvement of stem cells bearing Philadelphia chromosome in chronic myeloid leukemia in the chronic phase as shown by a combination of fluorescence activated cell sorting and fluorescence in situ hybridization. *Blood* 92, 4758-4763 (1998).
20. Nilsson L et al. Isolation and characterization of hematopoietic progenitor/stem cells in 5q-deleted myelodysplastic syndromes: evidence for involvement at the stem cell level. *Blood* 96, 2012-2021 (2000).
21. White NJ et al. Deletion of chromosome 20q in myelodysplasia can occur in a multipotent precursor of both myeloid cells and B cells. *Blood* 83, 2809-2816 (1994).