



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Klinische und molekulargenetische Charakterisierung von
Patient*innen mit systemischer Mastozytose und histologisch
gesichertem Befall des Gastrointestinaltrakts**

Autor: Oliver Hoffmann
Institut / Klinik: III. Medizinischen Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. A. Reiter

Die systemische Mastozytose (SM) ist eine klonale Erkrankung der Mastzellen, welche, je nach Organbefall und daraus resultierender Organdysfunktion, ein sehr heterogenes klinisches Erscheinungsbild mit stark unterschiedlicher Symptomatik und Prognose aufweist. So weist die indolente SM eine normale Lebenserwartung auf, während die fortgeschrittene SM (*engl. Advanced SM, AdvSM*) mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung assoziiert ist. Die Diagnose wird histologisch durch eine Vermehrung spindelzelliger Mastzellen mit aberrantem Expressionsmuster in einem extrakutanen Gewebe (vorwiegend im Knochenmark, aber auch z.B. im Gastrointestinaltrakt, GIT) gestellt. Des Weiteren findet sich in >90% der Patient*innen eine Mutation im *KIT*-Gen (>95% *KIT* D816V). Die Quantifizierung der *KIT*-Mutation ist von diagnostischer, aber auch prognostischer Bedeutung und wird regelhaft auch im Therapiemonitoring verwendet.

Zu den häufigsten und die Patient*innen am meisten beeinträchtigenden Symptomen gehören solche, die durch eine Infiltration und Mediatorfreisetzung der Mastzellen im GIT hervorgerufen werden. Aufgrund der makroskopisch meist unauffälligen Endoskopie und dem bisher eher geringen Bewusstsein um diese Erkrankung beschränken sich Untersuchungen zum GI-Befall vorwiegend auf Einzelfallberichte. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation sind systematisch klinische, laborchemische, molekulargenetische und histopathologische Charakteristika bei 70 Patient*innen des „deutschlandweite[n] Register[s] für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen“ (GREM) mit nachgewiesenem gastrointestinalem Befall bei SM analysiert worden.

Zu den häufigsten Symptomen zählten: Diarrhoe (81%), Tenesmen (36%), Nahrungsmittelunverträglichkeit (36%), Nausea und Emesis (29%). Bei der überwiegenden Zahl der Patient*innen zeigten sich keine oder nur unspezifische makroskopische Veränderungen in der Endoskopie, wohingegen bei 68% ein Befall des oberen und bei 94% ein Befall des unteren GIT immunhistochemisch nachgewiesen werden konnte.

Die quantitative Erfassung der Krankheits-initiiierenden *KIT* D816V-Mutation wurde bisher nahezu ausschließlich im Knochenmarksaspirat und im peripheren Blut von Patient*innen mit SM durchgeführt. Im Forschungslabor der III. Medizinischen Klinik erfolgte dies routinemäßig mittels quantitativer allelspezifischer PCR auf RNA-Ebene. Ein zentraler Punkt der vorliegenden Dissertation bestand in der Implementierung einer digitalen PCR zur Mutationsdetektion auf DNA-Ebene: Hierbei handelt es sich um eine PCR-Methode um *KIT* D816V auch aus Paraffinblöcken der endoskopisch gewonnenen Proben des GIT bestimmen zu können. Mit dieser Methode sollte der Mehrwert der quantitativen Bestimmung der *KIT* D816V-Allellast in GI-Biopsien analysiert werden. Nach der Etablierung der Messmethode erfolgte zur Validierung dieser neuen Methodik ein Ringversuch mit drei weiteren beteiligten Zentren. Die digitale PCR erbrachte sehr gut korrelierende Messergebnisse mit den, sowohl auf DNA- als auch RNA-Ebene durchgeführten Analysen, und konnte somit auf die Proben des GIT und den dazu passenden Proben peripheren Blutes ausgeweitet werden.

Die Quantifizierung der *KIT* D816V-Mutation erfolgte anschließend an derjenigen GI-Biopsie, welche in einer referenzpathologischen Beurteilung den höchsten Infiltrationsgrad an Mastzellen aufwies (die drei häufigsten Prädilektionsstellen waren das Kolon ascendens, das terminale Ileum und das Duodenum). Hierbei zeigten sich deutlich differierende Allellasten im GIT und peripheren Blut, wobei lediglich die Allellast im peripheren Blut mit dem Subtyp der SM korrelierte. Es konnten keine eindeutigen Korrelationen zwischen der Mutationslast im GIT, dem Schweregrad der Infiltration der Mukosa, der klinischen Symptomatik, den histologischen Befunden oder pathologischen Laborparametern festgestellt werden.

Somit konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Quantifizierung von *KIT* D816V aus DNA der asservierten Biopsien des GIT prinzipiell möglich ist und ein über alle Subgruppen der SM vorkommendes, infiltrationsunabhängiges Ereignis darstellt. Etwa 30% derjenigen Patient*innen, welche eine zytoreduktive Therapie (Interferon) zur Symptomkontrolle erhielten, litten unter einer indolenten SM. Dies unterstreicht zusätzlich die Therapiebedürftigkeit bei hoher Krankheitslast im GIT. In Zukunft könnten diese Ergebnisse eine individualisierte Therapie auch bei Patient*innen mit indolenter SM ermöglichen und den Einsatz zielgerichteter Therapieregime (z.B. KIT-Inhibitoren) bei GI-Befall rechtfertigen. Obgleich die gastrointestinalen Symptome bei SM eine hohe Prävalenz aufweisen und mit einer hohen Morbidität, und dadurch einer deutlichen Einbuße der Lebensqualität, einhergehen, war das Gesamtüberleben unabhängig von der Höhe der Mastzellinfiltration oder der Allellast. Zusammenfassend ist es mit dieser Arbeit erstmalig gelungen, eine standardisierte Methodik für die quantitative Messung der *KIT* D816V-Mutationslast im GIT zu etablieren und die Eigenständigkeit der damit verbundenen Symptome, unabhängig vom aktuellen Klassifikationssystem der WHO oder der ICC aus dem Jahr 2022, zu unterstreichen. Auch wenn sich keine Korrelation der GIT-Infiltration mit den untersuchten Parametern fand, zeigt die Analyse einmal mehr die klinische Relevanz der Beschwerden der Patient*innen über alle Subgruppen hinweg.