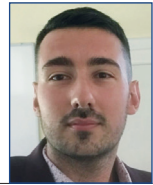


Patofiziologija mastocitoma u ljudi i životinja



Siniša Faraguna* i Romana Turk

Sažetak

Cilj ovog preglednoga rada bio je istražiti dosadašnje spoznaje o patofiziološkim mehanizmima nastanka mastocitoma u različitim vrsta životinja i ljudi. Također je bila namjera na temelju literaturnih podataka usporediti biološko ponašanje i oblike mastocitoma u ljudi i različitim životinjskih vrsta i komparativnim pristupom istražiti najvažnija obilježja mastocitoma, njihovu pojavnost te mogućnost širenja. Patogeneza mastocitoma nije još u potpunosti razjašnjena. Pretpostavlja se da je više čimbenika uključeno u mehanizam nastanka; pasminska predispozicija upućuje na gensku komponentu uključenu u patogenezu mastocitoma, a važnu ulogu ima i mutacija gena koji kodira receptor s aktivnošću tirozin – kinaze (*KIT*) na membrani mastocita za vezanje čimbenika ma-

tičnih stanica (*SCF*, engl. *stem cell factor*). Mutacija *KIT* gena uzrokuje stvaranje *KIT* receptora koji je kontinuirano aktivan u odsutnosti liganada, tj. *SCF*-a što dovodi do proliferacije mastocita i nastanka mastocitoma. Mutacije *KIT* gena u pasa su najčešće locirane na eksonu 11 koji kodira regulatornu jukstamembransku domenu *KIT* receptora, dok je u ljudi s mastocitozom najzastupljenija mutacija D816V na poziciji 2447 kodirajuće sekvence *KIT* gena. Mutacije *KIT* gena u pasa su povezane s progresijom i lošijom prognozom mastocitoma, dok u ljudi i u mačaka mutacije *KIT* gena nisu povezane s prognozom bolesti, premda u ljudi imaju bitnu ulogu u dijagnostici i terapiji.

Ključne riječi: mastocitom, mutacija *KIT*-a, psi, ljudi, komparativni pristup

Uvod

Mastocitom je tumor koji nastaje malignom transformacijom mastocita, tkivnih stanica koje se nalaze u mnogim tkivima, posebice onima koji su u stalnom kontaktu s okolinom, kao što su: koža, respiratorni, gastrointestinalni i urogenitalni sustav. Stoga je i pojavnost mastocitoma najučestalija na koži i potkožnom tkivu, ali se može javiti i visceralno i kao sistemska mastocitoza.

Zbog svojih raznolikih bioloških značajki, mastocitomi u životinja mogu biti

od potpuno benignih solitarnih tumora do vrlo malignih koji brzo metastaziraju. U ljudi, mastocitomi se javljaju najčešće kao sistemska mastocitoza (*SM*) kada su infiltracijom abnormalnih mastocita zahvaćeni jedan ili više organa s mogućim hematološkim neoplazmama, od čega je jedna varijanta kutani oblik mastocitoze (*CM*) s opsežnim kožnim lezijama i urtikarijom. U ljudi, kao i u životinja, vrlo rijetko se javljaju mastocitna leukemija i mastocitni sarkom.

Siniša FARAGUNA*, dr. med. vet., asistent, (dopisni autor, e-mail: sfaraguna@vef.unizg.hr), dr. sc. Romana TURK, redovita profesorica, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

U pasa, mastocitomi su najčešći kožni tumori, koji čine približno 21 % svih kožnih tumora u pasa. Najveću pasminsku predispoziciju imaju: bokseri, labrador retrieveri, zlatni retrieveri, bulterijeri, staffordski terijeri, bulmastifi, koker španijeli, australski ovčari, engleski buldozi, rodezijski ridžbeki, kao i psi križanih pasmina (Welle i sur., 2008.).

Patogeneza mastocitoma za sada još nije u potpunosti razjašnjena, no, pretpostavlja se da je više čimbenika uključeno u mehanizam njihova nastanka. Dobro istražena pasminska predispozicija postavlja sumnje u gensku komponentu uključenu u patogenezu mastocitoma. Nedavna istraživanja upućuju da receptor s aktivnošću tirozin kinaze (KIT) za vezanje čimbenika matičnih stanica ima ulogu u patogenezi mastocitoma u pasa (Kiupeel i sur., 2004.).

Receptor KIT je površinski receptor rasta, normalno izražen na mastocitima, koji je kodiran proto-onkogenom *KIT*. Ligand za KIT receptor je faktor rasta, čimbenik matičnih stanica (engl. *stem cell factor*, *SCF*) koji se još naziva i KIT ligand ili čimbenik rasta mastocita (Welle i sur., 2008.).

Mastociti i njihove biološke značajke

Mastociti su tkivne stanice, normalno prisutne u sluznicama i vezivnom tkivu, prije svega u tkivima koji su u kontaktu s okolinom, kao što su: koža, pluća, gastrointestinalni i urogenitalni trakt (Welle i sur., 2008.).

Početak mastocita nastaje u koštanoj srži iz mijelomonocitne stanične linije koje napuštaju koštanu srž kao negranularne mononuklearne stanice, a zatim migriraju u periferna tkiva u kojima se pod utjecajem lokalnih faktora rasta, kao što je čimbenik matičnih stanica (*SCF*), diferenciraju i potpuno morfološki i funkcijski

sazrijevaju u zrele mastocite (Misdorp, 2004.; Blackwood i sur., 2012.). Premda se većina stanica koje se stvaraju u koštanoj srži razvijaju do zrelih stanica prije nego li napuste koštanu srž, mastociti se otpuštaju iz koštane srži kao nediferencirane progenitorske stanice i tek se nakon infiltracije tkiva, uglavnom vezivnog tkiva i sluznica, mogu fenotipski identificirati kao mastociti (Welle i sur., 2008.).

Mastociti se razvijaju iz $CD34^+$ pluripotentnih progenitorskih stanica. Preteče mastocita napuštaju koštanu srž i ulaze u cirkulaciju kao $CD34^+/CD117^+$ agranularne mononuklearne stanice koje migriraju u tkiva gdje u potpunosti funkcionalno i morfološki sazriju. Preteče mastocitima izražavaju skupinu ranih hematopoetskih i mijeloidnih markera kao i multiple citokinske i kemokinske receptore te adhezijske molekule (Metcalf i Mekori, 2017.). Za vrijeme sazrijevanja mastocita, neke od navedenih molekula ostaju nepromijenjene, dok neke molekule pokazuju smanjenu ekspresiju. Pod utjecajem lokalnih učinaka faktora rasta, kao npr. *SCF*-a, preteče mastocita prolaze potpuno funkcionalno sazrijevanje i sadrže triptazu, kinazu i histamin. Mastociti normalno čine $<0,1\%$ populacije koštane srži (Metcalf i Mekori, 2017.).

U ljudi, tkiva bogata mastocitima su mukozne sluznice i vezivno tkivo, kao što su *lamina propria* gastrointestinalnog trakta, u blizini površine epitela kože, respiratornog i urogenitalnog trakta, a takvi mastociti sadrže triptazu i kemotriptazu (Metcalf i Mekori, 2017.).

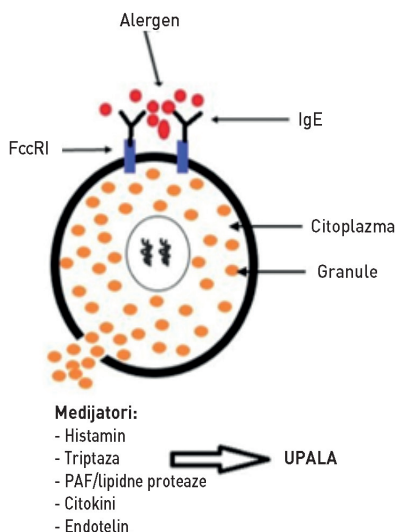
Mastociti imaju centralnu ulogu u alergijskim reakcijama, poput astme, atopijskog dermatitisa i alergijskog rinitisa. Aktivacija mastocita u alergijskim upalnim reakcijama događa se preko visoko specifičnog receptora za IgE ($Fc\epsilon RI$) gdje dolazi do agregacije receptora izazvanom antigen-posredovanim unakrižnim IgE

okupiranim FcεRI receptorom (Gilfillan i sur., 2009.). Navedena unakrižna reakcija dovodi do degranulacije mastocita i otpuštanja medijatora upale koji pokreću alergijsku reakciju, prema tome, aktivacija mastocita preko FcεRI receptora je obvezna za pokretanje alergijske reakcije (Toru i sur., 1996.).

Važni lipidni medijatori koji nastaju zbog aktivacije mastocita uključuju prostaglandin D₂ i leukotrien C₄. Već nakon nekoliko sati od aktivacije mastocita dolazi do oslobađanja dodatnih kemokina i citokina koji doprinose kroničnoj upali. Oni uključuju faktor rasta fibroblasta, vaskularni endotelni faktor rasta, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-16 i IL-31.

Zreli mastociti su dugoživuće tkivne stanice, okruglog ili ovalnog oblika, s nesegmentiranim jezgrom sa srednje kondenziranim kromatinom. U citoplazmi zrelih mastocita nalaze se tipične granule koje se boje metakromatski toluidinskim modrilom i metodom po Giemsi (London i Thamm, 2013.). Citoplazmatske granule sadrže brojne vazoaktivne tvari, kao primjerice: amine (histamin, serotonin), enzime (katepsin G, fosfolipaza A, tripsin, kimaza i dr.), proteoglikane (heparin, hondroitin sulfat), citokine (čimbenik tumorske nekroze alfa, IL-6, kemokine), faktore rasta (krvni endotelni faktor rasta, bazični fibroblastni faktor rasta) i lipidne medijatore (prostaglandin D₂, leukotrien C₄) pomoću kojih sudjeluju u različitim biološkim procesima kao što su: cijeljenje rana, upala, reakcije preosjetljivosti i alergijske reakcije, poticanje imunskog odgovora i reakcija na otrove insekata (Slika 1.) (Blackwood i sur., 2012., London i Thamm, 2013.).

Aktivacijom mastocita oslobađaju se medijatori iz njihovih granula i stvaraju se lipidni medijatori, poput prostaglandina i leukotriena. Nekoliko sati nakon



Slika 1. Prikaz otpuštanja kemijskih medijatora iz mastocita (Amin, 2012.).

aktivacije mastocita, dolazi do otpuštanja dodatnih citokina kao što su: čimbenik nekroze tumora, endotelni čimbenik rasta i razni interleukini (Metcalf i Mekori, 2017.).

Na staničnoj membrani mastocita nalazi se KIT receptor (Slika 2.) iz skupine tirozin-kinaznih receptora koji se aktivira nakon vezanja liganda, tj. čimbenika matičnih stanica, SCF (London i Thamm, 2013.). SCF je ključan za razvoj i preživljavanje mastocita, a stvaraju ga endotelne stanice, stanice strome i fibroblasti. Zajedno s drugim čimbenicima, kao što su: interleukini IL-4, IL-5 i IL-6, djeluje sinergijski za što optimalniju proliferaciju i preživljavanje mastocita (Metcalf i Mekori, 2017.). Nakon stimulacije s IgE i antigenom SCF pojačava i otpuštanje medijatora iz mastocita.

KIT receptor ima pet ekstracelularnih domena sličnim imunoglobulinima, transmembransku domenu, jukstamembransku domenu i dvije intracelularne dome-

ne s aktivnošću katalitičke kinaze. Prve tri domene slične imunoglobulinima (D1-D3) vežu SCF. Dvije ekstracelularne domene slične imunoglobulinima (D4-D5) interferiraju sa SCF i olakšavaju dimerizaciju s aktivacijom intrinzičke aktivnosti tirozin-kinaze te fosforilacijom receptora. Jukstamembranska domena KIT sadrži ostatke tirozina na položaju Y568 i Y570 koji se prilikom aktivacije fosforilira, što rezultira autoinhibicijom receptora (Metcalf i Mekori, 2017.).

Nakon vezanja liganda, aktivirani KIT veže i fosforilira unutarstanični proteinski supstrat, potičući signalnu kaskadu koja kulminira širokim spektrom bioloških aktivnosti kao što su: sazrijevanje, proliferacija, migracija i preživljavanje mastocita i drugih stanica koje imaju KIT receptor kao što su: hematopoetske matične stanice, melanociti, spolne stanice i druge stanice. Čimbenik matičnih stanica (SCF) je ključan za diferencijaciju zrelih mastocita *in vitro*, a inhibicija KIT-a aktivira apoptozu mastocita (Misdorp, 2004., London i Thamm, 2013.). KIT receptor ima ulogu u angiogenezi tumora i procesu metastaziranja (Blackwood i sur., 2012.).

Mastocitom

Mastocitom je tumor koji nastaje neoplastičnom proliferacijom mastocita, najčešće u koži ili potkožju. Neprestalna izloženost kože različitim kemijskim i mehaničkim čimbenicima je najvjerojatnije jedan od razloga da je čak 9,5-51 % svih tumora pasa upravo kožni tumor (Bronden i sur., 2010.), među kojima je najčešći mastocitom, koji čini 16-21 % svih kožnih tumora u pasa (Bostock, 1986.).

Mastocitom je vrlo dobro dokumentirana i poznata neoplazija u mačaka i u pasa, ali je učestala i kožna neoplazija kod pitomih vretica, domesticiranih kopitara, svinja i goveda (Tamlin i sur.,

2019.). Histološki sistemi gradiranja koji se redovito koriste u dijagnostici kožnih mastocitoma u pasa se ne mogu primijeniti u prognozi manifestacije bolesti u drugih životinjskih vrsta zbog međuvrtnih razlika.

Patofiziološki mehanizam nastanka mastocitoma

Točna patogeneza mastocitoma nije u potpunosti poznata, no kao i kod većine ostalih tumora, najvjerojatnije je rezultat djelovanja više različitih čimbenika (London i Thamm, 2013.). Razvoj mastocitoma su nekada povezivali s kroničnom upalom kože i uporabom kožnih iritansa, premda znanstvena istraživanja nisu potvrdila navedene hipoteze (London i Thamm, 2013.). Autori nekih istraživanja misle da su virusi ti koji utječu na nastanak mastocitoma, premda ultrastrukturna pretraga nije dokazala virusne dijelove (Misdorp, 2004., London i Thamm, 2013.).

Najvjerojatnija i najbolje opisana molekularna anomalija kod mastocitoma javlja se na *KIT* genu koji kodira receptor s aktivnošću tirozin-kinaze (KIT). Receptor KIT normalno je izražen na površini brojnih stanica, uključujući mastocite i njegova aktivacija pomoću SCF-a je odgovorna za rast i diferencijaciju mastocita.

U velikom postotku mastocitoma su prisutne mutacije na *KIT* genu. Posljedica toga je neprekidna aktivacija KIT receptora neovisna o ligandu (SCF-u) i posljedično neregulirana signalna kaskada što bi moglo doprinijeti tumorskoj transformaciji stanica (Misdorp, 2004., London i Thamm, 2013.). Stanice koje imaju mutaciju KIT receptora pokazuju veću kemotaktičnu aktivnost prema SCF-u što je dokazano u ljudi sa sistemskom mastocitozom (Taylor i sur., 2001.). SCF je izuzetno važan čimbenik u ljudi s mastocitozom, jer određuje njegov razvoj i pre-

življavanje. SCF sinkronizirano djeluje s IL-4, IL-5 i IL-6 da bi inducirao optimalnu proliferaciju mastocita. SCF pojačava i oslobađanje medijatora kao odgovor na stimulaciju IgE i alergena.

U pasa je dokazana statistički značajna povezanost između prisutnosti mutacija *KIT* gena i većeg histološkog stupnja malignosti tumora, ali ne i između prisutnosti mutacija i pasmine (Zemke i sur., 2002.).

U ljudi su utvrđene različite mutacije *KIT* gena koje dovode do nastanka mastocitoma (Slika 2.), a najzastupljenija je mutacija D816V (Metcalf i Mekori, 2017., Li, 2021.). Navedena mutacija nastaje na *KIT* genu na poziciji 2447 kodirajuće sekvence čime dolazi do zamjene baza adenina (A) s timinom (T). To rezultira zamjenom asparaginske kiseline (D) s valinom (V) na poziciji 816 (Tamlin i sur., 2019.). Navedena su istraživanja pokazala da je mutacija *KIT* receptora kasni događaj u patogenezi mastocitoze u ljudi i da su druge promjene važne u patogenezi (Li, 2021.).

U humanoj medicini je prvi puta *KIT* D816V mutacija dokumentirana u pacijenata s mastocitozom u perifernoj krvi i u pacijenata s perzistirajućom mastocitozom (Metcalf i Mekori, 2017.). Poznato je da se *KIT* D816V mutacija javlja u više od 80 % pacijenata sa SM-om i u oko 20-40 % pacijenata s CM-om. Dodatne mutacije *KIT* gena zabilježene u pacijenata sa SM-om dokumentirane su na kodirajućim sekvencama D816Y, D816F i D816H. Mutacija E839K dokumentirana je kod kutanih lezija pedijatrijskih pacijenata s mastocitozom. Iznimno rijetke mutacije *KIT*-a, koje su dokumentirane u manje od 5 % pacijenata s mastocitozom, uključuju D820G, V560G, F522C, E829K, V530I i K509I. Pacijenti s uznapredovalim oblikom SM-a mogu imati prisutnu mutaciju TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1 i JAK2 gena (Metcalf i Mekori, 2017.).

U odraslih pasa, *KIT* receptor je prisutan na Purkinjeovim stanicama malog mozga, Cajalovim stanicama u probavnom sustavu, luminalnim epitelnim stanicama mamarnih žlijezda, epitelnim stanicama endometrija i mastocitima (Morini i sur., 2004.).

Imunoekspresija *KIT*-a dobro je opisana u neoplazijama u pasa kao što su: gastrointestinalni stromalni tumor, neoplazije ovarija, mliječne žlijezde i testisa, zatim u intestinalnim karcinoidima, neoplaziji Merkelovih stanica, neoplazijama bubrega, kutanim melanomima i melanocitomima, a posebice kod mastocitoma (Morini i sur., 2004., Gill da Costa i sur., 2007.).

Približno 30-50 % pasa sa srednje do visoko malignim gradusom imaju *KIT* mutaciju (Halsey i sur., 2017.). Mutacije *KIT* gena su najčešće locirane na eksonu 11 koji kodira kritičnu regulatornu jukstamembransku domenu *KIT* receptora. Downing i sur. (2002.) su izvijestili da su mutacije na eksonu 11 najučestalije (30-50 %) kod mastocitoma gradusa II ili III.

Mutacije na eksonu 11 narušavaju regulatornu funkciju jukstamembranske domene što dovodi do konstantne aktivacije receptora, neovisno o vezanju SCF-a (London i sur., 1999.). Halsey i sur. (2017.), uz brojne druge autore, dokazali su kako su mutacije *KIT* gena, posebice unutarne duplikacije unutar jukstamembranske domene eksona 11, povezane s povećanom incidencijom recidiva, većom stopom metastaza i uginuća. Mastocitomi u pasa pokazuju i mutacije na drugim eksonima, i to 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10 i 15 (Letard i sur., 2008.). Mutacije na eksonima 8 i 9 rezultiraju kontinuiranom fosforilacijom *KIT*-a, ali potpuni biološki učinak zasad još nije u potpunosti poznat.

Predložena su dva mehanizma za malignu proliferaciju mastocita: ovisan o ligandu i ligand-neovisan. Jedan od

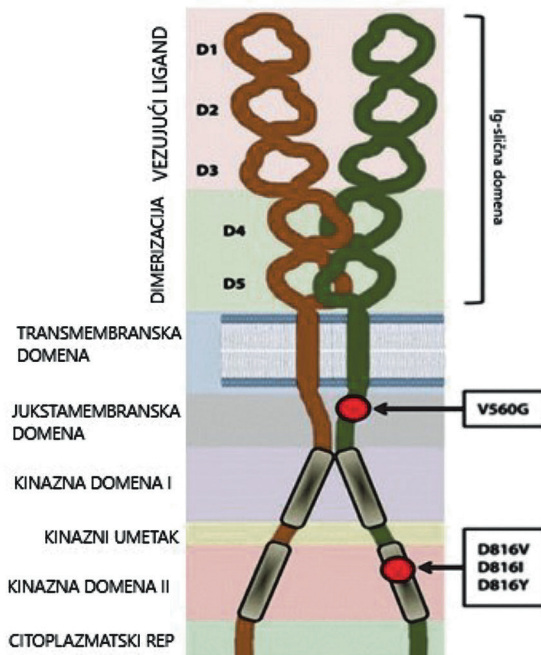
predloženih mehanizama proliferacije mastocita u pasa neovisnih o ligandu je izmjena nukleotidne sekvence *KIT* gena jukstamembranske domene (London i sur., 1999.). U istraživanju koje su proveli Riva i sur. (2005.), većina je mutacija koje su potvrdili bile na eksonu 11 koji kodira jukstamembransku domenu. London i sur. (1999.) su utvrdili tandemske duplikacije, dok su Ma i sur. (1999.) pronašli delecije i zamjene na eksonima 11 i 12 koje induciraju neprestanu aktivaciju KIT receptora.

Promjene u jukstamembranskoj domeni KIT receptora mogu dovesti do poremećaja funkcije KIT-a te do nastanka mastocitoma na više načina. S obzirom da se jukstamembranska domena direktno nadovezuje na N-terminalni dio tirozin-kinazne domene koji veže ATP, mutacije u tom segmentu mogu poremetiti stabilnost

navedene domene i izmijeniti njegovu interakciju s funkcijskom regijom tirozin-kinaze. S obzirom na to da KIT jukstamembranska domena ima inhibitornu ulogu u kontroli aktivnosti receptora tirozin kinaze, mutacije unutar domene mogu rezultirati ligand-ovisnom aktivnošću KIT-a. Aktivacija receptora koja je prouzročena mutacijom dovodi do proliferacije mastocita i nastanka mastocitoma (Riva i sur., 2005.).

Sistemske učinci mastocitoma povezani s degranulacijom mastocita

Sistemske kliničke znaci povezani s izlučivanjem bioaktivnih tvari iz citoplazmatskih granula mastocita (heparin, histamin, proteolitički enzimi) pojavljuju se kod polovice pasa s mastocitomom (Welle i sur., 2008.).



Slika 2. Shematski prikaz humanog KIT receptora i njegovih mutacija u ljudi s mastocitomom [Metcalf i Mekori, 2017.].

Paraneoplastični klinički znaci nastanu zbog oslobađanja aktivnih tvari i medijatora upale iz citoplazmatskih granula stanica mastocitoma te sposobnosti poticanja nastanka i izlučivanja drugih citokina te nakupljanje drugih upalnih stanica. Tumorske stanice mastocitoma sadrže do 50 puta više histamina nego normalni mastociti (Welle i sur., 2008.). Klinička slika tih tumora je raznolika. Lokalne promjene na mjestu mastocitoma su: otekлина, crvenilo, ulkusi te usporeno zacjeljivanje (Thams i Macy, 1981.).

Sistemske učinci histamina i heparina, koji se izlučuju iz citoplazmatskih granula mastocita, očituju se povraćanjem, proljevom, melenom, vrućicom, ulceracijama i poremećajima koagulacije što može rezultirati lokalnim krvarenjima, nastankom perifernih edema i slabijim zacjeljivanjem rana (Thamm i Vail, 2007.). Kod intenzivnijeg sistemskog oslobađanja histamina moguća je pojava aritmija, sistemske hipotenzije i šoka (Fox, 2002.). Rijetka, premda moguća, je akutna anafilaktička reakcija s posljedičnim kolapsom organizma kod iznenadnog oslobađanja velikih količina histamina iz tumorskih mastocita (Blackwood i sur., 2012.).

Najuobičajeni sistemski znaci su gastrointestinalni poremećaji. Histamin preko H_2 receptora ubrza želučanu peristaltiku te stimulira parijetalne stanice želuca na povećano izlučivanje klorovodične kiseline što dovodi do nastanka vrieda, tj. ulceracija. Zbog gastrointestinalnih se krvarenja može sekundarno dijagnosticirati anemija (Blackwood i sur., 2012.).

Mastocitoza u ljudi

Mastocitoza je sindrom koji uključuje nekoliko kliničkih stanja s povećanim brojem neoplastičnih mastocita, koji se mogu nakupljati u organima i tkivima i posljedično prouzročiti oštećenje tih organa (Labar i sur., 2017.).

Vrlo slično kao i u pasa, mastocitoza u ljudi može varirati od spontane regresije kožnih lezija do izrazito agresivnih, multisistemskih malignih oblika. S obzirom na prisutnost ili odsutnost organske zahvaćenosti mastocitoza se u humanoj medicini dijeli na dvije glavne grupe: kutana mastocitoza (CM) i sistemska mastocitoza (SM). Dok se kožni i sistemski oblik mastocitoze različito očituju, oba upućuju na istu genetsku abnormalnost *KIT* gena (Tamlin i sur., 2019.).

U ljudi, najčešće zahvaćeni organi kod sistemske mastocitoze (SM) su: koža, koštana srž, jetra i slezena. Opisani su indolentna i agresivna varijanta SM-a. Indolentni oblik uključuje pacijente s kutanom mastocitozom (CM) i indolentnom sistemskom mastocitozom (ISM).

Naprednija se klasifikacija SM-a može klasificirati u agresivni SM (ASM), SM s udruženom hematološkom neoplazijom (SM-AHN) i mastocitnu leukemiju (MCL). Mastocitni sarkom (MCS) je izuzetno rijedak i javlja se kao lokalizirani oblik napredne mastocitoze.

Mastocitomi u pasa

Većina mastocitoma u pasa nastaje u koži ili potkožju i najčešće su solitarni tumori, a 11-14 % pacijenata razvije multiple tumore (London i Thamm, 2013.). Većina, 50-60 % se kožnih mastocitoma razvije na trupu, 25-40 % na ekstremitetima i približno 10 % na glavi i vratu. Mastocitom vrlo rijetko nastane: u usnoj ili nosnoj šupljini, ždrijelu, kralježnici, mokraćovodu, sluznici očiju te u gastrointestinalnom traktu (Thamm i Vail, 2007.). Mastocitomi se mogu pojavljivati u koži ili potkožju u više oblika: kao dobro diferencirani, slabo diferencirani i multipli primarni tumori (Mullins i sur., 2006.); oboljevaju najčešće psi u dobi od 8,5 do 9,5 godina bez obzira na spol.

U pasmina tipa buldoga češće se javljaju mastocitomi niskog ili srednjeg stupnja malignosti; u njemačkih se boksera češće javljaju mastocitomi niskog stupnja malignosti (Fonseca-Alves i sur., 2015.), a u mopseva se mogu razviti multipli benigni kožni oblici mastocitoma. Psi sharpei pasmine, upravo suprotno, najčešće obolijevaju od agresivnog malignog kožnog oblika (Mullins i sur., 2006.). Često od mastocitoma obole: bostonski terijeri, labradori, zlatni retriveri, beagleovi, šnauceri, rodezijski goniči, pitbuli i weimeranci (Blackwood i sur., 2012.). Njemački bokseri obolijevaju 10,7 puta češće od križanaca.

Opisani su neki pasminsko predisponirani dijelovi tijela za nastanak mastocitoma (rep u rodezijskog grebenara i stražnji ekstremiteti u bostonskih i američkih staffordskih terijera). Spol životinja ne utječe na veću incidenciju mastocitoma (London i Thamm, 2013.).

Dijagnostički postupak u pasa s postavljenom sumnjom na mastocitom ima nekoliko glavnih ciljeva: 1) postavljanje dijagnoze mastocitoma s citološkom i/ili patohistološkom pretragom, 2) određivanje stupnja malignosti, 3) određivanje kliničkog stadija bolesti i 4) određivanje mogućih kliničkih znakova paraneoplastičnog sindroma.

Mastocitomi u mačaka

Kožni mastocitomi se nalaze na drugom mjestu po učestalosti kožnih neoplazija u mačaka čineći približno 20 % svih neoplazija kože. Većina kožnih mastocitoma su benignog biološkog ponašanja, premda u oko 22 % slučajeva mogu pokazati agresivno biološko ponašanje i kao posljedica metastazirati u regionalne limfne čvorove (Sabattini i Bettini, 2019.).

U dijagnostici mastocitoma u mačaka trenutno nema razvijenog sistema gradacije pa stoga identifikacija malignog

biološkog ponašanja predstavlja veliki izazov (Sabattini i Bettini, 2019.). U literaturi izvještavaju i o atipičnom obliku mastocitoma u mačaka koji se pojavljuje češće u mladih mačaka sijamske pasmine u obliku multiplih kožnih čvorova te su benignog kliničkog tijeka ili spontano regrediraju (Sabattini i Bettini, 2019.).

Neke pasmine mačaka predisponirane su za nastanak multiplih kožnih mastocitoma uz lokalni recidiv multiplih lezija (Sabattini i Bettini, 2019.).

Mastocitomi u konja

Mastocitomi u konja čine 3,4 % svih kožnih neoplazija (Tamlin i sur., 2019.). U konja su vrlo rijetke neoplazije uspoređujući ih s drugim domaćim životinjama. Najčešće se pojavljuju na glavi kao samostalni čvorići. Multiple lezije ne indiciraju malignost, a mogu se pojaviti na bilo kojoj anatomskej lokaciji na koži (Tamlin i sur., 2019.). Možemo ih pronaći i u: gornjem respiratornom traktu, očima, ponajprije konjunktivama, bjeloočnici i membrani nictitans (Flores i sur., 2017.), glavi, nazofarinksu, jeziku, traheji, ekstremitetima i rjeđe na trupu (Mair i Krudewig, 2008.).

Arapski konji predisponiraniji su u odnosu na druge pasmine konja. Muške životinje su predisponiranije, a srednja dob je oko 7 godina (Flores i sur., 2017.). Kongenitalni je oblik mastocitoma u literaturi vrlo rijetko opisan. Trenutno ne postoje razvijeni histološki sistemi gradacije mastocitoma u konja koji bi predvidjeli biološko ponašanje neoplazije. Izraženost KIT-a i proliferacijski indeks bi mogli biti od koristi u dijagnosticiranju mastocitoma u konja, ponajprije pri razlučivanju biološkog ponašanja same neoplazije.

Ressel i sur. (2015.) su dokazali korelaciju između ekspresije citoplazmatskog KIT uzorka i morfoloških karakteristika malignosti u kožnih mastocitoma konja,

kao što su: nizak stupanj stanične diferencijacije mastocita i visoka proliferacijska aktivnost. Navedena spoznaja nije bila u korelaciji s kliničkim ishodom ili agresivnijim biološkim ponašanjem.

Membranski uzorak KIT bojanja uz niži proliferacijski indeks i dobru kliničku sliku, govori u prilog benignijeg biološkog ponašanja neoplazije (Flores i sur., 2017.).

Mastocitomi u goveda

Mastocitomi u goveda predstavljaju manje od 1 % svih neoplazija. Literaturni podaci variraju od multiplih mastocitoma rasprostranjenih po čitavom tijelu sa ili bez organske zahvaćenosti pa sve do pojedinačnih visceralnih lezija (Tamlin i sur., 2019.). Publicirani radovi vezani za mastocitome u goveda, obično govore o incidenciji mastocitoma u holštajnske pasmine.

U literaturi se nalaze podatci o pojavnosti kongenitalnog kutanog mastocitoma u 43 % istražene teladi. Kongenitalni se defekti u velikih životinja najčešće povezuju s: nasljeđem, virusnom infekcijom, hranidbenim deficitom, trovanjima i različitim fizičkim inzultima (Smith i Phillips, 2017.).

Mastocitomi u svinja

Mastocitomi su u svinja rijetke neoplazije, a mogu biti od dobro diferenciranih, benignih lezija do malignih oblika s metastazama (Tamlin i sur., 2019.). Prisutnost multiplih kožnih mastocitoma upućuje na maligno biološko ponašanje neoplazije. Iz različitih publiciranih radova doznaje se da se kutana i sistemska mastocitoza u većini slučajeva pojavljuju zajedno s infekcijom eperitrozonom (*Eperythrozoon*). Autori su uporabom mikroskopa otkrili intraeritrocitne organizme unutar agregacije mastocita što može upućivati na povezanost infekcije s nastankom mastocitoma.

U minijaturnih svinja su zabilježeni vrlo rijetki slučajevi mastocitne leukemije s lošom prognozom. U svinja je vrlo teško razlučiti predstavlja li agregacija mastocita uistinu neoplastički ili upalni proces s obzirom da se mastociti akumuliraju u tkivu tijekom kronične infekcije i/ili parazitarne invazije (Martinez i sur., 2011.).

Mastocitomi u pitomih vretica

Mastocitomi u pitomih vretica predstavljaju oko 44 % svih kožnih i potkožnih neoplazija (Avallone i sur., 2016.); najčešće su benignog biološkog ponašanja, a do sada nisu bile zabilježene metastaze niti lokalni recidivi nakon kirurške ekscizije (Vilalta i sur., 2016.).

U studiji koju su proveli Vilalta i sur. (2016.) na dvanaest neoplazija u pitomih vretica učinjeno je imunohistokemijsko određivanje ekspresije KIT receptora u kojima nije ustanovljena povezanost ekspresije KIT s prognozom.

Zaključak

Mastocitomi su najčešći kožni tumori u pasa. Većina kožnih mastocitoma u pasa su solitarni, dok manji dio pacijenata razvije multiple tumore.

Mastocitomi su i učestala kožna neoplazija u mačaka, pitomih vretica, domesticiranih kopitara, goveda i svinja.

Patofiziološki mehanizam nastanka mastocitoma je kompleksan i nije u potpunosti istražen. Najvjerojatnija i najbolje opisana molekularna anomalija uključuje mutacije *KIT* gena koji kodira KIT receptor na membrani mastocita čime dolazi do proliferacije mastocita i nastanka mastocitoma.

Zbog vrlo raznolikih bioloških obilježja koje variraju od potpuno benignih solitarnih tumora do vrlo malignih tumora

koji brzo metastaziraju, mogu izazvati po život opasne sistemske učinke koji su povezani s degranulacijom mastocita. Mastocitomi predstavljaju veliki dijagnostički i terapijski izazov.

Literatura

1. AMIN, K. (2012): The role of mast cells in allergic inflammation. *Respir. Med.* 106, 9-14. 10.1016/j.rmed.2011.09.007
2. AVALLONE, G., A. FORLANI, M. TECILLA, E. RICCARDI, S. BELLUCO, S. F. SANTAGOSTINO, G. GRILLI, K. KHADIVI and P. ROCCABIANCA (2016): Neoplastic disease in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*) in Italy: classification and tissue distribution of 856 cases (2000-2010). *BMC Vet. Res.* 12, 275. 10.1186/s12917-016-0901-7
3. BLACKWOOD, L., S. MURPHY and P. BURACCO (2012): European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Vet. Comp. Oncol.* 10, e1-29. 10.1111/j.14765829.2012.00341.x
4. BOSTOCK, D. E. (1986): Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats. *Br. Vet. J.* 142, 1-19. 10.1016/0007-1935(86)90002-3
5. BRONDEN, L. B., T. ERIKSEN and A. T. KRISTENSEN (2010): Mast cell tumours and other skin neoplasia in Danish dogs: data from the Danish Veterinary Cancer Registry. *Acta. Vet. Scand.* 52, e6. 10.1186/1751-0147-52-6
6. DOWNING, S., M. B. CHIEN, P. H. KASS, P. E. MOORE and C. A. LONDON (2002): Prevalence and importance of internal tandem duplications in exons 11 and 12 of c-kit in mast cell tumors of dogs. *Am. J. Vet. Res.* 63, 1718-1723. 10.2460/ajvr.2002.63.1718
7. FLORES, A. R., A. AZINHAGA, E. PAIS, F. FARIA, F. NUNES, F. GARTNER and I. AMORIM (2017): Equine ocular mast cell tumor: histopathological and immunohistochemical description. *J. Equine. Sci.* 28, 149-152. 10.1294/jes.28.149
8. FONSECA-ALVES, C. E., D. DIOLA BENTO, R. TORRES-NETO, J. WERNER, B. KITCHELL and R. LAUFEN-AMORIM (2015): Ki67/KIT double immunohistochemical staining in cutaneous mast cell tumors from Boxer dogs. *Res. Vet. Sci.* 102, 122-126. 10.1016/j.rvsc.2015.08.007
9. FOX, L. E. (2002): Mast cell tumors. In: Morrison, W. B.: *Cancer in dogs and cats: medical and surgical management*. Teton New Media, Jackson (451-459).
10. GILFILLAN, A. M., R. D. PEAVY and D. D. METCALFE (2009): Amplification mechanisms for the enhancement of antigen-mediated mast cell activation. *Immunol. Res.* 43, 15-24. 10.1007/s12026-008-8046-9
11. GILL DE COSTA, R. M., E. MATOS, A. REMA, C. LOPES, M. A. PIRES and F. GÄRTNER (2007): CD117 immunoreactivity in canine mast cell tumours: correlations with pathological variables and proliferation markers. *BMC Vet. Res.* 3, 19. 10.1186/1746-6148-3-19
12. HALSEY, C. H. C., D. H. THAMM, K. M. WEISHAAR, J. H. BURTON, J. B. CHARLES, D. L. GUSTAFSON, A. C. AVERY and E. J. EHRHART (2017): Expression of phosphorylated KIT in canine mast cell tumor. *Vet. Pathol.* 54, 387-394. 10.1177/0300985816688943
13. KIUPEL, M., J. D. WEBSTER, J. B. KANEENE, R. MILLER and V. YUZBASIYAN-GURKAN (2004): The use of KIT and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumours. *Vet. Pathol.* 41, 371-377. 10.1354/vp.41-4-371
14. LABAR, B. (2017): Ostali mijeloproliferativni zloćudni tumori. In: Labar, B.: *Hematologija*. Školska knjiga, Zagreb (240-245).
15. LETARD, S., Y. YANG and K. HANSSSENS (2008): Gain-of-function mutations in the extracellular domain of KIT are common in canine mast cell tumors. *Mol. Cancer. Res.* 6, 1137-1145. 10.1158/1541-7786.MCR-08-0067
16. LI, Z. (2021): New insights into the pathogenesis of systemic mastocytosis. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 4900. 10.3390/ijms22094900
17. LONDON, C. A. and D. H. THAMM (2013): Mast cell tumors. In: Withrow, S. J. and D. M. Vail: *Small animal clinical oncology*. Elsevier, Missouri (335-355). 10.1016/B978-1-4377-2362-5.00020-7
18. LONDON, C. A., S. J. GALLI, T. YUUKI, Z. Q. HU, S. C. HELFAND and E. N. GEISSLER (1999): Spontaneous canine mast cell tumors express tandem duplications in the proto-oncogene c-kit. *Exp. Hematol.* 27, 689-697. 10.1016/S0301-472X(98)00075-7
19. MA, Y., B. J. LONGLEY, X. WANG, J. L. BLOUNT, K. LANGLEY and G. H. CAUGHEY (1999): Clustering of activating mutations in c-KIT's juxtamembrane coding region in canine mast cell neoplasms. *J. Invest. Dermatol.* 112, 165-170. 10.1046/j.1523-1747.1999.00488.x
20. MAIR, T. S. and C. KRUEDEWIG (2008): Mast cell tumours (mastocytosis) in the horse: A review of the literature and report of 11 cases. *Equine. Vet. Edu.* 20, 177-182. 10.2746/095777308X291804
21. MARTINEZ, J., V. MARTINEZ, L. GRAU-ROMA, J. LOPEZ and J. SEGALÉS (2011): Multiple cutaneous mast cell tumors in a pig. *J. Vet. Diagn. Invest.* 23, 1222-1225. 10.1177/1040638711425574
22. METCALFE, D. D. and Y. A. MEKORI (2017): Pathogenesis and pathology of mastocytosis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 12, 487-514. 10.1146/annurev-pathol-052016-100312
23. MISDORP, W. (2004): Mast cells and canine mast cell tumours. A review. *Vet. Q.* 26, 156-169. 10.1080/01652176.2004.9695178
24. MORINI, M., G. BETTINI, R. PREZIOSI and L. MANDRIOLI (2004): C-kit gene product (CD117) immunoreactivity in canine and feline paraffin sections. *J. Histochem. Cytochem.* 52, 705-708. 10.1177/002215540405200515

25. MULLINS, M. N. W. S. DERNELL, S. J. WITHROW, E. J. EHRHART, D. H. THAMM and S. E. LANA (2006): Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumors treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998 - 2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 228, 91-95. 10.2460/javma.228.1.91
26. RESSEL, L., S. WARD and A. KIPAR (2015): Equine cutaneous mast cell tumours exhibit variable differentiation, proliferation activity and KIT expression. *J. Comp. Pathol.* 153, 236-243. 10.1016/j.jcpa.2015.07.006
27. RIVA, F., S. BRIZZOLA, D. STEFANELLO, S. CREMA and L. TURIN (2005): A study of mutations in the c-kit gene of 32 dogs with mastocytoma. *J. Vet. Diagn. Invest.* 17, 385-388. 10.1177/104063870501700416
28. SABATTINI, S. and G. BETTINI (2019): Grading cutaneous mast cell tumors in cats. *Vet. Pathol.* 56, 43-49. 10.1177/0300985818800028
29. SMITH, B. I. and L. A. PHILLIPS (2017): Congenital mastocytomas in a Holstein calf. *Can. Vet. J.* 42, 635-637.
30. TAMLIN, V. S., C. D. K. BOTTEMA and A. E. PEASTON (2019): Comparative aspects of mast cell neoplasia in animals and the role of KIT in prognosis and treatment. *Vet. Med. Sci.* 6, 3-18. 10.1002/vms3.201
31. TAYLOR, M. L., J. DASTYCH, D. SEHGAL, M. SUNDSTROM, G. NILSSON, C. AKIN, R. G. MAGE and D. D. METCALFE (2001): The Kit-activating mutation D816V enhances stem cell factor - dependent chemotaxis. *Blood* 98, 1195-1199. 10.1182/blood.V98.4.1195
32. THAMM, D. H. and D. M. VAIL (2007): Mast cell tumors. In: Withrow, S. J. and D. M. Vail: *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, Saunders Elsevier, St. Louis (402 - 424). 10.1016/B978-072160558-6.50022-8
33. THAMM, T. R. and D. W. MACY (1981): Canine mast cell tumor. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 27, 259-263.
34. TORU, H., C. RA, S. NONOYAMA, K. SUZUKI, J. YATA and T. NAKAHATA (1996): Induction of the high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on human mast cells by IL-4. *Int. Immunol.* 8, 1367-1373. 10.1093/intimm/8.9.1367
35. VILALTA, L., A. MELÉNDEZ-LAZO, G. DORIA, A. RAMIS, L. SOLANO-GALLEGO, J. PASTOR and J. MARTOTELL (2016): Clinical, cytological, histological and immunohistochemical features of cutaneous mast cell tumours in ferrets (*Mustela putorius furo*). *J. Comp. Pathol.* 155, 346-355. 10.1016/j.jcpa.2016.07.012
36. WELLE, M. M., C. R. BLEY, J. HOWARD and S. RÜFENACHT (2008): Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *Vet. Dermatol.* 19, 321-339. 10.1111/j.1365-3164.2008.00694.x
37. ZEMKE, D., B. YAMINI and V. YUZBASİYAN-GURKAN (2002): Mutations in the juxtamembrane domain of c-KIT are associated with higher grade mast cell tumors in dogs. *Vet. Pathol.* 39, 529-535. 10.1354/vp.39-5-529

Pathophysiology of mast cell tumour in humans and animals

Siniša FARAGUNA, DVM, Assistant, Romana TURK, PhD, Full Professor, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, Croatia

This review article investigates the current knowledge of the pathophysiological mechanisms for the formation of mast cell tumours in different animal species and humans. Based on the available literature data, the biological behaviour and forms of mast cell tumour occurring in animals and people were compared, and the essential features of these tumours, such as incidence and the possibility of spread, were examined. The pathogenesis of mast cell tumour formation is not yet fully elucidated though it is assumed to be multifactorial. Breed predisposition to mast cell tumour formation raises the suspicion that pathogenesis is based on a genetic component, where a mutation of the gene that codes the receptor for tyrosine kinase activity on the mast cell membrane for the binding of stem cell factor (SCF) plays an important role. Mutations in the

KIT gene causes production of a KIT receptor that is constitutively activated in the absence of a ligand, i.e., stem cell factor (SCF), which leads to mast cell proliferation and development of the mast cell tumour. Mutations in the *KIT* gene in dogs are commonly located on exon 11, which codes the regulated juxtamembrane domain of the *KIT* receptor, while in humans with mastocytosis, mutations are commonly found on exon D816V at the 2447 position of coding sequence of the *KIT* gene. Mutations in the *KIT* gene in dogs are associated with progression and poor prognosis of the mast cell tumour. In contrast, such mutations are not associated with disease prognosis in cats or humans. However, they play an essential role in diagnosis and therapy in humans.

Key words: *mast cell tumour; KIT mutation; dogs; humans; comparative approach*