

Diagnostyka i leczenie mastocytozy układowej — stanowisko ekspertów

Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis — experts' statement

Marek Hus¹, Aneta Szudy-Szczyrek¹, Grzegorz Helbig², Tomasz Sacha³,
 Andrzej Mital⁴, Bożena Katarzyna-Budziszewska⁵,
 Monika Prochorec-Sobieszek^{5, 6}, Krystyna Gałązka⁷

¹Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie

⁴Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

⁵Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

⁶Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

⁷Katedra Patomorfologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie

Streszczenie

Mastocytoza układowa (SM) to rzadki nowotwór układu krwiotwórczego wynikający z nieprawidłowej ekspansji i akumulacji patologicznych mastocytów w szpiku kostnym i innych narządach — skórze, wątrobie, śledzionie czy węzłach chłonnych. Obraz kliniczny jest wybitnie różnorodny; od choroby ograniczonej do skóry do zajęcia wielonarządowego czy guzów z komórek tucznych. Mediana przeżycia chorych z rozpoznaniem postaci indolentnej jest porównywalna z medianą w populacji osób zdrowych, natomiast rokowanie u pacjentów z zaawansowaną chorobą pozostaje poważne, z szacowanym czasem przeżycia od kilku miesięcy do kilku lat. U większości chorych (> 90%) jest wykrywana mutacja somatyczna w obrębie genu c-KIT w kodonie 816, kodującego białko receptorowe o aktywności kinazy tyrozynowej. Obserwuje się także dodatkowe zaburzenia molekularne, a nawet współistnienie innych nowotworów hematologicznych, na przykład ostrej białaczki. Niezależnie od postaci choroby czy stężenia surowiczej tryptazy pacjenci są narażeni na objawy wynikające z uwalniania mediatorów z komórek tucznych — najczęściej świąd, napadowe zaczerwienienie i pęcherze skóry oraz objawy ogólne zależne od mediatorów, takie jak: nudności, wymioty, biegunki, bóle brzucha, epizody niedociśnienia, zmęczenie, bóle głowy, gorączka, duszność, osteopenia, osteoporoza oraz ciężkie reakcje anafilaktyczne. W pracy przedstawiono aktualne poglądy na proces diagnostyczny i leczniczy SM, uwzględniając interdyscyplinarne aspekty choroby.

Słowa kluczowe: mastocytoza układowa, diagnostyka i leczenie, tryptaza, komórki tuczne, mutacja KIT D816V, anafilaksja, pokrzywka barwnikowa

Hematologia 2020; 11, 2: 61–72

Abstract

Systemic mastocytosis (SM) is a rare hematological malignancy characterized by an abnormal expansion and accumulation of pathological mast cells in bone marrow and other organs including skin, liver, spleen and lymph nodes. The clinical manifestation can be extremely heterogeneous, from limited skin changes to multi-organ involvement or mast cell tumors. The median survival of patients diagnosed with indolent form is comparable to healthy population, while prognosis for patients with advanced disease is poor, with an estimated survival ranging from several months to several years. In most patients (> 90%), a somatic mutation in codon 816 of the c-KIT gene encoding tyrosine kinase receptor is detected. Additional molecular abnormalities and even coexistence of other hematological cancers, e.g. acute leukemia, are also observed. Regardless of the form of disease or serum tryptase concentration, patients are exposed to symptoms resulting from the release of mast cell mediators — most often itching, paroxysmal redness and blisters, and general mediator-induced symptoms — such as nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, hypotensive episodes, fatigue, headache, fever, shortness of breath, osteopenia, osteoporosis and severe anaphylactic reactions. This paper presents current outlook on the diagnostic and treatment process of SM, taking into account the interdisciplinary aspects of the disease.

Key words: systemic mastocytosis, diagnosis and treatment, tryptase, mast cells, KIT D816V mutation, anaphylaxis, urticaria pigmentosa

Hematologia 2020; 11, 2: 61–72

Wprowadzenie

Mastocytoza, zgodnie z klasyfikacją nowotworów hematologicznych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), jest zaliczana do nowotworów mieloidalnych [1]. Charakteryzuje się ekspansją i ogniskową akumulacją klonalnych komórek tucznych w skórze, szpiku kostnym i innych narządach wewnętrznych. Częstość występowania szacuje się na 5–10 przypadków na 1 mln osób w populacji ogólnej rocznie. Obraz kliniczny jest wybitnie różnorodny; począwszy od choroby ograniczonej do skóry, a skończywszy na zajęciu wielonarządowym czy odosobnionych guzach z komórek tucznych. Mediana przeżycia chorych z rozpoznaniem łagodnej mastocytozy jest porównywalna do mediany przeżycia populacji osób zdrowych, natomiast choroba w postaci zaawansowanej prowadzi do postępującej niewydolności, a przeżycie — mimo stosowania leczenia cytoredukcyjnego — wynosi od kilku miesięcy do kilku lat [2–4].

Ze względu na istotny postęp w zakresie rozpoznawania i leczenia mastocytozy układowej (SM, *systemic mastocytosis*) uzasadnione było przygotowanie w szerokim gronie ekspertów wspólnego stanowiska dotyczącego diagnostyki i terapii tej choroby.

Rozpoznanie i klasyfikacja mastocytozy

Mastocytoza może występować jako choroba ograniczona do skóry, czyli mastocytoza skórna (CM, *cutaneous mastocytosis*), lub jako SM z zajęciem narządowym, w tym szpiku kostnego. O ile większość chorych na CM to dzieci, u których najczęściej choroba rozwija się w pierwszych 2 latach życia i często samoistnie ustępuje przed okresem pokwitania, o tyle u większości dorosłych pacjentów przebiega jako SM [5–7]. Mastocytoza skórna występuje w trzech postaciach: plamisto-grudkowej (MPCM, *maculopapular cutaneous mastocytosis*), znanej również jako pokrzywka barwnikowa (UP, *urticaria pigmentosa*), uogólnionej (DCM, *diffuse cutaneous mastocytosis*) oraz zlokalizowanej (*mastocytoma*) [8].

Kryterium większym rozpoznania SM jest obecność wielogniskowych nacieków z komórek tucznych (> 15 w agregacie) w materiale biopsyjnym szpiku kostnego lub innych narządów poza skórą. Kryteria mniejsze obejmują cechy nieprawidłowej morfologii mastocytów (komórki wrzecionowate), ekspresję CD25 z obecnością antygenu CD2 lub bez niego na mastocytach, obecność aktywującej mutacji w kodonie 816 genu *c-KIT* (zwykle *D816V*) oraz stężenie tryptazy w surowicy przekraczające 20 ng/ml. Do postawienia diagnozy

Tabela 1. Objawy kliniczne i odchylenia w wynikach badań dodatkowych wskazujące na konieczność diagnostyki w kierunku mastocytozy układowej (źródło [11])**Table 1.** Clinical symptoms and alterations in diagnostic tests result indicating the necessity of diagnostics for systemic mastocytosis (source [11])

Wskazania bezwzględne	Wskazania względne
<ul style="list-style-type: none"> • Typowe zmiany skórne (\pm potwierdzone biopsją) sugerujące CM • Podwyższone stężenie tryptazy w surowicy (>20 ng/ml albo > 30 ng/ml jako izolowany parametr), przy wykluczeniu rodzinnej hipertryptazemii oraz innego nowotworu hematologicznego • Obecność mutacji <i>c-KIT D816V</i> w leukocytach krwi obwodowej lub w komórkach pochodzących ze skóry • Rozpoznanie zespołu aktywacji komórek tucznych (MCAS, <i>mast cell activation syndrome</i>) u chorych, u których stężenie surowiczej tryptazy po ustąpieniu objawów klinicznych jest podwyższone > 20 ng/ml, przy wykluczeniu rodzinnej hipertryptazemii • Niewyjaśniona splenomegalia i/lub limfadenopatia • Niewyjaśnione nieprawidłowości w morfologii krwi, eozynofilia i/lub cytopenie 	<ul style="list-style-type: none"> • Powtarzający się wstrząs anafilaktyczny po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe (\pm potwierdzona alergia) • Niewyjaśniony (idiopatyczny) MCAS • Niewyjaśniona osteoporoza (szczególnie u mężczyzn) • Nieswoiste zapalenie jelita grubego i/lub niewyjaśnione uszkodzenie wątroby z wodobrzuszem • Objawy ogólne zależne od histaminy, np. niewyjaśnione bóle głowy, biegunki • Niewyjaśniona utrata masy ciała • Niewyjaśnione dolegliwości żołądkowo-jelitowe reagujące na antagonistów receptora H_2 • Niewyjaśniona podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy • Zaburzenia psychiczne/psychiatryczne

CM (*cutaneous mastocytosis*) — mastocytoza skórna

SM konieczne jest spełnienie kryterium większego oraz co najmniej 1 mniejszego lub spełnienie co najmniej 3 kryteriów mniejszych [9].

W diagnostyce chorych z podejrzeniem SM należy uwzględnić badanie przedmiotowe, morfologię krwi z rozmazem, badania biochemiczne z oceną stężenia tryptazy, trepanobiopsję z immunohistochemią (CD25/CD2) szpiku kostnego oraz badania molekularne w celu analizy mutacji *c-KIT D816V* [10]. Podejrzenie SM u dorosłych pacjentów budzą typowe zmiany skórne (wcześniejsze rozpoznanie CM), wyraźnie podwyższone stężenie tryptazy (> 25 ng/ml) w surowicy, obecność mutacji *KIT* oraz objawy kliniczne, takie jak osteoporoza (szczególnie u mężczyzn), limfadenopatia i/lub powiększenie śledziony lub powtarzające się epizody anafilaktyczne po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe (np. pszczołę lub osę; tab. 1 [11]). U dorosłych z podejrzeniem SM w każdym przypadku zaleca się badanie trepanobiopsji szpiku kostnego [9, 10, 12, 13].

Postaci SM zgodnie z klasyfikacją WHO dzieli się na: indolentną/łagodną (ISM, *indolent systemic mastocytosis*), tłącą się (SSM, *smoldering systemic mastocytosis*), z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN, *systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm*), agresywną (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*) i białaczkę mastocytową (MCL, *mast cell leukemia*). Wspólnie SM-AHN, ASM i MCL są określane jako zaawansowana SM (tab. 2) [11, 12, 14]. Mastocytoza szpiku kostnego (BMM, *bone marrow mastocytosis*) jest

Tabela 2. Klasyfikacja mastocytozy (źródła [11, 16])**Table 2.** Classification of mastocytosis (sources [11, 16])

1. Mastocytoza skórna (CM)
Plamisto-grudkowa mastocytoza skóry (MPCM)/ /pokrzywka barwnikowa (UP) Uogólniona mastocytoza skóry (DCM) <i>Mastocytoma</i>
2. Niezaawansowana mastocytoza układowa
Indolentna/łagodna mastocytoza układowa (ISM) Mastocytoza szpiku kostnego (BMM) Tłąca się mastocytoza układowa (SSM)
3. Zaawansowana mastocytoza układowa
Agresywna mastocytoza układowa (ASM):
<ul style="list-style-type: none"> • ASM bez cech transformacji • ASM w fazie transformacji do MCL (ASM-T)
Układowa mastocytoza z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (nie z komórek tucznych) (SM-AHN):
<ul style="list-style-type: none"> • SM-AHN z nowotworem mieloidalnym • SM-AHN z nowotworem limfoidalnym
Białaczka mastocytowa (MCL):
<ul style="list-style-type: none"> • pierwotna (<i>de novo</i>) MCL vs. wtórna MCL • typowe MCL vs. aleukemiczna MCL • ostra MCL vs. przewlekła MCL
4. Mięsak z komórek tucznych (MCS)

CM — *cutaneous mastocytosis*; MPCM — *maculopapular cutaneous mastocytosis*; UP — *urticaria pigmentosa*; DCM — *diffuse cutaneous mastocytosis*; ISM — *indolent systemic mastocytosis*; SSM — *smoldering systemic mastocytosis*; BMM — *bone marrow mastocytosis*; ASM — *aggressive systemic mastocytosis*; MCL — *mast cell leukemia*; ASM-T — *ASM in transformation*; SM-AHN — *systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm*; MCS — *mast cell sarcoma*

wariantem SM, w którym nacieki komórek tucznych jest w dużej mierze ograniczony do szpiku, stężenie tryptazy pozostaje niskie lub w normie, a zmiany

skórne nie występują [15]. Mięsak z komórek tucznych (MCS, *mast cell sarcoma*) jest wysoce agresywnym nowotworem o lokalnie agresywnym, naciekającym i niszczącym typie wzrostu. Rokowanie w tej postaci jest złe. Większość przypadków transformuje do MCL w krótkim czasie [11, 16]. Warto pamiętać, że w zaawansowanej SM zmiany skórne są często nieobecne, co może prowadzić do opóźnienia diagnozy i leczenia.

Czynniki prognostyczne i predykcyjne w mastocytzie układowej

Rokowanie u chorych z ISM jest bardzo dobre, a wskaźnik progresji do zaawansowanych wariantów SM pozostaje niski [17]. Sporadycznie obserwuje się jednak transformacje do SM-AHN, ASM lub MCL. Dotychczas udało się zidentyfikować wiele czynników zwiększających ryzyko progresji ISM/SSM do choroby o wyższym stopniu złośliwości, między innymi: wieloliniową obecność mutacji *KITD816V* w komórkach krwiotwórczych, częstość alleliczną wariantu (VAF, *variant allele frequency*) zmutowanego genu *KIT*, zwiększone stężenie w surowicy beta₂-mikroglobuliny, zwiększoną aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP, *alkaline phosphatase*), limfadenopatię, splenomegalię oraz obecność dodatkowych mutacji somatycznych (tab. 3) [17–26].

Wśród chorych z rozpoznaniem ASM obserwuje się zarówno powolny, jak i agresywny przebieg kliniczny choroby. Grupą wysokiego ryzyka są pacjenci, u których szybko narasta stężenie surowiczej tryptazy oraz postępuje uszkodzenie narządowe. W tych przypadkach istotne znaczenie wydaje się mieć odsetek mastocytów w rozmazach aspiratu szpiku kostnego. Pacjenci z ASM, u których liczba komórek tucznych w mielogramie wynosi 5% lub więcej, cechują się krótszym czasem przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) i krótszym czasem wolnym od progresji (PFS, *progression-free survival*). Ponieważ obserwuje się szybkie progresje do MCL, to ASM z podwyższonym o co najmniej 5% odsetkiem mastocytów w rozmazie szpiku określa się jako ASM w fazie transformacji (ASM-T) [27]. Kolejnymi czynnikami złego rokowania są szybko i stale rosnące stężenie surowiczej tryptazy, fosfatazy alkalicznej i/lub postępująca cytopenia. Z ryzykiem progresji choroby wiąże się obecność dodatkowych mutacji somatycznych: *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *RAS*, a w szczególności panel *S/A/R* (*SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*) (tab. 3). Mutacje te pojawiają się szczególnie często u chorych z SM-AHN. W kontekście pełnej oceny

genetycznych czynników rokowniczych dla SM nadzieję budzi nowe narzędzie diagnostyczne, jakim jest profilowanie molekularne poprzez sekwencjonowanie następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*) [23, 28].

Rozpoznanie MCL wiąże się z najgorszym rokowaniem — mediana czasu przeżycia nie przekracza 6 miesięcy [29].

Zidentyfikowano czynniki pomocne w prognozowaniu odpowiedzi na niektóre stosowane terapie. Chorzy na ASM z szybkim postępem choroby zazwyczaj nie uzyskują odpowiedzi na terapię interferonem alfa (IFN- α), tylko nieliczni reagują na monoterapię opartą na kladrybinie (2-CdA) lub midostauryinie. Pacjenci z ASM o powolnym przebiegu choroby bez obecnej mutacji *KIT* mają szansę na dobrą odpowiedź kliniczną na terapię imatynibem lub masatynibem [27, 30]. Najlepszą odpowiedź na midostauryinę obserwuje się wśród chorych, u których klon rozwija się powoli i jest w dużej mierze zależny od aktywności *KIT D816V* (SSM, przewlekła ASM). Natomiast u chorych z ASM i towarzyszącymi dodatkowymi mutacjami somatycznymi uzyskiwane odpowiedzi są zwykle niepełne i/lub krótkotrwałe [31–33]. Co ciekawe, u chorych z nawrotami lub opornych na leczenie midostauryną może się pojawić nowy (sub)klon nowotworowy *KIT D816V* ujemny, co najlepiej tłumaczy tak zwaną negatywną selekcję procesu [34]. Ogółem odpowiedzi na leczenie u chorych z szybko postępującą ASM (ASM-T) i MCL, niezależnie od rodzaju terapii i wieku, są niesatysfakcjonujące. U wielu z tych chorych obecne są mutacje w genach *S/A/R* lub inne mutacje kierujące. W celu uzyskania całkowitej remisji (CR, *complete remission*) u chorych z ASM, ASM-T i MCL rekomenduje się chemioterapię z następczym allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*). Wskaźnik remisji jest znacznie wyższy u pacjentów z ASM i SM-AHN niż u chorych z MCL (o agresywnym przebiegu). Ponadto wyniki leczenia są lepsze i bardziej trwałe wśród chorych, którzy zareagowali na wcześniejsze leczenie cytoredukcyjne [35]. Z powodu zaawansowanego wieku lub chorób współistniejących nie wszyscy chorzy mogą być kwalifikowani do HSCT. W każdym przypadku również należy zrównoważyć ryzyko nawrotu i postępu choroby z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i śmiertelności okołoprzeszczepowej. Otwartym pytaniem pozostaje, czy występują molekularne czynniki prognostyczne (poza mutacją *KIT D816V*) pozwalające przewidzieć odpowiedź na HSCT.

Tabela 3. Czynniki ryzyka u chorych z mastocytozą układową (SM) (na podstawie [17–26])

Table 3. Risk factors in patients with systemic mastocytosis (SM) (according to [17–26])

Czynniki wpływające na ryzyko krótszego przeżycia	Czynniki ryzyka progresji do SM o wyższym stopniu złośliwości	Czynniki ryzyka anafilaksji i MCAS
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek • Choroby współistniejące (układu sercowo-naczyniowego, nowotwory) • Zaawansowana postać SM (ASM, ASM-T, MCL) • Obecność komórek tucznych w rozmazach szpiku kostnego ($\geq 5\%$) • Obecność komórek blastycznych w rozmazach szpiku kostnego • Towarzyszący nowotwór hematologiczny (AHN) • Obecność mutacji <i>KIT D816V</i> • Dodatkowe mutacje somatyczne, szczególnie: <i>SRSF2</i>, <i>ASXL1</i> i <i>RUNX1</i> • Podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej • Splenomegalia i/lub limfadenopatia 	<ul style="list-style-type: none"> • Zaawansowana SM (ASM, ASM-T, MCL) • Obecność komórek tucznych w rozmazach szpiku kostnego ($\geq 5\%$) • Obecność komórek blastycznych w rozmazach szpiku kostnego • Towarzyszący nowotwór hematologiczny (AHN) • Obecność mutacji <i>c-KIT D816V</i> • Wieloliniowa obecność mutacji <i>c-KIT D816V</i> • Nieprawidłowości chromosomalne • Dodatkowe mutacje somatyczne, szczególnie: <i>SRSF2</i>, <i>ASXL1</i> i <i>RUNX1</i> • Podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej • Splenomegalia i/lub limfadenopatia • Podwyższone stężenie β_2-mikroglobuliny • Nieobecność zmian skórnych • Obserwowany wzrost stężenia surowiczej tryptazy • Podwyższone (rosnące) stężenie interleukiny 6 • Częstość alleliczna wariantu zmutowanego genu <i>KIT</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Znana klinicznie alergia IgE-zależna • Znana klinicznie atopia (z wysokim mianem IgE) • Reakcje anafilaktyczne w wywiadzie • Działania niepożądane po użądleniu przez pszczołę lub osę w wywiadzie • Niestosowanie leków profilaktycznych • Objawy nietolerancji na leki lub pokarmy • Objawy ogólne zależne od mediatorów • Wcześniejsze narażenie na alergen (np. test skórny)

MCAS (mast cell activation syndrome) — zespół aktywacji komórek tucznych; ASM (aggressive systemic mastocytosis) — agresywna mastocytoza układowa; ASM-T (ASM in transformation) — ASM w fazie transformacji; MCL (mast cell leukemia) — białaczka mastocytowa; AHN — associated-hematologic neoplasm

Postępowanie w przypadku objawów związanych z uwalnianiem mediatorów z komórek tucznych

U wszystkich chorych z mastocytozą, niezależnie od postaci klinicznej choroby, wieku czy innych czynników, mogą się rozwinąć tak zwane objawy zależne od mediatorów, takie jak: nudności, wymioty, biegunki, bóle brzucha, epizody niedociśnienia, zmęczenie, bóle głowy, gorączka, duszność, osteopenia, osteoporoza oraz reakcje anafilaktyczne. Mogą być łagodne, umiarkowane, znaczne, a nawet zagrażające życiu. Celem terapii jest osłabienie objawów, a nawet ich zupełna eliminacja poprzez profilaktyczne stosowanie leków ukierunkowanych na mediator [12, 13, 15].

Zmiany skórne

W leczeniu początkowych objawów skórnych, takich jak świąd lub zaczerwienienie, stosuje się antagonistów receptora histaminowego 1 (HR_1 , *histamine receptor 1*). W przypadkach nieskuteczności można rozważyć glikokortykosteroidy w małych dawkach podawane miejscowo lub systemowo (np. prednizon 0,5 mg/kg mc.). Obserwowano poprawę

kliniczną po zastosowaniu ketotifenu lub inhibitora receptora PGD_2 . Żaden z tych leków nie eliminuje natomiast barwnikowych zmian skórnych obserwowanych w CM i SM. Napromienianie ultrafioletowe (UVA, *ultraviolet*) może stłumić zmiany skórne w SM. Jednak zwykle efekty są krótkotrwałe i po zakończeniu leczenia zmiany pojawiają się ponownie [36, 37]. Pierwsze obserwacje kliniczne z zastosowaniem nowych inhibitorów kinazy tyrozynowej *KIT*, takich jak midostauryna lub awaprytinib, sugerują, że typowe dla mastocytozy skórne przebarwienia mogą się zmniejszać, a czasem nawet zupełnie zanikać w przebiegu leczenia [32] (tab. 4).

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Antagoniści HR_2 są lekami z wyboru zarówno w zakresie profilaktyki, jak i terapii zaburzeń gastroenterologicznych u chorych z mastocytozą. U chorych z ciężkim przebiegiem objawów należy zwiększać dawki terapeutyczne lub dodać inhibitor pompy protonowej. Nie zaleca się odstawiania antagonistów HR_2 (tab. 4) [11, 12]. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie konieczne jest rozszerzenie diagnostyki i kontrolne badanie endoskopowe przewodu pokarmowego. Niektórzy chorzy

Tabela 4. Strategia leczenia chorych z mastocytozą układową

Table 4. Treatment strategy for patients with systemic mastocytosis

Wskazanie kliniczne	Rekomendowane leczenie
Anafilaksja/hipotensja	Antagoniści receptora H ₁ + H ₂ (podstawowa terapia) Glikokortykosteroidy Specyficzna immunoterapia (w przypadku znanej alergii na jady owadów) Omalizumab (w przypadku alergii zależnej od IgE)
Ciężka anafilaksja/MCAS	Omalizumab
Objawy gastroenterologiczne Objawy choroby wrzodowej Objawy opornej, nawrotowej choroby wrzodowej Skurcze, wzdęcia, zaparcia, luźne stolce Przewlekła biegunka Objawy wynikające z gęstych nacieków komórek tucznych Wodobrzusze i hepatopatia	Dostosowane dawki antagonisty receptora H ₂ Inhibitor pompy protonowej + antagonist receptoru H ₂ Antagonista receptora H ₂ Dostosowane dawki antagonisty receptora H ₂ Terapia cytotoredukcyjna (objaw C) do rozważenia Terapia cytotoredukcyjna (objaw C) do rozważenia
Osteopenia/osteoporoza Postępująca osteopenia Osteopatia z niedoborem witaminy D Osteoporoza (T-score < -2) Oporna osteoporoza	Bisfosfoniany w przypadku gdy T-score < -2 Suplementacja witaminy D (± witaminy K ₂) Bisfosfoniany Inhibitor RANKL i/lub IFN-α
Zmiany skórne Postaci ciężkie/oporne	Antagonista receptora H ₁ Dodatkowo glikokortykosteroidy (systemowo/ miejscowo) i/lub terapia UVA lub PUVA
Progresja choroby bez AHN c-KIT D816V+ ASM o powolnym przebiegu c-KIT D816V- ASM o powolnym przebiegu ASM o szybkim przebiegu/MCL ASM/MCL niekwalifikujący się do allo-HSCT Leczenie paliatywne	Midostauryna, kladrybina, IFN-α Imatynib, masytynib, midostauryna Polichemioterapia + allo-HSCT Midostauryna, kladrybina, IFN-α Midostauryna, hydroksymocznik
Progresja choroby z/do AHN ASM-AHN lub MCL-AHN, lub ISM-AHN	Zasadnicze leczenie ASM/MCL Zasadnicze leczenie AHN

MCAS (*mast cell activation syndrome*) — zespół aktywacji komórek tucznych; RANKL — *receptor activator of nuclear factor NF-κB ligand*; IFN-α (*interferon alpha*) — interferon alfa; UVA (*ultraviolet*) — promieniowanie ultrafioletowe; PUVA (*psoralen plus ultraviolet A*) — psoralen i promieniowanie ultrafioletowe A; ASM (*aggressive systemic mastocytosis*) — agresywna mastocytoza układowa; AHN (*associated-hematologic neoplasm*) — związana z nowotworem hematologicznym; MCL (*mast cell leukemia*) — białaczka mastocytowa; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; ASM-AHN (*aggressive systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm*) — agresywna mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem hematologicznym; MCL-AHN (*mast cell leukemia with an associated hematologic neoplasm*) — białaczka mastocytowa z towarzyszącym nowotworem hematologicznym; ISM-AHN (*indolent systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm*) — indolentna/lagodna mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem hematologicznym

mogą odnieść korzyści z leczenia małymi dawkami glikokortykosteroidów i/lub kromoglikanem disodowym [38].

Anafilaksja i zespół aktywacji komórek tucznych

U chorych z SM ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktycznych określa się jako wysokie, niezależnie od postaci choroby, stężenia tryptazy w surowicy czy stopnia zajęcia narządowego [4, 12, 14, 38–40]. W przypadkach, w których nie

można zidentyfikować czynnika wyzwalającego/aler genu, reakcje te mogą wystąpić w dowolnym momencie. Największy wpływ na ryzyko ciężkości anafilaksji ma alergia zależna od IgE, w szczególności na jad owadów błonkoskrzydłych (pszczoły lub osy) (tab. 3) [38–44].

W praktyce klinicznej anafilaksja i zespół aktywacji komórek tucznych (MCAS, *mast cell activation syndrome*) występuje rzadko, ale objawy są poważne i często bezpośrednio zagrażają życiu. Typowo rozwijają się reakcje nadwrażliwości, któ-

re są ciężkie, ogólnoustrojowe oraz nawracające [10, 45]. MCAS cechuje występowanie objawów zależnych od mediatorów mastocytów ze strony dwóch lub większej liczby układów (napadowe zaczerwienienie *flushing*, świąd skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, niedrożność i świąd nosa, świsty, świąd gardła, ból głowy, niedociśnienie, biegunka). Do rozpoznania konieczne jest stwierdzenie wzrostu stężenia tryptazy w surowicy o 20% powyżej wartości wyjściowej (w odstępie 2–4 h od pojawienia się objawów). Objawy anafilaksji przebiegają zwykle z ciężkim niedociśnieniem. Obserwuje się dobre odpowiedzi kliniczne na adrenalinę, glikokortykosteroidy oraz leki przeciwhistaminowe działające na receptory H_1 i H_2 [45, 46].

Wyróżnia się trzy typy MCAS: pierwotny, znany jako monoklonalny MCAS (MMAS, monoclonal mast cell activation syndrome), z obecnym klonem mastocytów wykazującym mutację *c-KIT*; wtórny spowodowany przez alergię IgE-zależną (większość przypadków) lub inne choroby zapalne, oraz idiopatyczny. Objawy anafilaksji u chorych z SM często mają podłoże mieszane. Występują cechy zarówno pierwotnego, jak i wtórnego MCAS, co zwiększa ryzyko rozwoju ciężkich reakcji anafilaktycznych. Pacjenci z SM zwykle wymagają intensywnego leczenia przeciwalergicznego, w tym immunoterapii, glikokortykosteroidów, leków ukierunkowanych na mediatorzy i/lub przeciwciał monoklonalnych anti-IgE (np. omalizumab) [47, 48].

Wszystkim chorym z CM i SM zaleca się, aby unikali potencjalnych „wyzwalaczy”, które mogą powodować aktywację mastocytów, a tym samym objawy kliniczne [11, 46, 47]. Chorzy z grupy wysokiego ryzyka powinni być zawsze zaopatrzeni w adrenalinę do samodzielnego podania i unikać sytuacji, w których mogą być sami i przebywać z dala od opieki medycznej. Objawowym pacjentom zaleca się unikanie pokarmów i napojów bogatych w histaminę. Ponadto wszyscy chorzy z SM powinni otrzymywać profilaktycznie leki blokujące HR, w tym ukierunkowane na HR1 i HR2 (tab. 4) [11, 12, 44].

Leczenie ogólnoustrojowe glikokortykosteroidami może być wymagane u chorych z wywiadem reakcji alergicznych zależnych od IgE (tab. 4). Natomiast w przypadkach o ciężkim przebiegu, z reakcjami na takie alergeny, jak jad pszczoł lub os, standardowo stosuje się przewlekłą, swoistą immunoterapię. W przypadkach opornych należy rozważyć leczenie eksperymentalne służące obniżeniu miana IgE (np. z omalizumabem) [10, 45–48].

Nierozwiązanym zagadnieniem pozostaje, dlaczego u wielu chorych z SM nigdy nie rozwijają

się żadne objawy związane z mediatorem, mimo że są obciążeni nowotworowym klonem komórek tucznych oraz czy inne mediatory poza tryptazą mogą również znaleźć zastosowanie jako markery specyficzne dla MCAS. Niejasnym jest także, które somatyczne mutacje wiodące mogą zwiększać aktywację mastocytów. Wreszcie bez odpowiedzi pozostaje pytanie, czy pacjenci z SM, u których są obecne dodatkowe kopie genu alfa-tryptazy (dziedziczna alfa-tryptazemia), są bardziej zagrożeni ryzykiem rozwoju MCAS w porównaniu z tymi bez mutacji.

Choroba kostna

U chorych z SM obserwuje się zwiększone stężenia cytokin zaangażowanych w proces przebudowy tkanki kostnej, takich jak interleukina 6 (IL-6) oraz RANKL (*receptor activator of nuclear factor NF- κ B ligand*) [49, 50]. Pozostaje jednak niejasne, czy te cytokiny wiążą się i w jakim mechanizmie z procesem utraty kości (osteopenia/osteoporoza) w przebiegu choroby, czy oddziałują analogicznie do procesów osteolizy obserwowanych w dyskrazjach plazmocytarnych. W SM stosunkowo często współwystępują osteopenia i osteoporoza [49, 51, 52]. Rekomenduje się standardową densytometrię diagnostyczną kości u wszystkich pacjentów z SM (w momencie rozpoznania oraz w czasie obserwacji) niezależnie od wieku, płci lub objawów klinicznych [12, 45]. Co więcej, powtarzanie badania zaleca się nawet w przypadkach bezobjawowych. U kobiet oraz u chorych otrzymujących przewlekłe glikokortykosteroidy ryzyko rozwoju osteoporozy w przebiegu SM jest szczególnie wysokie. Ryzyko wzrasta także w przypadku nieleczonego niedoboru witaminy D i/lub nadużywania alkoholu. Otyłość nie jest czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy *per se*, chyba że chory jest unieruchomiony w związku z otyłością. Jest natomiast istotnym czynnikiem ryzyka powikłań osteoporozy (najczęściej kompresyjnych złamań kręgosłupa).

W zaawansowanych postaciach SM ogniska osteolityczne można wykryć w badaniach rentgenowskich [9, 12]. Rzadko są to duże zmiany zawierające klinicznie istotny naciek komórek tucznych [11]. U chorych może występować miejscowy ból kości jako objaw wiodący lub nawet początkowy (gdy nie występują żadne zmiany skórne). Tę grupę chorych cechuje wysokie ryzyko złamań patologicznych kości i progresji choroby. W celu potwierdzenia diagnozy zwykle jest konieczna biopsja celowana zmian. Potwierdzenie miejscowego nacieczenia przez komórki tuczne stanowi o rozpoznaniu zaawansowanej SM. W leczeniu stosuje się leki

cytoredukcyjne lub IFN- α , a ponadto bisfosfoni-
ny (jako uzupełnienie leczenia modyfikującego
przebieg choroby). Najczęściej jednak ogniska
osteolityczne są małe i nieistotne klinicznie. Takie
niewielkie zmiany można wykryć we wszystkich
wariantach SM, w tym ISM; nie zaliczają się do ob-
jawów C (wskazujących na postać zaawansowaną).

Ważne jest, że tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*), rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*), scyntygrafia czy pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) mogą zwiększać czułość diagnostyki, ale nadal nie są uznane za standardowe w ocenie zmian kostnych w mastocytozie.

Stosowanie bisfosfoniów należy rozpocząć, gdy wskaźnik T-score w densytometrii kości obniży się poniżej -2 . Kontrolne badania zaleca się co 6–12 miesięcy bez względu na postać SM, wiek czy choroby towarzyszące [12, 50]. Wszyscy pacjenci z niedoborem witaminy D powinni otrzymywać jej suplementację, a w przypadkach głębokich deficytów — również witaminę K₂. W sytuacji niepowodzenia terapii bisfosfoniarami można rozważyć zastosowanie inhibitorów RANKL (denosumab) i/lub małej dawki IFN- α (tab. 4) [53, 54]. O ile to możliwe, należy unikać przewlekłej systemowej steroidoterapii.

Zaburzenie psychiczne

Obecne u chorych z mastocytozą problemy psychologiczne, zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne stanowią ważny aspekt kliniczny. W wielu przypadkach choroby wymagają leczenia objawowego, na przykład leków przeciwdepresyjnych. Pozostaje niejasne, czy te objawy są wywoływane przez mediatory pochodzące z komórek tucznych [55, 56].

Postępowanie w zaawansowanej mastocytozie układowej

W ocenie hematologicznej najważniejszym jest, czy u pacjenta występuje i czy rozwija się u niego zaawansowana postać SM. Chociaż ogólnie ryzyko określa się jako stosunkowo niskie, to są obserwowane progresje postaci ISM do ASM, SM-AHN lub MCL [7, 17–19, 23, 53]. U chorych z ISM wysokiego ryzyka zaleca się ściślejsze monitorowanie (co 3–6 miesięcy), a w przypadku podejrzenia progresji (np. obniżenie liczby płytek krwi [PLT, *platelets*], rozwój wodobrzusza, postępująca organomegalia i/lub wzrost stężenia ALP) — ponowne badanie histopatologiczne szpiku kostnego z oceną wszystkich markerów molekularnych [10, 12].

W przypadku chorych z zaawansowanymi wariantami SM kluczowym jest, czy chory kwalifikuje się i zgadza na przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) [35, 58, 59]. U chorych z powolną progresją procedurę tę można opóźnić, ale należy podjąć leczenie kładrybiną (2-CdA) lub inhibitorem kinazy tyrozynowej, takim jak midostauryna (tab. 4) [58–61]. Z jednej strony celem terapii cytoredukcyjnej jest pogłębienie odpowiedzi klinicznej, spowodowanie ustąpienia objawów C, zmniejszenie nacieczenia szpiku kostnego przez komórki tuczne, organomegalii oraz objawów związanych z mediatorami. Mechanizm działania leków jest w zasadzie dwukierunkowy — wpływają na przeżycie/ekspansję nowotworowych mastocytów oraz ich aktywację. Co ciekawe, zaobserwowano, że midostauryna tłumi zależne od IgE wydzielanie histaminy w komórkach tucznych i bazofilach [61, 62]. Z drugiej strony leczenie wywołuje pewne działania niepożądane; kładrybina może indukować cytopenię, immunosupresję i wysypki [60] natomiast stosowaniu midostauryny często towarzyszą nudności i wymioty [31].

W grupie chorych bez obecnej mutacji *c-KIT D816V* znaczną cytoredukcję można uzyskać za pomocą imatynibu lub masytynibu [63–65]. W leczeniu można również rozważyć użycie IFN- α , u chorych z ASM o powolnym przebiegu obserwowano klinicznie znaczące odpowiedzi [66, 67]. W przypadku stabilnego przebiegu choroby, gdy chory nie kwalifikują się lub nie wyrażają zgody na allo-HSCT, leczenie powinno być kontynuowane do czasu jej progresji lub pojawienia się objawów niepożądanych [11, 12].

W opornej lub szybko postępującej zaawansowanej SM zwykle zaleca się schematy chemioterapii stosowane w leczeniu ostrej białaczki szpikowej wysokiego ryzyka [12, 28, 68]. Rekomenduje się leczenie skojarzone analogami nukleozydów z dużymi dawkami arabinozydu cytozyny (protokół FLAG [fludarabina, cytarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów {GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*}] lub CLAG (cytarabina, kładrybina, GM-CSF) oraz midostauryną. Inną opcją jest zastosowanie gemtuzumabu ozogamycyny (GO) z polichemioterapią (zamiast midostauryny), szczególnie w przypadkach kiedy dominujący (sub)klon jest nieobecny lub brakuje mutacji *c-KIT D816V*, ale jest wyrażona ekspresja CD33 [68]. W każdym powyższym przypadku, niezależnie od statusu progresji, należy rozważyć allo-HSCT [35, 58, 59].

U chorych starszych i w gorszym stanie sprawności leczenie powinno być kontynuowane możliwie tak długo, jak długo pozostaje skuteczne i nie powoduje poważnych działań niepożądanych. W przypadkach oporności choroby można rozważyć terapię paliatywną hydroksymocznikiem (HU, *hydroxyurea*) [59].

Szczególnie trudna pozostaje kwalifikacja do leczenia chorych z SM-AHN. Należy oddzielnie ustalić plan leczenia SM i towarzyszącego nowotworu (AHN, *associated-hematologic neoplasm*) oraz określić, który komponent choroby wymaga pilniejszej interwencji [14, 59].

Jedynym sposobem wyleczenia SM jest allo-HSCT [35, 58]. Odpowiedź na leczenie w zaawansowanej SM jest lepsza u chorych, u których nie doszło do progresji do MCL. Korzyść zwiększa kondycjonowanie mieloablacyjne w porównaniu z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności [35]. Wpływ terapii podtrzymującej z użyciem inhibitorów KIT, tj. midostauryny, po przeprowadzonym allo-HSCT na przeżycie długoterminowe (wolne od progresji) obecnie pozostaje nieznany. Wydaje się jednak celowym kontynuowanie leczenia midostauryną, aby stłumić resztkowe klony z mutacją *c-KIT*. Zaleca się, aby u chorych zakwalifikowanych do allo-HSCT kontynuować podawanie midostauryny do momentu rozpoczęcia kondycjonowania, a następnie ponownie wdrożyć w dobie +30. po zabiegu, jeśli nie ma przeciwwskazań i nastąpiła pełna regeneracja parametrów morfotycznych [58].

Postępowanie w mastocytozie u pacjentek w ciąży

Dane literaturowe dotyczące wpływu mastocytozy na przebieg ciąży są w zasadzie jednostkowe. Komórki tuczne, które mają zarówno receptory estrogenowe, jak i progesteronowe, znajdują się w łożysku i mięśniówce macicy [69, 70]. Ich mediatorzy, w szczególności histamina, biorą udział w wielu aspektach ciąży — od implantacji blastocysty do rozwoju łożyska, po wpływ na przebieg porodu [69–71]. W związku ze stymulacyjnym wpływem histaminy na skurcze mięśniówki macicy istnieją uzasadnione obawy o zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego [69, 70, 72]. Nie ma natomiast twardych dowodów na to, że mastocytoza prowadzi do istotnie zwiększonego ryzyka istotnych powikłań u matek i płodów. Wprawdzie zaobserwowano, że odsetek spontanicznych poronień w Polsce wydaje się nieco wyższy u pacjentek z mastocytozą niż w populacji ogólnej (25–30% vs. 8–20%) [72], jednak

istnieją obserwacje wskazujące, że mastocytoza nie wpływa na przebieg ciąży ani stan zdrowia dziecka, a częstość występowania powikłań bywa porównywalna do obserwowanej w populacji ogólnej [73, 74].

Celem leczenia mastocytozy w czasie ciąży jest złagodzenie objawów przy jednoczesnym zrównoważeniu ryzyka związanego z wpływem stosowanych leków na płód. Postępowanie zachowawcze zazwyczaj obejmuje unikanie „wyzwalaczy”, profilaktyczne leczenie przeciwhistaminowe oraz kortykosteroidy, a także epinefrynę w razie potrzeby [69, 70, 74]. Leki przeciwhistaminowe H₁ i H₂ wydają się bezpieczne w okresie ciąży. W sytuacjach szczególnych, gdy konieczna jest terapia cyto redukcyjna, w pierwszej kolejności powinno się rozważyć IFN- α . Co ciekawe, z dotychczasowych danych wynika, że 22–33% pacjentek doświadczyło pogorszenia objawów związanych z mastocytozą podczas ciąży, natomiast około 33% wykazywało poprawę [69, 70, 74, 75].

Podsumowanie

Złożone mechanizmy molekularne, zajęcie wielonarządowe oraz zmienny przebieg kliniczny mastocytozy wymagają wielodyscyplinarnego podejścia zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu. Podstawami postępowania w przypadku chorych z niezaawansowanymi postaciami choroby najczęściej są kontrola objawów i eliminacja/kontrola czynników ryzyka oraz chorób towarzyszących. U pacjentów z objawami związanymi z uwalnianiem mediatorów należy ściśle unikać aktywacji mastocytów. Niezależnie od postaci SM wszyscy chorzy powinni stosować profilaktykę antagonistami HR (HR₁ + HR₂). W przypadkach nasilonej osteopenii lub osteoporozy zwykle podaje się bisfosfoniary i IFN- α . W zaawansowanej SM kluczowa pozostaje kwestia, czy pacjent jest kandydatem do allo-HSCT, która stanowi jedyną, jak dotychczas, opcję wyleczenia. U chorych niekwalifikujących się do transplantacji należy dążyć do długoterminowej kontroli choroby, podając leki cyto redukcyjne. W każdym przypadku plan leczenia powinien być ustalony w sposób multidyscyplinarny i dostosowany do danego chorego.

Konflikt interesów

MH, ASS, GH, TS, AM, BKB, MPS — uczestnictwo w Komitecie Doradczym (*Advisory Board*) firmy Novartis, wykłady sponsorowane dla firmy Novartis. KG — wykłady sponsorowane dla firmy Novartis.

Piśmiennictwo

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391–2405, doi: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544).
- Horny HP, Sotlar K, Valent P. Mastocytosis: state of the art. *Pathobiology*. 2007; 74(2): 121–132, doi: [10.1159/000101711](https://doi.org/10.1159/000101711), indexed in Pubmed: [17587883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17587883/).
- Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood*. 2008; 112(4): 946–956, doi: [10.1182/blood-2007-11-078097](https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-078097), indexed in Pubmed: [18684881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18684881/).
- 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, doi: [10.1586/ehm.10.42](https://doi.org/10.1586/ehm.10.42), indexed in Pubmed: [21083038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21083038/).
- Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Ann Allergy*. 1994; 73: 197–202.
- Uzzaman A, Maric I, Noel P, et al. Pediatric-onset mastocytosis: a long term clinical follow-up and correlation with bone marrow histopathology. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53(4): 629–634, doi: [10.1002/pbc.22125](https://doi.org/10.1002/pbc.22125), indexed in Pubmed: [19526526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19526526/).
- Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009; 113(23): 5727–5736, doi: [10.1182/blood-2009-02-205237](https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-205237), indexed in Pubmed: [19363219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19363219/).
- Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. 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, doi: [10.1016/j.jaci.2015.08.034](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.034), indexed in Pubmed: [26476479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26476479/).
- Valent P, Sotlar K, Sperr WR, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001; 25(7): 603–625, doi: [10.1016/s0145-2126\(01\)00038-8](https://doi.org/10.1016/s0145-2126(01)00038-8), indexed in Pubmed: [11377686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11377686/).
- Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, et al. European Competence Network on Mastocytosis. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy*. 2014; 69(10): 1267–1274, doi: [10.1111/all.12436](https://doi.org/10.1111/all.12436), indexed in Pubmed: [24836395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24836395/).
- Valent P, Akin C, Gleixner KV, et al. Multidisciplinary challenges in mastocytosis and how to address with personalized medicine approaches. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(12), doi: [10.3390/ijms20122976](https://doi.org/10.3390/ijms20122976), indexed in Pubmed: [31216696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31216696/).
- Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest*. 2007; 37(6): 435–453, doi: [10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x), indexed in Pubmed: [17537151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17537151/).
- Arock M, Sotlar K, Akin C, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia*. 2015; 29(6): 1223–1232, doi: [10.1038/leu.2015.24](https://doi.org/10.1038/leu.2015.24), indexed in Pubmed: [25650093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25650093/).
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391–2405, doi: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544), indexed in Pubmed: [27069254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069254/).
- Zanotti R, Bonadonna P, Bonifacio M, et al. Isolated bone marrow mastocytosis: an underestimated subvariant of indolent systemic mastocytosis. *Haematologica*. 2011; 96(3): 482–484, doi: [10.3324/haematol.2010.034553](https://doi.org/10.3324/haematol.2010.034553), indexed in Pubmed: [21193416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21193416/).
- Horny HP, Akin C, Arber D. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. ed. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2017: 62–69.
- Pardanani A, Lim KH, Lasho TL, et al. Prognostically relevant breakdown of 123 patients with systemic mastocytosis associated with other myeloid malignancies. *Blood*. 2009; 114(18): 3769–3772, doi: [10.1182/blood-2009-05-220145](https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-220145), indexed in Pubmed: [19713463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19713463/).
- Escribano L, Alvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(3): 514–521, doi: [10.1016/j.jaci.2009.05.003](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.003), indexed in Pubmed: [19541349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19541349/).
- Pardanani A, Lim KH, Lasho TL, et al. WHO subvariants of indolent mastocytosis: clinical details and prognostic evaluation in 159 consecutive adults. *Blood*. 2010; 115(1): 150–151, doi: [10.1182/blood-2009-10-249979](https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-249979), indexed in Pubmed: [20056798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20056798/).
- Valent P, Elberink JO, Gorska A, et al. The Data Registry of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): set up, projects, and perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(1): 81–87, doi: [10.1016/j.jaip.2018.09.024](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.09.024), indexed in Pubmed: [30416055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30416055/).
- Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K, et al. Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2013; 122(14): 2460–2466, doi: [10.1182/blood-2013-04-496448](https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-496448), indexed in Pubmed: [23958953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23958953/).
- Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, et al. Molecular profiling of myeloid progenitor cells in multi-mutated advanced systemic mastocytosis identifies KIT D816V as a distinct and late event. *Leukemia*. 2015; 29(5): 1115–1122, doi: [10.1038/leu.2015.4](https://doi.org/10.1038/leu.2015.4), indexed in Pubmed: [25567135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25567135/).
- Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, et al. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V+ advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2015; 30(1): 136–143, doi: [10.1038/leu.2015.284](https://doi.org/10.1038/leu.2015.284), indexed in Pubmed: [26464169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26464169/).
- Muñoz-González JI, Jara-Acevedo M, Alvarez-Twose I, et al. Impact of somatic and germline mutations on the outcome of systemic mastocytosis. *Blood Adv*. 2018; 2(21): 2814–2828, doi: [10.1182/bloodadvances.2018020628](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018020628).
- Hoermann G, Gleixner KV, Dinu GE, et al. The KIT D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease. *Allergy*. 2014; 69(6): 810–813, doi: [10.1111/all.12409](https://doi.org/10.1111/all.12409), indexed in Pubmed: [24750133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24750133/).
- Jawhar M, Schwaab J, Hausmann D, et al. Splenomegaly, elevated alkaline phosphatase and mutations in the SRSF2/ASXL1/RUNX1 gene panel are strong adverse prognostic markers in patients with systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2016; 30(12): 2342–2350, doi: [10.1038/leu.2016.190](https://doi.org/10.1038/leu.2016.190), indexed in Pubmed: [27416984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27416984/).
- Gleixner KV, Mayerhofer M, Aichberger KJ, et al. PKC412 inhibits in vitro growth of neoplastic human mast cells expressing the D816V-mutated variant of KIT: comparison with AMN107, imatinib, and cladribine (2CdA) and evaluation of cooperative drug effects. *Blood*. 2006; 107(2): 752–759, doi: [10.1182/blood-2005-07-3022](https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-3022), indexed in Pubmed: [16189265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16189265/).

28. Valent P, Sotlar K, Sperr WR, et al. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. *Ann Oncol.* 2014; 25(9): 1691–1700, doi: [10.1093/annonc/mdu047](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu047), indexed in Pubmed: 24675021.
29. Georjin-Lavialle S, Lhermitte L, Dubreuil P, et al. Mast cell leukemia. *Blood.* 2013; 121(8): 1285–1295, doi: [10.1182/blood-2012-07-442400](https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442400).
30. Akin C, Brockow K, D'Ambrosio C, et al. Effects of tyrosine kinase inhibitor STI571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit. *Exp Hematol.* 2003; 31(8): 686–692, doi: [10.1016/s0301-472x\(03\)00112-7](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(03)00112-7), indexed in Pubmed: 12901973.
31. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med.* 2016; 374(26): 2530–2541, doi: [10.1056/NEJMoa1513098](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513098), indexed in Pubmed: 27355533.
32. van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Span LFR, et al. Midostaurin in patients with indolent systemic mastocytosis: an open-label phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142(3): 1006–1008. e7, doi: [10.1016/j.jaci.2018.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.003), indexed in Pubmed: 29890238.
33. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, et al. 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): 470–478, doi: [10.1038/leu.2017.234](https://doi.org/10.1038/leu.2017.234), indexed in Pubmed: 28744009.
34. Gotlib J, Berubé C, Growney JD, et al. Activity of the tyrosine kinase inhibitor PKC412 in a patient with mast cell leukemia with the D816V KIT mutation. *Blood.* 2005; 106(8): 2865–2870, doi: [10.1182/blood-2005-04-1568](https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1568), indexed in Pubmed: 15972446.
35. Ustun C, Arock M, Kluin-Nelemans HC, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol.* 2014; 32(29): 3264–3274, doi: [10.1200/JCO.2014.55.2018](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.2018), indexed in Pubmed: 25154823.
36. Wolff K. Treatment of cutaneous mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002; 127(2): 156–159, doi: [10.1159/000048190](https://doi.org/10.1159/000048190), indexed in Pubmed: 11919429.
37. Pyatilova P, Teplyuk N, Olisova O, et al. Efficacy of PUVA in Russian patients with mastocytosis: a case series and review of literature. *Int J Dermatol.* 2018; 57(9): e59–e64, doi: [10.1111/ijd.14103](https://doi.org/10.1111/ijd.14103), indexed in Pubmed: 30133755.
38. Horan RF, Sheffer AL, Austen KE. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 85(5): 852–855, doi: [10.1016/0091-6749\(90\)90067-e](https://doi.org/10.1016/0091-6749(90)90067-e), indexed in Pubmed: 2110198.
39. Matito A, Alvarez-Twose I, Morgado JM, et al. Anaphylaxis as a clinical manifestation of clonal mast cell disorders. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014; 14(8): 450, doi: [10.1007/s11882-014-0450-8](https://doi.org/10.1007/s11882-014-0450-8), indexed in Pubmed: 24947681.
40. Alvarez-Twose I, Zanotti R, González-de-Olano D, et al. Spanish Network on Mastocytosis (REMA), Italian Network on Mastocytosis (RIMA). Nonaggressive systemic mastocytosis (SM) without skin lesions associated with insect-induced anaphylaxis shows unique features versus other indolent SM. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(2): 520–528, doi: [10.1016/j.jaci.2013.06.020](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.06.020), indexed in Pubmed: 23921094.
41. Theoharides TC, Valent P, Akin C, et al. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 163–172, doi: [10.1056/NEJMra1409760](https://doi.org/10.1056/NEJMra1409760), indexed in Pubmed: 26154789.
42. Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, et al. How much specific is the association between hymenoptera venom allergy and mastocytosis? *Allergy.* 2009; 64(9): 1379–1382, doi: [10.1111/j.1398-9995.2009.02108.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02108.x), indexed in Pubmed: 19627274.
43. Akin C. Anaphylaxis and mast cell disease: what is the risk? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010; 10(1): 34–38, doi: [10.1007/s11882-009-0080-8](https://doi.org/10.1007/s11882-009-0080-8), indexed in Pubmed: 20425512.
44. Alvarez-Twose I, Bonadonna P, Matito A, et al. Systemic mastocytosis as a risk factor for severe Hymenoptera sting-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(2): 614–615, doi: [10.1016/j.jaci.2012.10.052](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.052), indexed in Pubmed: 23273956.
45. Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012; 157(3): 215–225, doi: [10.1159/000328760](https://doi.org/10.1159/000328760), indexed in Pubmed: 22041891.
46. Akin C. Mast cell activation syndromes presenting as anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35(2): 277–285, doi: [10.1016/j.iac.2015.01.010](https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.01.010), indexed in Pubmed: 25841551.
47. Valent P. Risk factors and management of severe life-threatening anaphylaxis in patients with clonal mast cell disorders. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44(7): 914–920, doi: [10.1111/cea.12318](https://doi.org/10.1111/cea.12318), indexed in Pubmed: 24702655.
48. Carter MC, Robyn JA, Bressler PB, et al. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(6): 1550–1551, doi: [10.1016/j.jaci.2007.03.032](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.03.032), indexed in Pubmed: 17481708.
49. Orsolini G, Viapiana O, Rossini M, et al. Bone disease in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2018; 38(3): 443–454, doi: [10.1016/j.iac.2018.04.013](https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.04.013), indexed in Pubmed: 30007462.
50. Rabenhorst A, Christopheit B, Leja S, et al. Serum levels of bone cytokines are increased in indolent systemic mastocytosis associated with osteopenia or osteoporosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132(5): 1234–1237. e7, doi: [10.1016/j.jaci.2013.06.019](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.06.019), indexed in Pubmed: 23910691.
51. Manara M, Varenna M, Cantoni S, et al. Osteoporosis with vertebral fractures in young males, due to bone marrow mastocytosis: a report of two cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28: 97–100.
52. Rossini M, Zanotti R, Viapiana O, et al. Bone involvement and osteoporosis in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34(2): 383–396, doi: [10.1016/j.iac.2014.01.011](https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.01.011), indexed in Pubmed: 24745681.
53. Mayado A, Teodosio C, Garcia-Montero AC, et al. Increased IL6 plasma levels in indolent systemic mastocytosis patients are associated with high risk of disease progression. *Leukemia.* 2016; 30(1): 124–130, doi: [10.1038/leu.2015.176](https://doi.org/10.1038/leu.2015.176), indexed in Pubmed: 26153655.
54. Rossini M, Zanotti R, Orsolini G, et al. Prevalence, pathogenesis, and treatment options for mastocytosis-related osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2016; 27(8): 2411–2421, doi: [10.1007/s00198-016-3539-1](https://doi.org/10.1007/s00198-016-3539-1), indexed in Pubmed: 26892042.
55. Orsolini G, Gavioli I, Tripi G, et al. Denosumab for the treatment of mastocytosis-related osteoporosis: a case series. *Calcif Tissue Int.* 2017; 100(6): 595–598, doi: [10.1007/s00223-017-0241-z](https://doi.org/10.1007/s00223-017-0241-z), indexed in Pubmed: 28229176.
56. Moura DS, Georjin-Lavialle S, Gaillard R, et al. Neuropsychological features of adult mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34(2): 407–422, doi: [10.1016/j.iac.2014.02.001](https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.02.001), indexed in Pubmed: 24745683.
57. Boddaert N, Salvador A, Chandresris MO, et al. Neuroimaging evidence of brain abnormalities in mastocytosis. *Transl Psychiatry.* 2017; 7(8): e1197, doi: [10.1038/tp.2017.137](https://doi.org/10.1038/tp.2017.137), indexed in Pubmed: 28786975.

58. Ustun C, Gotlib J, Popat U, et al. Consensus opinion on allogeneic hematopoietic cell transplantation in advanced systemic mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(8): 1348–1356, doi: [10.1016/j.bbmt.2016.04.018](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.04.018), indexed in Pubmed: 27131865.
59. Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood.* 2010; 116(26): 5812–5817, doi: [10.1182/blood-2010-08-292144](https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-292144), indexed in Pubmed: 20855864.
60. Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood.* 2015; 126(8): 1009–1016, doi: [10.1182/blood-2014-12-614743](https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-614743), indexed in Pubmed: 26002962.
61. Gotlib J. A molecular roadmap for midostaurin in mastocytosis. *Blood.* 2017; 130(2): 98–100, doi: [10.1182/blood-2017-05-781237](https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-781237), indexed in Pubmed: 28705853.
62. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Midostaurin: a magic bullet that blocks mast cell expansion and activation. *Ann Oncol.* 2017; 28(10): 2367–2376, doi: [10.1093/annonc/mdx290](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx290), indexed in Pubmed: 28945834.
63. Alvarez-Twose I, González P, Morgado JM, et al. Complete response after imatinib mesylate therapy in a patient with well-differentiated systemic mastocytosis. *J Clin Oncol.* 2012; 30(12): e126–e129, doi: [10.1200/JCO.2011.38.9973](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.9973), indexed in Pubmed: 22370312.
64. Valent P, Cerny-Reiterer S, Hoermann G, et al. Long-lasting complete response to imatinib in a patient with systemic mastocytosis exhibiting wild type KIT. *Am J Blood Res.* 2014; 4(2): 93–100, indexed in Pubmed: 25755909.
65. Paul C, Sans B, Suarez F, et al. Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: a phase 2a study. *Am J Hematol.* 2010; 85(12): 921–925, doi: [10.1002/ajh.21894](https://doi.org/10.1002/ajh.21894), indexed in Pubmed: 21108325.
66. Hauswirth AW, Simonitsch-Klupp I, Uffmann M, et al. Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature. *Leukemia Res.* 2004; 28(3): 249–257, doi: [10.1016/s0145-2126\(03\)00259-5](https://doi.org/10.1016/s0145-2126(03)00259-5).
67. Bjerrum OW. Interferon- α treatment in systemic mastocytosis. *Curr Drug Targets.* 2011; 12(3): 433–436, doi: [10.2174/138945011794815293](https://doi.org/10.2174/138945011794815293), indexed in Pubmed: 21143153.
68. Alvarez-Twose I, Martínez-Barranco P, Gotlib J, et al. Complete response to gemtuzumab ozogamicin in a patient with refractory mast cell leukemia. *Leukemia.* 2016; 30(8): 1753–1756, doi: [10.1038/leu.2016.30](https://doi.org/10.1038/leu.2016.30), indexed in Pubmed: 26876592.
69. Madendag IC, Madendag Y, Tarhan I, et al. Mastocytosis in pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2010; 49(2): 192–196, doi: [10.1016/S1028-4559\(10\)60040-X](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(10)60040-X), indexed in Pubmed: 20708527.
70. Woidacki K, Zenclussen AC, Siebenhaar F. Mast cell-mediated and associated disorders in pregnancy: a risky game with an uncertain outcome? *Front Immunol.* 2014; 5: 231, doi: [10.3389/fimmu.2014.00231](https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00231), indexed in Pubmed: 24904581.
71. Donahue JG, Lupton JB, Golichowski AM. Cutaneous mastocytosis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995; 85(5 Pt 2): 813–815, doi: [10.1016/0029-7844\(94\)00305-w](https://doi.org/10.1016/0029-7844(94)00305-w), indexed in Pubmed: 7724121.
72. Ciach K, Niedoszytko M, Abacjew-Chmylko A, et al. Pregnancy and delivery in patients with mastocytosis treated at the Polish Center of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). *PLoS One.* 2016; 11(1): e0146924, doi: [10.1371/journal.pone.0146924](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146924), indexed in Pubmed: 26796887.
73. Matito A, Álvarez-Twose I, Morgado JM, et al. Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: a study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in 45 cases. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 156(1): 104–111, doi: [10.1159/000321954](https://doi.org/10.1159/000321954), indexed in Pubmed: 21447966.
74. Worobec AS, Akin C, Scott LM, et al. Mastocytosis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000; 95(3): 391–395, doi: [10.1016/s0029-7844\(99\)00591-8](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00591-8), indexed in Pubmed: 10711550.
75. Lei D, Akin C, Kovalszki A. Management of mastocytosis in pregnancy: a review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(5): 1217–1223, doi: [10.1016/j.jaip.2017.05.021](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.021), indexed in Pubmed: 28739366.