

# Mastocytosis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society

## Mastocytoza. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Magdalena Lange<sup>1</sup>, Iwona Flisiak<sup>2</sup>, Monika L. Kapińska-Mrowiecka<sup>3</sup>, Andrzej Kaszuba<sup>4</sup>, Joanna Maj<sup>5</sup>, Lidia Rudnicka<sup>6</sup>, Małgorzata Sokołowska-Wojdyło<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Gdansk, Poland

<sup>2</sup>Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Bialystok, Poland

<sup>3</sup>Department of Dermatology, Stefan Żeromski Special Hospital, Krakow, Poland

<sup>4</sup>Department of Dermatology, Pediatric and Oncologic Dermatology, Medical University of Lodz, Poland

<sup>5</sup>Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Wrocław, Poland

<sup>6</sup>Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Poland

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

<sup>2</sup>Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Polska

<sup>3</sup>Oddział Dermatologii Szpitala Specjalistycznego im. Stefana Żeromskiego w Krakowie, Polska

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Polska

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2018, 105, 358–383

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.77108>

### ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/  
ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
dr hab. n. med. Magdalena Lange  
Katedra i Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Alergologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7  
80-211 Gdańsk  
tel.: +48 601 378 899  
e-mail: [m.lange@gumed.edu.pl](mailto:m.lange@gumed.edu.pl)

Mastocytosis is a heterogeneous neoplastic disease characterized by excessive proliferation and accumulation of mast cells in one or multiple organs. Skin involvement is the first clinical manifestation of the disease in majority of cases. Cutaneous mastocytosis occurs more often in children, while systemic mastocytosis (with or without cutaneous involvement) is more common in adults. Consequently, adult patients and children with cutaneous manifestation of the disease require different diagnostic algorithms for systemic mastocytosis. The diagnostic work-up for mastocytosis consists of histological examinations of the skin and bone marrow, determination of serum tryptase concentration, bone marrow immunophenotyping by flow cytometry and molecular tests. The management of mastocytosis includes education of patients, avoidance of factors triggering mast cell degranulation, treatment of acute and chronic mediator-related symptoms and treatment of organ infiltration by mast cells. The article presents recommendations for the diagnosis and treatment of mastocytosis. The guidelines are intended to assist dermatologists in the care of patients with mastocytosis.

### STRESZCZENIE

Mastocytoza jest heterogenną chorobą nowotworową charakteryzującą się nadmierną proliferacją i gromadzeniem się mastocytów w jednym lub wielu narządach. W większości przypadków zajęcie skóry stanowi pierwszy objaw choroby. Mastocytoza skóry występuje częściej u dzieci, natomiast u dorosłych najczęstszą postacią kliniczną, przebiegającą z zajęciem lub bez zajęcia skóry, stanowi mastocytoza układowa.

W związku z tym u dorosłych i dzieci ze skórными objawami choroby diagnostyka w kierunku mastocytozy układowej powinna być przeprowadzana według odmiennych algorytmów. Diagnostyka mastocytozy wymaga wykonania badań histopatologicznych skóry i szpiku kostnego, oznaczenia stężenia tryptazy w surowicy, immunofenotypizacji szpiku oraz badań molekularnych. Leczenie mastocytozy obejmuje edukację chorych, zalecenie unikania czynników prowokujących degranulację mastocytów, leczenie ostrych i przewlekłych objawów związanych z działaniem mediatorów oraz leczenie zmian narządowych. Przedstawiamy rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia mastocytozy, którego wytyczne powinny ułatwić postępowanie z chorymi na mastocytozę w codziennej praktyce dermatologicznej.

**Key words:** mastocytosis, diagnosis, treatment.

**Słowa kluczowe:** mastocytoza, diagnostyka, leczenie.

## INTRODUCTION

Mastocytosis is a term referring to a heterogeneous group of conditions characterized by the clonal proliferation and pathological accumulation of mast cells in various organs, typically in the bone marrow, skin, liver, spleen and lymph nodes [1-3]. Mastocytosis is currently classified as a myeloproliferative neoplasm [1, 2]. Mast cells arise from CD34+ stem cells in the bone marrow under the influence of stem cell factor (SCF) which stimulates the maturation and growth of these cells. A key role in the pathogenesis of mastocytosis is attributed to activating mutations of the *KIT* proto-oncogene which lead to SCF-independent activation of the *KIT* receptor, resulting in uncontrolled proliferation of mast cells. The point mutation D816V in the *KIT* gene and aberrant immunophenotype of mast cells, showing CD2 and/or CD25 expression, indicate the clonal nature of the disease [1-7]. Mastocytosis is characterized by a broad spectrum of clinical presentations. Cases in which pathological mast cell accumulation is limited to the skin are referred to as cutaneous mastocytosis (CM) [3-5]. Cases involving mast cell accumulation in internal organs are diagnosed as systemic mastocytosis (SM), which is frequently accompanied by skin involvement [3-7]. Typical skin lesions are estimated to occur in approximately 80% of all patients with mastocytosis. Cutaneous mastocytosis is the predominant form of the disease in children, whereas SM occurs in the majority of adult patients [4-9]. The clinical spectrum of mastocytosis also includes rare unifocal mast cell tumors such as mast cell sarcoma – a type of poorly differentiated neoplasm characterized by progressive destruction of sur-

## WPROWADZENIE

Mastocytoza stanowi heterogenną grupę chorób polegających na klonalnej proliferacji oraz patologicznym gromadzeniu się mastocytów w różnych narządach, najczęściej w szpiku kostnym, skórze, wątrobie, śledzionie i węzłach chłonnych [1-3]. Obecnie mastocytoza zaliczana jest do nowotworów mieloproliferacyjnych [1, 2]. Mastocyty powstają z komórek macierzystych CD34+ w szpiku kostnym pod wpływem czynnika wzrostu komórek pnia (*stem cell factor* – SCF), który stymuluje dojrzewanie i wzrost tych komórek. W patogenezie mastocytozy ważną rolę odgrywają aktywujące mutacje protoonkogenu *KIT*, które prowadzą do niezależnej od SCF aktywacji receptora *KIT*, co skutkuje niekontrolowanym rozrostem mastocytów. Mutacja punktowa D816V genu *KIT* oraz nieprawidłowy immunofenotyp mastocytów, wykazujących ekspresję CD2 i/lub CD25, świadczy o klonalnym charakterze choroby [1-7]. Mastocytoza charakteryzuje się szerokim spektrum postaci klinicznych. W przypadkach, w których patologiczne gromadzenie się mastocytów jest ograniczone wyłącznie do skóry, rozpoznaje się mastocytozę skóry (*cutaneous mastocytosis* – CM) [3-5]. W przypadkach, w których do gromadzenia się mastocytów dochodzi w narządach wewnętrznych, rozpoznaje się mastocytozę układową (*systemic mastocytosis* – SM), której często towarzyszy zajęcie skóry [3-7]. Szacuje się, że typowe zmiany skórne występują u ok. 80% wszystkich chorych na mastocytozę. U dzieci główną postacią choroby jest CM, natomiast u większości dorosłych SM [4-9]. Do spektrum klinicznego mastocytozy zalicza się również rzadko występujące, jednoogniskowe guzy mastocytarne, takie jak mięsak mastocyтарny (*mast cell sarcoma*), nowotwór o niskim

**Table I.** WHO classification of mastocytosis [10]

|   |
|---|
| Cutaneous mastocytosis (CM):  |
| – Maculopapular CM (MPCM)/urticaria pigmentosa                        |
| – Diffuse cutaneous mastocytosis (DCM)                                |
| – Mastocytoma of skin   |
| Systemic mastocytosis (SM):   |
| – Indolent systemic mastocytosis (ISM)                                |
| – Smoldering systemic mastocytosis (SSM)                              |
| – Systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm (SM-AHN) |
| – Aggressive systemic mastocytosis (ASM)                              |
| – Mast cell leukemia (MCL)  |
| Mast cell sarcoma (MCS)   |

rounding tissues. The latest classification of clinical forms of mastocytosis adopted by the World Health Organization (WHO) is shown in table 1 [10].

The clinical features of mastocytosis are associated with tissue infiltration by mast cells which leads to varying degrees of dysfunction in involved organs and depends on the development of symptoms induced by a number of mediators that are released from mast cells in the granulation process. The most common mediator-related symptoms include flushing, pruritus, abdominal pain, diarrhea, nausea, hypotension, hypotonia, syncope, dizziness, tachycardia, headache and anaphylactic shock [4–6]. Anaphylaxis develops in ca. 50% of adults and ca. 5–10% of children with mastocytosis [4, 11–17]. In adult patients anaphylactic reaction is most commonly associated with Hymenoptera venom allergy, and in most children the trigger is unknown. In pediatric patients the risk of anaphylaxis is higher in cases with extensive skin involvement and elevated serum concentration of tryptase [14–18].

As there are no epidemiological studies, it is difficult to accurately assess the prevalence of mastocytosis. It is estimated to be 10/100,000 population [7]. At the Gdańsk Mastocytosis Center, which operates as a Center of Excellence within the framework of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM), mastocytosis has been diagnosed in approximately 300 children and 300 adults from all over Poland so far. As yet, there is no European consensus with regard to the management of cutaneous mastocytosis. In 2016, a consensus report on the clinical features and diagnosis of the cutaneous manifestation of mastocytosis was published, accepted by the ECNM, American Academy of Allergology, Asthma and Immunology and European Academy of Allergology and Clinical Immunology. The consensus, however, does not include therapeutic recommendations [4]. In 2014, a general diagnostic algorithm for

**Tabela I.** Klasyfikacja postaci mastocytozy według WHO [10]

|   |
|---|
| Mastocytoza skóry ( <i>cutaneous mastocytosis</i> – CM):  |
| – Plamisto-grudkowa mastocytoza skóry/pokrzywka barwnikowa ( <i>maculopapular CM, MPCM/urticaria pigmentosa</i> )                       |
| – Uogólniona skórna mastocytoza ( <i>diffuse cutaneous mastocytosis</i> – DCM)  |
| – Mastocytoma skóry ( <i>Mastocytoma of skin</i> )  |
| Układowa mastocytoza ( <i>systemic mastocytosis</i> – SM):  |
| – SM o łagodnym przebiegu ( <i>indolent systemic mastocytosis</i> – ISM)  |
| – SM o podstępny przebiegu ( <i>smoldering systemic mastocytosis</i> – SSM)   |
| – SM z towarzyszącą hematologiczną chorobą nowotworową ( <i>systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm</i> – SM-AHN) |
| – Agresywna SM ( <i>aggressive systemic mastocytosis</i> – ASM)   |
| – Białaczka mastocytarna ( <i>mast cell leukemia</i> – MCL)   |
| Mięsak mastocytarny ( <i>mast cell sarcoma</i> – MCS)   |

zróżnicowaniu, wzrastający z destrukcją otaczających tkanek. Najnowszą klasyfikację postaci klinicznych mastocytozy przyjętą przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) przedstawiono w tabeli 1 [10].

Obraz kliniczny mastocytozy związany jest z naciekaniami tkanek przez mastocyty, które prowadzi do różnego stopnia upośledzenia funkcji zajętych narządów oraz zależy od występowania objawów wywołanych przez liczne mediatory uwalniane z tych komórek w procesie degranulacji. Do najczęstszych objawów zależnych od mediatorów należą: napadowy rumień (*flushing*), świąd skóry, bóle brzucha, biegunka, nudności, hipotensja, hipotonia, omdlenia, zawroty głowy, tachykardia, bóle głowy oraz wstrząs anafilaktyczny [4–6]. Anafilaksja występuje u ok. 50% dorosłych i ok. 5–10% dzieci z mastocytozą [4, 11–17]. U dorosłych reakcja ta jest najczęściej związana z alergią na jady owadów błonkoskrzydłych, natomiast u większości dzieci prowokowana jest przez nieznaną przyczynę. U chorych pediatrycznych ryzyko wystąpienia anafilaksji jest wyższe w przypadkach przebiegających z rozległym zajęciem skóry i podwyższonym stężeniem tryptazy w surowicy [14–18].

Trudno dokładnie określić częstość występowania mastocytozy ze względu na brak badań epidemiologicznych. Szacuje się, że wynosi ona 10 na 100 000 osób [7]. W Gdańskim Ośrodku Diagnostyki Mastocytozy, stanowiącym *Center of Excellence* europejskiej sieci zajmującej się badaniami nad mastocytozą (*European Competence Network on Mastocytosis* – ECNM), zdiagnozowano dotychczas ok. 300 dzieci i 300 dorosłych chorych z całej Polski. Do tej pory nie powstał europejski konsensus zawierający rekomendacje w zakresie leczenia mastocytozy skóry. W 2016 r. ukazał się konsensus dotyczący obrazu klinicznego i diagnostyki skórnej manifestacji mastocytozy zaakceptowany przez ECNM, *American Academy of Allergology, Asthma and Immunology* oraz *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*, który jednak nie zawiera zaleceń terapeutycznych [4].



**Figure 1.** Cutaneous mastocytosis. Positive Darier's sign  
**Rycina 1.** Mastocytoza skóry. Dodatni objaw Dariera

the management of patients with suspected mastocytosis, prepared by the ECNM, was published [3]. Therapeutic recommendations are also developed by various expert teams, but they do not have the nature of consensus and have only limited applicability to CM [1, 2, 19–24]. Below we present diagnostic and therapeutic recommendations for CM prepared by a group of experts appointed by the Executive Board of the Polish Dermatological Society, based on the available literature and own clinical experience, and taking into account the legal and financial aspects specific to Poland.

#### CLINICAL FEATURES OF CUTANEOUS MASTOCYTOSIS

Cutaneous mastocytosis is a disease limited to the skin and characterized by the presence of a mast cell infiltrate located in the dermis [4]. Cutaneous mastocytosis is manifested clinically by a broad spectrum of cutaneous lesions with a positive Darier's sign which is pathognomonic for all clinical forms of the disease (fig. 1). Darier's sign refers to the occurrence of erythema and edema within skin lesions in response to mechanical irritation stimulating the release of mediators from mast cells [4, 5]. On account of the fact that skin manifestations of mastocytosis occur both in the variant limited to the skin and in the systemic form, the diagnosis of CM

W 2014 r. opublikowano ogólny algorytm diagnostyczny ECNM dotyczący postępowania w przypadku podejrzenia mastocytozy [3]. Rekomendacje terapeutyczne opracowywane są przez różne zespoły eksperckie, nie mają one jednak charakteru konsensusu i jedynie w niewielkim stopniu dotyczą CM [1, 2, 19–24]. Poniżej przedstawiamy rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne dotyczące CM opracowane przez grupę ekspertów powołaną przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, oparte na dostępnym piśmiennictwie i własnych doświadczeniach klinicznych, uwzględniające warunki prawno-finansowe w Polsce.

#### OBRAZ KLINICZNY MASTOCYTOZY SKÓRY

Mastocytoza skóry jest chorobą ograniczoną do skóry, uwarunkowaną występowaniem nacieku z mastocytów zlokalizowanego w skórze właściwej [4]. Objawia się klinicznie szerokim spektrum zmian skórnych wykazujących dodatni objaw Dariera, który jest patognomoniczny dla wszystkich postaci klinicznych tej choroby (ryc. 1). Objaw ten polega na wystąpieniu rumienia i obrzęku w obrębie wykwitów skórnych pod wpływem podrażnienia mechanicznego, stymulującego uwalnianie mediatorów z mastocytów [4, 5]. Ze względu na to, że skórne objawy mastocytozy występują zarówno w postaci ograniczonej do skóry, jak i w postaci układowej, rozpoznanie CM wymaga

**Table 2.** Diagnostic criteria for mastocytosis in skin (MIS) [4]

|  |
|--|
| Major criterion:<br>Typical skin lesions of mastocytosis with positive Darier's sign   |
| Minor criteria:<br>1. Increased numbers of mast cells in histological examination of biopsy specimen of skin lesion<br>2. Activating mutation of the <i>KIT</i> gene detected in affected skin |

**Tabela 2.** Kryteria diagnostyczne dotyczące skórnej manifestacji mastocytozy – MIS [4]

|  |
|--|
| Kryterium większe:<br>Występowanie typowych zmian skórnych z dodatnim objawem Dariera  |
| Kryteria mniejsze:<br>1. Stwierdzenie zwiększonej liczby masocytów w badaniu histopatologicznym wycinka ze zmian skórnych<br>2. Stwierdzenie aktywującej mutacji genu <i>KIT</i> w zmienionej chorobowo skórze |

**Table 3.** Diagnostic criteria for systemic mastocytosis (SM) according to the WHO [10]

|   |
|---|
| Major criterion:<br>Multifocal dense infiltrates of mast cells (> 15 in aggregate) in biopsy sections of bone marrow and/or other extracutaneous organs   |
| Minor criteria:<br>1. > 25% of all mast cells show atypical morphology (type I or type II) in bone marrow smear or infiltrates of spindle-shaped mast cell infiltrates are detected in biopsy sections taken from other organs<br>2. A point mutation at codon 816 in the <i>KIT</i> gene is detected in bone marrow or other extracutaneous organs<br>3. Mast cells in bone marrow, peripheral blood or other extracutaneous organs exhibit CD2 and/or CD25 expression<br>4. Serum tryptase concentration is persistently higher than 20 ng/ml (not applicable to SM cases with associated hematologic neoplasm) |

**Tabela 3.** Kryteria diagnostyczne dotyczące mastocytozy układowej według WHO [10]

|   |
|---|
| Kryterium większe:<br>Wielogniskowe, gęste nacieki z mastocytów (> 15 komórek w agregacie) w preparacie biopsyjnym szpiku kostnego i/lub innych narządów poza skórą   |
| Kryteria mniejsze:<br>1. Stwierdzenie, że w rozmazie szpiku kostnego > 25% wszystkich mastocytów ma atypową morfologię (typu I lub II) lub że występują nacieki z wrzecionowatych mastocytów w materiale biopsyjnym z innych narządów<br>2. Wykrycie punktowej mutacji w kodonie 816 genu <i>KIT</i> w szpiku kostnym lub innych niż skóra narządach<br>3. Mastocyty w szpiku kostnym, krwi obwodowej lub innych niż skóra narządach wykazujące ekspresję CD2 i/lub CD25<br>4. Stężenie tryptazy w surowicy utrzymujące się powyżej 20 ng/ml (nie dotyczy przypadków SM z towarzyszącym nowotworem hematologicznym) |

requires ruling out the coexistence of the systemic nature of the disease [1–5]. Accordingly, a preliminary diagnosis of mastocytosis in skin (MIS) should be made in cases with cutaneous manifestations of mastocytosis before the diagnostic work-up for SM is carried out [3, 4]. The diagnostic criteria for MIS adopted by the ECNM are presented in table 2 [4]. In patients fulfilling the major criterion minor criteria may be treated as subsequent diagnostic stages, however genetic tests are not required, if the histopathological examination of the skin shows features typical of mastocytosis [4]. The diagnostic criteria for SM are presented in table 3 [2].

### Maculopapular cutaneous mastocytosis

Maculopapular cutaneous mastocytosis (MPCM), also known as urticaria pigmentosa, is the most common clinical manifestation of CM. The latest classification developed by the ECNM distinguishes between the monomorphic and polymorphic variants of MPCM [4]. Monomorphic MPCM is characterized by fine macular and fine papular skin eruptions (fig. 2). Individual lesions are oval-

wykluczenia współistnienia układowego charakteru choroby [1–5]. W przypadkach, w których występują skórne objawy mastocytozy i nie została jeszcze przeprowadzona diagnostyka w kierunku SM, powinno być stosowane rozpoznanie wstępne MIS (*mastocytosis in the skin*) [3, 4]. Kryteria diagnostyczne MIS przyjęte przez ECNM przedstawiono w tabeli 2 [4]. U pacjentów spełniających kryterium większe kryteria mniejsze mogą być traktowane jako kolejne etapy diagnostyczne, przy czym nie jest konieczne wykonywanie badania genetycznego przy typowym dla mastocytozy wyniku badania histopatologicznego skóry [4]. Kryteria diagnostyczne SM przedstawiono w tabeli 3 [2].

### Plamisto-grudkowa mastocytoza skóry

Plamisto-grudkowa mastocytoza skóry (*maculopapular cutaneous mastocytosis* – MPCM, syn. *urticaria pigmentosa*) stanowi najczęstszy obraz kliniczny CM. W najnowszej klasyfikacji MPCM opracowanej przez ECNM wyróżnia się wariant monomorficzny i polimorficzny [4]. Monomorficzna MPCM charakteryzuje się występowaniem drobnoplamistych i drobnogrudkowych zmian skórnych (ryc. 2). Poszczególne wy-



**Figure 2.** Maculopapular cutaneous mastocytosis – monomorphic form

**Rycina 2.** Plamisto-grudkowa mastocytoza skóry – postać monomorficzna



**Figure 3.** Maculopapular cutaneous mastocytosis – polymorphic form

**Rycina 3.** Plamisto-grudkowa mastocytoza skóry – postać polimorficzna

or round-shaped, brown to pink- or yellow-brown in color, and demonstrate a positive Darier's sign. Skin eruptions usually appear symmetrically on the skin of the trunk and limbs. Less commonly, they affect the head and neck, and occasionally they may also involve the palms and soles, and mucous membranes. The fine macular variant of MPCM is mainly seen in older children and adult patients, usually representing the first clinical manifestation of SM. The polymorphic variant of MPCM is diagnosed primarily in infants and young children (fig. 3). It is characterized by light brown or yellowish-orange, elevated flat-topped skin eruptions resembling plaques, papules and nodules of various sizes, with diameters ranging from a few millimeters to several centimeters, showing a tendency to form clusters and coalesce into larger foci. Skin lesions in the form of bullae or vesicles, which were formerly referred to as bullous mastocytosis, are not a separate variant of the disease, as they may accompany diffuse cutaneous mastocytosis, MPCM and mastocytoma-type lesions. They usually occur in children under 2 years of age [4, 18]. The formation of sub-epidermal bullae is related to the proteolytic activity of tryptase in the lamina lucida of the basement membrane [25].

kwity mają kształt owalny bądź okrągły, barwę od brunatnej do różowo- lub żółto-brunatnej oraz wykazują dodatni objaw Dariera. Zmiany najczęściej zlokalizowane są symetrycznie w obrębie skóry tułowia i kończyn, rzadziej mogą występować na głowie i szyi, niekiedy zajmują ręce, podeszwy i błony śluzowe. Wariant drobnoplamisty MPCM obserwuje się przede wszystkim u starszych dzieci oraz dorosłych, u których zazwyczaj stanowi on pierwszą kliniczną manifestację SM. Wariant polimorficzny MPCM stwierdza się głównie u niemowląt i małych dzieci (ryc. 3). Charakteryzuje się on występowaniem jasnobrunatnych lub żółtawopomarańczowych, płasko-wyniosłych wykwitów przypominających tarczki, grudki i guzki o różnej wielkości, o średnicy od kilku milimetrów do kilku centymetrów, z tendencją do grupowania się i zlewania w większe ogniska. Zmiany w postaci pęcherzy i pęcherzyków, określane dawniej jako *bullous mastocytosis*, nie stanowią oddzielnej odmiany choroby, mogą bowiem towarzyszyć uogólnionej skórnej mastocytozie, MPCM oraz zmianom typu mastocytoma. Występują one na ogół u dzieci do 2. roku życia [4, 18]. Powstawanie podnaskórkowych pęcherzy wiąże się z proteolitycznym działaniem tryptazy w obrębie blaszki jasnej błony podstawnej (*lamina lucida*) [25].



Figure 4. Diffuse cutaneous mastocytosis

Rycina 4. Uogólniona skórna mastocytoza

### Diffuse cutaneous mastocytosis

Diffuse cutaneous mastocytosis (DCM) is a very rare form of CM, associated with a severe clinical course, with an onset usually in the neonatal period or during infancy [17, 26]. This form of the disease is characterized by mast cell infiltration of the entire or almost entire skin (fig. 4). The first manifestations of the disease, which may appear as early as on the first day after birth, include erythroderma, prominent dermographism and formation of extensive bullous lesions, sometimes hemorrhagic in nature. The lesions are coalescent, so the skin is infiltrated with a dough-like consistency, thickened, sometimes lichenified [4, 17, 26]. Children under 2–3 years of age have a strong predisposition for erythroderma and for the formation of bullous lesions even in response to mild mechanical stimuli [25–27]. Several subtypes of DCM have been described in the literature including *large hemorrhagic bullous variant*, *infiltrative small vesicular variant*, *pseudoxanthomatous DCM* and *pachydermatous DCM* [17, 25–29]. The characteristic features of DCM are persistent pruritus, highly pronounced Darier's sign and general symptoms related to rapid mast cell degranulation [17, 18]. Some cases of DCM involve sudden paroxysmal episodes of low blood pressure, confluent red rash over the entire skin surface (flushing), vomiting, diarrhea, occasionally gastrointestinal bleeding, breathing disorders with apnea and cyanosis, and anaphylactic states [25–27]. Managing these symptoms in infancy usually determines the prognosis, as similarly to other forms of CM with an early childhood onset, DCM also exhibits a tendency for improvement in clinical status. The risk of organ involvement in this form of mastocytosis is difficult to assess because of the low prevalence of DCM and casuistic nature of most reports [18, 26, 30].

### Uogólniona skórna mastocytoza

Uogólniona skórna mastocytoza (*diffuse cutaneous mastocytosis* – DCM) stanowi bardzo rzadką postać CM o ciężkim przebiegu klinicznym, która rozpoczyna się najczęściej w wieku noworodkowym lub niemowlęcym [17, 26]. Istotą tej postaci choroby jest nacieczenie przez mastocyty całej lub prawie całej skóry (ryc. 4). Do pierwszych objawów choroby, które mogą się pojawiać już w pierwszej dobie po urodzeniu, należą: erythrodermia, nasilony dermografizm oraz rozległe zmiany pęcherzowe, nierzadko o postaci krwotocznej. Zmiany mają charakter zlewny, co powoduje, że skóra jest ciastowato nacieczona, zgrubiała, niekiedy zliszajowaciała [4, 17, 26]. U dzieci do 2.–3. roku życia występuje duża skłonność do erythrodermii i powstawania zmian pęcherzowych, nawet pod wpływem niewielkich bodźców mechanicznych [25–27]. W piśmiennictwie opisano wariant wielkopęcherzowy DCM z komponentem krwotocznym (*large haemorrhagic bullous variant*), naciekowy drobnopęcherzykowy (*infiltrative small vesicular variant*), pseudoksantomatyczny (*pseudoxanthomatous DCM*) oraz pachydermiczny (*pachydermatous DCM*) [17, 25–29]. Uporczywy świąd, wybitnie nasilony objaw Dariera oraz występowanie objawów ogólnych zależnych od nagłej degranulacji mastocytów należą do charakterystycznych cech DCM [17, 18]. W części przypadków DCM dochodzi do gwałtownych, napadowych spadków ciśnienia tętniczego, zlewnego zaczerwienienia całej skóry (*flushing*), wymiotów, biegunek, niekiedy krwawienia z przewodu pokarmowego, zaburzeń oddychania z bezdechem i sinicą oraz stanów wstrząsowych [25–27]. Opanowanie tych objawów w wieku niemowlęcym zwykle decyduje o rokowaniu, gdyż podobnie jak w innych postaciach CM rozpoczynających się we wczesnym dzieciństwie, również w DCM występuje tendencja do poprawy stanu klinicznego. Ryzyko rozwoju zmian narządowych w tej postaci mastocytozy jest trudne do oceny ze względu na rzadkie występowanie DCM i kazuistyczny charakter większości doniesień [18, 26, 30].



Figure 5. Mastocytoma

Rycina 5. Mastocytoma

### Cutaneous mastocytoma

Cutaneous mastocytoma presents as a nodular or elevated flat-topped infiltrative lesion, usually sharply demarcated from the surrounding skin, brown or yellowish-orange in color, with a diameter of 1–5 cm, showing a positive Darier's sign (fig. 5). The term mastocytoma refers to a solitary lesion or multiple lesions [4]. Nodules are present from birth or develop within the first 3 months of life. In the majority of cases the lesions resolve spontaneously before puberty.

### CLINICAL INFORMATION

#### Medical history

Medical history should include the following information:

- age of onset of the first cutaneous manifestations;
- presence of cutaneous manifestations associated with mediators released by mast cells, including pruritus, flushing, bullae and vesicles; the severity of the symptoms should preferably be assessed using the grading scale shown in table 4 [31];
- systemic symptoms associated with mediators released by mast cells, such as abdominal pain, diarrhea, vomiting, hypotension, tachycardia, cardiac arrhythmias, hypotonia, headaches, dizziness, depressive symptoms, concentration disorder.

### Mastocytoma skóry

Mastocytoma skóry (*cutaneous mastocytoma*) charakteryzuje się występowaniem guzkowej lub płasko-wyniosłej zmiany naciekowej, zwykle ostro odgraniczonej od otaczającej ją skóry, barwy brunatnej lub żółtopomarańczowej o średnicy 1–5 cm, która wykazuje dodatni objaw Dariera (ryc. 5). Termin mastocytoma stosuje się do określenia pojedynczej zmiany lub kilku zmian [4]. Guzki pojawiają się w czasie pierwszych 3 miesięcy życia lub są obecne już od urodzenia. W większości przypadków zmiany ustępują samoistnie przed okresem pokwitania.

### INFORMACJE KLINICZNE

#### Badanie podmiotowe

Wywiad powinien uwzględniać informacje dotyczące:

- wieku, w którym pojawiły się pierwsze objawy skórne;
- występowania objawów skórnych zależnych od mediatorów uwalnianych przez mastocyty, takich jak świąd, *flushing*, obecność pęcherzyków i pęcherzy, przy czym nasilenie tych objawów proponuje się oceniać wg skali przedstawionej w tabeli 4 [31];
- pojawienia się objawów ogólnoustrojowych zależnych od mediatorów uwalnianych przez mastocyty, takich jak bóle brzucha, biegunki, wymioty, hipotensja, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, hipotonia, bóle głowy,



**Table 4.** Grading scale for evaluating the severity of symptoms related to mast cell mediators [31]

| Grade                     | Definition  |
|---------------------------|---|
| 0 – no symptoms           | Prophylaxis is sufficient to control symptoms, no therapy is required |
| 1 – mild, rarely symptoms | Prophylaxis and/or therapy is required to control symptoms            |
| 2 – moderate              | Requires therapy, symptoms usually can be controlled with treatment   |
| 3 – severe                | Daily and combination therapy is insufficient to control symptoms     |
| 4 – severe adverse events | Require immediate therapy and hospitalization                         |

**Tabela 4.** Skala oceny nasilenia objawów zależnych od mediatorów mastocytów [31]

| Stopień                                | Definicja   |
|--|---|
| 0 – brak objawów                       | Profilaktyka wystarcza do kontrolowania objawów, leczenie nie jest wymagane       |
| 1 – łagodne, rzadko występujące objawy | Profilaktyka i/lub leczenie jest potrzebne do kontrolowania objawów               |
| 2 – umiarkowane                        | Wymagane leczenie, objawy można zazwyczaj kontrolować dzięki zastosowanej terapii |
| 3 – ciężkie                            | Codzienna i złożona terapia jest niewystarczająca do kontroli objawów             |
| 4 – ciężkie zdarzenia niepożądane      | Wymagana terapia ratunkowa oraz hospitalizacja                                    |

ders, weakness and bone pain; the severity of the symptoms should preferably be assessed using the grading scale shown in table 4 [31];

- anaphylactic reactions and factors triggering them, particularly reactions to Hymenoptera venom, medicines, past invasive procedures, general anesthesia, exposure to temperature changes and foods;
- factors which, in patient's view, trigger exacerbation of disease symptoms;
- coexistence of allergic diseases;
- peptic ulcer disease, gastroesophageal reflux disease and osteopenia, osteoporosis and/or pathological bone fractures attributable to mediators released by mast cells, and other coexisting diseases;
- weight loss and general weakness;
- current or planned pregnancy;
- treatment to date and its effect;
- previous disease course;
- previous laboratory tests and their results;
- family history of mastocytosis;
- impact of the disease on the quality of life.

### Physical examination

The physical examination should assess primarily:

- the extent of cutaneous manifestations, preferably as percentage of skin surface affected by the disease process, assuming that body parts have the following percentages of total body surface area in adults: head and neck 9%, trunk 36%, upper limbs 9% each, lower limbs 18% each and the genital region 1%; and in children under the age of 4 years: head and neck 19%, trunk 32%, upper limbs 9.5% each, and lower limbs 15% each of surface of skin [32];
- the severity of cutaneous manifestations including pigmentation, elevation and intensity of Darier's

zawroty głowy, objawy depresyjne, zaburzenia koncentracji, osłabienie, bóle kostne, przy czym nasilenie tych objawów proponuje się oceniać wg skali przedstawionej w tabeli 4 [31];

- występowania reakcji anafilaktycznych i czynników prowokujących ich pojawienie się, ze szczególnym uwzględnieniem reakcji na jady owadów błonkoskrzydłych, leków, przebytych zabiegów inwazyjnych, znieczulenia ogólnego, ekspozycji na zmiany temperatury oraz pokarmy;
- czynników, które zdaniem chorego wpływają na zaostrzenie się objawów choroby;
- współwystępowania chorób alergicznych;
- występowania choroby wrzodowej, choroby refluksowej przełyku oraz osteopenii, osteoporozy i/lub patologicznych złamań kości, do których rozwoju przyczynia się działanie mediatorów uwalnianych przez mastocyty oraz współistnienie innych chorób;
- utraty masy ciała i ogólnego osłabienia;
- aktualnej lub planowanej ciąży;
- stosowanego dotychczas leczenia i jego skuteczności;
- dotychczasowego przebiegu choroby;
- przeprowadzonych dotychczas badań laboratoryjnych i ich wyników;
- występowania mastocytozy w rodzinie chorego;
- wpływu choroby na jakość życia.

### Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym należy ocenić przede wszystkim:

- rozległość zmian chorobowych – proponuje się ocenę odsetka zajętej procesem chorobowym powierzchni skóry, przyjmując, że u dorosłych głowa i szyja stanowią 9%, tułów 36%, kończyny górne po 9%, kończyny dolne po 18% i okolice narządów płciowych 1%, natomiast u dzieci poniżej 4. roku życia głowa i szyja stanowią 19%, tułów 32%, kończyny górne po 9,5%, a kończyny dolne po 15% powierzchni skóry [32];

- sign, preferably on a scale from 0 to 3 for each of the symptoms (0 – no symptom, 1 – low, 2 – moderate, 3 – high symptom severity); the assessment should include one skin lesion, selected as the most representative for the clinical findings of the disease;
- clinical variant of cutaneous mastocytosis;
  - presence of organomegaly (assessment of liver, spleen, peripheral lymph nodes);
  - body weight and height;
  - patient's general condition.

- nasilenie zmian skórnych, na podstawie takich cech, jak pigmentacja, wyniosłość zmiany i intensywność objawu Dariera – proponuje się stosowanie skali 0–3 dla każdego z tych objawów (0 – brak objawu, 1 – niewielkie nasilenie, 2 – umiarkowane nasilenie, 3 – duże nasilenie), przy czym do oceny wybiera się jedną zmianę skórą, najbardziej reprezentatywną dla obrazu klinicznego;
- odmianę kliniczną mastocytozy skóry;
- obecność organomegalii (ocena wątroby, śledziony, obwodowych węzłów chłonnych);
- masę ciała i wzrost;
- stan ogólny chorego.

#### DIAGNOSTIC WORK-UP IN MASTOCYTOSIS WITH CUTANEOUS INVOLVEMENT

Since mastocytosis in children is usually limited to the skin, while the dominant form of the disease in adults is systemic mastocytosis, it is recommended that the diagnostic work-up in both populations should be carried out slightly differently, as shown

#### DIAGNOSTYKA MASTOCYTOZY PRZEBIEGAJĄCEJ Z ZAJĘCIEM SKÓRY

Ze względu na fakt, że u dzieci mastocytoza jest najczęściej chorobą ograniczoną do skóry, natomiast u dorosłych przeważa postać układowa, w obu tych populacjach diagnostykę proponuje się przeprowadzać

**Table 5.** Diagnostic algorithm for mastocytosis with cutaneous involvement [2–5, 8, 19, 31–38]

|  |  |
|--|--|
| Stage 1. Diagnosis of cutaneous manifestations of MIS:   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Morphology of skin lesions</li> <li>- Darier's sign</li> <li>- Histopathological evaluation of skin biopsy specimen</li> </ul>  |  |
| Stage 2. Preliminary diagnostic work-up for suspected SM:  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Peripheral CBC</li> <li>- Serum tryptase concentration (minor criterion for SM)</li> <li>- Basic biochemical examinations</li> <li>- Abdominal ultrasound (evaluation of splenomegaly, hepatomegaly and lymphadenopathy)</li> </ul>   |  |
| Stage 3. Full diagnostic work-up for suspected SM:   |  |
| Children   | Adults   |
| Diagnostic work-up for SM as in adult patients only if the following are found:  | Diagnostic work-up for SM in all patients:   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Organomegaly</li> <li>- Mast cell tryptase concentration persistently &gt; 100 ng/ml or increase in tryptase concentration during monitoring</li> <li>- Clinically significant abnormalities in complete peripheral blood count</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation of major criterion: trephine biopsy with histopathological evaluation of bone marrow</li> <li>- Evaluation of minor criteria:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examination of mast cell morphology in bone marrow smear</li> <li>• Immunophenotyping of bone marrow mast cells</li> <li>• Testing for the D816V mutation of the <i>KIT</i> gene in bone marrow or peripheral blood*</li> </ul> </li> </ul> |
| Stage 4. Establishment of clinical form of mastocytosis:   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- SM – when 1 major and 1 minor criteria or 3 minor criteria are fulfilled</li> <li>- CM – when SM is excluded</li> </ul>   |  |
| Stage 5. Detailed diagnostic work-up to establish the clinical form of SM:   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation of B-findings:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mast cells representing &gt; 30% of infiltrate cells (focally dense aggregates) in bone marrow biopsy and/or concentration of mast cell tryptase &gt; 200 ng/ml</li> <li>• Features of dysplasia or myeloproliferation in non-mast cell lines, however not fulfilling the diagnostic criteria for another disorder, with or without slight abnormalities in complete blood count</li> <li>• Palpable hepatomegaly and/or splenomegaly with or without dysfunction of these organs and/or lymph node enlargement detected by physical or imaging examination</li> </ul> </li> <li>- Evaluation of C-findings:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone marrow dysfunction – cytopenia in one or more lines (neutrophils &lt; <math>1.0 \times 10^9/l</math>, Hgb &lt; 10 g/dl, PLT &lt; <math>100 \times 10^9/l</math>), absence of non-mast cell hematologic neoplastic process</li> <li>• Palpable hepatomegaly with liver dysfunction, ascites and/or portal hypertension</li> <li>• Bone involvement with large osteolytic lesions and/or pathological bone fractures</li> <li>• Palpable splenomegaly with hypersplenism</li> <li>• Cachexia with weight loss associated with mast cell infiltration of GI tract</li> </ul> </li> </ul> |  |

\*Genetic testing of peripheral blood can also be performed as a preliminary examination, especially in patients with suspected mastocytosis but without cutaneous manifestations of the disease. Hgb – hemoglobin, PLT – blood platelets.

**Tabela 5.** Algorytm diagnostyczny dotyczący mastocytozy przebiegającej z zajęciem skóry [2–5, 8, 19, 31–38]

|   |   |
|---|---|
| Etap 1. Rozpoznanie skórnych objawów MIS:   |   |
| – Morfologia zmian skórnych   |   |
| – Objaw Dariera   |   |
| – Badanie histopatologiczne wycinka skóry   |   |
| Etap 2. Wstępna diagnostyka w kierunku SM:  |   |
| – Morfologia krwi obwodowej   |   |
| – Stężenie tryptazy w surowicy (kryterium mniejsze SM)  |   |
| – Podstawowe badania biochemiczne   |   |
| – USG jamy brzusznej (ocena występowania splenomegalii, hepatomegalii, limfadenopatii)  |   |
| Etap 3. Pełna diagnostyka w kierunku SM:  |   |
| Dzieci  | Dorośli   |
| Diagnostyka SM jak u chorych dorosłych tylko w przypadkach, w których stwierdza się:  | Diagnostyka SM u wszystkich chorych:  |
| – Organomegalię   | – Ocena kryterium większego: trepanobiopsja z badaniem histopatologicznym szpiku kostnego |
| – Utrzymywanie się stężenia tryptazy mastocytowej > 100 ng/ml lub wzrost stężenia tryptazy w okresie monitorowania  | – Ocena kryteriów mniejszych:   |
| – Istotne pod względem klinicznym nieprawidłowości w morfologii krwi obwodowej  | • Badanie morfologii mastocytów w rozmazie szpiku kostnego                                |
|   | • Immunofenotypyzacja mastocytów szpiku kostnego  |
|   | • Badanie mutacji D816V genu <i>KIT</i> w szpiku kostnym lub krwi obwodowej*              |
| Etap 4. Rozpoznanie postaci klinicznej mastocytozy:   |   |
| – SM – gdy spełnione są 1 kryterium większe i 1 kryterium mniejsze lub 3 kryteria mniejsze  |   |
| – CM – gdy wykluczono SM  |   |
| Etap 5. Diagnostyka szczegółowa w celu ustalenia odmiany klinicznej SM:   |   |
| – Ocena występowania objawów grupy B:   |   |
| • W biopsji szpiku > 30% komórek nacieku stanowią mastocyty (ogniskowo, gęste agregaty) i/lub stężenia tryptazy mastocytowej > 200 ng/ml  |   |
| • Cechy dysplazji lub mieloproliferacji linii komórek niemastocytarnych, jednak niespełniające kryteriów rozpoznania innej choroby z odchyleniami w morfologii krwi lub nieznacznymi                        |   |
| • Palpacyjnie wyczuwalna hepatomegalia i/lub splenomegalia, przebiegające bez upośledzenia funkcji tych narządów i/lub powiększenie węzłów chłonnych w badaniu przedmiotowym lub obrazowym                  |   |
| – Ocena występowania objawów grupy C:   |   |
| • Dysfunkcja szpiku – cytopenia w zakresie 1 lub więcej linii (neutrofile < $1,0 \times 10^9/l$ , Hgb < 10 g/dl, PLT < $100 \times 10^9/l$ ), brak niemastocytarnego hematologicznego procesu nowotworowego |   |
| • Palpacyjnie wyczuwalna hepatomegalia z upośledzeniem czynności wątroby, wodobrzuszem i/lub nadciśnieniem wrotnym  |   |
| • Zajęcie kości z dużymi ogniskami osteolitycznymi i/lub patologiczne złamania kości  |   |
| • Palpacyjnie wyczuwalna splenomegalia z hipersplenizmem  |   |
| • Wyniszczenie z redukcją masy ciała związane z nacieczeniem przez mastocyty przewodu pokarmowego   |   |

\*Badanie genetyczne z krwi obwodowej może być wykonywane również jako badanie wstępne, zwłaszcza u chorych z podejrzeniem mastocytozy, u których nie występują objawy skórne tej choroby. Hgb – hemoglobina, PLT – płytki krwi.

in table 5 [2–5, 8, 19, 31–38]. It is difficult to assess the actual prevalence of SM in children because a significant proportion of the literature on this topic comprises case reports. A meta-analysis of 1,447 children (spanning the period 1950–2014) shows that ISM occurred in 3 children, SM-AHN in 1 child, SM-MCL in 4, and MCS in 8 children, while the disease had a fatal outcome in 2.9% of the analyzed cases of patients under 18 years of age [9]. A significantly higher prevalence of SM in children is suggested by a study published in 2015 in which SM was diagnosed in 18% of 105 subjects, with organomegaly found in all children with SM [8]. Numerous literature reports indicate that an important parameter for diagnosing SM in children is serum tryptase concentration [8, 15, 33, 34]. It has also been shown that children with elevated tryptase levels and extensive skin involvement are at a higher risk of anaphylactic reaction [14–18]. Importantly, an elevated concentration of tryptase in children may be a consequence

w nieco odmienny sposób, co przedstawiono w tabeli 5 [2–5, 8, 19, 31–38]. Trudno ocenić rzeczywistą częstość występowania SM u dzieci, gdyż znaczna część piśmiennictwa na ten temat stanowią opisy przypadków. Z metaanalizy obejmującej 1447 dzieci (lata 1950–2014) wynika, że ISM występowała u 3 dzieci, SM-AHN u 1 dziecka, SM-MCL u 4, a MCS u 8 dzieci, przy czym w 2,9% analizowanych przypadków chorych poniżej 18. roku życia przebieg był śmiertelny [9]. Na znacznie większą częstość występowania SM u dzieci wskazuje badanie opublikowane w 2015 r., w którym SM zdiagnozowano u 18% spośród 105 badanych, przy czym u wszystkich dzieci z SM stwierdzono organomegalię [8]. Z licznych danych z piśmiennictwa wynika, że istotnym parametrem w diagnostyce SM u dzieci jest stężenie tryptazy w surowicy [8, 15, 33, 34]. Wykazano również, że u dzieci z podwyższonym stężeniem tryptazy oraz rozległym zajęciem skóry występuje większe ryzyko reakcji anafilaktycznej [14–18]. Co istotne, podwyższone stężenie tryptazy u dzieci może być wyni-

of extensive skin involvement in the absence of SM features, so the result of this examination should be interpreted taking into account the extent and severity of skin lesions [4, 14–18, 25, 33]. Since SM is a bone marrow disease that may be accompanied by another hematologic neoplasm (SM-AHN), clinically significant abnormalities in peripheral blood findings are an indication for bone marrow biopsy both in children and in adults with cutaneous manifestations of mastocytosis (MIS). All adult patients with MIS require diagnostic work-up for suspected SM by checking the diagnostic criteria of SM [3, 5, 19]. It is only after excluding SM that the diagnosis of CM can be established [3–5].

Cutaneous manifestations of mastocytosis occur most commonly in ISM which does not involve internal organ dysfunction associated with mast cell infiltration. A variant of ISM is isolated bone marrow mastocytosis (IBMM) presenting without skin involvement. SSM is diagnosed in patients fulfilling at least two B-findings in the absence of C-findings. SM-AHN is a variant characterized by the coexistence of another neoplastic hematologic disease. ASM is associated with the dysfunction of organs affected by mast cell infiltrates, so the diagnosis requires the presence of at least one C-finding. The MCL variant is diagnosed following the detection of extensive bone marrow infiltration by immature mast cells which account for  $\geq 20\%$  of cells in bone marrow aspiration smears and  $\geq 10\%$  of white blood cells in peripheral blood [1, 2]. It is estimated that skin lesions, usually of the MPCM type, occur in approximately 95% of adult patients with ISM. In advanced clinical forms of SM (ASM, SM-AHN, MCL) cutaneous manifestations may be absent, which increases the difficulty involved in early diagnosis of these forms of the disease. MCS is an extremely rare form of mastocytosis associated with poor prognosis. It is characterized by the presence of a solid tumor composed of clonal mast cells, exhibiting aggressive growth, infiltration of surrounding tissues and a tendency to metastasize [38]. The tumors most typically arise *de novo* in the bones, less commonly in the gastrointestinal tract, throat, lymph nodes and other internal organs [38].

#### Histopathological examination of skin and bone marrow

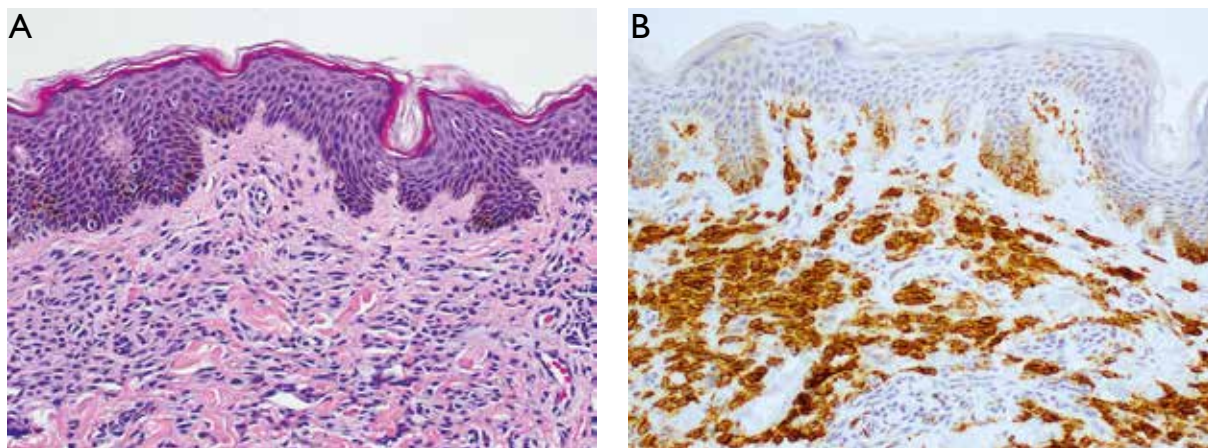
Histopathological examination of specimens obtained from skin lesions in mastocytosis patients reveals a monomorphic mast cell infiltrate, multifocal or confluent, located within the dermis (fig. 6). The mast cell count in specimens taken from skin lesions is usually 4–8 times higher than in the skin of healthy individuals [4]. An increased mast cell count in DCM is found both within skin lesions and in areas of the

kiem rozległego zajęcia skóry przy braku cech SM, dlatego wynik tego badania powinien być interpretowany z uwzględnieniem rozległości i nasilenia zmian skórnych [4, 14–18, 25, 33]. Ze względu na fakt, że SM jest chorobą szpiku kostnego, której może towarzyszyć inna hematologiczna choroba nowotworowa (SM-AHN), istotne pod względem klinicznym nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej stanowią wskazanie do biopsji szpiku zarówno u dzieci, jak i u dorosłych ze skórnymi objawami mastocytozy (MIS). U wszystkich dorosłych chorych z MIS powinna być przeprowadzana diagnostyka w kierunku SM, polegająca na sprawdzeniu kryteriów diagnostycznych SM [3, 5, 19]. Dopiero wykluczenie SM umożliwi rozpoznanie CM [3–5].

Skórne objawy mastocytozy najczęściej towarzyszą ISM, w której nie stwierdza się zaburzenia funkcjonowania narządów wewnętrznych powstającego w wyniku nacieku mastocytów. Wariantem ISM jest izolowana mastocytoza szpiku kostnego (*isolated bone marrow mastocytosis* – IBMM) przebiegająca bez zajęcia skóry. SSM jest rozpoznawana, gdy spełnione są co najmniej 2 objawy z grupy B przy braku objawów z grupy C. Postać SM-AHN cechuje się współwystępowaniem innej nowotworowej choroby hematologicznej. ASM charakteryzuje się dysfunkcją narządów zajętych przez nacieki mastocytów, dlatego do jej rozpoznania wymagane jest występowanie przynajmniej 1 objawu z grupy C. Postać MCL rozpoznaje się przy stwierdzeniu rozległego nacieku szpiku kostnego przez niedojrzałe mastocyty, które w rozmazach z biopsji aspiracyjnej szpiku stanowią  $\geq 20\%$  komórek, a we krwi obwodowej  $\geq 10\%$  krwinek białych [1, 2]. Szacuje się, że zmiany skórne, najczęściej w postaci MPCM, występują u ok. 95% dorosłych chorych na ISM. W zaawansowanych postaciach klinicznych SM (ASM, SM-AHN, MCL) objawy skórne mogą nie występować, co utrudnia wczesną diagnostykę tych postaci choroby. MCS jest niezwykle rzadką postacią mastocytozy, związaną ze złym rokowaniem. Charakteryzuje się obecnością litego guza złożonego z klonalnych mastocytów, wykazującego agresywny wzrost, naciekanie otaczających tkanek oraz tworzenie przerzutów [38]. Guzy te najczęściej powstają *de novo* w kościach, rzadziej w przewodzie pokarmowym, gardle, węzłach chłonnych i innych narządach wewnętrznych [38].

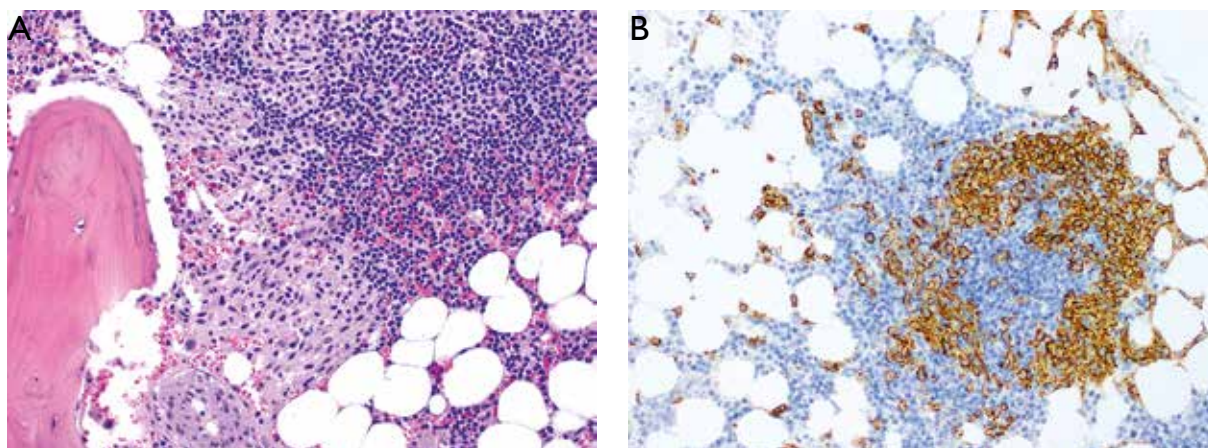
#### Badanie histopatologiczne skóry i szpiku kostnego

W badaniu histopatologicznym wycinka pobranego ze zmian skórnych chorego na mastocytozę stwierdza się monomorficzny nacieki z mastocytów o charakterze wieloogniskowym lub rozlanym, zlokalizowany w obrębie skóry właściwej (ryc. 6). Zazwyczaj liczba mastocytów w wycinkach ze zmian skórnych jest 4–8-krotnie większa niż w skórze osób zdrowych [4]. W DCM zwiększoną liczbę mastocytów stwierdza się zarówno w obrębie zmian skórnych, jak i w obszarach skóry, które wydają się klinicznie niezmiennione. Rekomenduje



**Figure 6.** Cutaneous mastocytosis. A – The dermis shows diffuse mast cell infiltrates, oval or polygonal-shaped, with abundant cytoplasm and a tendency for perivascular accumulation; hematoxylin and eosin staining, 200 $\times$ . Photograph courtesy of A. Żawrocki MD. B – The dermis shows diffuse mast cell infiltrates; immunohistochemical staining with anti-CD117 antibody, 200 $\times$ . Photograph courtesy of A. Żawrocki MD

**Rycina 6.** Mastocytoza skóry. A – W obrębie skóry właściwej stwierdza się rozlane nacieki z komórek mastocytarnych owalnego lub poligonalnego kształtu o obfitej cytoplazmie z tendencją do gromadzenia się okołonaczyniowo; barwienie hematoksyliną i eozyną, 200 $\times$ . Fotografia dzięki uprzejmości dr. A. Żawrockiego. B – W skórze właściwej stwierdza się rozlane nacieki z komórek mastocytarnych; barwienie immunohistochemiczne z przeciwciałem anti-CD117, 200 $\times$ . Fotografia dzięki uprzejmości dr. A. Żawrockiego



**Figure 7.** Systemic mastocytosis. A – The bone marrow reveals clusters of mast cells (over 15 per group); hematoxylin and eosin staining, 200 $\times$ . Photograph courtesy of A. Żawrocki MD. B – The bone marrow reveals clusters of mast cells; immunohistochemical staining with anti-CD117 antibody, 200 $\times$ . Photograph courtesy of A. Żawrocki MD

**Rycina 7.** Mastocytoza układowa. A – W obrębie szpiku kostnego widoczne skupiska komórek mastocytarnych (ponad 15 w grupie); barwienie hematoksyliną i eozyną, 200 $\times$ . Fotografia dzięki uprzejmości dr. A. Żawrockiego. B – W szpiku kostnym widoczne skupiska komórek mastocytarnych; barwienie immunohistochemiczne z przeciwciałem anti-CD117, 200 $\times$ . Fotografia dzięki uprzejmości dr. A. Żawrockiego

skin that appear unchanged clinically. Immunohistochemical examination with the use of antibodies against tryptase or CD117 is recommended, as Giemsa or toluidine blue staining protocols may not be able to identify cells with atypical features and cells which have become degranulated and, as a result, do not present typical granules [4, 31].

Trephine biopsy and histopathological and immunohistochemical evaluation of bone marrow is recommended in all adult patients with MIS regardless of their serum tryptase concentration or the result

się wykonywanie badania immunohistochemicznego z zastosowaniem przeciwciał przeciwko tryptazie lub CD117, gdyż za pomocą barwienia metodą Giemsy lub błękitem toluidyny można nie rozpoznać komórek atypowych oraz tych, które uległy degranulacji i w związku z tym nie mają typowych ziarnistości [4, 31].

Wszystkim dorosłym chorym z MIS zaleca się wykonanie trepanobiopsji oraz badania histopatologicznego i immunohistochemicznego szpiku kostnego, niezależnie od stężenia tryptazy w surowicy lub wyniku badania mutacji D816V genu *KIT* we krwi obwodowej

of *KIT* D816V mutation analysis in peripheral blood [3, 19]. The examination also provides a possibility to diagnose SM and coexisting hematologic disease [1–3, 31]. Multifocal mast cell infiltrates (more than 15 cells in aggregate) detected by trephine biopsy (fig. 7) are the only major criterion for SM [1–3, 31]. A sensitive marker for assessing the presence of bone marrow infiltration by mast cells is tryptase. The marker is capable of identifying even small and/or atypical cells. However, tryptase expression can also be found, among others, in basophils and blast cells in other myeloproliferative diseases. Consequently, the current standard is immunohistochemical evaluation based on markers including tryptase, CD34, CD117, CD25, CD2 and CD30 [1, 19, 31]. In terms of immunophenotype, normal mature mast cells are CD45+/CD117+/CD34– cells not expressing CD2, CD25 and CD30. Neoplastic mast cells express CD25 and, in some cases, CD2 and CD30 [1, 10, 19, 39].

#### Determination of serum concentration of mast cell tryptase

Tryptase is a valuable diagnostic parameter because its concentration in the serum correlates with the total mast cell count in the body [3, 40]. The normal serum basal tryptase level is assumed to be in the range from 5 to 11.4 ng/ml [31]. The minor criterion of SM, i.e. a value exceeding 20 ng/ml, does not apply to SM-AHN. In patients with mastocytosis the serum tryptase concentration correlates with the severity of the disease process [15, 18, 21, 33]. The tryptase concentration is significantly elevated in some patients with DCM and extensive MPCM-type changes, and markedly higher in patients with ASM and MCL than in patients with ISM [1–5, 17, 25, 40]. Evaluating the concentration of this protease is used for monitoring the course of SM and determining the efficacy of treatment [3]. Importantly, in patients with suspected mastocytosis presenting symptoms of anaphylaxis the concentration of tryptase should be determined at least 2 days after the complete resolution of anaphylactic symptoms because the level of tryptase is increased during and immediately after the onset of anaphylactic reaction [31, 40]. The serum concentration of mast cell tryptase is evaluated using a fluorimunoenzymatic method. An elevated tryptase concentration may be detected in patients with mast cell activation syndromes (MCAS), hematological disorders, chronic inflammatory diseases, chronic infections, renal failure, chronic urticaria, and also in the elderly and obese patients [3, 19]. MCAS are characterized by symptoms related to mast cell mediators in two or more body systems, transient increase in serum tryptase concentration and response

[3, 19]. Badanie to umożliwia również rozpoznanie SM oraz towarzyszącej choroby hematologicznej [1–3, 31]. Stwierdzenie wieloogniskowych nacieków z mastocytów (powyżej 15 komórek w agregacie) w trepanobiopsji (ryc. 7) stanowi jedyne kryterium większe SM [1–3, 31]. Czułym markerem pozwalającym ocenić obecność nacieku z mastocytów szpiku kostnym jest tryptaza, za pomocą której można zidentyfikować nawet małe i/lub atypowe komórki, jednak ekspresję tryptazy mogą wykazywać między innymi bazofile oraz blasty w innych chorobach mieloproliferacyjnych. W związku z tym standardem jest obecnie badanie immunohistochemiczne z markerami, takimi jak tryptaza, CD34, CD117, CD25, CD2, CD30 [1, 19, 31]. Pod względem immunofenotypu dojrzałe, prawidłowe mastocyty są komórkami CD45+/CD117+/CD34–, które nie wykazują ekspresji CD2, CD25 i CD30. Nowotworowe mastocyty wykazują ekspresję CD25 oraz w części przypadków CD2 i CD30 [1, 10, 19, 39].

#### Badanie stężenia tryptazy mastocytowej w surowicy

Tryptaza stanowi cenny parametr diagnostyczny, gdyż jej stężenie w surowicy koreluje z całkowitą liczbą mastocytów w organizmie [3, 40]. Za prawidłowe przyjmuje się podstawowe stężenie tryptazy (*serum basal tryptase level*) wynoszące 5–11,4 ng/ml [31]. Kryterium mniejsze SM, wynoszące powyżej 20 ng/ml, nie dotyczy postaci SM-AHN. U chorych na mastocytozę stężenie tryptazy w surowicy wiąże się z nasileniem procesu chorobowego [15, 18, 21, 33]. Stężenie tryptazy jest znacząco podwyższone u części chorych z DCM i rozległymi zmianami typu MPCM oraz znacznie wyższe u chorych z ASM i MCL niż u chorych z ISM [1–5, 17, 25, 40]. Oznaczanie stężenia tej proteazy wykorzystuje się do monitorowania przebiegu SM i oceny skuteczności leczenia [3]. Co istotne, u chorych z podejrzeniem mastocytozy, u których występują objawy anafilaksji, stężenie tryptazy powinno być oznaczane przynajmniej po 2 dobach od całkowitego ustąpienia tych objawów, ponieważ w trakcie reakcji anafilaktycznej i bezpośrednio po niej stężenie tryptazy jest podwyższone [31, 40]. Stężenie tryptazy mastocytowej w surowicy oznacza się metodą fluoroimmunoenzymatyczną. Stężenie tryptazy może być podwyższone u chorych z zespołami aktywacji mastocytów (*mast cell activation syndromes* – MCAS), schorzeniami hematologicznymi, przewlekłymi chorobami zapalnymi, przewlekłymi infekcjami, niewydolnością nerek, przewlekłą pokrzywką, otyłością oraz w podeszłym wieku [3, 19]. Zespoły aktywacji mastocytów cechuje występowanie objawów zależnych od mediatorów mastocytów ze strony dwóch lub więcej układów, przejściowe podwyższenie stężenia tryptazy w surowicy oraz odpowiedź na leki przeciwhistaminowe, przeciwleukotrienowe i stabilizatory mastocytów (kromoglikan) [41].

to antihistamines, antileukotrienes and mast cell stabilizers (cromoglicate) [41].

### Evaluation of mast cell immunophenotype and morphology

Mast cell immunophenotype and morphology is evaluated by aspiration biopsy of bone marrow. Immunophenotype is determined by immunohistochemical staining or flow cytometry. The recommended antigen panel consists of CD45, CD34, CD117, CD25, CD2 and CD30 [31]. Normal mast cells are CD45+/CD34-/CD117+/CD25-/CD2-/CD30-, whereas neoplastic mast cells express CD25 and/or CD2 and/or CD30. The expression of CD25 is the most common, and is considered to be a key marker of neoplastic mast cells [6, 31]. Diagnostic criteria of SM include only CD25 and CD2 antigens and according to these criteria detecting one of the antigens is sufficient for fulfilling the minor criterion of SM [6, 31]. Bone marrow smear stained by the Wright-Giemsa or May-Grünwald-Giemsa methods should evaluate the proportion of mast cells and their morphology [19]. In patients with mastocytosis the examination may reveal non-metachromatic blast cells (myeloblasts), metachromatic blast cells, atypical type II mast cells with bi- or polylobed nuclei (promastocytes), spindle-shaped atypical type I mast cells with oval nuclei and hypogranulated cytoplasm, and mature mast cells [6, 31]. Patients meeting the criteria of SM, with mast cells accounting for less than 20% in bone marrow blood smear, ISM, SM-AHN or ASM are diagnosed depending on the presence and severity of other disease symptoms. In contrast, cases of SM with 20% or more mast cells in bone marrow blood are diagnosed as MCL (mast cells in peripheral blood smear  $\geq 10\%$ ) or aleukemic MCL (mast cells in peripheral blood smear  $< 10\%$ ) [2].

### Genetic tests

An important factor in the diagnostics of SM is the detection of D816V mutation in the *KIT* gene in bone marrow, peripheral blood or another extracutaneous organ [35–37]. According to the ECNM recommendations, the most sensitive methods for detecting the D816V mutation in bone marrow are RT-PCR combined with RFLP, nested RT-PCR, PNA-mediated PCR, allele-specific PCR (ASO-PCR) and ASO-quantitative PCR [37]. In recent years, DNA isolated from peripheral blood has been used for molecular tests [35, 36]. Identification of the D816V mutation in the *KIT* gene is typically performed by ASO-quantitative PCR [35]. The *KIT* D816V mutation can occur not only in mastocytic but also other cell lines (predominantly myeloid, less commonly lymphoid). The detection of eosinophilia in peripheral blood is an indication to

### Ocena immunofenotypu i morfologii mastocytów

W celu oceny immunofenotypu i morfologii mastocytów wykonuje się biopsję aspiracyjną szpiku kostnego. Immunofenotyp ocenia się za pomocą barwienia immunohistochemicznego lub metodą cytometrii przepływowej. Rekomendowany panel antygenowy obejmuje: CD45, CD34, CD117, CD25, CD2, CD30 [31]. Prawidłowe dojrzałe MCs są komórkami CD45+/CD34-/CD117+/CD25-/CD2-/CD30-, natomiast nowotworowe MCs wykazują ekspresję CD25 i/lub CD2 i/lub CD30. Ekspresja CD25 występuje najczęściej i uważana jest za najistotniejszy marker nowotworowych MCs [6, 31]. W kryteriach diagnostycznych SM uwzględniono tylko ekspresję CD25 i CD2, zatem stwierdzenie jednego z tych antygenów jest wystarczające do spełnienia kryterium mniejszego SM [6, 31]. W rozmazie krwi szpikowej barwionym metodą Wrighta-Giemsy lub Maya-Grünwalda-Giemsy powinno się oceniać odsetek mastocytów oraz morfologię tych komórek [19]. U chorych na mastocytozę mogą występować: niemetachromatyczne blasty (mieloblasty), metachromatyczne blasty, atypowe mastocyty typu II z dwu- lub wielopłatowym jądrem (promastocyty), atypowe, wrzecionowate mastocyty typu I z owalnym jądrem i niewielką ilością ziarnistości w cytoplazmie oraz dojrzałe mastocyty [6, 31]. U chorych spełniających kryteria SM, u których w rozmazie krwi szpikowej mastocyty stanowią poniżej 20%, w zależności od występowania i stopnia nasilenia innych objawów choroby rozpoznaje się ISM, SM-AHN lub ASM. W przypadkach SM, w których w rozmazie krwi szpikowej mastocyty stanowią 20% lub więcej, rozpoznawana jest MCL (mastocyty w rozmazie krwi obwodowej  $\geq 10\%$ ) lub postać aleukemiczna MCL (mastocyty w rozmazie krwi obwodowej  $< 10\%$ ) [2].

### Badania genetyczne

Duże znaczenie w diagnostyce SM ma identyfikacja mutacji D816V genu *KIT* w szpiku kostnym, krwi obwodowej lub innym niż skóra narządzie [35–37]. Zgodnie z rekomendacjami ECNM za najbardziej czułe metody umożliwiające wykrycie mutacji D816V w szpiku kostnym uznaje się: RT-PCR z RFLP, *nested* RT-PCR, PNA-mediated PCR, *allele-specific* PCR (ASO-PCR) oraz ASO-*quantitative* PCR [37]. Ostatnio w badaniach molekularnych wykorzystuje się DNA wyizolowany z krwi obwodowej [35, 36]. Identyfikacja mutacji D816V genu *KIT* prowadzona jest najczęściej z wykorzystaniem techniki ASO-*quantitative* PCR [35]. Mutacja D816V genu *KIT* może dotyczyć również innych niż mastocytarna linii komórkowych (głównie szpikowych, rzadziej limfatycznych). Obecność eozynofiliów we krwi obwodowej stanowi wskazanie do przeprowadzenia badania mającego na celu identyfikację genu fuzyjnego *FIP1L1-PDG-FRA* w celu wykrycia klonalnego rozrostu tej linii [21].

conduct an examination to identify the *FIP1L1-PDG-FRA* fusion gene in order to detect clonal proliferation of this line [21].

Subsequent diagnostic procedure aimed at determining the clinical form of SM depends on the results of the above examinations and disease manifestations seen in individual patients. At this stage of the diagnostic process, the focus should be on checking for the presence of B- and C-findings. Attention should be given to organ symptoms which in SM patients include primarily the gastrointestinal tract (abdominal pain, gastric or duodenal ulcer disease, malabsorption disorders and/or impaired intestinal motility, bleeding), bones (bone pain, osteopenia, osteoporosis, osteolysis), liver and spleen (enlargement and dysfunction), less commonly the nervous system (headaches, depression, fatigue, neuropathies) and the cardiovascular system (arrhythmia, ischemic heart disease) [3]. Consequently, densitometry and abdominal ultrasound are indicated in all SM patients, and other endoscopic and imaging examinations should be performed, depending on the presence of organ manifestations [19, 38]. Allergy diagnostics is recommended in patients with a history of anaphylactic reaction of unknown origin [31]. Hematology diagnostics is indicated in SM cases accompanied by clinically significant abnormalities in complete peripheral blood count.

#### DIAGNOSTIC WORK-UP IN MASTOCYTOSIS WITHOUT CUTANEOUS INVOLVEMENT

Mastocytosis without cutaneous involvement can be suspected in cases presenting with an increased serum tryptase concentration, symptoms related to mast cell mediators, idiopathic anaphylaxis, paroxysmal hypotension, hypersensitivity to *Hymenoptera venom*, concomitant headaches and diarrhea, osteopenia or osteoporosis, pruritus with flushing, and neurological and psychiatric symptoms in cases where the manifestations listed above cannot be attributed to any other cause [3, 19]. In patients with a significantly elevated concentration of tryptase (> 25–30 ng/ml) without MIS but with symptoms indicative of mastocytosis or MCAS, a bone marrow biopsy and a full diagnostic work-up for SM are indicated [3]. A peripheral blood test for the presence of the D816V mutation in the *KIT* gene is recommended in patients with a slightly elevated tryptase concentration (< 25–30 ng/ml) who do not have MIS and whose clinical symptoms suggest mastocytosis or MCAS. Some medical centers suggest testing for the *KIT* gene mutation D816V in peripheral blood in all adult patients with suspected SM, regardless of the serum tryptase concentration [19].

Dalsze postępowanie diagnostyczne mające na celu określenie postaci klinicznej SM zależy od wyników powyższych badań oraz objawów występujących u poszczególnych chorych. Na tym etapie diagnostyki zaleca się przede wszystkim sprawdzenie występowania objawów z grupy B i C. Warto zwrócić uwagę na objawy narządowe, które u chorych na SM dotyczą przede wszystkim przewodu pokarmowego (ból brzucha, choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, zaburzenia wchłaniania i/lub zaburzenia motoryki jelit, krwawienia), układu kostnego (ból kostne, osteopenia, osteoporoza, osteoliza), wątroby i śledziony (powiększenie oraz zaburzenia czynnościowe tych narządów), rzadziej układu nerwowego (ból głowy, depresja, zmęczenie, neuropatie) oraz układu krążenia (zaburzenia rytmu, choroba niedokrwienna serca) [3]. Wskazane jest wykonanie densytometrii oraz USG jamy brzusznej u wszystkich chorych na SM oraz innych badań endoskopowych i obrazowych w zależności od występowania objawów narządowych [19, 38]. U chorych z reakcją anafilaktyczną o nieustalonej przyczynie w wywiadzie wymagana jest diagnostyka alergologiczna [31]. W przypadkach SM przebiegającej z istotnymi pod względem klinicznym nieprawidłowościami w morfologii krwi obwodowej wskazana jest diagnostyka hematologiczna.

#### DIAGNOSTYKA MASTOCYTOZY PRZEBIEGAJĄCEJ BEZ ZAJĘCIA SKÓRY

Mastocytozę przebiegającą bez zajęcia skóry można podejrzewać w przypadku występowania podwyższonego stężenia tryptazy w surowicy chorego, objawów zależnych od mediatorów mastocytów, idiopatycznej anafilaksji, napadowej hipotensji, nadwrażliwości na jady owadów błonkoskrzydłych, współwystępowania bólów głowy i biegunek, osteopenii lub osteoporozy, świądu skóry z objawem *flushing*, objawów neurologicznych i psychiatrycznych w sytuacjach, w których nie udaje się ustalić innego powodu pojawienia się wymienionych objawów [3, 19]. U chorych ze znacznie podwyższonym stężeniem tryptazy (> 25–30 ng/ml), u których nie stwierdza się MIS, a występują objawy sugerujące mastocytozę lub MCAS, wskazana jest biopsja szpiku kostnego i pełna diagnostyka w kierunku SM [3]. U chorych z nieznacznie podwyższonym stężeniem tryptazy (< 25–30 ng/ml), u których nie występuje MIS, a objawy kliniczne sugerują mastocytozę lub MCAS, zaleca się badanie mutacji D816V genu *KIT* we krwi obwodowej [3]. Niektóre ośrodki proponują wykonanie badania mutacji D816V genu *KIT* we krwi obwodowej u wszystkich dorosłych chorych z podejrzeniem SM, niezależnie od wartości stężenia tryptazy w surowicy [19].



## MONITORING OF MASTOCYTOSIS COURSE

The recommended procedure in children involves monitoring the course of the disease based on clinical evaluation, complete blood count, serum tryptase concentration, basic biochemical tests and abdominal ultrasound once a year in patients with mild disease and normal laboratory test results. An increase in tryptase concentration usually correlates with the progression of mastocytosis. In patients with an elevated tryptase concentration, abnormal findings of additional tests or an increased severity of symptoms induced by mast cell mediators, follow-up visits should be scheduled more frequently, and the diagnostic work-up should be extended. In patients over 18 years of age, if the remission of cutaneous lesions and symptoms related to mast cell mediators is confirmed and the tryptase concentration is found to be normal, spontaneous remission of mastocytosis is recognized and there are no indications for further follow-up. However, in cases with persisting cutaneous lesions the recommended diagnostic procedure should be the same as in adult patients with MIS [3].

In adults with CM and SM the course of the disease should be monitored on the basis of assessment of the clinical condition, complete blood count, serum tryptase concentration, basic biochemical tests and abdominal ultrasound at least once a year. Evaluation of bone density by DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry) is also recommended every 2–3 years to evaluate the risk of osteopenia and osteoporosis in patients with mastocytosis. The frequency of patient follow-up and profile of examinations depend on the clinical form of the disease, results of additional tests and severity of skin and organ symptoms. An increase in tryptase concentration and CBC abnormalities usually indicate progression of the disease and represent an indication to extend the diagnostic process [3].

## TREATMENT OF MASTOCYTOSIS

Patients should be informed about factors that can potentially exacerbate the symptoms of the disease or induce an anaphylactic reaction, including venom (particularly of *Hymenoptera*, snakes, jellyfish), certain drugs, latex, exposure to temperature changes (heating, cooling), solar radiation, alcohol, foods, food additives/preservatives, spicy spices, allergens, mechanical irritation of skin lesions, invasive diagnostic and therapeutic procedures, physical exertion, emotional stress, fever, and bacterial and viral infections [19–23, 42–50].

Caution is advised in using some medications (e.g. morphine, procaine, tetracaine, codeine, some local and general anesthetic agents, iodinated radiograph-

## MONITOROWANIE PRZEBIEGU MASTOCYTOZY

U dzieci zaleca się monitorowanie przebiegu choroby polegające na ocenie stanu klinicznego, morfologii krwi, stężenia tryptazy w surowicy, podstawowych badań biochemicznych oraz USG jamy brzusznej raz w roku w przypadkach o łagodnym przebiegu i przy prawidłowych wynikach badań laboratoryjnych. Zazwyczaj wzrost stężenia tryptazy koreluje z progresją mastocytozy. W przypadku występowania podwyższonego stężenia tryptazy, nieprawidłowości w badaniach dodatkowych lub nasilonych objawów zależnych od mediatorów mastocytów wizyty kontrolne powinny odbywać się częściej, a diagnostyka powinna być rozszerzana. U chorych powyżej 18. roku życia, u których doszło do remisji zarówno zmian skórnych, jak i objawów zależnych od mediatorów mastocytów, a stężenie tryptazy jest w normie, stwierdza się spontaniczną remisję mastocytozy i nie ma wskazań do dalszej obserwacji. W przypadkach utrzymywania się zmian skórnych wskazana jest diagnostyka według zasad obowiązujących dorosłych chorych z MIS [3].

U dorosłych zarówno z CM, jak i SM zaleca się monitorowanie przebiegu choroby polegające na ocenie stanu klinicznego, morfologii krwi, stężenia tryptazy w surowicy, podstawowych badań biochemicznych oraz USG jamy brzusznej przynajmniej raz w roku. Wskazane jest również co 2–3 lata badanie gęstości kości metodą DEXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*) ze względu na ryzyko rozwoju osteopenii i osteoporozy. Częstość wykonywania kontroli i profil wykonywanych badań zależą od postaci klinicznej choroby, wyników badań dodatkowych oraz nasilenia objawów skórnych i narządowych. Wzrost stężenia tryptazy oraz nieprawidłowości w morfologii zwykle świadczą o progresji choroby i stanowią wskazania do rozszerzenia diagnostyki [3].

## LECZENIE MASTOCYTOZY

Chory powinien zostać poinformowany o czynnikach, które mogą spowodować zaostrzenie objawów choroby lub wystąpienie reakcji anafilaktycznej. Należą do nich: jady (zwłaszcza owadów błonkoskrzydłych, węży, meduz), niektóre leki, lateks, ekspozycja na zmiany temperatury (ogrzanie, oziębienie), promieniowanie słoneczne, alkohol, pokarmy, dodatki spożywcze lub konserwanty żywności, ostre przyprawy, alergeny, podrażnienie mechaniczne zmian skórnych, inwazyjne procedury diagnostyczne i lecznicze, wysiłek fizyczny, stres emocjonalny, gorączka oraz infekcje bakteryjne i wirusowe [19–23, 42–50].

Należy zachować ostrożność podczas stosowania niektórych leków (m.in. morfiny, prokainy, tetrakainy, kodeiny, niektórych leków stosowanych do znieczulenia ogólnego i miejscowego, jodowych radiologicznych środków kontrastowych,

**Table 6.** First-line treatment of cutaneous mastocytosis and systemic symptoms related to mediators released by mast cells [19–23, 50, 51]

| Symptom group   | First-line treatment                          | Drugs and their dosage*   |
|---|---|---|
| Skin (pruritus, flushing, wheals, edema of affected skin)   | H <sub>1</sub> antagonists**                  | Cetirizine 5–10 mg/day<br>Fexofenadine 180 mg/day<br>Rupatadine 10–20 mg/day<br>Loratadine 10 mg/day  |
| Anaphylaxis<br>Recurrent hypotension  | Adrenaline                                    | Dosage of adrenaline:<br>Children with body weight < 25 kg – 0.15 mg<br>Children > 25 kg and adults < 100 kg – 0.3 mg<br>Adults > 100 kg – 0.5 mg |
| Gastrointestinal tract (abdominal pain, cramps, diarrhea, nausea, vomiting, peptic ulcer disease) | H <sub>2</sub> antagonists                    | Ranitidine 150 mg 2× day<br>Famotidine 10 mg 2× day<br>Cimetidine 400 mg 2× day   |
| Headaches, weakness, depressed mood   | H <sub>1</sub> and H <sub>2</sub> antagonists | As above  |

H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> antagonists – antihistamine drugs. \*Dosage for adults, \*\*the standard dose of antihistamine drug can be increased fourfold.

**Tabela 6.** Leczenie pierwszego wyboru mastocytozy skóry i objawów ogólnoustrojowych zależnych od mediatorów uwalnianych przez mastocyty [19–23, 50, 51]

| Grupa objawów  | Leczenie pierwszego wyboru                            | Leki i ich dawkowanie*  |
|--|---|---|
| Skórne (świąd, <i>flushing</i> , bąble pokrzywkowe, obrzęk zmian skórnych)                   | Antagoniści receptora H <sub>1</sub> **               | Cetyryzyna 5–10 mg/dobę<br>Feksofenadyna 180 mg/dobę<br>Rupatadyna 10–20 mg/dobę<br>Loratadyna 10 mg/dobę   |
| Anafilaksja<br>Nawrotowa hipotensja  | Adrenalina  | Dawkowanie adrenaliny:<br>– dzieci o masie ciała < 25 kg – 0,15 mg<br>– dzieci > 25 kg i dorośli < 100 kg – 0,3 mg<br>– dorośli > 100 kg – 0,5 mg |
| Z przewodu pokarmowego (ból brzucha, skurcze, biegunki, nudności, wymioty, choroba wrzodowa) | Antagoniści receptora H <sub>2</sub>                  | Ranitydyna 150 mg 2 razy dziennie<br>Famotydyna 10 mg 2 razy dziennie<br>Cymetydyna 400 mg 2 razy dziennie  |
| Bóle głowy, osłabienie, obniżenie nastroju   | Antagoniści receptora H <sub>1</sub> i H <sub>2</sub> | Jak powyżej   |

Antagoniści receptorów H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> – leki przeciwhistaminowe, \*podano dawkowanie dla osób dorosłych, \*\*standardowa dawka leku przeciwhistaminowego może być zwiększona czterokrotnie.

ic contrast agents, acetylsalicylic acid, non-steroidal anti-inflammatory drugs, streptomycin, phenylephrine, amphotericin B, quinin), without completely excluding them from use in therapy [19–23, 42–50, <http://ecnm.net/homepage/index.php/information-on-mastocytosis>].

Patients should be advised to avoid factors that exacerbate the skin lesions or trigger symptoms related to mast cell mediators.

Patients with a history of anaphylactic reaction should be instructed to avoid all exposure to factors which previously triggered the reaction.

Patients and parents/caregivers of children should be trained in providing first aid in the event of anaphylactic shock, and all mastocytosis patients should be supplied with individual anaphylactic shock kits containing 2 pre-filled adrenaline syringes, H<sub>1</sub> antagonists (3 tablets) and prednisone (1 mg/kg body weight).

Specific immunotherapy is indicated in patients with hypersensitivity to *Hymenoptera venom* [49].

kwasy acetylosalicylowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, streptomycyny, fenylefryny, amfoterycyny B, chininy), co nie oznacza bezwzględnego zakazu ich podawania [19–23, 42–50, <http://ecnm.net/homepage/index.php/information-on-mastocytosis>].

Chorzy powinni unikać czynników zaostrzających zmiany skórne lub prowokujących występowanie objawów zależnych od mediatorów mastocytów.

Bezwzględnie zakazana jest ekspozycja na czynniki, które spowodowały wystąpienie reakcji anafilaktycznej, jeżeli taka reakcja miała wcześniej miejsce.

Chorzy i rodzice lub opiekunowie chorych dzieci powinni zostać przeszkoleni w zakresie pierwszej pomocy w sytuacji wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego. Wszystkich chorych na mastocytozę należy zaopatrzyć w indywidualne zestawy przeciwwstrząsowe zawierające 2 ampułkostrzykawki z adrenaliną, antagonistów receptora H<sub>1</sub> (3 tabletki) i prednizon (1 mg/kg m.c.).

W przypadku nadwrażliwości na jady owadów błonkoskrzydłych wskazana jest immunoterapia swoista [49].

## Treatment of cutaneous mastocytosis

In the absence of fully effective treatment with a satisfactory safety profile, the therapy of cutaneous mastocytosis is mainly symptomatic [19–23, 50, 51]. Therapeutic recommendations are based primarily on expert opinions, as few controlled clinical trials have been conducted. The primary goal of therapy is to reduce the severity of cutaneous and systemic symptoms triggered by mast cell mediators [19–23]. First-line therapeutic modalities are listed in table 6 [19–23, 50, 51]. Anti-mediator therapy is based on second-generation  $H_1$ -antihistamines, less commonly first-generation antihistamines (mainly on account of their antipruritic effects),  $H_2$ -antihistamines, antileukotrienes, glucocorticosteroids (GCs), sodium cromoglicate, omalizumab and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients without symptoms of hypersensitivity to these drugs [21–23, 50]. As in chronic urticaria, the dose of a second-generation  $H_1$ -antihistamine can be increased fourfold [22]. In recent years, there has been only one controlled clinical trial studying the efficacy of rupatadine in adults with mastocytosis. The drug, used at a dose of 20 mg a day, was found to reduce mediator-related symptoms and improve the quality of life of patients [46].

In the majority of children CM tends to resolve spontaneously during puberty and hence does not require intensive treatment [22]. The therapy of MPCM, which is the most common variant of CM, is based on  $H_1$ -antihistamines (first-line treatment). In Poland, according to appropriate SPCs, dimethindene maleate is approved for therapy in children from 1 month of age; desloratadine and hydroxyzine from 1 year of age; cetirizine, rupatadine, loratadine and levocetirizine from the age of 2 years; and fexofenadine and bilastine from the age of 12. Mastocytosis is an off-label indication for the use of antihistamines both in children and adults. Mastocytoma in children requires treatment only when mechanical irritation of skin lesions induces systemic symptoms. In such cases, therapeutic options include potent topical GCs, GC injections or surgical excision [22, 52]. In the literature there are no guidelines for the treatment of DCM. Recommended therapeutic options include  $H_1$ - and  $H_2$ -antihistamines, short-term systemic treatment with GCs during periods of exacerbation or phototherapy [53, 54]. The literature reports two cases of DCM in children with the Del419 mutation in exon 8 of the *KIT* gene, successfully treated with the tyrosine kinase inhibitor imatinib [55]. Available topical therapies include a short course of GCs in view of the risk of adverse effects, antihistamines, polidocanol and antiseptics (in cases with bullous lesions).

In patients with mastocytosis and mediator-related skin symptoms (pruritus, flushing, edema of affect-

## Leczenie mastocytozy skóry

W związku z brakiem w pełni skutecznego leczenia CM, o zadowalającym profilu bezpieczeństwa, terapia tej postaci choroby jest przede wszystkim objawowa [19–23, 50, 51]. Zalecenia dotyczące leczenia oparte są głównie na opiniach ekspertów, ponieważ niewiele jest kontrolowanych badań klinicznych. Podstawowym celem terapii jest ograniczenie nasilenia skórnych i ogólnoustrojowych objawów zależnych od mediatorów mastocytów [19–23]. Możliwości terapeutyczne uznawane za leczenie pierwszego wyboru przedstawiono w tabeli 6 [19–23, 50, 51]. Leczenie antymediatorowe polega na zastosowaniu leków przeciwhistaminowych drugiej generacji blokujących receptor  $H_1$ , rzadziej leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji (głównie ze względu na działanie przeciwsłabowe), leków przeciwhistaminowych blokujących receptor  $H_2$ , leków antyleukotrienowych, glikokortykosteroidów (GKS), kromoglikanu sodowego, omalizumabu oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u chorych bez objawów nadwrażliwości na te leki [21–23, 50]. Podobnie jak w pokrzywce przewlekłej, dawka leku przeciwhistaminowego drugiej generacji, blokującego receptor  $H_1$  może być zwiększona czterokrotnie [22]. Ostatnio przeprowadzono tylko jedno kontrolowane badanie kliniczne dotyczące zastosowania rupatadyny u dorosłych chorych na mastocytozę, w którym wykazano, że lek ten stosowany w dawce 20 mg/dobę redukuje objawy zależne od mediatorów i wpływa na poprawę jakości życia chorych [46].

U większości dzieci CM ma tendencję do samoistnego ustępowania w okresie pokwitania i w związku z tym nie wymaga intensywnego leczenia [22]. W MPCM, która jest najczęstszą postacią CM, stosuje się leki przeciwhistaminowe blokujące receptor  $H_1$  (leczenie pierwszego wyboru). W Polsce zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego u dzieci od 1. miesiąca życia dopuszczony jest dimetynden maleinianu, od 1. roku życia desloratadyna oraz hydroksyzyna, od 2. roku życia cetyryzyna, rupatadyna, loratadyna oraz lewocetyryzyna, a od 12. roku życia feksofenadyna i bilastyna. Mastocytoza stanowi wskazanie pozarejestrowane do stosowania leków przeciwhistaminowych zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Mastocytoma wymaga leczenia jedynie u tych dzieci, u których podrażnienie mechaniczne powoduje wystąpienie objawów ogólnych. Zaleca się wówczas silnie działające GKS w terapii miejscowej, iniekcje GKS lub wycięcie chirurgiczne [22, 52]. W piśmiennictwie brakuje wytycznych dotyczących leczenia DCM. Proponuje się leki przeciwhistaminowe blokujące receptory  $H_1$  i  $H_2$  oraz krótkoterminową terapię ogólną GKS w okresach zaostrzeń lub fototerapię [53, 54]. Opisano 2 przypadki DCM u dzieci z mutacją Del419 w eksonie 8 genu *KIT*, w których zastosowano imatynib, inhibitor kinazy tyrozynowej,

ed skin, bullae) persisting despite the use of H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-antihistamines and antileukotrienes (second-line treatment), various types of phototherapy (UVA1, narrow-band UVB, PUVA) (third-line treatment) and omalizumab (fourth-line treatment) [21, 22, 56, 57] can be considered. There are no well-documented reports of complete and permanent resolution of skin lesions as a result of phototherapy in patients with mastocytosis. Studies conducted in Poland show that phototherapy does not decrease the concentration of serum tryptase which, together with IL-31, is among the primary mediators of pruritus in CM [57, 58]. In view of potential side effects associated with long-term and frequently repeated cycles of phototherapy which provide only transient improvement in the clinical condition of patients with mastocytosis, this therapeutic modality should be restricted to selected cases [22, 23]. When considering phototherapy, it is important to know that the risk of melanoma and non-melanocytic skin cancers is significantly higher in patients with mastocytosis than in the general population [59]. There have also been a few attempts at topical treatment with pimecrolimus and laser therapy [60, 61]. Complete resolution of skin lesions or their partial remission can be achieved by cytoreductive therapy with cladribine or interferon- $\alpha$  and tyrosine kinase inhibitors. However, because of the risk of adverse reactions, the drugs are not recommended for cosmetic indications in patients with CM and ISM accompanied by cutaneous involvement [19–23, 62–64].

#### Treatment of symptoms induced by mediators released from mast cells

Considering that patients with mastocytosis are at higher risk of anaphylaxis than the general population, prevention and treatment of anaphylaxis play an important role. According to some experts it is sufficient to avoid only those exacerbating factors which are actual triggers of symptoms in a given patient, instead of avoiding a long list of factors potentially inducing mast cell degranulation [19]. However, the approach seems risky due to the fact that in many patients with mastocytosis it is not possible to determine the trigger of anaphylaxis. Anaphylactic reactions should be managed according to the following procedure: (1) preliminary patient education, (2) elimination of the factor inducing anaphylactic shock, (3) placing the patient in the lying position, ABC (*airways, breathing, circulation*) assessment, calling for assistance, (4) intramuscular administration of adrenaline, (5) elevating the lower extremities, (6) supply of oxygen (7) delivery of fluids and resuscitation, if necessary. Patient management should follow the guidelines set out by the *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI) and the *World Allergy Organization*

z dobrym efektem klinicznym [55]. W leczeniu miejscowym zaleca się GKS w terapii krótkoterminowej ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, leki przeciwhistaminowe, polidokanol i antyseptyki (w przypadku zmian pęcherzowych).

U chorych na mastocytozę, u których pomimo stosowania leków przeciwhistaminowych blokujących receptor H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub> oraz leku antyleukotrienowego (leczenie drugiego wyboru) utrzymują się objawy skórne zależne od mediatorów (świąd, *flushing*, obrzęk zmian, pęcherze), można rozważać różne formy fototerapii (UVA1, wąskozakresowy UVB, PUVA) (leczenie trzeciego wyboru) oraz omalizumab (leczenie czwartego wyboru) [21, 22, 56, 57]. Nie ma dobrze potwierdzonych doniesień dotyczących całkowitego i trwałego ustąpienia zmian skórnych w wyniku fototerapii u chorych na mastocytozę. Z przeprowadzonych w Polsce badań wynika, że w wyniku fototerapii nie zmniejsza się stężenie tryptazy w surowicy, która obok IL-31 jest jednym z głównych mediatorów świądu w CM [57, 58]. Ze względu na możliwe objawy niepożądane związane z długotrwałymi i często powtarzanymi cyklami fototerapii, które u chorych na mastocytozę powodują jedynie przejściową poprawę stanu klinicznego, leczenie to powinno być stosowane tylko w wybranych przypadkach [22, 23]. Rozważając decyzję dotyczącą podjęcia fototerapii, warto uwzględnić, że ryzyko rozwoju czerniaka i niemelanocytowych nowotworów skóry jest u chorych na mastocytozę znacznie wyższe niż w populacji ogólnej [59]. Podejmowane są również nieliczne próby miejscowego leczenia pimecrolimusem oraz laseroterapii [60, 61]. Ustąpienie zmian skórnych lub ich częściową remisję można uzyskać w wyniku terapii cytoredukcyjnej kladrybiną lub interferonem  $\alpha$  oraz inhibitorami kinazy tyrozynowej, jednak ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych nie jest zalecane stosowanie tych leków ze wskazań kosmetycznych u chorych na CM i ISM przebiegającą z zajęciem skóry [19–23, 62–64].

#### Leczenie objawów wywołanych działaniem mediatorów uwalnianych z mastocytów

Ze względu na wyższe ryzyko wystąpienia anafilaksji u chorych na mastocytozę niż w ogólnej populacji istotną rolę odgrywa profilaktyka i leczenie anafilaksji. Zdaniem niektórych ekspertów uzasadnione jest unikanie jedynie tych czynników zaostrzających, które są rzeczywistą przyczyną występowania objawów u poszczególnych chorych, a nie długiej listy czynników potencjalnie indukujących degranulację mastocytów [19]. Podejście to wydaje się ryzykowne, ponieważ u wielu chorych na mastocytozę nie udaje się ustalić czynnika prowokującego anafilaksję. Postępowanie w anafilaksji polega na: 1) wcześniejszym przeszkoleniu chorego, 2) usunięciu czynnika wywołującego wstrząs, 3) ułożeniu chorego w pozycji leżącej, ocenie ABC (*airways, breathing, circulation*), wezwaniu pomocy, 4) podaniu adrenaliny

[65, 66]. Products for the treatment of anaphylaxis which are currently available on the Polish market include Adrenalina WZF ampoules 0.1% solution for injections 1 mg/1 ml, Adrenalina WZF 0.3 mg in pre-filled syringe, Epipen senior 0.3 mg in automatic injector and Epipen junior 0.15 mg in automatic injector. According to the EAACI (2014) guidelines, the doses of 0.15 mg and 0.3 mg can be used in children weighing between 7.5 and 25 kg, and 25–30 kg, respectively [65]. Lifelong venom-specific immunotherapy is indicated in patients with hypersensitivity to *Hymenoptera venom* [23, 49]. Attempts are currently undertaken to use omalizumab and masitinib for the treatment of patients with mastocytosis accompanied by anaphylaxis and/or mediator-related symptoms. A study conducted in a group of 13 patients with SM showed a significant reduction in skin symptoms (pruritus, flushing, formation of wheals/edema of affected skin) and anaphylaxis due to omalizumab therapy [67]. Gastrointestinal complaints associated with the activity of mast cell mediators, such as abdominal pain, cramps, diarrhea, nausea and vomiting, are treated with H<sub>2</sub> antagonists (first-line treatment), proton pump inhibitors (second-line treatment), sodium cromoglicate (third-line treatment) and oral GCs (fourth-line treatment). Recommended options in recurrent hypotension include adrenaline (first-line treatment), H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> antagonists (second-line treatment), GCs orally (third-line treatment) or cytoreductive therapy (fourth-line treatment) [21]. H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> antagonists are the primary drugs used for headaches, depression and concentration disorders [21]. Therapeutic options recommended in patients with osteopenia and osteoporosis include calcium and vitamin D<sub>3</sub> supplements, bisphosphonates or other medications depending on the result of DEXA and recommendations of the specialist in charge [19–23].

### Surgery and invasive medical procedures in mastocytosis patients

An important clinical challenge is the preparation of patients with mastocytosis for surgery, as anesthetic procedures and invasive diagnostic tests are considered to be risk factors for anaphylaxis or mediator-related symptoms. Patients with mastocytosis may develop adverse reactions due to direct mast cell degranulation caused by mechanical tissue irritation, stress and pain, and drugs used for anesthesia during surgical procedures [24, 43, 45, 68–72]. Unfortunately, there are no randomized controlled trials and metaanalyses studying the safety of anesthetic drugs in patients with mastocytosis, which causes difficulties in developing guidelines for perioperative patient management [45, 48, 68, 70–72]. As the incidence of anaphylaxis in the perioperative period is low, it is not necessary to avoid

domięśniowo, 5) uniesieniu kończyn dolnych, 6) podaniu tlenu, 7) podaniu płynów oraz resuscytacji, jeżeli jest to konieczne. Postępowanie powinno być zgodne z wytycznymi *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI) i *World Allergy Organization* [65, 66]. Na polskim rynku obecnie dostępne są adrenalina WZF w ampułkach 0,1% roztwór do wstrzyknięć 1 mg/1 ml, Adrenalina WZF 0,3 mg w ampułkostrzykawce, Epipen senior 0,3 mg we wstrzykiwaczu automatycznym oraz Epipen junior 0,15 mg we wstrzykiwaczu automatycznym. Zgodnie z wytycznymi EAACI z 2014 r. u dzieci o masie ciała 7,5–25 kg można zastosować dawkę 0,15 mg, u dzieci o masie ciała 25–30 kg dawkę 0,3 mg [65]. W przypadku nadwrażliwości na jady owadów błonkoskrzydłych wskazana jest immunoterapia swoista kontynuowana przez całe życie chorego [23, 49]. Obecnie prowadzone są próby zastosowania omalizumabu i masytinibu u chorych na mastocytozę przebiegającą z anafilaksją i/lub objawami zależnymi od mediatorów. W badaniu przeprowadzonym u 13 chorych na SM stwierdzono znaczną redukcję objawów skórnych (świąd, *flushing*, tworzenie się bąbli pokrzywkowych lub obrzęk zmian skórnych) i anafilaksji w wyniku terapii omalizumabem [67]. W leczeniu dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego związanych z działaniem mediatorów mastocytów, takich jak bóle brzucha, skurcze, biegunki, nudności, wymioty, stosuje się antagonistów receptorów histaminowych H<sub>2</sub> (leczenie pierwszego wyboru), inhibitory pompy protonowej (leczenie drugiego wyboru), kromoglikan sodowy (leczenie trzeciego wyboru) oraz GKS doustnie (leczenie czwartego wyboru). W nawrotowej hipotensji zaleca się adrenalinę (leczenie pierwszego wyboru), antagonistów receptorów H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub> (leczenie drugiego wyboru), GKS (leczenie trzeciego wyboru) lub terapię cytoredukcyjną (leczenie czwartego wyboru) [21]. W przypadku bólów głowy, depresji i problemów z koncentracją proponuje się głównie antagonistów receptorów H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub> [21]. U chorych z osteopenią i osteoporozą rekomendowane jest leczenie preparatami wapnia i witaminą D<sub>3</sub>, bisfosfonianami lub innymi lekami w zależności od wyniku badania DEXA i zaleceń prowadzącego to leczenie specjalisty [19–23].

### Zabiegi chirurgiczne i inwazyjne procedury medyczne u chorych na mastocytozę

Istotny problem kliniczny stanowi przygotowanie chorych na mastocytozę do zabiegu chirurgicznego, gdyż procedury anestezyjologiczne i inwazyjne badania diagnostyczne są traktowane jako czynnik ryzyka wystąpienia anafilaksji lub objawów zależnych od mediatorów. U chorych na mastocytozę mogą pojawić się reakcje niepożądane spowodowane bezpośrednią degranulacją mastocytów wywołaną przez mechaniczne drażnienie tkanek, stres i ból oraz leki stosowane do znieczulenia podczas zabiegów chirurgicznych [24, 43, 45, 68–72]. Niestety nie ma randomizowanych,

surgical procedures in patients with mastocytosis [24]. Prophylactic antimedator therapy (PAT), comprising antihistamine drugs ( $H_1$  and  $H_2$  antagonists), GCs and benzodiazepines, is recommended 1 hour before surgery, as the procedure does not present a risk of adverse effects and reduces the likelihood of symptoms related to mast cell mediators [24].  $H_1$  antihistamines and benzodiazepines given 1 hour before the local anesthesia with amide derivatives (lidocaine, mepivacaine, bupivacaine) are recommended. Before general anesthesia some specialists suggest premedication by means of intravenous administration of an antihistamine drug (e.g. diphenhydramine 25 mg) 1 hour before the surgical procedure, glucocorticoids (e.g. prednisone 40–60 mg) 13, 7, and 1 hour before the procedure, and benzodiazepines in addition to patient's chronic antimedator therapy [45, 48]. Patients with mastocytosis without a history of perioperative anaphylaxis or drug-induced anaphylaxis do not require diagnostic allergy testing [19, 68, 69]. In patients with mastocytosis who have experienced an anaphylactic reaction to a known drug, repeated use of the drug should be avoided. Patients with a history of mediator-related symptoms or anaphylaxis developing perioperatively require comprehensive allergy diagnostics to determine factors to which the patient was exposed at that time, such as anesthetic agents, latex, disinfectants and preservatives, dyes and antibiotics [19, 24, 68, 71]. Specific IgE testing and skin allergy tests are recommended, with the latter requiring special caution in patients with mastocytosis [24, 31, 71]. A number of drugs have been linked to an increased risk of anaphylactic reaction in patients with mastocytosis: morphine, codeine, acetylsalicylic acid, nonsteroidal antiinflammatory drugs, thiopental, succinylcholine, mivacurium, atracurium, rocuronium, nefopam, tetracaine, procaine, d-tubocurarine, metocurine and methylparaben (preservative) [45, 48, 68, 71, 72 <http://ecnm.net/homepage/index.php/information-on-mastocytosis>]. The group of analgesics associated with a low risk of anaphylactic reaction includes paracetamol and fentanyl and its derivatives [45, 48, 68]. Non-pharmacological management of patients in the intra- and perioperative period includes ensuring appropriate ambient and body temperature (without excessive cooling), avoiding mechanical irritation and tissue traumatization, reducing stress, cautious use of nasal cannulas (risk of bleeding) and reduction to a minimum of the number of chemicals used [48, 68, 70–72].

### Treatment of systemic mastocytosis

The therapeutic management of patients with SM depends on the clinical form of the disease, severity of mediator-related symptoms and disease stage.

kontrolowanych badań oraz metaanaliz dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków anestezyjologicznych u chorych na mastocytozę, co powoduje trudności z opracowaniem wytycznych postępowania w okresie okołoperacyjnym [45, 48, 68, 70–72]. W związku z niewielką częstością występowania anafilaksji w okresie okołoperacyjnym nie powinno się unikać wykonywania zabiegów chirurgicznych u chorych na mastocytozę [24]. Proponuje się zastosowanie profilaktycznej terapii antymediatorowej (*prophylactic antimedator therapy* – PAT) zawierającej leki przeciwhistaminowe (antagonistów receptorów  $H_1$  i  $H_2$ ), GKS oraz benzodiazepiny 1 godzinę przed zabiegiem, gdyż postępowanie to nie jest obciążone ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych i zmniejsza prawdopodobieństwo pojawienia się objawów zależnych od mediatorów mastocytów [24]. Przed znieczuleniem miejscowym lekami o budowie amidowej (lignokaina, mepiwakaina, bupiwakaina) proponuje się podanie leków przeciwhistaminowych blokujących receptor  $H_1$  oraz benzodiazepiny na 1 godzinę przed zabiegiem. Przed znieczuleniem ogólnym niektórzy specjaliści proponują kontynuowanie stosowanej przewlekle przez chorego terapii antymediatorowej oraz premedykację polegającą na dożylnym podaniu leku przeciwhistaminowego (np. difenhydramina 25 mg) 1 godzinę przed zabiegiem, GKS (np. prednizonu w dawce 40–60 mg) w 13., 7. i 1. godzinie przed zabiegiem oraz benzodiazepin [45, 48]. Chorzy na mastocytozę bez epizodów anafilaksji okołoperacyjnej lub wywołanej lekami w wywiadzie nie wymagają diagnostyki alergologicznej [19, 68, 69]. U chorych na mastocytozę, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna na znany lek, unika się ponownego zastosowania tego leku. W przypadku osób, u których wystąpiły objawy zależne od mediatorów lub anafilaksja w okresie okołoperacyjnym, należy podjąć szczegółową diagnostykę w kierunku alergii na czynniki, na które chory był narażony w tym czasie, takie jak leki anestezyjologiczne, lateks, środki dezynfekcyjne i konserwanty, barwniki, antybiotyki [19, 24, 68, 71]. Rekomenduje się oznaczenie swoistych IgE oraz wykonanie testów skórnych, które u chorych na mastocytozę wymagają zachowania szczególnej ostrożności [24, 31, 71]. Wśród leków związanych z podwyższonym ryzykiem wywołania reakcji anafilaktycznej u chorych na mastocytozę wymienia się m.in.: morfinę, kodeinę, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tiopental, sukcylinylocholiny, miwakurium, atrakurium, rokuronium, nefopam, tetrakainę, prokainę, d-tubokurarynę, metokurynę, metyloparaben (konserwant) [45, 48, 68, 71, 72 <http://ecnm.net/homepage/index.php/information-on-mastocytosis>]. Spośród analgetyków za leki związane z niskim ryzykiem sprowokowania reakcji anafilaktycznej uznaje się paracetamol oraz fentanyl i jego pochodne [45, 48, 68]. Postępowanie nefarmakologiczne podczas zabiegu i w okresie okołoperacyjnym obejmuje: zapewnienie

ISM usually requires only anti-mediator therapy and prophylactic measures to prevent anaphylaxis, as the condition is associated with a mild course and a relatively low risk of progression to a form with a severe clinical course [19–22, 50, 71]. The foundation of treatment of advanced clinical forms of SM (such as ASM, SM-AHN and MCL) is cytoreductive therapy, mainly with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine – 2-CdA), less commonly with interferon- $\alpha$  [1, 2, 10, 63, 64]. Cladribine can be used in the treatment of all clinical forms of SM, especially in cases when rapid reduction of symptoms is needed. Adverse effects of cladribine therapy include bone marrow suppression and lymphopenia increasing the risk of opportunistic infections. The main therapeutic modalities available for SM with a severe clinical course (ASM, SM-AHN and MCL), in addition to cladribine and interferon- $\alpha$ , include allogeneic bone marrow transplantation, polychemotherapy and midostaurin [1, 2, 10, 21, 63, 64]. The targeted therapy of SM is relatively infrequently conducted with the tyrosine kinase inhibitor imatinib, as the drug is indicated in patients without the D816V mutation of the *KIT* gene, in the case of mutations occurring outside of exon 17 of the *KIT* gene and *FIP1L1/PDGFR*A mutations [21, 64, 73]. Among new tyrosine kinase inhibitors, currently the best rated is midostaurin, inhibiting the growth of neoplastic mast cells in patients with different mutations of the *KIT* gene including the most common mutation D816V [1, 2, 10, 21]. The therapy of ASM, SM-AHN and MCL should be provided in specialist hematology centers. On account of multiorgan symptoms of the disease, the diagnostic and therapeutic management of mastocytosis requires the collaboration of physicians of various specialties. The presence of typical skin symptoms which are a specific marker of the disease markedly accelerates the diagnosis of SM.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

#### References

##### Piśmiennictwo

1. Valent P., Akin C., Hartmann K., Nilsson G., Reiter A., Hermine O., et al.: Advances in the classification and treatment of mastocytosis: current status and outlook toward the future. *Cancer Res* 2017, 77, 1261-1270.

odpowiedniej temperatury otoczenia i ciała chorego (unikanie zbytowego wychładzania), unikanie podrażnienia mechanicznego i traumatyzacji tkanek, ograniczenie stresu, ostrożne używanie cewników nosowych (możliwość krwawienia), ograniczenie do minimum liczby użytych substancji chemicznych [48, 68, 70–72].

#### Leczenie mastocytozy układowej

Postępowanie terapeutyczne u chorych na SM zależy od postaci klinicznej, nasilenia objawów związanych z działaniem mediatorów oraz stopnia zaawansowania choroby. ISM wymaga zazwyczaj jedynie terapii przeciwmediatorowej i profilaktyki anafilaksji ze względu na łagodny przebieg i stosunkowo niewielkie ryzyko progresji do postaci o ciężkim przebiegu klinicznym [19–22, 50, 71]. Podstawę leczenia zaawansowanych postaci klinicznych SM, takich jak ASM, SM-AHN i MCL, stanowi terapia cytoredukcyjna, przede wszystkim kładrybiną (2-chlorodeoksyadenozyna – 2-CdA), rzadziej interferonem  $\alpha$  [1, 2, 10, 63, 64]. Kładrybina może być stosowana we wszystkich postaciach klinicznych SM, zwłaszcza w przypadkach, w których wskazana jest szybka redukcja objawów. Do objawów niepożądanych terapii kładrybiną zalicza się supresję szpiku i limfopenię zwiększającą ryzyko wystąpienia infekcji oportunistycznych. Leczenie SM o ciężkim przebiegu klinicznym (ASM, SM-AHN i MCL), oprócz podawania kładrybiny i interferonu  $\alpha$ , polega głównie na zastosowaniu alogenicznego przeszczepu szpiku, polichemioterapii oraz midostauryny [1, 2, 10, 21, 63, 64]. W terapii celowanej SM stosunkowo rzadko stosowany jest imatynib należący do inhibitorów kinazy tyrozynowej, gdyż lek ten jest wskazany u chorych bez mutacji D816V genu *KIT*, w przypadku mutacji poza eksonem 17 genu *KIT* i mutacji *FIP1L1/PDGFR*A [21, 64, 73]. Spośród nowych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej obecnie najlepiej oceniana jest midostauryna, która hamuje wzrost nowotworowych mastocytów u chorych z różnymi mutacjami genu *KIT*, włączając najczęstszą z nich – D816V [1, 2, 10, 21]. Terapia ASM, SM-AHN i MCL powinna być prowadzona w wyspecjalizowanych ośrodkach hematologicznych. Ze względu na wielonarządowy charakter objawów diagnostyka i leczenie mastocytozy wymaga współpracy lekarzy różnych specjalności. Występowanie typowych objawów skórnych, które stanowią swoisty marker tej choroby, znacznie przyspiesza rozpoznanie SM.

#### KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

2. **Pardanani A.**: Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2016, 91, 1146-1159.
3. **Valent P., Escribano L., Broesby-Olsen S., Hartmann K., Grattan C., Brockow K., et al.**: Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy* 2014, 69, 1267-74.
4. **Hartmann K., Escribano L., Grattan C., Brockow K., Carter M.C., Alvarez-Twose I., 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, 35-45.
5. **Lange M., Ługowska-Umer H., Niedoszytko M., Wasąg B., Limon J., Żawrocki A., et al.**: Diagnosis of mastocytosis in children and adults in daily clinical practice. *Acta Derm Venereol* 2016, 96, 292-297.
6. **Arock M., Valent P.**: Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev Hematol* 2010, 3, 497-516.
7. **Brockow K.**: Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014, 34, 283-95.
8. **Carter M.C., Clayton S.T., Komarow H.D., Brittain E.H., Scott L.M., Cantave D., et al.**: Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015, 136, 1673-1679.
9. **Méni C., Bruneau J., Geogin-Lavialle S., Le Sache de Peuffeilhoux L., Damaj G., Hadj-Rabia S., et al.**: Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol* 2015, 172, 642-651.
10. **Valent P., Akin C., Metcalfe D.D.**: Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017, 129, 1420-1427.
11. **Gonzalez de Olano D., de la Hoz B., Nunez-Lopez R., Sanchez-Munoz L., Cuevas M., Dieguez C., et al.**: Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy* 2007, 37, 1547-1555.
12. **Górska A., Niedoszytko M., Lange M., Chelmińska M., Nedoszytko B., Wasąg B., et al.**: Risk factors for anaphylaxis in patients with mastocytosis. *Pol Arch Med Wewn* 2015, 125, 46-53.
13. **Gülen T., Hägglund H., Dahlén B., Nilsson G.**: High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis – a single centre experience. *Clin Exp Allergy* 2014, 44, 121-129.
14. **Brockow K., Jofer C., Behrendt H., Ring J.**: Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008, 63, 226-232.
15. **Alvarez-Twose I., Vañó-Galván S., Sánchez-Muñoz L., Morgado J.M., Matito A., Torrelo A., et al.**: Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy* 2012, 67, 813-818.
16. **Barnes M., Van L., DeLong L., Lawley L.P.**: Severity of cutaneous findings predict the presence of systemic symptoms in pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol* 2014, 31, 271-275.
17. **Lange M., Niedoszytko M., Nedoszytko B., Łata J., Trzeciak M., Biernat W.**: Diffuse cutaneous mastocytosis: analysis of 10 cases and a brief review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012, 26, 1565-1571.
18. **Lange M., Niedoszytko M., Renke J., Gleń J., Nedoszytko B.**: Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013, 27, 97-102.
19. **Broesby-Olsen S., Dybedal I., Gülen T., Kristensen T.K., Møller M.B., Ackermann L., et al.**: Multidisciplinary management of mastocytosis: nordic expert group consensus. *Acta Derm Venereol* 2016, 96, 602-612.
20. **Le M., Miedzybrodzki B., Olynych T., Chapelaine H., Ben-Shoshan M.**: Natural history and treatment of cutaneous and systemic mastocytosis. *Postgrad Med* 2017, 129, 896-901.
21. **Scherber R.M., Borate U.**: How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. *Br J Haematol* 2018, 180, 11-23.
22. **Siebenhaar F., Akin C., Bindslev-Jensen C., Maurer M., Broesby-Olsen S.**: Treatment strategies in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014, 34, 433-447.
23. **Güllen T., Akin C.**: Pharmacotherapy of mast cell disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017, 17, 295-303.
24. **Matito A., Morgado J.M., Sanchez-Lopez P., Alvares-Twose I., Sanchez-Munoz L., Orfao A., et al.**: Management of anesthesia in adult and pediatric mastocytosis: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA) based on 726 anesthetic procedures. *Int Arch Allergy Immunol* 2015, 167, 47-56.
25. **Kleewein K., Lang R., Diem A., Vogel T., Pohla-Gubo G., Bauer J.W., et al.**: Diffuse cutaneous mastocytosis masquerading as epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol* 2011, 28, 720-725.
26. **Heide R., Zuidema E., Beishuizen A., Den Hollander J.C., Van Gysel D., Seyger M.M., et al.**: Clinical aspects of diffuse cutaneous mastocytosis in children: two variants. *Dermatology* 2009, 219, 309-315.
27. **Lange M., Kaszuba A.**: Uogólniona skórna mastocytoza przebiegająca z anafilaksją. *Postep Dermatol Alergol* 2007, 24, 52-57.
28. **Sánchez-Salas M.P., Lázaro A.C., Martín J., Grasa M.P., Carapeto F.J.**: Atypical pachydermatous cutaneous course of mastocytosis. *Actas Dermosifiliogr* 2007, 98, 707-710.
29. **Srivastava N., Chand S., Singh S.**: Pseudoxanthomatous mastocytosis. *Int J Dermatol* 2008, 47, 50-51.
30. **Waxtein L.M., Vega-Memije M.E., Cortés-Franco R., Dominguez-Soto L.**: Diffuse cutaneous mastocytosis with bone marrow infiltration in a child: a case report. *Pediatr Dermatol* 2000, 17, 198-201.
31. **Valent P., Akin C., Escribano L., Födinger M., Hartmann K., Brockow K., et al.**: Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007, 37, 435-453.
32. **Fuzaylov G., Fidkowski C.W.**: Anesthetic considerations for major burn injury in pediatric patients. *Paediatr Anaesth* 2009, 19, 202-211.
33. **Lange M., Zawadzka A., Schrörs S., Słomka J., Ługowska-Umer H., Nedoszytko B., et al.**: The role of serum tryptase in the diagnosis and monitoring of pediatric mastocytosis: a single-center experience. *Postep Dermatol Alergol* 2017, 34, 306-312.



34. **Castells M., Metcalfe D.D., Escribano L.:** Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children. *Am J Clin Dermatol* 2011, 12, 259-270.
35. **Kristensen T., Vestergaard H., Bindslev-Jensen C., Møller M.B., Broesby-Olsen S.:** Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol* 2014, 89, 493-498.
36. **Jara-Acevedo M., Teodosio C., Sanchez-Muñoz L., Álvarez-Twose I., Mayado A., Caldas C., et al.:** Detection of the KIT D816V mutation in peripheral blood of systemic mastocytosis: diagnostic implications. *Mod Pathol* 2015, 28, 1138-1149.
37. **Arock M., Sotlar K., Akin C., Broesby-Olsen S., Hoermann G., Escribano L., et al.:** KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia* 2015, 29, 1223-1232.
38. **Wagner N., Staubach P.:** Mastocytosis – pathogenesis, clinical manifestation and treatment. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2018, 16, 42-57.
39. **Valent P., Sotlar K., Horny H.P.:** Aberrant expression of CD30 in aggressive systemic mastocytosis and mast cell leukemia: a differential diagnosis to consider in aggressive hematopoietic CD30-positive neoplasms. *Leuk Lymphoma* 2011, 52, 740-744.
40. **Sperr W.R., Jordan J.H., Fiegl M., Escribano L., Bellas C., Dirnhofer S., et al.:** Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2002, 128, 136-141.
41. **Valent P., Akin C., Arock M., Brockow K., Butterfield J.H., Carter 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, 215-225.
42. **Carter M.C., Metcalfe D.D., Komarow H.D.:** Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014, 34, 181-196.
43. **Czarny J.H., Lange M., Niedożytko M.B., Kwiecińska B., Górska A., Ługowska-Umer H., et al.:** Nadwrażliwość i alergia na leki u chorych na mastocytosę. *Przegl Dermatol* 2017, 104, 22-30.
44. **Akin C.:** Anaphylaxis and mast cell disease: what is the risk? *Curr Allergy Asthma Rep* 2010, 10, 34-38.
45. **Brockow K., Bonadonna P.:** Drug allergy in mast cell disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, 12, 354-360.
46. **Escribano L., Akin C., Castells M., Schwartz L.B.:** Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006, 5, 61-77.
47. **Matito A., Carter M.:** Cutaneous and systemic mastocytosis in children: a risk factor for anaphylaxis? *Curr Allergy Asthma Rep* 2015, 15, 22.
48. **Bonadonna P., Lombardo C.:** Drug allergy in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014, 34, 397-405.
49. **Niedożytko M., de Monchy J., van Doormaal J.J., Jassem E., Oude Elberink J.N.:** Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy* 2009, 64, 1237-1245.
50. **Arock M., Akin C., Hermine O., Valent P.:** Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. *Eur J Haematol* 2015, 94, 474-490.
51. **Siebenhaar F., Förtsch A., Krause K., Weller K., Metz M., Magerl M., et al.:** Rupatadine improves quality of life in mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2013, 68, 949-952.
52. **Patrizi A., Tabanelli M., Neri I., Viridi A.:** Topical corticosteroids versus “wait and see” in the management of solitary mastocytoma in pediatric patients: a long term follow-up. *Dermatol Ther* 2015, 28, 57-61.
53. **Verma K.K., Bhat R., Singh M.K.:** Bullous mastocytosis treated with oral betamethasone therapy. *Indian J Pediatr* 2004, 71, 261-263.
54. **Yankova R., Abadjieva T., Belovezhov V.:** Cutaneous mastocytosis with persistent blistering: successful treatment with methylprednisolone and 3-year follow-up management. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2015, 5, 145-150.
55. **Morren M.A., Hoppé A., Renard M., Debiec Rychter M., Uyttebroeck A., Dubreuil P., et al.:** Imatinib mesylate in the treatment of diffuse cutaneous mastocytosis. *J Pediatr* 2013, 162, 205-207.
56. **Brazzelli V., Grassi S., Merante S., Grasso V., Ciccocioppo R., Bossi G., et al.:** Narrow-band UVB phototherapy and psoralen-ultraviolet A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis: a study in 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2016, 32, 238-246.
57. **Obtułowicz A., Pirowska M.M., Woźniacka A., Wojas-Pelc A.:** Suitability of tryptase concentration determination during PUVA therapy in patients with cutaneous and systemic mastocytosis. *Przegl Dermatol* 2018, 105, 41-50.
58. **Lange M., Gleń J., Zabłotna M., Niedożytko B., Sokołowska-Wojdyło M., Rębała K., et al.:** Interleukin-31 polymorphisms and serum IL-31 level in patients with mastocytosis: correlation with clinical presentation and pruritus. *Acta Derm Venereol* 2017, 97, 47-53.
59. **Broesby-Olsen S., Farkas D.K., Vestergaard H., Hermann A.P., Møller M.B., Mortz C.G., et al.:** Risk of solid cancer, cardiovascular disease, anaphylaxis, osteoporosis and fractures in patients with systemic mastocytosis: a nationwide population-based study. *Am J Hematol* 2016, 91, 1069-1075.
60. **Mashiach J., Harel A., Bodemer C., Hadj-Rabia S., Goldberg I., Sprecher E., et al.:** Topical pimecrolimus for pediatric cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol* 2018, doi:10.1111/ced.13391.
61. **Resh B., Jones E., Glaser D.A.:** The cosmetic treatment of urticaria pigmentosa with Nd:YAG laser at 532 nanometers. *J Cosmet Dermatol* 2005, 4, 78-82.
62. **Barete S., Lortholary O., Damaj G., Hirsch I., Chandesris M.O., Elie C., et al.:** Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood* 2015, 126, 1009-1016.
63. **Lock A.D., McNamara C.J., Rustin M.H.:** Sustained improvement in urticaria pigmentosa and pruritus in a case of indolent systemic mastocytosis treated with cladribine. *Clin Exp Dermatol* 2015, 40, 142-145.
64. **Lim K.H., Pardanani A., Butterfield J.H., Li C.Y., Tefferi A.:** Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2009, 84, 790-794.
65. **Muraro A., Roberts G., Worm M., Bilò MB., Brockow K., Fernández Rivas M., et al.:** EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014, 69, 1025-1045.

66. **Simons F.E., Ebisawa M., Sanchez-Borges M., Thong B.Y., Worm M., Tanno L.K., et al.:** 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015, 8, 32.
67. **Brosby-Olsen S., Vestergaard H., Mortz C.G., Jensen B., Havelund T., Hermann A.P., et al.:** Mastocytosis Centre Odense University Hospital (MastOUH). Omalizumab prevents anaphylaxis and improves symptoms in systemic mastocytosis: efficacy and safety observations. *Allergy* 2018, 73, 230-238.
68. **Dewachter P., Castells M.C., Hepner D.L., Mouton-Faivre C.:** Perioperative management of patients with mastocytosis. *Anesthesiology* 2014, 120, 753-759.
69. **Klein N.J., Misseldine S.:** Anesthetic considerations in pediatric mastocytosis: a review. *J Anesth* 2013, 27, 588-598.
70. **Niedoszytko M.:** Zabiegi operacyjne u chorych na mastocytozę. [w:] *Mastocytoza - rozpoznanie i leczenie*. E. Jassem, J. Kruszewski (red.), Agencja "Benkowski", Białystok, 2007, 116-118.
71. **Pardanani A.:** How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood* 2013, 121, 3085-3094.
72. **Chaar C.I., Bell R.L., Duffy T.P., Duffy A.J.:** Guidelines for safe surgery in patients with systemic mastocytosis. *Am Surg* 2009, 75, 74-80.
73. **Mital A., Piskorz A., Lewandowski K., Wasąg B., Limon J., Hellmann A.:** A case of mast cell leukaemia with exon 9 KIT mutation and good response to imatinib. *Eur J Haematol* 2011, 86, 531-535.

**Received:** 4.06.2018

**Accepted:** 4.06.2018

**Otrzymano:** 4.06.2018 r.

**Zaakceptowano:** 4.06.2018 r.

---

#### How to cite this article

Lange M., Flisiak I., Kapińska-Mrowiecka M.L., Kaszuba A., Maj J., Rudnicka L., Sokołowska-Wojdyło M.: Mastocytosis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018, 105, 358-383. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.77108>.