

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Medical University of Lodz
<https://publicum.umed.lodz.pl>

| | |
|---|--|
| Publikacja / Publication | Mastocytoza układowa – złożony problem leczenia objawowego, Zasowska-Nowak Anna , Ciałkowska-Rysz Aleksandra |
| DOI wersji wydawcy / Published version DOI | http://dx.doi.org/10.5114/pm.2020.97427 |
| Adres publikacji w Repozytorium URL / Publication address in Repository | https://publicum.umed.lodz.pl/info/article/AML5a3f0bcfc87848aba2ed3f9120bca20d/ |
| Data opublikowania w Repozytorium / Deposited in Repository on | Sep 17, 2020 |
| Rodzaj licencji / Type of licence | Attribution-NonCommercial-ShareAlike (CC BY-NC-SA) |
| Cytuj tę wersję / Cite this version | Zasowska-Nowak Anna , Ciałkowska-Rysz Aleksandra : Mastocytoza układowa – złożony problem leczenia objawowego, Medycyna Paliatywna, vol. 12, no. 2, 2020, pp. 47-55, DOI:10.5114/pm.2020.97427 |

Mastocytoza układowa – złożony problem leczenia objawowego

Systemic mastocytosis – a complex problem of symptomatic treatment

Anna Zasowska-Nowak, Aleksandra Ciałkowska-Rysz

Zakład Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Mastocytoza układowa jest nowotworem mieloproliferacyjnym, w przebiegu którego dochodzi do patologicznego mnożenia się komórek tłuszczowych (mastocytów) oraz gromadzenia się ich w obrębie jednego lub kilku narządów (skóra, szpik kostny, przewód pokarmowy, węzły chłonne, wątroba, śledziona). W obrazie klinicznym obok charakterystycznych zmian skórnych istotne znaczenie mają skutki działania mediatorów uwalnianych z ziarnistości pobudzonych komórek tłuszczowych oraz efekty naciekania tkanek przez mastocyty, które prowadzą do upośledzenia funkcji poszczególnych narządów. Chorzy skarżą się na dolegliwości ze strony skóry (świąd, zaczerwienienie), przewodu pokarmowego (zgaga, bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka), układu krążenia (hipotensja, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, omdlenia, bóle głowy), układu oddechowego (duszność) oraz bóle kostne. Szczególnie niebezpiecznym problemem, zagrażającym życiu chorych na mastocytozę, jest wysokie ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Leczenie mastocytozy obejmuje edukację chorego (zalecenia unikania czynników mogących prowadzić do degranulacji mastocytów) oraz leczenie objawowe i cytoredukcyjne. Istotnym czynnikiem utrudniającym leczenie objawowe jest wysokie ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości po zastosowaniu niektórych leków stosowanych powszechnie w opiece paliatywnej, m.in. niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz niektórych agonistów receptorów opioidowych (morfina, kodeina).

Słowa kluczowe: mastocytoza, ból, leczenie objawowe, mastocyty.

Abstract

Systemic mastocytosis is a myeloproliferative neoplasm characterised by pathological proliferation of mast cells and their accumulation within one or several organs (skin, bone marrow, gastrointestinal tract, lymph nodes, the liver, and the spleen). In the clinical picture of systemic mastocytosis, symptoms resulting from the action of mediators released from stimulated mast cells and symptoms associated with tissue infiltration by mast cells play a significant role along with characteristic skin lesions. Patients complain about skin-related (pruritus, flushing), gastrointestinal (heartburn, abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhoea), circulatory (hypotension, tachycardia, arrhythmias, syncope, headache), and respiratory symptoms (dyspnoea), as well as bone pain. A particularly dangerous, life-threatening problem is the high risk of an anaphylactic reaction. Treatment of systemic mastocytosis involves patient education with a recommendation to avoid factors that may lead to mast cell degranulation, and symptomatic and cytoreductive treatments. One of the significant problems hindering the symptomatic treatment of patients with mastocytosis is a high risk of hypersensitivity reactions after some medications commonly used in palliative care, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs and certain opioid receptor agonists (morphine, codeine).

Key words: mastocytosis, pain, symptomatic treatment, mast cells.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Zasowska-Nowak, Zakład Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, e-mail: anna.zasowska-nowak@umed.lodz.pl

WSTĘP

Mastocytoza jest rzadkim nowotworem mieloproliferacyjnym, w przebiegu którego dochodzi do klonalnego rozrostu nieprawidłowych komórek tłuszczowych

(mastocytów) oraz ich gromadzenia się w obrębie jednego lub kilku narządów. Istotną rolę w patogenezie mastocytozy odgrywają mutacje protoonkogenu KIT, prowadzące do niezależnej od czynnika wzrostu pnia (ang. *stem cell factor* – SCF) aktywacji receptora KIT,

co skutkuje niekontrolowanym rozrostem mastocytów o nieprawidłowym immunofenotypie, wykazujących ekspresję CD2 i/lub C25 [1]. Najczęściej występującą mutacją jest mutacja punktowa D816V genu *KIT* [1].

Klasyfikacja mastocytozy opracowana w 2016 r. przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wyróżnia:

- mastocytozę skóry (łac. *cutaneus mastocytosis* – CM),
- mastocytozę układową (łac. *systemic mastocytosis* – SM),
- mięsaki mastocytarne (ang. *mast cell sarcoma*) – jednoogniskowe guzy mastocytarne o niskim zróżnicowaniu, wzrastające z destrukcją otaczających tkanek [1, 2].

Różnią się one obrazem klinicznym, czasem przeżycia oraz odpowiedzią na leczenie przyczynowe.

Warunkiem rozpoznania SM według definicji WHO jest stwierdzenie jednego kryterium większego i jednego mniejszego lub trzech kryteriów mniejszych [2]. Jedynym kryterium większym jest obecność wielogniskowych nacieków z mastocytów w preparacie biopsyjnym szpiku kostnego i/lub innych narządów poza skórą. Do kryteriów mniejszych należy stwierdzenie:

- w rozmazie szpiku kostnego atypowej morfologii w przypadku > 25% wszystkich mastocytów lub nacieków z wrzecionowatych mastocytów w materiale biopsyjnym pochodzącym z innych narządów,
- nacieków z wrzecionowatych mastocytów w materiale biopsyjnym z innych narządów,
- punktowej mutacji w kodonie 816 genu *KIT* w szpiku kostnym lub innych niż skóra narządach,
- mastocytów w szpiku kostnym, krwi obwodowej lub innych niż skóra narządach, wykazujących ekspresję CD2 i/lub CD25,
- stężenia tryptazy w surowicy > 20 ng/ml [1].

W mastocytozie skóry, obserwowanej głównie u dzieci, nacieki z komórek tucznych ograniczone są tylko do skóry. Zmiany skórne pojawiają się zazwyczaj w pierwszych dwóch latach życia dziecka i w przeważającej części przypadków ustępują wraz z okresem dojrzewania. Najczęstszą postacią kliniczną jest plamisto-grudkowa mastocytoza skóry (ang. *maculopapular cutaneous mastocytosis* – MPCM; syn. *urticaria pigmentosa*), charakteryzująca się występowaniem drobnych plamisto-grudkowych zmian skórnych o owalnym lub okrągłym kształcie oraz brunatnej, różowo-brunatnej lub żółto-brunatnej barwie [1]. Zmiany te najczęściej umiejscowione są symetrycznie w obrębie tułowia i kończyn, rzadziej występują na głowie i szyi, niekiedy również na dłoniach, podszewkach stóp i błonach śluzowych [1]. Patognomicznym symptomem jest objaw Dariera, charakteryzujący się wystąpieniem rumienia i obrzęku w obrębie wykwitów skórnych pod wpływem drażnienia mechanicznego [1]. Rzadką postacią CM

o ciężkim przebiegu klinicznym jest uogólniona mastocytoza skórna (ang. *diffuse cutaneous mastocytosis* – DCM), w której dochodzi do naciekania przez mastocyty całej powierzchni skóry [1]. Inną postacią mastocytozy skóry, przebiegającą w postaci pojedynczej lub kilku zmian skórnych o charakterze guzkowym lub płasko-wyniosłym, ostro odgraniczonym od otaczającej skóry, jest mastocytoma skóry (ang. *cutaneous mastocytoma*) [1, 2].

W przypadku mastocytozy układowej, stwierdzonej zazwyczaj u osób dorosłych, nacieki z nieprawidłowych komórek tucznych poza skórą zajmują również narządy wewnętrzne: szpik kostny, węzły chłonne, przewód pokarmowy lub narządy mięsiste (wątroba, śledziona), prowadząc niejednokrotnie do ich dysfunkcji i prognozowanego krótszego okresu przeżycia [3]. Mastocytoza układowa może przebiegać jako postać o łagodnym (ang. *indolent systemic mastocytosis* – ISM) lub tlącym (ang. *smoldering systemic mastocytosis* – SSM) przebiegu, jako mastocytoza układowa z towarzyszącym mielo- lub limfoidalnym nowotworem układu krwiotwórczego (ang. *systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm* – SM-AHN), agresywna mastocytoza (ang. *aggressive systemic mastocytosis* – ASM) lub jako białaczka mastocytarne (ang. *mast cell leukemia* – MCL) [1, 2].

Komórki tuczne odgrywają istotną rolę w mechanizmach obronnych organizmu. Zlokalizowane są głównie w bliskiej okolicy naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz w sąsiedztwie komórek dendrytycznych, warunkując szybką odpowiedź immunologiczną. Ich obecność stwierdzono m.in. w skórze właściwej, błonie śluzowej przewodu pokarmowego, oponach mózgowo-rdzeniowych oraz drogach oddechowych [4].

Aktywacja komórek tucznych prowadząca do ich degranulacji może nastąpić pod wpływem wielu czynników, takich jak niektóre leki (niesteroidowe leki przeciwzapalne, agonisty receptorów opioidowych, chinina, dekstran, niektóre leki zwiotczające mięśnie, jodowe środki cieniujące), zabiegi inwazyjne, alkohol, jad owadów błonkoskrzydłych, stres, niektóre pokarmy czy ekspozycja na zmianę temperatury [5, 6]. Wskutek aktywacji dochodzi do uwolnienia z ich ziaren (lizosomów wydzielniczych) zarówno mediatorów stale obecnych w dojrzałym mastocycie (tzw. performowanych), spośród których najliczniejszą grupę stanowią histamina, heparyna, tryptazy i chymaza, jak i syntetyzowanych *de novo*, takich jak m.in. interleukiny (m.in. IL-5, IL-6, IL-10), czynnika stymulującego kolonie granulocytów i makrofagów (ang. *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* – GM-CSF), chemokin, leukotrienów, prostaglandyny oraz czynnika aktywującego płytki (ang. *platelet activating factor* – PAF) [7]. Ponadto z ziarnistości komórek tucznych w efekcie pobudzenia uwalniane są enzymy proteolityczne

(granzymy B i H, katepsyna G), czynnik martwicy guza α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), transformujący czynnik wzrostu (ang. *transforming growth factor β* – TGF- β) oraz czynnik wzrostu śródbłonna (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF) [7].

Jedną z najważniejszych substancji uwalnianych z komórek tłuszcznych jest histamina, która poprzez aktywację receptorów histaminowych H1, H2, H3 i H4 prowadzi m.in. do rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, skurczu mięśni gładkich dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, świądu skóry oraz do zwiększenia wydzielania kwasu żołądkowego przez komórki okładzinowe żołądka [4]. Efekty działania pozostałych mediatorów uwalnianych podczas aktywacji komórek tłuszcznych przedstawiono w tabeli 1.

OBRAZ KLINICZNY

W obrazie klinicznym mastocytozy układowej obok charakterystycznych zmian skórnych obserwo-

wanych u ok. 80% chorych [1] istotne znaczenie mają objawy wynikające z działania mediatorów uwalnianych z ziarnistości pobudzonych komórek tłuszcznych oraz symptomy związane z naciekaniami tkanek przez mastocyty, prowadzącym do upośledzenia funkcji poszczególnych narządów.

Zmiany skórne

W badaniach histopatologicznych wycinków pobranych ze skóry chorych na mastocytozę stwierdza się nacieki komórek tłuszcznych w skórze właściwej [1]. Jego konsekwencją jest obecność charakterystycznych plamisto-grudkowych zmian skórnych (łac. *urticaria pigmentosa*) ze swoistym dla mastocytozy objawem Dariera. Występują one u ok. 80% chorych, zarówno w postaci ograniczonej do skóry, jak i w postaci układowej. Zmianom skórnym towarzyszą objawy zależne od mediatorów uwalnianych z komórek tłuszcznych, takie jak obrzęk, świąd, napadowe zaczerwienienie skóry czy bąble pokrzywkowe [1].

Tabela 1. Efekty działania poszczególnych mediatorów uwalnianych przez komórki tłuszczne [na podstawie danych z piśmiennictwa]

| Mediator | Efekt działania |
|--------------------------|---|
| histamina | <ul style="list-style-type: none"> – wzrost przepuszczalności ścian naczyń krwionośnych – wzrost napięcia mięśni gładkich przewodu pokarmowego – skurcz mięśni gładkich oskrzeli – sekrecja wydzieliny drzewa oskrzelowego – wzrost wydzielania kwasu żołądkowego – sekrecja wydzieliny przewodu pokarmowego – wzrost częstości rytmu serca – zaczerwienienie skóry – świąd – stymulacja proliferacji fibroblastów i syntezy kolagenu |
| serotonina, substancja P | napadowe zaczerwienienie skóry (ang. <i>flushing</i>) |
| chymaza | fibrogenaza |
| heparyna, proteazy | osteoporoza |
| IL-1 β i IL-6 | <ul style="list-style-type: none"> – osteoporoza – osteoskleroza – osteoliza |
| IL-13 i TGF- β | włóknienie (m.in. tkanki wątrobowej, śledziony, węzłów chłonnych, szpiku kostnego) |
| IL-5 | eozynofilia tkankowa |
| IL-31 | świąd |
| TGF- β , FGF, VEGF | przebudowa tkanek (aktywacja komórek endotelium, epitelialne, fibroblasty i makrofagi) |
| leukotrieny, endotelina | obrzęk tkanek |
| PAF | <ul style="list-style-type: none"> – skurcz mięśni gładkich przewodu pokarmowego – obturacja oskrzeli – hipotensja – obrzęk płuc – pokrzywka – zaburzenia rytmu serca |
| PGD2 | <ul style="list-style-type: none"> – napadowe zaczerwienienie skóry (ang. <i>flushing</i>) – zwiększenie wydzielania śluzu – obturacja oskrzeli – nudności – bóle brzucha – bóle głowy |

Objawy zależne od mediatorów

Do najczęstszych objawów skórnych, będących wynikiem działania mediatorów uwalnianych z obecnych w skórze komórek tucznych, należy świąd, napadowy rumień (ang. *flushing*) oraz zmiany skórne o charakterze pęcherzowym lub pęcherzykowym [1]. Świąd u chorych na mastocytozę jest objawem zależnym przede wszystkim od uwalnianej w dużych ilościach histaminy, będącej silnym pruritoceptorem aktywującym receptory H1 zlokalizowane na wybranych wolnych zakończeniach niezmielinowanych włókien nerwowych typu C i A-delta [8]. W wyniku jej działania dochodzi również do zwiększenia przepuszczalności zawłósczkowych naczyń żylnych, co prowadzi do obrzęku, zaczerwienienia oraz zmian skórnych o charakterze pokrzywkowym. Napadowe zaczerwienie skóry jest efektem działania nie tylko histaminy, lecz także innych substancji wazoaktywnych, takich jak serotonina czy substancja P [4]. Z kolei obecność podnaskórkowych pęcherzy wiąże się z proteolitycznym działaniem tryptazy w obrębie blaszki jasnej błony podstawnej skóry [1].

Objawy ze strony układu pokarmowego, obserwowane u 14–85% chorych na mastocytozę układową [9], stanowią drugi pod względem częstości występowania objaw związany z działaniem mediatorów [10]. Chorzy najczęściej skarżą się na bóle brzucha, biegunkę (odpowiednio ok. 50% i 45%), nieco rzadziej nudności i wymioty (ok. 30% chorych) [11]. W grupie chorych na mastocytozę stwierdza się zwiększoną częstość występowania choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz jej powikłań w postaci epizodów krwawienia z przewodu pokarmowego obserwowanych u ok. 10% chorych [11]. Zgłaszane przez chorych bóle brzucha mogą mieć dwojaki charakter i patomechanizm: bóle nadbrzusza z towarzyszącymi dolegliwościami dyspeptycznymi i zgagą, które są objawem choroby wrzodowej, oraz bóle o charakterze kolkowym, obserwowane m.in. po spożyciu alkoholu, określonych pokarmów oraz w odpowiedzi na stres, u chorych z obecnością zmian o charakterze guzkowym w obrębie fałdów żołądka i dwunastnicy stwierdzanych w badaniu endoskopowym [10]. Naciekanie jelita cienkiego przez mastocyty oraz miejscowe działanie mediatorów prowadzące do uszkodzenia i obrzęku błony śluzowej, skurczu mięśni gładkich, utrudnionego wchłaniania substancji odżywczych oraz upośledzenia motoryki jelit jest przyczyną kolkowych bólów brzucha, biegunki i zespołu złego wchłaniania [10, 12]. Powyższe objawy są przede wszystkim skutkiem działania histaminy, prowadzącej m.in. do zwiększonego uwalniania kwasu żołądkowego przez komórki okładzinowe żołądka, skurczu mięśni gładkich przewodu pokarmowego czy też zwiększonego wydzielania gastryny i VIP (ang. *vaso-*

active intestinal peptide). Istotne znaczenie w ich patogenezie mają również takie mediatory, jak PAF (kolkowe bóle brzucha) czy PGD₂ (nudności, wymioty, bóle brzucha) [4].

Objawami układowymi zależnymi od działania substancji wazoaktywnych prowadzących do rozszerzenia naczyń krwionośnych (m.in. histamina, chymaza, PAF, PGD₂) są nawracające epizody hipotensji, odruchowej tachykardii, zaburzenia rytmu serca oraz omdlenia [4], których wystąpienie zazwyczaj poprzedzają silne zawroty głowy [10]. Nasilenie i częstość objawów są zmienne i wahają się od jednego lub kilku epizodów dziennie do jednego epizodu na rok [10].

Szczególnie niebezpiecznym, zagrażającym życiu chorych na mastocytozę problemem jest wysokie ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Dotyczy ono od 20% do 49% pacjentów z tej grupy; u połowy przebieg reakcji anafilaktycznej jest ciężki, u jednego na trzech chorych występuje utrata przytomności [13]. W obrazie klinicznym częściej obserwuje się hipotensję lub omdlenie niż obturację oskrzeli czy obrzęk krtani [13]. Reakcja anafilaktyczna może być wywołana zarówno przez mechanizmy alergiczne (IgE-zależne), jak i niealergiczne. Wśród najczęstszych czynników wymienia się jad owadów błonkoskrzydłych, niektóre pokarmy i leki, jednak nawet w 17–37% przypadków przyczyną wystąpienia reakcji anafilaktycznej pozostaje nieustalona [13]. Najczęstsze przyczyny wystąpienia reakcji anafilaktycznej u chorych na mastocytozę przedstawiono w tabeli 2.

U około połowy chorych na SM stwierdza się bóle kostne [14]. Ich najczęstszą przyczyną są zaburzenia struktury kośćca, takie jak osteoporoza, zmiany osteolityczne lub osteosklerotyczne, jak również powikłania w postaci złamań patologicznych [15]. Objawy dotyczą najczęściej kości długich, jednak stwierdzane są również w obrębie kości miednicy, czaszki, żeber czy kręgosłupa [10]. W badaniu Barete i wsp. z udziałem 75 chorych na SM osteoporozę stwierdzono u 23% chorych, przy czym w 17% przypadków przyczyną dolegliwości bólowych były złamania patologiczne kręgow [16]. Cechy osteosklerozy stwierdzono w 8% przypadków [16]. Obserwowane u chorych na SM zaburzenia struktury kośćca są najczęściej skutkiem bezpośredniego uszkodzenia tkanki kostnej przez rozrost nowotworowy mastocytów, jak również efektem działania wydzielanych przez nie mediatorów, takich jak IL-1β, IL-6, TNF-α, heparyna i proteazy [4, 13, 15].

W niektórych przypadkach zgłaszanych przez chorych na SM ból ma charakter neuropatyczny, będący skutkiem uwolnienia mediatorów z ziarnistości komórek tucznych zlokalizowanych w pobliżu włókien nerwowych, zazwyczaj w postaci czuciowej i/lub ruchowej neuropatii dystalnej [17].

Objawy ze strony układu oddechowego w postaci duszności w przebiegu obturacji oskrzeli nie są częste

u chorych z SM [10]. Znacznie częściej zgłaszane są objawy zapalenia błony śluzowej nosa, zarówno jako całorocznego naczynioruchowego nieżyty nosa, jak i epizodów nieżyty nosa przebiegającego ze łzawieniem towarzyszącym napadowym bólom głowy [10].

Nieprawidłowa degranulacja komórek tucznych obecnych w ośrodkowym układzie nerwowym może prowadzić do wystąpienia bólów głowy oraz objawów psychiatrycznych: depresji, zaburzeń nastroju, koncentracji uwagi, trudności w zapamiętywaniu oraz nadmiernej senności [10]. Niektórzy chorzy skarżą się ponadto na wrażenie dezorientacji, napady gniewu i lęku, brak motywacji oraz bezsenność [10]. Uogólnione osłabienie i zmęczenie, obserwowane nawet w 54% przypadków chorych na SM [18], jest wynikiem aktywacji receptorów dla IL-1 (IL-1R) obecnych na komórkach nerwowych przez IL-1 β , wydzielaną przez mastocyty oraz komórki mikrogleju pobudzane m.in. przez tryptazę, histaminę i TNF- α [18]. Innymi objawami ogólnymi związanymi z działaniem prozapalnych mediatorów uwolnionych z komórek tucznych (TNF- α , IL-1 β , IL-6) są utrata masy ciała, gorączka oraz nadmierna potliwość [10, 19].

Objawy związane z naciekaniem tkanek przez komórki tuczne

Obserwowane u chorych z SM nieprawidłowe gromadzenie się komórek tucznych w skórze, szpiku kostnym, węzłach chłonnych, przewodzie pokarmowym oraz narządach mięsnych, takich jak wątroba i śledziona, jest nie tylko przyczyną objawów choroby, lecz może również prowadzić do upośledzenia funkcji poszczególnych narządów, a w konsekwencji wystąpienia poważnych powikłań i niekorzystnego rokowania. Potwierdzone w badaniu histopatologicznym wieloogniskowe, gęste nacieki z mastocytów (powyżej 15 komórek w agregacie) stwierdzone w preparacie biopsyjnym szpiku kostnego i/lub innych narządów poza skórą stanowią tzw. duże kryterium rozpoznania mastocytozy układowej [1, 2]. Obecność komórek tucznych w szpiku kostnym może prowadzić do upośledzenia jego funkcji z 2- lub 3-liniową cytopenią (małopłytkowość, neutropenia, trombocytopenia) i w konsekwencji do niedokrwistości, skazy krwotocznej i zwiększonego ryzyka zakażeń.

Obserwowane u chorych powiększenie wątroby z wodobrzuszem lub innymi objawami nadciśnienia wrotnego jest wynikiem nie tylko naciekania narządu przez komórki tuczne, ale również obecności w niej zmian o charakterze włóknienia. Badania biopsyjne wykazują nierzadko cechy ogniskowej martwicy lub marskości wątroby [10]. U części chorych, najczęściej w przebiegu ASM, SM-AHN i MCL, stwierdza się powiększoną śledzionę z cechami

Tabela 2. Najczęstsze czynniki wywołujące anafilaksję u chorych na mastocytozę (na podstawie [1, 6])

| |
|---|
| jad owadów błonkoskrzydłych, węży, meduz |
| leki |
| • niesteroidowe leki przeciwzapalne: kwas acetylosalicylowy |
| • agonisty receptorów opioidowych: morfina, kodeina |
| • leki zwiótczające mięśnie: suksametonium, enfluran, izofluran |
| • środki anestetyczne: lignokaina, tetrakaina, prokaina, etamsylat, tiopental |
| • jodowe środki cieniujące |
| • chinina |
| • dekstran |
| • amfoterycyna B |
| • środki konserwujące z grupy parabenów |
| alkohol |
| czynniki fizyczne |
| • ciepło |
| • zimno |
| • wysiłek fizyczny |
| • promieniowanie słoneczne |
| stres |
| inwazyjne procedury diagnostyczne i lecznicze |
| zakażenia wirusowe i bakteryjne |
| alergeny pokarmowe, dodatki spożywcze i konserwanty żywności, ostre przyprawy |

włóknienia jej torebki w badaniu histopatologicznym, niejednokrotnie z towarzyszącym hypersplenizmem [10]. W przebiegu agresywnych postaci SM, takich jak ASM, SM-AHN i MCL, obserwuje się regionalną lub uogólnioną limfadenopatię, z obecnością w węzłach chłonnych nacieków złożonych z komórek tucznych i eozynofiliów, cechami włóknienia i pozaszpikowej hematopoezy stwierdzanymi w badaniu histopatologicznym [10]. Za obecność zmian włóknistych w narządach mięsnych, szpiku i węzłach chłonnych odpowiedzialne są mediatory miejscowo uwalniane z mastocytów, takie jak IL-13 i TGF- β , natomiast za cechy tkankowej eozynofilii odpowiada IL-5 [10].

Objawem naciekania ściany jelita cienkiego przez komórki tuczne jest biegunka, często o charakterze biegunki tłuszczowej, oraz cechy zespołu upośledzonego wchłaniania z postępującą utratą masy ciała. W badaniach obrazowych stwierdza się pogrubienie ściany jelita oraz obecność zmian o charakterze guzkowym lub polipowatym. Badanie histopatologiczne wykazuje zazwyczaj nieprawidłową strukturę kosmków jelitowych i ogniskowe zgrubienia błony śluzowej z obecnością nacieków komórek tucznych, eozynofiliów i neutrofilów [10].

Naciekanie tkanki kostnej przez mastocyty jest przyczyną występujących u chorych na SM zaburzeń struktury kośćca oraz związanych z nimi dolegliwości bólowych.

LECZENIE

Leczenie mastocytozy układowej obejmuje edukację chorego z zaleceniem unikania czynników mogących prowadzić do degranulacji mastocytów, leczenie objawów zależnych od mediatorów uwolnionych z komórek tucznych oraz objawów zależnych od zmian narządowych, a w niektórych przypadkach leczenie cytoredukcyjne [1, 5].

Edukacja

Każdy chory powinien zostać poinformowany o czynnikach mogących doprowadzić do degranulacji komórek tucznych, a tym samym mogących spowodować zaostrzenie objawów choroby lub wystąpienie reakcji anafilaktycznej [1]. Chorzy powinni w miarę możliwości unikać tych czynników, natomiast bezwzględnie zakazana jest ekspozycja na te czynniki, które w przeszłości wywoływały reakcję anafilaktyczną (o ile taka wystąpiła) [1].

Leczenie objawowe

Z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej każdy chory oraz jego opiekun powinien zostać przeszkolony, jak w takim przypadku postępować. Chory powinien zawsze mieć przy sobie adrenalinę w postaci roztworu do wstrzykiwań w automatycznym wstrzykiwaczu (zalecana jednorazowa dawka dla osoby dorosłej o masie ciała > 25 kg: 0,3 mg, natomiast o masie ciała > 100 kg: 0,5 mg [1]), przeznaczonym do natychmiastowego podania domięśniowego w przypadku wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego (zaleca się posiadanie przy sobie 2 dawek leku, na wypadek, gdyby pierwsze podanie było niepomyślne lub dawka leku byłaby niewystarczająca). Zaleca się również posiadanie leku o właściwościach antyhistaminowych (np. 2 dawki po 25 mg difenhydraminy w postaci doustnej) oraz glikokortykosteroidu (np. 2 dawki prednizonu 1 mg/kg m.c. w postaci doustnej) [1, 20]. U chorych ze stwierdzoną nadwrażliwością na jad owadów błonkoskrzydłych wskazana jest immunoterapia swoista kontynuowana do końca życia chorego [1, 20]. W przypadku nawracających epizodów hipotensji postępowaniem z wyboru jest regularne stosowanie antagonistów receptorów histaminowych H1 i H2, ewentualnie włączenie na stałe glikokortykosteroidów [1]. U niektórych pacjentów z opornymi objawami oraz wysokim ryzykiem zagrażającej życiu anafilaksji przydatne może być zmniejszenie poziomu immunoglobuliny E

w osoczu krwi za pomocą omalizumabu – przeciwciała monoklonalnego klasy IgG1/κ. Po zastosowaniu tego leku obserwowano ustąpienie zarówno reakcji anafilaktycznych, jak i objawów narządowych. W tym zakresie dostępne są jednak tylko badania obserwacyjne oraz opisy przypadków, brakuje badań z randomizacją [21, 22]. Zmniejszenie częstości występowania epizodów hipotensji obserwuje się również wskutek włączenia terapii cytoredukcyjnej z zastosowaniem kladrybiny lub interferonu α [20].

W celu zmniejszenia natężenia dolegliwości skórnych, w tym świądu, zalecane jest systematyczne stosowanie antagonistów receptorów histaminowych H1 drugiej generacji (m.in. cetyryzyna, loratadyna, feksofenadyna). W tym wskazaniu w celu uzyskania optymalnego efektu terapeutycznego standardowa dawka leku przeciwhistaminowego może zostać zwiększona czterokrotnie [1]. Leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji, takie jak difenhydramina, prometazyna czy hydroksyzyna, ze względu na właściwości sedatywne mają istotne znaczenie w przypadku świądu nasilającego się w godzinach nocnych oraz w sytuacjach, gdy histamina nie jest jedynym czynnikiem odpowiedzialnym za wywołanie świądu [8, 23]. Warto wspomnieć, że mastocytoza stanowi wskazanie pozarejestacyjne do stosowania antagonistów receptorów H1 [1]. Z uwagi na to, że antagoniści receptorów H2 zwiększają efekt terapeutyczny antagonistów receptorów H1, leki te w niektórych sytuacjach klinicznych stosowane są łącznie [23].

W leczeniu drugiego wyboru należy rozważyć dołączenie leków przeciwleukotrienowych (montelukast, zafirlukast) [1, 19]. Leczeniem trzeciego wyboru, stosowanym w przypadku braku skuteczności stosowanych jednocześnie antagonistów H1 i leków antyleukotrienowych, jest zastosowanie fototerapii (UVA1, wąskozakresowe UVB) lub fotochemioterapii z wykorzystaniem doustnych psoralenów w połączeniu ze światłem ultrafioletowym typu A (PUVA) [1]. Zastosowanie omalizumabu jest leczeniem kolejnego wyboru [1]. Redukcję ilości komórek tucznych w skórze i ograniczenie charakterystycznych dla mastocytozy zmian skórnych można również uzyskać po miejscowym zastosowaniu glikokortykosteroidów pod opatrunkiem okluzyjnym, jednak efekt takiego postępowania jest krótkotrwały i ograniczony jedynie do miejsca objętego opatrunkiem [3]. W miejscowym leczeniu zmian skórnych podejmowane są również próby zastosowania pimекrolimusu i laseroterapii [1]. Ustąpienie zmian skórnych lub redukcję ich nasilenia można uzyskać po zastosowaniu terapii cytoredukcyjnej kladrybiną lub interferonem α oraz inhibitorami kinazy tyrozynowej [1]. Leki rekomendowane w objawowym leczeniu chorych na mastocytozę przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne przedstawiono w tabeli 3.

Antagonisty receptorów histaminowych H₂ (ranitydyna, cymetydyna, famotydyna) są lekami pierwszego wyboru w leczeniu objawów ze strony przewodu pokarmowego (dolegliwości bólowych, nudności, wymiotów, biegunki, skurczowych bólów) [13, 19]. Alternatywną opcją terapeutyczną są inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol, pantoprazol). Stosowany doustnie kromoglikan sodowy (w Polsce niedostępny w tej formie) jest leczeniem trzeciego wyboru [1]. W wybranych sytuacjach klinicznych wskazane jest włączenie glikokortykosteroidów (prednizon) (tab. 3).

U chorych z bólami głowy, zaburzeniami funkcji poznawczych oraz zaburzeniami depresyjnymi postępowaniem z wyboru jest stosowanie antagonistów receptorów histaminowych H₁ oraz H₂, alternatywnie kromoglikanu sodowego [1, 19].

Szczególnym wyzwaniem w opiece nad chorym z SM pozostaje leczenie dolegliwości bólowych niebędących objawem zależnym od działania mediatorów uwalnianych z mastocytów. Z jednej strony ból może być czynnikiem wyzwalającym degranulację mastocytów, nasilającym dolegliwości zależne od działania mediatorów. Z drugiej strony – stosowane

Tabela 3. Leki stosowane w objawowym leczeniu chorych na mastocytozę na podstawie Rekomendacji diagnostyczno-terapeutycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, 2018 r.

| Objawy skórne | | |
|---------------------------------------|--|--|
| Leczenie I wyboru | antagonisty rec. H1 II generacji | cetyryzyna 5–10 mg raz dziennie p.o. loratadyna 10 mg raz dziennie p.o. feksofenadyna 120–180 mg raz dziennie p.o. rupatadyna 10–20 mg raz dziennie p.o. lewocetyryzyna 5 mg raz dziennie p.o. desloratadyna 5 mg raz dziennie p.o. |
| | antagonisty rec. H1 I generacji | hydroksyzyna 25 mg co 6 godzin p.o. dimetynden 1–2 mg co 8 godzin p.o. prometazyna 10 mg co 6–8 godzin p.o. |
| Leczenie II wyboru | antagonisty rec. leukotrienowego | montelukast 10 mg raz dziennie p.o. zafirlukast 20 mg 2 razy dziennie p.o. |
| Leczenie III wyboru | fototerapia | UVA1, UVB, PUVA |
| Leczenie IV wyboru | przeciwciała monoklonalne | omalizumab |
| Objawy ze strony przewodu pokarmowego | | |
| Leczenie I wyboru | antagonisty rec. H ₂ | ranitydyna 150 mg 2 razy dziennie p.o. famotydyna 10 mg 2 razy dziennie p.o. cymetydyna 400 mg 2 razy dziennie p.o. |
| Leczenie II wyboru | inhibitory pompy protonowej | omeprazol 20 mg raz dziennie p.o. pantoprazol 40 mg raz dziennie p.o. rabeprazol 20 mg raz dziennie p.o. |
| Leczenie III wyboru | kromony | kromoglikan sodowy 100–200 mg 4 razy dziennie p.o. |
| Leczenie IV wyboru | glikokortykosteroidy | prednizon 0,5–1 mg/kg m.c. p.o. |
| Nawracające epizody hipotensji | | |
| Leczenie I wyboru | adrenalina doraźnie i.m. | 0,3 mg – dorośli o m.c. > 25 kg i < 100 kg 0,5 mg – dorośli o m.c. > 100 kg |
| Leczenie II wyboru | antagonisty rec. H ₁ i H ₂ | dawkowanie leków jak powyżej |
| Leczenie III wyboru | glikokortykosteroidy | prednizon 0,5–1 mg/kg m.c. p.o. |
| Leczenie IV wyboru | terapia cytoredukcyjna | interferon α kladrybina (2-chlorodeoksyadenozyna) |
| Objawy neuropsychiatryczne | | |
| Leczenie I wyboru | antagonisty rec. H ₁ i H ₂ | dawkowanie leków jak powyżej |
| Leczenie II wyboru | kromoglikan sodowy | dawkowanie leku jak powyżej |
| Osteoporoza | | |
| Leczenie I wyboru | bisfosfoniany | kwask alendronowy 70 mg raz w tygodniu p.o. kwask ryzedronowy 35 mg raz w tygodniu p.o. kwask pamidronowy 90 mg co 4 tygodnie i.v. kwask zoledronowy 4 mg co 4 tygodnie i.v. |
| Leczenie II wyboru | terapia cytoredukcyjna | interferon α |
| Leczenie III wyboru | terapia cytoredukcyjna | kladrybina (2-chlorodeoksyadenozyna) |

p.o. – doustnie, i.m. – domięśniowo, m.c. – masa ciała, i.v. – dożylnie

powszechnie analgetyki, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz agonisty receptorów opioidowych, mogą nasilać objawy kliniczne w mechanizmie aktywacji komórek tucznych, a nawet prowadzić do wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego. Warto podkreślić, że nie wszystkie opioidy mają taką samą zdolność aktywacji komórek tucznych; największym potencjałem odznaczają się morfina, kodeina i petydyna [24, 25]. Z kolei fentanyl i jego pochodne (sufentanyl, alfentanyl, remifentanyl) oraz tramadol cechują się najmniejszą zdolnością aktywacji mastocytów [24–26]. Dane dotyczące buprenorfiny są sprzeczne [25–27]: o ile nie stwierdzono zdolności leku do uwalniania histaminy z komórek tucznych obecnych w skórze, w badaniu Stellato i wsp. w warunkach *in vitro* obserwowano zdolność leku do uwalniania histaminy i tryptazy z mastocytów pochodzących z tkanki płucnej, jak również do syntezy *de novo* PGD2 i LCT4 w ich ziarnistościach [26].

W literaturze tematu brakuje danych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania antagonistów receptorów NMDA u chorych z mastocytozą. W 1996 r. Cook i wsp. przedstawili przypadek wystąpienia zmian o charakterze pęcherzowym w przebiegu mastocytozy skórnej u dziecka leczonego dekstrometorfaniem [28]. Wyniki badań dotyczące możliwości aktywacji mastocytów przez metadon są skąpe; w piśmiennictwie znaleźć można pojedyncze doniesienie o możliwości wystąpienia miejscowej reakcji alergicznej w postaci zaczerwienienia skóry i bólu po zastosowaniu metadonu drogą dożylną [29], brakuje jednak jednoznacznych wskaźników potwierdzających zdolność leku do aktywacji komórek tucznych.

U każdego chorego z wywiadem wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego związanego z zastosowaniem leku opioidowego konieczna jest rotacja do innego opioidu, charakteryzującego się mniejszą zdolnością aktywacji mastocytów, optymalnie – należącego do innej klasy [24]. W przypadku konieczności stosowania agonistów receptorów opioidowych u chorego na mastocytozę postępowaniem z wyboru wydaje się jednoczesne stosowanie antagonistów receptorów histaminowych H1 i/lub H2, mogących w niektórych przypadkach pełnić rolę koanalgetyków [24, 30].

Agonisty podjednostki 2- γ kanałów wapniowych (gabapentyna, pregabalina), podobnie jak inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenalfaksyna, duloksetyna), w przypadku bólu neuropatycznego związanego z uszkodzeniem obwodowych włókien nerwowych u chorych z SM wydają się postępowaniem z wyboru [31, 32]. Wśród leków o potencjalnych właściwościach hamujących aktywność mastocytów wymienia się amitryptylinę oraz agonisty receptorów kanabinoidowych (dronabinol, nabixsimol) [33, 34]. Warto natomiast pamiętać, że do aktywacji komórek tucznych może dojść pod-

czas leczenia miejscowego preparatami zawierającymi 5% lidokainę oraz 8% kapsaicynę [30, 35].

W leczeniu dolegliwości bólowych układu kostno-stawowego u chorych z SM postępowaniem z wyboru jest stosowanie antagonistów receptorów histaminowych H1; niekiedy pomocne mogą być stosowane krótkotrwale selektywne inhibitory COX-2 (np. etorykoksyb) oraz metamizol [20]. Wytyczne z piśmiennictwa sugerują, że skuteczne może być również włączenie omalizumabu, kanabinoidów, piryramidu, ketaminy w niskich dawkach doustnych, amitryptyliny, palmitoiloetenoloamidu (PEA) czy minocykliny [20, 36]. W leczeniu bólów kostnych wywołanych zaburzeniami struktury kośćca skuteczne są bisfosfoniany, poprawiające gęstość mineralną kości oraz zapobiegające złamaniom patologicznym, zwłaszcza trzonów kręgow [16]. Postępowaniem z wyboru jest leczenie cytoredukcyjne z zastosowaniem IFN- α , potencjalnie skuteczne w redukcji natężenia bólu i poprawie gęstości mineralnej kości [37, 38]. Leczeniem kolejnego wyboru jest stosowanie kladrybiny [1, 19]. Warto pamiętać, że każdy chory powinien przyjmować odpowiednią dzienną dawkę wapnia i witaminy D₃ [13].

Leczenie cytoredukcyjne

Postępowanie terapeutyczne u osób chorych na SM zależy od wielu czynników: postaci klinicznej, natężenia objawów i stopnia zaawansowania choroby [1]. W postaciach klinicznych charakteryzujących się łagodnym przebiegiem i niewielkim ryzykiem progresji do postaci o ciężkim przebiegu klinicznym (np. ISM) chorzy poza przestrzeganiem zasad dotyczących profilaktyki reakcji anafilaktycznych wymagają zazwyczaj jedynie leczenia objawowego symptomów choroby zależnych od mediatorów uwalnianych z komórek tucznych [1]. W przypadku postaci klinicznych o ciężkim przebiegu i poważnym rokowaniu (m.in. ASM, SM-AHN, MCL) wskazane jest włączenie terapii cytoredukcyjnej kladrybiną (2-chlorodeoksyadenozyną) lub interferonem α [1]. Terapia cytoredukcyjna jest stosowana również w przypadkach wysokiego natężenia objawów choroby, słabo reagujących na standardowe leczenie objawowe.

PODSUMOWANIE

Mastocytoza układowa jest przyczyną wielu dolegliwości somatycznych. Z tego względu pacjent wymagający leczenia objawowego powinien być objęty opieką paliatywną już na wczesnym etapie choroby. Postępowanie terapeutyczne obejmuje edukację i działania profilaktyczne zapobiegające epizodom anafilaksji, leczenie objawowe symptomów choro-

by zależnych od działania uwalnianych przez komórki tuczne mediatorów oraz zależnych od zmian narządowych, a także leczenie cytoredukcyjne. Wyzwaniem terapeutycznym jest leczenie zgłaszanych przez chorego dolegliwości bólowych niereagujących na standardowo stosowane leczenie objawowe i wymagających stosowania leków opioidowych. Morfina, kodeina i petydyna odznaczają się największym potencjałem aktywacji komórek tucznych. Do opioidów o najmniejszym potencjale zalicza się fentanyl i tramadol. Rotacji opioidów do leku o niższym potencjale indukcji degranulacji mastocytów wymaga każdy chory, u którego stwierdzono objawy anafilaksji związane ze stosowaniem leku opioidowego. Postępowaniem z wyboru jest kontynuacja leczenia lekiem opioidowym w połączeniu z antagonistami receptorów histaminowych H1 i H2.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Lange M, Flisiak I, Kapińska-Mrowiecka ML i wsp. Mastocytosis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Prz Dermatol* 2018; 105: 358-383.
- Valent P, Akin C, Metcalfe DD i wsp. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017; 129: 1420-1427.
- Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 181-196.
- Komi DEA, Rambasek T, Wöhrl S. Mastocytosis: from a Molecular Point of View. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54: 397-411.
- Hellmann A, Mital A. Mastocytoza. W: Interna Szczeklika. Gajewski P (red.). *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2019: 1809-1813.
- <https://alergologia.gumed.edu.pl/10481.html> [dostęp: 4.06.2020 r.]
- Kopeć-Szlęzak J. Mast cells and their role in immunity and cancer. *J Transf Med* 2015; 8: 49-59.
- Zasowska-Nowak A, Ciałkowska-Rysz A. Pruritus in palliative medicine patients. *Med Paliat* 2013; 5: 139-147.
- Lee JK, Whittaker SJ, Enns RA, Zetler P. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Mastocytosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7005-7008.
- Castells M, Austen KF. Mastocytosis: Mediator-Related Signs and Symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 147-152.
- Jensen RT. Gastrointestinal abnormalities and involvement in systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 579-623.
- Arguedas MR, Ferrante D. Systemic mastocytosis and giant gastroduodenal ulcer. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 530-533.
- Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood* 2013; 121: 3085-3094.
- Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS i wsp. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One* 2008; 3: e2266.
- Castells M, Austen KF. Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 147-152.
- Barete S, Assous N, de Gennes C i wsp. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1838-1841.
- Afrin LB, Butterfield JH, Raithel M i wsp. Often seen, rarely recognized: Mast cell activation disease – a guide to diagnosis and therapeutic options. *Ann Med* 2016; 48: 190-201.
- Omdal R, Skoie IM, Grimstad T. Fatigue is common and severe in patients with mastocytosis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2018; 32: 1-4.
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2019; 94: 363-377.
- Wirz S, Molderings GJ. A Practical Guide for Treatment of Pain in Patients with Systemic Mast Cell Activation Disease. *Pain Physician* 2017; 20: E849-E861.
- Jendoubi F, Gaudenzio N, Gallini A i wsp. Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: A systematic review. *Clin Exp Allergy* 2020; 50: 654-661.
- Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Mortz CG i wsp. Omalizumab prevents anaphylaxis and improves symptoms in systemic mastocytosis: efficacy and safety observations. *Allergy* 2018; 73: 230-238.
- Szepietowski J, Reich A. Zasady postępowania w świadcze. W: Świąd. Patomechanizm, klinika, leczenie. Szepietowski J, Reich A (red.). *Wydawnictwo Medyczne Termedia*, Poznań 2010; 125-142.
- <https://www.pharmacytimes.com/contributor/jeffrey-fudin/2018/03/opioid-allergy-pseudo-allergy-or-adverse-effect> [dostęp 14.04.2020].
- Blunk JA, Schmelz M, Zeck S i wsp. Opioid-induced mast cell activation and vascular responses is not mediated by mu-opioid receptors: an in vivo microdialysis study in human skin. *Anesth Analg* 2004; 98: 364-370.
- Stellato C, Cirillo R, de Paulis A i wsp. Human basophil/mast cell releasability. IX. Heterogeneity of the effects of opioids on mediator release. *Anesthesiology* 1992; 77: 932-940.
- Girotra S, Atray R, Mittal M. No cutaneous histamine release with buprenorphine? *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 301-303.
- Cook J, Stith M, Sahn EE. Bullous mastocytosis in an infant associated with the use of a nonprescription cough suppressant. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 410-414.
- Bald BA, Pha NH. Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs: resolving the two. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 216-235.
- Aich A, Afrin LB, Gupta K. Mast cell-mediated mechanisms of nociception. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 29069-29092.
- Arnold LM, Schikler KN, Bateman L i wsp. Pregabalin Adolescent Fibromyalgia Study Group. Safety and efficacy of pregabalin in adolescents with fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial and a 6-month open-label extension study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14: 46.
- Häuser W, Urrútia G, Tort S i wsp. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD010292.
- Ferjan I, Lipnik-Štangelj M. Chronic pain treatment: The influence of tricyclic antidepressants on serotonin release and uptake in mast cells. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 340473.
- Sugawara K, Zákány N, Hundt T i wsp. Cannabinoid receptor 1 controls human mucosal-type mast cell degranulation and maturation in situ. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 182-193.
- Frydas S, Varvara G, Murmura G i wsp. Impact of capsaicin on mast cell inflammation. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26: 597-600.
- Dzierżanowski T. Prospects for the use of cannabinoids in oncology and palliative care practice: a review of the evidence. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 129.
- Weide R, Ehlenz K, Lorenz W i wsp. Successful treatment of osteoporosis in systemic mastocytosis with interferon alpha-2b. *Ann Hematol* 1996; 72: 41-43.
- Lehmann T, Beyeler C, Lämmle B i wsp. Severe osteoporosis due to systemic mast cell disease: successful treatment with interferon alpha-2B. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 898-900.