

Received: 2009.08.13
Accepted: 2009.10.26
Published: 2009.11.26

Mastocytoza – rozpoznawanie i leczenie

Mastocytosis – diagnostic criteria and treatment

**Izabela Dereń-Wagemann, Małgorzata Kulisziewicz-Janus,
Kazimierz Kuliczkowski**

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu

Streszczenie

Mastocytoza należy do heterogennej grupy rzadko występujących chorób, w których dochodzi do proliferacji i nagromadzenia mastocytów w jednym lub wielu narządach. Najczęściej takich jak skóra, szpik kostny, wątroba, śledziona, węzły chłonne. Według klasyfikacji WHO wyróżnia się siedem wariantów tej choroby. Objawy mogą być związane z uwalnianiem mediatorów przez komórki tuczne, a także naciekaniem i uszkodzeniem przez nie wielu narządów. Ze względu na to, że choroba wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznej – bardzo ważna jest edukacja pacjentów. Choroba może jednak przebiegać bezobjawowo. W leczeniu postaci skórnych i łagodnych postaci układowych stosuje się tylko terapię objawową. Natomiast bardziej agresywne warianty mastocytozy układowej wymagają stosowania chemioterapii, leków celowanych, takich jak przeciwciała monoklonalne lub przeszczepu szpiku.

Słowa kluczowe:

mastocytoza • kryteria • leczenie

Summary

Mastocytosis is a heterogeneous group of rare diseases characterized by the proliferation and accumulation of mast cells in one or more organs such as the skin, bone marrow, liver, spleen, and lymph nodes. According to the WHO classification, mastocytosis is divided into seven subvariants. The symptoms are associated with mediator release and impaired organ function due to infiltration by neoplastic mast cells. There is a higher risk of anaphylactic shock; therefore education of the patients is very important. Patients may be asymptomatic. Symptomatic treatment is used in cutaneous mastocytosis and in indolent systemic mastocytosis. More aggressive subvariants of mastocytosis are treated with chemotherapy, targeted therapy, and bone marrow transplantation.

Key words:

mast cell disease • criteria • treatment

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=899300>

Word count:

4120

Tables:

6

Figures:

2

References:

147

Adres autorki:

lek. Izabela Dereń-Wagemann, Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1, ul. M. Curie-Skłodowskiej 58, 50-369 Wrocław; e-mail: izabeladw@gmail.com



Wykaz skrótów:

ASM – agresywna mastocytoza układowa (aggressive systemic mastocytosis); **bFGF** – zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (basic fibroblast growth factor); **BMM** – mastocytoza izolowana szpiku (bone marrow mastocytosis); **CM** – mastocytoza skórna (cutaneous mastocytosis); **FGF-2** – czynnik wzrostu fibroblastów 2 (fibroblast growth factor-2); **GM-CSF** – czynnik wzrostu kolonii granulocytarno-makrofagowych (granulocyte-macrophage colony stimulating factor); **ISM** – systemowa mastocytoza o powolnym przebiegu (indolent systemic mastocytosis); **MCF** – mastocytowy czynnik wzrostu (mast cell growth factor); **MCL** – białaczka mastocytowa (mast cell leukaemia); **MCS** – mięsak mastocytowy (mast cell sarcoma); **MIP-1 α** – białko zapalne makrofagów 1 α (macrophage inflammatory protein-1 α); **MMAS** – zespół monoklonalnej aktywacji mastocytów (monoclonal mast cell activation syndrome); **MMUS** – monoklonalne mastocyty o nieokreślonym znaczeniu (monoclonal mast cells with undetermined significance); **MPN** – nowotwór mieloproliferacyjny (myeloproliferative neoplasm); **PDGF** – płytkowy czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor); **SCF** – czynnik wzrostu komórek pnia (stem cell factor); **SM-AHNMD** – mastocytoza układowa z klonalnym wzrostem linii komórkowych niemastocytowych (systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-MC-lineage disease); **SM-AML** – mastocytoza układowa z ostrą białaczką mieloblastyczną (systemic mastocytosis-acute myeloid leucemia); **SM-CMML** – mastocytoza układowa z przewlekłą białaczką mielomonocytową (systemic mastocytosis-chronic myelomonocytic leucemia); **SSM** – tłąca się mastocytoza układowa (smouldering systemic mastocytosis); **TGF- β** – transformujący czynnik wzrostu β (transforming growth factor β); **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworów α (tumor necrosis factor α); **TROCI** – naciek tryptazododatnich okrągłych komórek (tryptase-positive round cell infiltrate); **VPF** – czynnik wzrostu śródbłonnka naczyńowego (vascular permeability factor/VEGF – vascular endothelial growth factor); **WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization).

WSTĘP

Mastocytoza to grupa chorób charakteryzujących się nadmierną proliferacją i nagromadzeniem mastocytów (komórek tucznych) w jednym lub wielu narządach [74,79,95,133]. Komórki tuczne odkrył w 1877 r. Paul Ehrlich (1854–1915) [30]. Po raz pierwszy natomiast postać skórną tej choroby opisano w 1869 r., a postać układową w 1949 r. [31,82]. Mastocytoza jest zaliczana do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych [127,128]. Należy ona do chorób rzadkich, tzw. sierocych (orphan diseases). Występuje z równą częstością u obu płci i była opisywana w różnych grupach etnicznych z przewagą jednak w obrębie rasy kaukaskiej [41]. Prekursorami mastocytów są komórki CD34⁺ obecne w szpiku i we krwi obwodowej [63]. Dojrzwianie mastocytów odbywa się jednak głównie poza szpikiem – w wątrobie, śledzionie, węzłach chłonnych i tkance łącznej okołolimficznej. Umieszcwiają się one przede wszystkim w okolicy naczyń krwionośnych i włókien nerwowych [136,139]. Biorą udział w procesach zapalenia, odporności immunologicznej, angiogenezie. Komórki te zawierają receptor Fc α RI o dużym powinowactwie do IgE i dzięki niemu uczestniczą w IgE-zależnej reakcji alergicznej lub odpowiedzi na zakażenie pasożytami [85]. Mastocyty rozpoznają i fagocytują także bakterie zarówno Gram-ujemne jak i Gram-dodatnie [6].

Czynnikiem odpowiedzialnym za proliferację i różnicowanie mastocytów jest mastocytowy czynnik wzrostu (mast cell growth factor – MCF), znany jako czynnik wzrostu komórek pnia (stem cell factor – SCF) lub ligand kit, który jest wytwarzany przez komórki zrzębu. Należy on do cytokin i łączy się swoiście z przezbłonowym receptorem Kit. Receptor ten sklasyfikowano jako CD117 i należy do rodziny receptorów związanych z kinazą tyrozynową [40,124,132,145]. Wykazuje on ekspresję na hematopoetycznych komórkach pnia, mastocytach, gametach i melanocytach [4]. Jest on

białkiem kodowanym przez protoonkogen *c-kit* umiejscowiony na długim ramieniu chromosomu 4q12 [2]. U chorych z układowymi mastocytozami stwierdzono częste (>80%) występowanie punktowej mutacji strukturalnej w kodonie 816 (mutacja D816V) [19,76,81,146]. Obecność tej mutacji doprowadza do aktywacji receptora niezależnie od obecności liganda, nasilając proliferację komórek [32,123,135]. W zależności od tego, na jakim etapie rozwoju hematopoetycznej komórki progenitorowej wystąpi mutacja, ujawnia się ona na jednej lub kilku liniach komórkowych [109]. Dlatego też mutacja D816V istnieje także na limfocytach B i T jak również na bazofilach i monocytach. Zwykle chorzy z rodzinnie występującą mastocytozą nie mają tej mutacji [65,125]. Rzadziej występują mutacje kodonu 522, odpowiadającego za przezbłonową domenę receptora Kit oraz eksonu 11 kodującego okołobłonową domenę receptora, odpowiedzialną za negatywną regulację funkcji receptora [2]. Ponadto wykazano defekty chromosomalne [75]. U chorych na mastocytozę skórną mutacja D816V występuje w 10–30% przypadków. U niektórych chorych nie stwierdza się żadnych mutacji genu *c-kit*, co sugeruje że inny mechanizm jest odpowiedzialny za rozwój choroby [84].

U 2/3 pacjentów choroba rozpoczyna się w dzieciństwie wystąpieniem zmian skórnych. U 80% chorych zmiany te pojawiają się głównie w okresie niemowlęcym [91]. Drugim szczytem występowania zmian jest 3–4 dekada życia [91]. Zmiany mogą mieć charakter wrodzony – u 15% chorych mają one taki charakter. Choroba może również występować rodzinnie, aczkolwiek jest to zjawisko rzadkie [5,44,47,59,88]. W latach 1880–2008 doniesiono o 50 przypadkach rodzinnego występowania mastocytozy [76]. W ocenie choroby i podjęciu odpowiedniego leczenia najważniejsze jest ustalenie czy jest ona ograniczona tylko do skóry, czy też zajmuje inne narządy oraz określenie stopnia jej zaawansowania.

Tabela 1. Klasyfikacja mastocytozy według WHO

1. Mastocytoza skórna
2. Systemowa mastocytoza o powolnym przebiegu (ISM – indolent systemic mastocytosis) * mastocytoza izolowana szpiku (BMM – bone marrow mastocytosis) * mastocytoza układowa o podstępym przebiegu (SSM – smouldering systemic mastocytosis)
3. Mastocytoza układowa z klonalnym rozrostem linii komórkowych niemastocytowych (SM – AHNMD – with associated clonal haematological non – MC – lineage disease)
4. Agresywna mastocytoza układowa (ASM – aggressive systemic mastocytosis) * węzłowa mastocytoza z eozynofilią
5. Białaczka mastocytowa (MCL – mast cell leukaemia)
6. Mięsak mastocytowy (MCS – mast cell sarcoma)
7. Mastocytoza w innych narządach, poza skórą

W 2001 roku Valent stworzył pierwszą klasyfikację choroby zatwierdzoną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) [140]. Według klasyfikacji WHO wyróżnia się 7 wariantów mastocytozy: skórną (CM – cutaneous mastocytosis), systemową mastocytozę o powolnym przebiegu (ISM – indolent systemic mastocytosis), mastocytozę układową z klonalnym rozrostem innych linii komórkowych (SM-AHNMD systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-MC – lineage disease), agresywną mastocytozę układową (ASM – aggressive systemic mastocytosis), białaczkę mastocytową (MCL – mast cell leukaemia), mięsaka mastocytowego (MCS – mast cell sarcoma), guza mastocytowego w narządach poza skórą. Do systemowej mastocytozy o powolnym przebiegu zaliczamy ponadto mastocytozę izolowaną szpiku (BMM – bone marrow mastocytosis) oraz tłącą się mastocytozę układową (SSM – smouldering systemic mastocytosis). Natomiast w obrębie agresywnej mastocytozy układowej wyróżnia się podtyp węzłowej mastocytozy z eozynofilią [122].

Objawy występujące w mastocytozie mogą być związane zarówno z uwolnieniem mediatorów, jak i naciekaniem narządów przez komórki tuczne. Często nakładają się one na siebie i trudne jest ich odróżnienie.

Objawy związane z obecnością mediatorów, które są wydzielane przez komórki tuczne mogą się pojawiać we wszystkich wariantach mastocytozy [42]. Do mediatorów degranulacji mastocytów należą: histamina, tryptaza, heparyna, chymaza, karboksypeptydaza, katepsyna G, leukotrieny, prostaglandyny. Mastocyty wytwarzają także cytokiny i czynniki wzrostu, takie jak: interleukiny 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 13, 16, TNF-alfa, TGF-beta, GM-CSF, SCF, bFGF, FGF-2, PDGF, VPF/VEGF, MIP-1 alfa [71,109,138].

Objawy wywołane przez wymienione mediatory pojawiają się w sposób przewlekły lub w postaci napadów. Należą do nich: kacheksja, zmęczenie, gorączka, napadowe zaczerwienienie skóry (flushing), świąd, pokrzywka,

Tabela 2. Czynniki powodujące degranulację mastocytów i uwalnianie z nich mediatorów

1. Reakcja typu I według Gella i Coombsa
2. Niektóre leki (chinina, morfina, aspiryna, niesteroidowe leki przeciwzapalne, anestetyki, amfoterycyna, blokery receptorów beta, antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych, leki cholinergiczne, polimery, takie jak dekstran i koloidy, opiaty)
3. Czynniki fizyczne (ciepło, zimno, nasłonecznienie, wibracje, ucisk, tarcie, wysiłek fizyczny)
4. Czynniki chemiczne (alkohol, jodowe środki kontrastowe, orzeszki ziemne, jady owadów błonkoskrzydłych <i>Hymenoptera</i> , węży, meduz, polipeptydy zawarte w homarach, krabach, niektórych rybach)
5. Zabiegi inwazyjne (endoskopia, biopsje)

anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie tętnicze, tachykardia odruchowa, napadowe migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, omdlenia, skurcz oskrzeli, nadmierne wytwarzanie śluzu i soku żołądkowego, rozedma, bóle brzucha, biegunka, zespół złego wchłaniania. Ponadto mogą wystąpić osteopenia, osteoporoza, włóknienie, eozynofilia, fibrynoliza. Czasami reakcji wywołanej uwolnieniem mediatorów towarzyszą bóle w klatce piersiowej. Z objawów neurologicznych najczęściej występuje ból głowy [22,23,68,113,134]. Opisywane są jednak i nietypowe przypadki np. wystąpienie napadowego porażenia nerwu twarzowego połączonego z gwałtownym spadkiem ciśnienia tętniczego pod wpływem wysiłku fizycznego, w czasie którego doszło do uwolnienia mediatorów [86]. Innym przykładem może być występowanie objawów zmniejszenia drożności nosa, zaburzenia czucia na twarzy i utraty świadomości [29]. Prawdopodobnie częstsze niż wcześniej podejrzewano są także objawy, takie jak depresja, osłabienie pamięci czy zaburzenia funkcji seksualnych [54]. Ponieważ objawy te są nieswoiste, mogą nie być kojarzone z mastocytozą [54]. Najczęstsze z objawów dotyczą przewodu pokarmowego [23]. Najbardziej niebezpieczne dla chorego są choroba wrzodowa i owrzodzenia jelit z towarzyszącym krwawieniem. Opisywane są także pojedyncze przypadki masywnych krwawień związanych z zaburzeniami krzepnięcia. Na przykład przypadek 39-letniego mężczyzny ze wstrząsem anafilaktycznym, rozsianą pokrzywką, znacznym wydłużeniem czasu APTT, PT, obniżeniem poziomu hemoglobiny, fibrynogenu, antytrombiny III, krwiakiem w ścianie dwunastnicy i krwawieniem z miejsc wkłuć. Przyczynę tych zmian upatruje się w fibrynogenolitycznym działaniu tryptazy i antykoagulacyjnej aktywności heparyny [66]. Reakcje anafilaktyczne u dorosłych częściej pojawiają się w mastocytozie układowej niż skórnej [17].

Czynniki powodujące uwalnianie mediatorów przedstawiono w tabeli 2.

Objawy związane z wydzielaniem mediatorów nie wykluczają współistnienia alergii. Aby to różnicować należy oznaczyć poziom całkowitego i swoistego IgE, wykonać punktowe testy skórne, niekiedy również śródskórne, a także testy aktywacji bazofilów [85,120,134]. Należy



także wykluczyć inne choroby naśladujące mastocytozę, takie jak guz wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP-oma), guzy nadnerczy czy choroby zapalne jelit [96].

Objawy związane z naciekaniem narządów można podzielić na B i C. Objawy typu B (bordine – z pogranicza) świadczą o nacieczeniu narządów wewnętrznych przez mastocyty, a objawy typu C o znacznie już zaburzonej funkcji narządów i konieczności leczenia cytostatycznego [134,135].

Do objawów B zaliczamy:

- 1) obecność w wycinku z trepanobiopsji powyżej 30% mastocytów oraz stężenie tryptazy w surowicy powyżej 20,0 ng/ml,
- 2) obecność cech dysplazji lub mieloproliferacji w liniach komórkowych niemastocytowych, ale niespełniających kryteriów rozpoznania nowotworów krwi bez zmian w morfologii krwi lub ze zmianami dyskretnymi,
- 3) wyczuwalne powiększenie wątroby bez upośledzenia jej funkcji i/lub powiększenie węzłów chłonnych w badaniu palpacyjnym lub obrazowym i/lub wyczuwalne powiększenie śledziony bez hipersplenizmu.

Natomiast do objawów C zaliczamy:

- 1) upośledzenie funkcji szpiku objawiające się jedno-, dwu- lub trzyliniową cytopenią (stężenie hemoglobiny poniżej 6,25 mmol/l (10 g%), liczbę granulocytów poniżej 1,0 G/l (1000/mm³), płytek poniżej 100,0 G/l (100000/mm³),
- 2) wyczuwalne powiększenie wątroby z upośledzeniem jej funkcji, wodobrzuszem i/lub nadciśnieniem wrotnym,
- 3) wyczuwalne powiększenie śledziony z hipersplenizmem,
- 4) zaburzenia wchłaniania z ubytkiem masy ciała spowodowane infiltracją błony śluzowej przewodu pokarmowego przez mastocyty oraz
- 5) dużą osteolizę i/lub osteoporozę ze złamaniami [122].

Opisywano przypadek, w którym nacieczenie wątroby objawiało się wzrostem aktywności enzymów wątrobowych, świadczących o cholestazie [70].

W związku z powyższym warto zauważyć, iż odchylenia w wynikach podstawowych badań, takich jak morfologia krwi obwodowej, profil wątrobowy, USG jamy brzusznej czy RTG kości mogą stanowić podstawę do podejrzenia obecności bardziej agresywnej postaci mastocytozy [83]. Nacieki mastocytowe kości na zdjęciach radiologicznych mogą dawać obraz osteoporozy, osteopenii, osteosklerozy i osteolizy [134]. W ISM najczęściej występują zmiany mieszane osteosklerotyczne i osteolityczne [122]. Zmiany osteosklerotyczne występują u 1/3 pacjentów z agresywną mastocytozą układową [122]. Złamania patologiczne występujące w innych miejscach niż kręgosłup są rzadkie. King i wsp. opisali przypadek pacjenta ze złamaniem patologicznym kości udowej [61]. Bóle kostne mogą być jedynym objawem mastocytozy układowej [85]. Zmiany kostne są raczej wynikiem nadmiernej resorpcji kości niż zmniejszenia jej odtwarzania [9]. Osteoporoza o nieznanym etiologii może sugerować obecność mastocytozy układowej [134]. W piśmiennictwie opisano nawet przypadek mastocytozy układowej, która przebiegała pod postacią pojedynczego ogniska osteolitycznego w proksymalnej części prawej kości piszczelowej. W leczeniu skutecznie zastosowano wypełnienie ogniska cementem kostnym [49].

Badania gastroscopowe oraz kolonoskopowe z pobraniem wycinków powinny być wykonywane u chorych z mastocytozą układową oraz objawami ze strony przewodu pokarmowego, objawami z grupy C czy chorobą przewodu pokarmowego w wywiadzie. Należy pamiętać, że komórki tuczne występują w przewodzie pokarmowym w warunkach fizjologii, a zwiększenie ich liczby obserwuje się w wyniku zakażenia lub miejscowego podrażnienia śluzówki [85]. Spotyka się opisy przypadków z naciekami w dwunastnicy, okrężnicy i końcowej części jelita krętego [62].

Badanie szpiku kostnego obowiązuje zawsze u dorosłych, natomiast u dzieci należy je wykonywać jeśli podejrzewa się układową postać choroby (odchylenia w morfologii krwi, powiększenie wątroby, śledziony, stężenie tryptazy >100 ng/ml lub >20 ng/ml – utrzymujące się jeszcze w okresie dorosłości) [32,140].

Warto wspomnieć, że w blaszkach miażdżycowych stwierdza się również obecność komórek tucznych, a w surowicy chorych na niestabilną dławicę piersiową jest istotnie statystycznie wyższe stężenie tryptazy. Dlatego też jest ona uznawana za niezależny czynnik ryzyka choroby wieńcowej [111].

MASTOCYTOZA SKÓRNA

Wyróżnia się trzy postaci kliniczne mastocytozy skórnej:

- 1) mastocytozę plamisto-grudkową,
- 2) mastocytozę rozproszoną skórną oraz
- 3) guza mastocytowego.

W obrębie mastocytozy plamisto-grudkowej istnieją cztery podtypy kliniczne: typowa pokrzywka barwnikowa, postać tarczko-grudkowa, guzkowa lub teleangiektazyjna [16,46,122,134]. Dla postaci skórnej patognomoniczny jest objaw Dariera [16,147]. Pojawia się w 94% jej przypadków, utrzymuje się od 30 min do kilku godzin [121]. Może być szczególnie pomocny w przypadkach nietypowych zmian skórnych. Znacznie trudniej jest go wywołać w okresie ustępowania zmian [25]. Objaw ten polega na natychmiastowym pojawieniu się świądu i zaczerwienienia po podrażnieniu skóry, np. po jej zadrapaniu [121]. Nazwa pochodzi od nazwiska francuskiego dermatologa Ferdinanda-Jeana Dariera, który go pierwszy opisał [121].

Wykwitami typowymi dla pokrzywki barwnikowej są różowo- lub żółtobrunatne plamki, grudki lub rzadziej guzki o średnicy do kilku milimetrów. Najczęściej zajmują tułów i kończyny. Zmiany przeważnie omijają dłonie, stopy i owłosioną skórę głowy. Zdarza się, że zajmują także błony śluzowe policzków i warg [45,46,47].

W postaci tarczko-grudkowej występują jasnobrunatne lub żółtawopomarańczowe, płaskowyniosłe wykwity przypominające grudki lub tarczki. Ich wielkość wynosi około 1,0 cm, aczkolwiek mogą zlewać się ze sobą tworząc ogniska do 5,0 cm. W tej postaci występuje znacznie nasilony objaw Dariera [44].

W postaci guzkowej zmiany są najczęściej umiejscowione na kończynach i ostro odgraniczone od otaczającej je skóry, a ich średnica przekracza 1,0 cm [46,47,100].

Tabela 3. Kryteria rozpoznania mastocytozy skórnej

Kryterium duże	obecność typowych zmian skórnych
Kryteria małe	obecność w badaniu histopatologicznym i immunohistochemicznym preparatu skóry: <ul style="list-style-type: none"> • monomorficznych nacieków, zawierających >15 tryptazododatnich komórek w jednym skupisku lub • obecność wrzecionowatych mastocytów (w czterdziestokrotnym powiększeniu musi być widocznych powyżej 20 mastocytów w polu widzenia) • obecność mutacji protoonkogenu <i>c-kit</i> w kodonie 816 w mastocytach pochodzących ze zmian skórnych

W postaci teleangiektatycznej plamistej osutce towarzyszą teleangiektazje, a objaw Dariera jest nieobecny lub słabo wyrażony. Ta postać występuje prawie wyłącznie u osób dorosłych [47,100].

W mastocytozie rozproszonej skórnej skóra jest żółtawopomarańczowa lub erytrodemicznie zaczerwieniona, a nacieki mogą być tak duże, że powodują rozlane jej zgrubienie i nawet powstanie guzków. Skóra swoim wyglądem może przypominać pomarańczową skórę [48]. Tej postaci towarzyszą nasilone objawy choroby zależne od uwalniania mediatorów [113,142,143].

Guz mastocytowy jest pojedyncza plamka, grudka lub guzkiem barwy czerwonej, żółtej lub brunatnej, którego średnica zwykle nie przekracza 1 cm [102,143]. Drażnienie mechaniczne tego typu zmian może być przyczyną ciężkich ogólnoustrojowych reakcji alergicznych [18].

Różne podtypy mastocytozy skórnej mogą współistnieć u jednego pacjenta - ostateczna diagnoza zależy od dominującego podtypu [134]. Zmiany pęcherzowe mogą występować w każdej postaci mastocytozy skórnej [85,122]. Uważa się, że nasilenie zmian skórnych nie odpowiada ciężkości choroby [3,135]. W wycinkach zajętej przez zmiany chorobowe skóry, spotyka się bardziej dojrzałe postaci mastocytów [140]. Ich fenotyp jest na ogół taki sam, jak prawidłowych dojrzałych mastocytów skóry, które stwierdza się także w odczynach mastocytowych. Wykazują one ekspresję CD117, CD68, tryptazy, chymazy oraz esterazy chlorooctanu [58,88].

Aby rozpoznać mastocytozę skórną konieczne jest spełnienie kryterium dużego i jednego kryterium małego lub dwóch kryteriów małych, które przedstawiono w tabeli 3 [134].

Mastocytoza skórną częściej występuje u dzieci [46,59,113,130]. Większość przypadków pediatrycznych jest bez- lub skąpoobjawowych. Ustępuje ona na ogół w okresie dojrzewania lub tuż po nim [48]. Im młodszy jest pacjent i ma mniej zmian skórnych tym większa szansa spontanicznej remisji. Jeśli zmiany skórne przetrwają do okresu dorosłości, wtedy najczęściej choroba przechodzi w mastocytozę układową [136].

Tabela 4. Kryteria rozpoznania mastocytozy układowej

Kryterium duże	wielogniskowe zbite nacieki zawierające ≥ 15 mastocytów w jednym nacieku w szpiku i/lub innych narządach pozaskórnych
Kryteria małe	w preparacie z trepanobiopsji szpiku lub biopsji innych narządów pozaskórnych >25% mastocytów wrzecionowatych lub atypowych lub w mielogramie >25% mastocytów niedojrzałych lub atypowych <ul style="list-style-type: none"> • istnienie mutacji w kodonie 816 genu <i>KIT</i> w komórkach szpiku, krwi lub innych narządach pozaskórnych • stwierdzenie <i>kit</i>-dodatnich mastocytów w szpiku, krwi lub innych narządach pozaskórnych z koekspresją CD25 i/lub CD2 • stężenie tryptazy w surowicy >20,0 $\mu\text{g/l}$ (ng/ml) (nie dotyczy to chorych z SM – AHNMD)

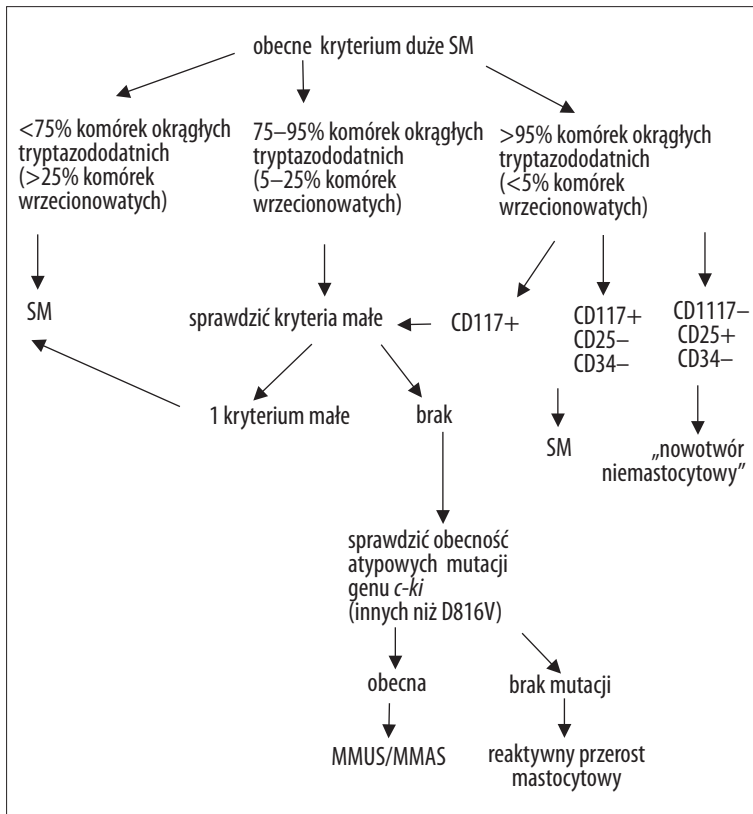
MASTOCYTOZA UKŁADOWA

Mastocytozę układową rozpoznaje się wtedy, gdy pojawiają się objawy zajęcia innego narządu niż skóra, najczęściej szpiku kostnego, rzadziej wątroby, śledziony czy przewodu pokarmowego [31,74,95,122]. Opisano przypadek mastocytozy układowej w kobiecym gruczole piersiowym, a także przypadek chorego z objawami zespołu Sjögrena spowodowanego naciekami mastocytowymi w gruczołach ślinowych [11,107]. Warto zaznaczyć, że w mastocytozie układowej skóra wcale nie musi być zajęta przez chorobę. Brak objawów skórnych uważa się nawet za patognomoniczny objaw białaczki mastocytowej i agresywnej mastocytozy układowej [3,134,135,138]. Natomiast ich obecność wiąże się na ogół z dobrym rokowaniem.

Do rozpoznania mastocytozy układowej potrzebne jest spełnienie kryterium dużego i jednego małego lub trzech kryteriów małych, które przedstawiono w tabeli 4 [122].

Po spełnieniu kryteriów rozpoznania układowej mastocytozy pozostaje określenie jej podtypu. W związku z tym należy określić odsetek mastocytów w mielogramie, podać czy występują objawy B lub C oraz czy występuje rozrost linii komórkowej innej niż mastocytowa. Obecność w mielogramie $\geq 5\%$ mastocytów rokuje niekorzystnie. Jeśli w mielogramie mastocyty stanowią $\geq 20\%$ komórek jądrzastych, a we krwi przynajmniej 10% to jest to podstawa do rozpoznania białaczki mastocytowej (MCL). Jeśli towarzyszy temu obecność poniżej 10% mastocytów we krwi obwodowej mówimy o postaci aleukemicznej białaczki. Jeśli w mielogramie mastocyty stanowią <20% komórek jądrzastych i nie występują objawy B czy C rozpoznajemy mastocytozę układową o powolnym przebiegu (ISM) [134]. ISM stanowi 2/3 przypadków mastocytozy układowej [138]. ISM może mieć postać izolowanej mastocytozy szpiku, w której choroba jest ograniczona tylko do szpiku kostnego i rokuje dobrze. Jeśli występują minimum dwa objawy B rozpoznajemy tłącą się mastocytozę układową (SSM), a obecność objawów C wskazuje na agresywną mastocytozę układową (ASM). W obrębie ASM wyodrębnia się węzłową mastocytozę z eozynofilią, gdzie





Ryc. 1. Algorytm postępowania u pacjentów z naciekiem zawierającym okrągłe tryptazododatnie komórki

powiększeniu węzłów chłonnych towarzyszy eozynofilia krwi obwodowej, zajęcie kości, hepatosplenomegalia [122].

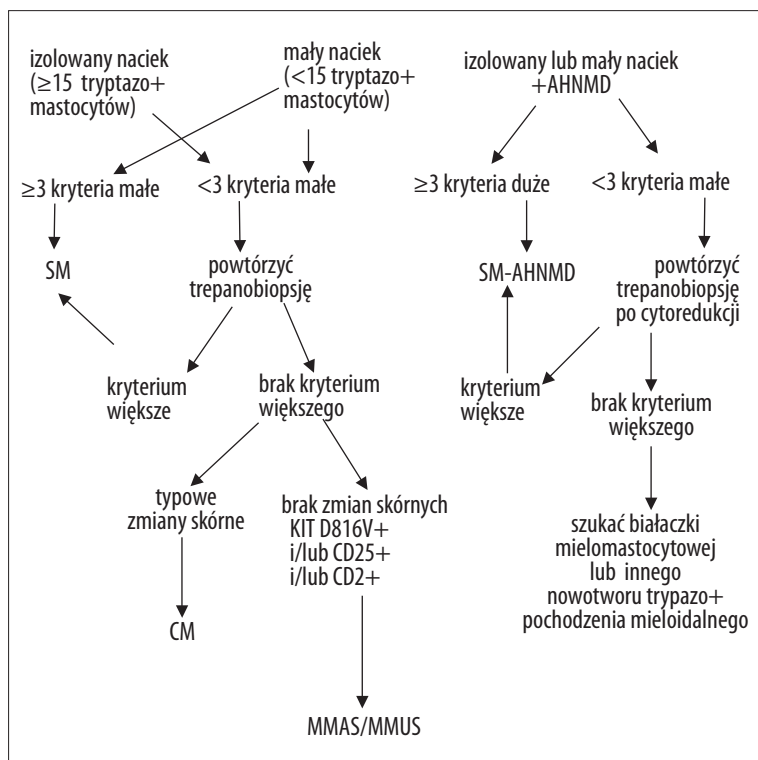
W rozmazach cytologicznych szpiku u większości chorych można spotkać łagodną dysplazję, eozynofilię, bazofilię, a także zwiększenie odsetka komórek blastycznych [118,134]. Zawsze należy wykluczyć, czy nie występuje rozrost linii komórkowej innej niż mastocytowa (AHNMD). Rozrosty te stwierdza się dosyć często, bo aż w 30% mastocytóz układowych. Najczęściej, bo aż w 80% przypadków są to rozrosty układu mieloidalnego. Najczęstsze to: SM-CMML i SM-AML, przy czym w pierwszym przypadku najczęściej występuje ASM, a w drugim ISM. W SM-AML najczęstszą aberracją chromosomalną jest t(8;21). Przewlekłą białaczkę szpikową obserwuje się rzadko, przeważnie jest Ph-ujemna, bez mutacji BCR/ABL. Zdarzają się też zespoły mielodysplastyczne lub inne schorzenia mieloproliferacyjne. Współistnienie choroby limfoproliferacyjnej z mastocytozą jest niezmiernie rzadkie, ale zdarzają się nowotwory B-komórkowe, np. szpiczak mnogi lub chłoniak limfocytowy z małych komórek [1,12,13,20,38,51,56,57,79,104,115,129,138]. Jeżeli mastocytozie układowej towarzyszy eozynofilia, to należy przeprowadzić diagnostykę różnicową. Obecność genu fuzyjnego FIP1L1-PDGFR α potwierdza rozpoznanie przewlekłej białaczki eozynofilowej. Eozynofilia może towarzyszyć SSM, ASM, SM-AHNMD czy ISM [52,79,92, 126,137].

Spełnienie dwóch kryteriów mastocytozy układowej: kryterium dużego i pierwsze kryterium małego upoważnia do rozpoznania SM. Jednak zdarza się, iż komórek atypowych/wrzecionowatych jest mniej niż 25% lub nawet poniżej 5%. W takich przypadkach może się zdarzyć, że

ponad 95% komórek w naciekach stanowią okrągłe, tryptazododatnie komórki, które w piśmiennictwie anglosaskim określa się skrótem TROCI (tryptase-positive round cell infiltrate). Postępowanie diagnostyczne w tych przypadkach przedstawiono na ryc. 1 [134].

W przypadku występowania <25% odsetka komórek wrzecionowatych w szpiku i braku spełnienia kryterium małego, należy sprawdzić czy występują mutacje receptora Kit inne niż mutacja D816V. W razie wykrycia innej mutacji można stwierdzić, iż badany rozrost mastocytów ma charakter klonalny i rozpoznać zespół monoklonalnej aktywacji mastocytów (MMAS – monoclonal mast cell activation syndrome) o ile występują objawy zależne od uwalniania mediatorów. Jeżeli nie występują takie objawy, to należy rozpoznać obecność monoklonalnych mastocytów o nieokreślonym znaczeniu (MMUS – monoclonal mast cells with undertermined significance). Chorzy ci powinni być traktowani jak chorzy na mastocytozę układową z anafilaksją [134]. W przypadku występowania >95% komórek tryptazododatnich w nacieku zawsze należy przeprowadzić różnicowanie stosując przeciwciała przeciwko antygenom, takim jak CD34, CD117, CD25. Należy pamiętać, że blasty i bazofile, które są komórkami o okrągłym kształcie, mogą wykazywać ekspresję tryptazy. Bazofile mogą wykazywać także ekspresję CD117 (niedojrzałe) oraz nieznaczną ekspresję CD25 [134].

W praktyce można jednak mieć do czynienia z inną, trudną diagnostycznie sytuacją: w wycinku z trepanobiopsji szpiku obecne są nacieki komórek tryptazododatnich, jednak morfologia tych nacieków nie spełnia kryterium dużego mastocytozy układowej. Taka sytuacja istnieje jeśli:



Ryc. 2. Algorytm postępowania u pacjentów z nietypowymi naciekami tryptazododatnich komórek w preparatach z trepanobiopsji szpiku

- 1) w wycinku z trepanobiopsji obecny jest izolowany, pojedynczy naciek zawierający powyżej 15 tryptazododatnich komórek,
- 2) jeśli nacieki są małe i zawierają poniżej 15 mastocytów w jednym skupisku,
- 3) jeśli izolowany lub też niewielki naciek zawierający poniżej 15 mastocytów towarzyszy AHNMD – wówczas zawsze należy wykonać powtórne badanie histopatologiczne szpiku po leczeniu rozrostu niemastocytowego, aby wykluczyć „ukrytą” mastocytozę. Z „ukrytą” SM mamy do czynienia, kiedy to komponent mastocytowy jest maskowany przez AHNMD. Tacy chorzy są często błędnie diagnozowani jako KIT-D816V-dodatnia białaczka [133]. W każdym przypadku należy dokładnie ocenić występowanie kryteriów małych. W sytuacjach wątpliwych trzeba powtórzyć badanie histopatologiczne szpiku. Algorytm postępowania w tych przypadkach przedstawia ryc. 2 [134].

W cytometrii przepływowej mastocyty identyfikuje się w populacji granulocytów. Mastocyty wykazują ekspresję antygenów CD9, CD33, CD45, CD68, CD117. W obrębie tych komórek z kolei identyfikuje się komórki CD25⁺ i/lub CD2⁺. W odróżnieniu od mastocytów występujących w mastocytozie skórnej, mastocyty w postaci układowej mogą wykazywać ekspresję antygenów CD25 i CD2, które występują tylko na nieprawidłowych mastocytach. Częsteczką CD58 (LFA-3) obecna na prawidłowych mastocytach jest naturalnym ligandem CD2. Według jednej z hipotez tworzenie połączeń między tymi częsteczkami jest przyczyną powstawania nacieków z mastocytów [25]. Zastosowanie przeciwciała przeciwko CD34 pozwala odróżnić mastocyty od blastów CD34⁺. Mogą one podobnie jak mastocyty wykazywać ekspresję CD117 i zawierać niewielkie ilości tryptazy [134]. Niewielkie ilości CD117 i CD25 mogą zawierać

także niedojrzałe bazofile [33,103,109,122,134,138]. Ponadto wykazano, iż na mastocytach w mastocytozie układowej jest zwiększona ekspresja antygeny CD203c. Występuje on na prawidłowych mastocytach, bazofilach oraz bierze udział w reakcjach alergicznych [50].

W mastocytozie mogą występować różne postaci morfologiczne komórek tucznych. Przedstawiono je w tabeli 5 [134,138].

Jednym z kryteriów małych rozpoznania układowej postaci mastocytozy jest podwyższone stężenie tryptazy w surowicy krwi powyżej 20,0 ng/ml [122]. Prawidłowo jej poziom w surowicy krwi wynosi poniżej 10,0 ng/ml. Tryptaza występuje w organizmie człowieka w 4 typach:

- 1) α-tryptazy – obecnej w małych stężeniach w surowicy krwi, nawet przy braku degranulacji komórki tucznej,
- 2) β-tryptazy – przechowywanej w ziarnistościach komórek tucznych, uwalnianej w czasie wstrząsu anafilaktycznego i
- 3) γ-tryptazy – białka osadzonego w błonie ziarnistości i błonie zewnętrznej komórki tucznej (funkcja nieznaną) oraz δ-tryptazy.

Oznaczanie poziomu tryptazy jest przydatne w reakcjach anafilaktycznych, pokrzywkach, diagnostyce mastocytozy oraz w określaniu grup ryzyka wśród pacjentów odczuwanych na jad owadów [119]. Wzrost stężenia tryptazy obserwuje się między 3–6 godziną od początku reakcji anafilaktycznej. Szczyt wydzielania występuje między piętnastą minutą a drugą godziną, a czas półtrwania w surowicy wynosi 1,5–2,5 godziny. Powrót do wartości prawidłowych następuje w czasie 12–14 godzin po uwolnieniu [106]. Nieznaczny wzrost stężenia tryptazy występuje w schyłkowej niewydolności nerek [85]. Kryterium to nie może



Tabela 5. Komórki obecne w rozmazach szpiku u chorych na mastocytozę układową

Typ komórki	Cechy komórki	Podtyp SM
Blast niemetalochromatyczny (mieloblast)	nie ma metachromatycznych ziarnistości	AHNMD (do 5% – SM-DS, >20% – SM-AML)
Blast metachromatyczny	ma metachromatyczne ziarnistości	MCL, ASM, SSM
Atypowy mastocyt typu II (promastocyt)	komórka z jądrem dwu- lub wielopłatowym	MCL, ASM, SSM, ISM (rzadko)
Atypowy mastocyt typu I	muszą wystąpić co najmniej 2 cechy – kształt wrzecionowaty – owalne jądro – mało ziarnistości	ISM
Dojrzały mastocyt	okrągła komórka i jądro, dużo ziarnistości	ISM (razem z atypowymi mastocytami typu I)

być brane pod uwagę w przypadku rozrostu linii komórkowych niemastocytowych, gdyż w takim przypadku wzrost stężenia tryptazy może być spowodowany rozrostem danej linii. Na przykład tryptaza może być wydzielana przez blasty [101,105,114,115,116,134]. Na poziom tryptazy w surowicy krwi nie wpływa ciąża, spożywanie pokarmów czy wykonywanie ćwiczeń fizycznych [80].

Należy zwrócić uwagę, że zwiększenie liczby mastocytów w szpiku może występować nie tylko w rozrostach mastocytowych, ale również w odczynach mastocytowych w chorobach limfoproliferacyjnych (makroglobulinemia Waldenströma, białaczka włochatokomórkowa), chorobach autoimmunologicznych (SLE, RZS, łuszczycowe zapalenie stawów), w chorobach alergicznych, przewlekłych chorobach nerek, watozacji czy aplazji szpiku. W tych przypadkach w pojedynczym skupisku występuje mniej niż 15 mastocytów i inna jest też ich morfologia [85].

MIĘSAK MASTOCYTOWY I GUZ MASTOCYTOWY POZAKÓRNY

Mięsak mastocytowy jest rzadką chorobą o agresywnym przebiegu. Może on przejść w białaczkę mastocytową lub agresywną mastocytozę układową [138]. Do 2001 r. w literaturze światowej opisano tylko trzy takie przypadki. Umiejscowione były: wewnątrzczaszkowo, w krtani i w jelicie grubym [43,55,60]. W 2007 r. opisano jeszcze przypadek 4-letniego chłopca z mięsakiem mastocytowym kości piszczelowej, u którego rozwinęła się białaczka mastocytowa i doprowadziła do śmierci po 18 miesiącach od pierwszych objawów [15]. Guz mastocytowy jest zmianą łagodną, najczęściej zajmuje płuca i nie przechodzi w białaczkę mastocytową i agresywną mastocytozę układową [24,69,108,138].

LECZENIE

Leczenie chorych z rozpoznaniem mastocytozy obejmuje wiele problemów związanych z różnorodnością postaci tej choroby. Dotąd nie ma ustalonych standardów postępowania terapeutycznego. Objawy związane z uwalnianiem mediatorów mogą występować w każdej postaci choroby. Zdaniem M. Niedoszytki należy zwrócić uwagę na minimum pięć problemów [85]. Do podstawowych należy edukacja chorych i ich opiekunów co do charakteru schorzenia

oraz unikanie czynników wyzwalających napad choroby. Czynniki te przedstawiono w tabeli 2. Kolejne to leczenie nagłych i przewlekłych objawów związanych z uwalnianiem mediatorów oraz leczenie cytoredukcyjne w przypadku zajęcia narządów. Ze względu na możliwość wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego każdy chory powinien być zaopatrzony w tzw. zestaw ratunkowy, w skład którego wchodzi adrenalina w ampułkostrzykawce, leki blokujące receptory histaminowe H1 np. cetyryzyna (30 mg) oraz doustne glikokortykosteroidy (prednizon – 100 mg) [85,134]. Leki blokujące receptory H1, H2 i glikokortykosteroidy są podstawowymi w leczeniu przewlekłych objawów związanych z degranulacją mastocytów [134]. Chorzy uczuleni na jad owadów błonkoskrzydłych wymagają przeprowadzenia odczulania swoistego. Powinno się je stosować przez całe życie [32,36,140]. Jest to ważne, gdyż odnotowano pojedyncze zgony pacjentów po przerwaniu odczulania [89]. Wstępne badania z zastosowaniem terapii anty-IgE (omalizumab) wskazują na możliwość zapobiegania anafilaksji u chorych na SM [21,67].

Ważkim problemem pacjentów z mastocytozą jest wybór leków stosowanych do znieczulenia, zarówno ogólnego jak i miejscowego. Zagrożeniem dla ich życia jest też wystąpienie reakcji anafilaktycznej podczas zabiegu operacyjnego. Do czynników powodujących uwolnienie mediatorów i wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego zaliczamy: stres towarzyszący operacji, zmiany temperatury, środki konserwujące, leki np. morfina czy środki zwiotczające mięśnie, z których najbardziej niebezpieczne jest pankuronium. W związku z tym, chorzy powinni być odpowiednio przygotowani do zabiegów operacyjnych. Zaleca się wykonywanie testów śródskórnych z lekami, które będą stosowane w trakcie znieczulenia. Należy unikać drażnienia skóry. Pacjentów należy premedykować lekami blokującymi receptory H1 i H2, glikokortykosteroidami oraz rozważyć sedację za pomocą diazepamem [36,37,140,141]. Nie należy używać pankuronium, atropiny, leków zawierających jako środki konserwujące parabenyl i kwas benzoowy. Nie zaleca się stosowania leków zwiotczających w jednorazowym szybkim wstrzyknięciu. Do leków bezpieczniejszych i preferowanych do znieczulenia ogólnego należą cis-atrakurium, wekuronium, izofluran oraz sewofluran, a do znieczulenia miejscowego – pochodne amidowe, a nie esterazowe [8,36].

Tabela 6. Leczenie objawów zależnych od mediatorów i spowodowanych naciekami nieprawidłowych komórek tucznych

Objawy	Krok 1	Krok 2	Krok 3	Krok 4
Nawracająca tachykardia i hipotensja	antagonista H1+H2, leki przeciwleukotrienowe	GKS	ASA w wybranych przypadkach jeśli jest dobrze tolerowana	
Nawracające wstrząsy anafilaktyczne	antagonista H1+H2	antagonista H1+H2 + GKS małe dawki doustnie	eksperymentalne leczenie antymediatorowe	
Współistniejąca alergia	antagonista H1+H2	immunoterapia swoista jeśli znany alergen	GKS krótkoterminowo	
Choroba wrzodowa, krwawienie	antagonista H2	IPP + antagonista H2	leczenie krwawienia	
Bóle brzucha, biegunka, nudności, wymioty	antagonista H1+H2	kromoglikan sodowy doustnie	leki przeciwleukotrienowe	GKS krótkoterminowo
Ból kości bez osteopenii/osteoporozy	leki przeciwbólowe (NLPZ, opioidy)	radioterapia przeciwbólowa		
Osteopenia	witamina D3, preparat wapnia; estrogeny/testosteron			
Ciężka osteopenia/osteoporoza	bisfosfoniany <i>p.o.</i>	bisfosfoniany dożylnie	INF alfa	
Objawy neurologiczne/bóle głowy	antagonista H1+H2	Kromoglikan sodowy doustnie		

ASA – kwas acetylosalicylowy; GKS – glikokortykosteroidy.

Mastocytoza skórna i łagodna mastocytoza układowa wymagają jedynie obserwacji oraz leczenia wyłącznie objawowego. Przy objawach z przewodu pokarmowego i zmianach skórnych stosuje się leki przeciwhistaminowe, inhibitory pompy protonowej, H1 i H2, stabilizatory błon komórek tucznych (kromoglikan sodowy, ketotifen), fotochemioterapię PUVA (psolaren ultra violet A), fototerapię UVA1, glikokortykosteroidy. Ponadto w przypadku zmian skórnych można stosować także miejscowo leki immunosupresyjne, takie jak: takrolimus, pimekrolimus, napromienianie UV oraz chirurgiczne wycięcie. W przypadku zmian kostnych podaje się preparaty wapnia, witaminę D3 i bifosfoniany [10,32,47,73,78,100,134]. W zlokalizowanych bólach kostnych można stosować radioterapię [147]. W tabeli 6 przedstawiono sposób leczenia najczęściej występujących objawów klinicznych mastocytozy.

W przypadku zmian narządowych należy rozważyć leczenie IFN alfa-2b zwykle z glikokortykosteroidami, kładrybiną (2-CDA), cyklosporyną, inhibitorami kinazy tyrozynowej np. imatinibem, dasatinibem, ponadto talidomidem. Można rozważyć leczenie celowane z użyciem przeciwciał monoklonalnych, takich jak np. Gemtuzumab [26,39,64,72,93,94,97,98,99,110,132]. Dotyczy to zwłaszcza takich postaci jak agresywna mastocytoza układowa, białaczka mastocytowa czy mięsak mastocytowy. U pacjentów szczególnie źle rokujących podejmuje się próby przeszczepiania alogenicznego szpiku kostnego (allo-BMT) [90].

Przed wyborem leczenia należy wykluczyć klonalny rozrost linii komórkowej innej niż mastocytowa, ponieważ

w przypadku jego obecności oba rozrosty leczy się jak dwie niezależne choroby [138].

Stosowanie IFN alfa-2b ma zahamować rozwój mastocytów z komórek progenitorowych szpiku. Stosowane dawki to 3–5 mln j.m. dziennie. Dodanie glikokortykosteroidów ma na celu wzmocnienie jego działania oraz ochronę przed możliwymi reakcjami anafilaktycznymi podczas jego podawania. Wykazano, że może on zahamować postęp choroby, a nawet doprowadzić do jej remisji. Pierwsze efekty takiej terapii są widoczne po miesiącu jego stosowania. Dobry efekt kliniczny uzyskuje się u około 20% chorych [32,34,110,140].

Chorzy, u których stwierdzono ekspresję antygenu CD25 na powierzchni mastocytów powinni być leczeni kładrybiną. Dobre efekty podczas leczenia tym analogiem zasad purynowych osiągnięto u chorych z rozpoznaniem SM-AHNMD [34, 35].

Chorzy mający mutację D816V w genie *c-kit* są oporni na działanie inhibitora kinaz tyrozynowych – imatinibu. Obecność tej mutacji zmienia konformację przestrzenną białka Kit w miejscu działania imatinibu. Oporności tej nie potwierdzono w przypadku istnienia innych mutacji np. F522C [2].

Szczególną sytuacją kliniczną jest prowadzenie ciąży i porodu chorej z rozpoznaniem mastocytozy. Jest niewiele doniesień na ten temat; opisywano przypadki, w których doszło do pogorszenia objawów choroby w czasie ciąży. W leczeniu stosowano leki przeciwhistaminowe oraz



glikokortykosteroidy [144]. W badaniach na zwierzętach udowodniono, że leki przeciwhistaminowe I generacji mogą niekorzystnie oddziaływać na płód [3].

PODSUMOWANIE

Mastocytoza jest heterogenną grupą chorób. Kliniczny przebieg choroby może być bardzo różny i zależy od wielu czynników w tym wieku chorego, obecności mutacji genetycznych, zajęcia narządów wewnętrznych.

PIŚMIENICTWO

- [1] Agis H., Sotlar K., Valent P., Horny H.P.: Ph-Chromosome-positive chronic myeloid leukemia with associated bone marrow mastocytosis. *Leuk. Res.*, 2005; 29: 1227–1232
- [2] Akin C., Metcalfe D.D.: The biology of Kit in disease and the application of pharmacogenetics. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 114: 13–19
- [3] Almahroos M., Kurban. A.K.: Management of mastocytosis. *Clin. Dermatol.*, 2003; 21: 274–277
- [4] Angus J., Leach I.H., Grant J., Ravenscroft. J.C.: Systemic mastocytosis with diffuse cutaneous involvement and haematological disease presenting in utero treated unsuccessfully with vincristine. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2008; 33: 36–39
- [5] Anstey A., Lowe D.G., Kirby J.D., Horton M.A.: Familial mastocytosis: a clinical immunophenotypic, light and electromicroscopic study. *Br. J. Dermatol.*, 1991; 125: 583–587
- [6] Arock M., Ross E., Lai-Kuen R., Averlant G., Gao Z., Abraham S.N.: Phagocytic and tumor necrosis factor alpha response of human mast cells following exposure to gram-negative and gram-positive bacteria. *Infect. Immun.*, 1998; 66: 6030–6034
- [7] Austen K.F.: Systemic mastocytosis. *N. Eng. J. Med.*, 1992; 326: 639–640
- [8] Auvray L., Letourneau B., Freysz M.: Mastocytosis: general anesthesia with remifentanyl and sevoflurane. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 2001; 20: 635–638
- [9] Avila N.A., Ling A., Metcalfe D.D., Worobec A.S.: Mastocytosis: magnetic resonance imaging patterns of marrow disease. *Skeletal Radiol.*, 1998; 27: 119–126
- [10] Avshalumov K., Pichardo R., Jorizzo J.L., Sanguenza O.P., Goldenberg G.: Bullous mastocytosis: report of a patient and a brief review of the literature. *Am. J. Dermatopathol.*, 2008; 30: 455–457
- [11] Bac D.J., van Marwijk Kooy M.: Mastocytosis and Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 1992; 51: 277–278
- [12] Beghini A., Larizza L., Cairoli R., Morra E.: c-kit activating mutations and mast cell proliferation in human leukemia. *Blood*, 1998; 92: 701–702
- [13] Bernd H.W., Sotlar K., Lorenzen J., Osieka R., Fabry U., Valent P., Horny H.P.: Acute myeloid leukaemia with t(8;21) associated with "occult" mastocytosis. Report of unusual case and review of the literature. *J. Clin. Pathol.*, 2004; 57: 324–328
- [14] Bousquet J., van Cauwenberge P.B., Khaltaev N., Ait-Khaled N., Annesi-Maesano I., Bachert C., Baena-Cagnani C., Bateman E., Bonini S., Canonica G.W., Demoly P., Durham S.R., Enarson D., Fokkens W.J., van Wijk R.G., Howarth P., Ivanova N.A., Kemp J.P., Klossek J.M., Lockey R.F., Lund V., Mackay I.S., Malling H.J., Meltzer E.O., Mygind N., Okuda M., Pawankar R., Price D., Scadding G.K., Estelle F., Simons, R., Szczeklik A., Valovirta E., Vignola A. M., Wang D.-Y., Warner J.O., Weiss K.B.: Alergiczny nieżyt nosa i jego wpływ na astmę. Raport ARIA. *Medycyna Praktyczna*, 2002; 7: 168–169
- [15] Brcić L., Vuletić L.B., Štepan J., Bonevski A., Jakovljević G., Gasparov S., Marjanović K., Seiwert S.: Mast-cell sarcoma of the tibia. *J. Clin. Pathol.*, 2007; 60: 424–425
- [16] Brockow K.: Urticaria pigmentosa. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.*, 2004; 24: 287–316
- [17] 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
- [18] Bussmann C., Hagemann T., Hanfland J., Haidl G., Bieber T., Novak N.: Flushing and increase of serum tryptase after mechanical irritation of a solitary mastocytoma. *Eur. J. Dermatol.*, 2007; 17: 332–334
- [19] Büttner C., Henz B.M., Welker P., Sepp N.T., Grabbe J.: Identification of activating c-kit mutation in adult -, but not childhood-onset indolent mastocytosis: a possible explanation for divergent clinical behaviour. *J. Invest. Dermatol.*, 1998, 111: 1227–1231
- [20] Cairoli R., Beghini A., Grillo G., Nadali G., Elice F., Ripamonti C.B., Colapietro P., Nichelatti M., Pezzetti L., Lunghi M., Cuneo A., Viola A., Ferrara F., Lazzarino M., Rodeghiero F., Pizzolo G., Larizza L., Morra E.: Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias. An Italian retrospective study. *Blood*, 2006; 107: 3463–3468
- [21] Carter M.C., Robyn J.A., Bressler P.B., Walker J.C., Shapiro G.G., Metcalfe D.D.: Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007; 119: 1550–1551
- [22] Castells M.C.: Mastocytosis: classification, diagnosis, and clinical presentation. *Allergy Asthma Proc.*, 2004; 25: 33–36
- [23] Castells M., Austen K.F.: Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2002; 127: 147–152
- [24] Charrette E.E., Mariano A.V., Laforet E.G.: Solitary mast cell „tumor” of the lung, its place in the spectrum of mast cell disease. *Arch. Intern. Med.*, 1966: 118: 358–362
- [25] Czelej D., Urban J., Wojnowska D., Pietrzak A., Chodorowska G., Wawrzycki B., Bartosińska J.: Mastocytozy u dzieci i dorosłych – rozpoznawanie i postępowanie. *Nowa Medycyna. Wyd. Borgis*, 2006; 4: 83–87
- [26] Dmaj G., Bernit E., Ghez D., Claisse J.F., Schleinitz N., Harlé J.R., Canioni D., Hermine O.: Thalidomide in advanced mastocytosis. *Br. J. Haematol.*, 2008; 141: 249–253
- [27] Donahue J.G., Lupton J.B., Golichowski A.M.: Cutaneous mastocytosis complicating pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1995; 85: 813–815
- [28] Donker M.L., van Doormaal J.J., van Doormaal F.F., Kluijn P.M., van der Veer E., de Monchy J.G., Kema I.P., Kluijn-Nelemans H.C.: Biochemical markers predictive for bone marrow involvement in systemic mastocytosis. *Haematologica*, 2008; 93: 120–123
- [29] Donnán G., Jarrott B.J.: Urticaria pigmentosa – change in consciousness state associated with rise in plasma histamine levels. *Clin. Exp. Neurol.*, 1979; 16: 191–195
- [30] Ehrlich P.: Beiträge zur Kenntnis der granulierten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukozyten. *Arch. Anat. Physiol.*, 1879; 3: 166–169
- [31] Ellis J.M.: Urticaria pigmentosa. A report of case with autopsy. *Arch. Pathol. (Chic)*, 1949; 48: 426–435
- [32] Escibano L., Akin L., Castells M., Orfao A., Metcalfe D.: Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann. Hematol.*, 2002; 81: 677–690
- [33] Escibano L., Diaz-Agustin B., Bellas C., Navalón R., Sperr W.R., Scherthaner G.H., Valent P., Orfao A.: Utility of flow cytometric analysis of mast cells in the diagnosis and classification of adult mastocytosis. *Leuk. Res.*, 2001; 25: 563–570
- [34] Escibano L., Garca-Montero A., Núñez-López R., López-Jiménez J., Almeida J., Prados A., Orfao A.: Systemic mastocytosis associated with acute myeloid leukemia: case report and implications for disease pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 114: 28–33
- [35] Escibano L., Perez de Oteya J., Nunes R., Orfao A.: Cladribine induces immunophenotypical changes in bone marrow cells from mastocytosis. Report a case of mastocytosis associated with a lymphoplasmacytic lymphoma. *Leuk. Res.*, 2002; 26: 1043–1046
- [36] European Competence Network on Mastocytosis homepage <http://www.univie.ac.at/ecnm/> (12.04.2009)

- [37] Fenton P.A., Suvarna S.K., Currey J.D., Hamer A.J.: Total hip replacement in a patient with systemic mastocytosis: a case report. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 2006; 88: 951–954
- [38] García-Montero A.C., Jara-Acevedo M., Teodosio C., Sanchez M. L., Nunez R., Prados A., Aldanondo I., Sanchez L., Dominguez M., Botana L.M., Sanchez-Jimenez F., Sotlar K., Almeida J., Escrivano L., Orfao A.: KIT mutation in mast cells and other bone marrow haematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders. A prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood*, 2006; 108: 2366–2372
- [39] Gleixner K.V., Mayerhofer M., Sonneck K., Gruze A., Samorapoompichit P., Baumgartner C., Lee F.Y., Aichberger K.J., Manley P.W., Fabbro D., Pickl W.F., Sillaber C., Valent P.: Synergistic growth – inhibitory effects of two tyrosine kinase inhibitors, dasatinib and PKC412, on neoplastic mast cells expressing the D816V-mutated oncogenic variant of KIT. *Haematologica*, 2007; 92: 1451–1459
- [40] Gofrain C., Louaed J., Faulkner H., Vink A., Warnier G., Grecis R., Renaud J.C.: Intraepithelial infiltration by mast cells with both connective tissue – type and mucosal – type characteristics in gut, trachea and kidneys of IL-9 transgenic mice. *J. Immunol.*, 1998; 160: 3989–3996
- [41] Golkar L., Bernhard J.D.: Mastocytosis. *Lancet*, 1997; 349: 1379–1385
- [42] Goner R.K., Oranje W.A., Wolfenbuttel B.H.: Shock of unknown origin – think of mastocytosis! *Neth. J. Med.*, 1997; 50: 165–169
- [43] Guenther P.P., Huebner A., Sobotta S.B., Neumeister V., Weissbach G., Todt H., Parwaresch M.R.: Temporary response of localized intracranial mast cell sarcoma to combination chemotherapy. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2001; 23: 134–138
- [44] Hannaford R., Rogers M.: Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas J. Dermatol.*, 2001; 42: 15–21
- [45] Hartmann K., Henz B.M.: Classification of cutaneous mastocytosis: a modified consensus proposal. *Leuk. Res.*, 2002; 26: 483–484
- [46] Hartmann K., Henz B.M.: Cutaneous mastocytosis – clinical heterogeneity. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2002; 127: 143–146
- [47] Hartmann K., Henz B.M.: Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br. J. Dermatol.*, 2001; 144: 682–695
- [48] Hartmann K., Metcalfe D.D.: Pediatric mastocytosis. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.*, 2000; 14: 625–640
- [49] Harzy T., El Hajjaji A.: Osseous mastocytosis of the knee. *Clin. Rheumatol.*, 2007; 26: 2171–2172
- [50] Hauswirth A.W., Escrivano L., Prados A., Nuñez R., Mirkina I., Kneidinger M., Florian S., Sonneck K., Vaales A., Scherthaner G.H., Sanchez-Muñoz L., Sperr W.R., Bühring H.J., Orfao A., Valent P.: CD203 is overexpressed on neoplastic mast cells in systemic mastocytosis and is upregulated upon IgE receptor cross-linking. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2008; 21: 797–806
- [51] Hauswirth A.W., Födinger M., Fritz M., Müllauer L., Simonitsch-Klupp I., Streubel B., Chott A., Sperr W.R., Jäger U., Valent P.: Indolent systemic mastocytosis associated with atypical small lymphocytic lymphoma: a rare form of concomitant lymphoproliferative disease. *Hum. Pathol.*, 2008; 39: 917–924
- [52] Hauswirth A.W., Sperr W.R., Ghannadan M., Scherthaner G.H., Jordan J.H., Fritsche-Polanz R., Simonitsch-Klupp I., Födinger M., Lechner K., Valent P.: A case of smouldering mastocytosis with peripheral blood eosinophilia and lymphadenopathy. *Leuk. Res.*, 2002; 26: 601–605
- [53] Hellmann A., Prejzner W., Frydecka I., Mital A.: Zespoły mieloproliferacyjne. Choroby wewnętrzne, t.2, red. Szczeklik A. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2005, 1503–1506
- [54] Hermine O., Lortholary O., Leventhal P.S., Cateau A., Soppelsa F., Baude C., Cohen-Akenine A., Palmérini F., Hanssens K., Yang Y., Sobol H., Fraytag S., Ghez D., Suarez F., Barete S., Casassus P., Sanas B., Arock M., Kinet J.P., Dubreuil P., Moussy A.: Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS ONE*, 2008; 3: 2266
- [55] Horny H.P., Parwaresch M.R., Kaiserling E., Müller K., Olbermann M., Mainzer K., Lennert K.: Mast cell sarcoma of the larynx. *J. Clin. Pathol.*, 1986; 39: 596–602
- [56] Horny H.P., Ruck M., Wehrmann M., Kaiserling E.: Blood findings in generalized mastocytosis: evidence of frequent simultaneous occurrence of myeloproliferative disorders. *Br. J. Haematol.*, 1990; 76: 186–193
- [57] Horny H.P., Sotlar K., Sperr W.R., Valent P.: Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage diseases: a histopathological challenge. *J. Clin. Pathol.*, 2004; 57: 604–608
- [58] Irani A.A., Garriga M.M., Metcalfe D.D., Schwatz L.B.: Mast cells in cutaneous mastocytosis: accumulation of the MCTC type. *Clin. Exp. Allergy*, 1990; 20: 53–58
- [59] Kettelhut B., Metcalfe D.D.: Pediatric mastocytosis. *J. Invest. Dermatol.*, 1991; 96: 15S–18S
- [60] Kojima M., Nakamura S., Itoh H., Ohno Y., Masawa N., Joshita T., Suchi T.: Mast cell sarcoma with tissue eosinophilia arising the ascending colon. *Mod. Pathol.*, 1999; 12: 739–743
- [61] King J.J., Crawford E.A., Iwenofu O.H., Fox E.J.: Case report: pathologic long bone fracture in a patient with systemic mastocytosis. *Clin. Orthop.*, 2007; 459: 263–269
- [62] Kirsch R., Geboes K., Shepherd N.A., de Hertogh G., Di Nicola N., Lebes S., Mickys U., Riddell R.H.: Systemic mastocytosis involving the gastrointestinal tract: clinicopathologic and molecular study of five cases. *Mod. Pathol.*, 2008; 21: 1508–1516
- [63] Kirshenbaum A.S., Goff J.P., Semere T., Foster B., Scott L.M., Metcalfe D.D.: Demonstration that human mast cells arise from a progenitor cell population that is CD34+, c-kit+ and expresses aminopeptidase N (CD13). *Blood*, 1999; 94: 2333–2342
- [64] Kluijn-Nelemans H.C., Oldhoff J.M., Van Doormaal J.J., Van't Wout J.W., Verhoef G., Gerrits W.B., van Dobbenburgh O.A., Pasmans S.G., Fijnheer R.: Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood*, 2003; 102: 4270–4276
- [65] Kocabas C., Yavuz A.S., Lipsky P.E., Metcalfe D.D., Akin C.: Analysis of the lineage relationship between mast cells and basophils using the c-kit mutation as a biologic signature. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005; 115: 1155–1161
- [66] Koenig M., Morel J., Reynaud J., Varvat C., Cathébras P.: An unusual cause of spontaneous bleeding in the intensive care unit – mastocytosis: a case report. *Cases J.*, 2008; 1: 100
- [67] Kontou-Fili K.: High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy*, 2008; 63: 376–378
- [68] Kors J., van Doormaal J.J., de Monchy J.G.: Anaphylactoid shock following Hymenoptera sting as a presenting symptom of systemic mastocytosis. *J. Intern. Med.*, 1993; 223: 255–258
- [69] Kudo H., Morinaga S., Shimamoto Y., Noguchi M., Mizutani Y., Asamura H., Naruke T.: Solitary mast cell tumor of the lung. *Cancer*, 1988; 61: 2089–2094
- [70] Kupfer S.S., Hart J., Mohanty S.R.: Aggressive systemic mastocytosis presenting with hepatic cholestasis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007; 19: 901–905
- [71] Kupryś I., Kuna P.: Komórki tuczne i cytokiny – nowe spojrzenie na udział mastocytów w reakcji zapalnej. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1996; 50: 43–63
- [72] Kurosawa M., Amano H., Kanbe N., Igarashi Y., Nagata H., Yamashita T., Kurimoto F., Miyachi Y.J.: Response to cyclosporin and low-dose methylprednisolone in aggressive systemic mastocytosis. *Allergy Clin. Immunol.*, 1999; 103: 412–420
- [73] Lee H.W., Jeong Y.I., Choi J.C., Lee M.W., Choi J.H., Moon K.C., Koh J.K.: Two cases of telangiectasia macularis eruptiva perstans demonstrated by immunohistochemistry for c-kit (CD 117). *J. Dermatol.*, 2005; 32: 817–820
- [74] Lennert K., Parwaresch M.R.: Mast cells and mast cell neoplasia: a review. *Histopathology*, 1979; 3: 349–365
- [75] Lishner M., Confino-Cohen R., Mekori Y.A., Feigin M., Manor Y., Goldberg A., Ravid M., Amiel A.: Trisomies 9 and 8 detected by fluorescence *in situ* hybridization in patients with systemic mastocytosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996; 98: 199–204
- [76] Longhey B.J.Jr., Metcalfe D.D., Tharp M., Wang X., Tyrrel L., Lu S.Z., Heitjan D., Ma Y.: Activating and dominant inactivating c-kit catalytic domain mutations in distinct forms of human mastocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 1609–1614
- [77] Marciniak J., Jutel M.: Znaczenie mastocytozy w reakcjach anafilaktycznych. *Post. Dermatol. Alergol.*, 2006; 23: 17–20
- [78] McDermott W.V., Topol B.M.: Systemic mastocytosis with extensive large cutaneous: surgical management. *J. Surg. Oncol.*, 1985; 30: 221–225
- [79] Metcalfe D.D.: Classification and diagnosis of mastocytosis: current status. *J. Invest. Dermatol.*, 1991; 96: 2S–4S
- [80] Min H.K., Moxley G., Neale M.C., Schwartz L.B.: Effect of sex and haplotype on plasma tryptase levels in healthy adults. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 114: 48–51



- [81] Nagata H., Worobec A.S., Oh C.K., Chowdhury B.A., Tannenbaum S., Suzuki Y.: Identification of the point mutation in the catalytic domain of the proto-oncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995; 92: 10560–10564
- [82] Nettleship E., Tay W.: Rare forms of urticaria. *Br. Med. J.*, 1869; 2: 323–330
- [83] Niedoszytko M.: Mastocytoza – rozrostowa choroba komórek tucznych związana z ryzykiem reakcji anafilaktycznej. *Pol. Merkuriusz Lek.*, 2006; 21, 570–572
- [84] Niedoszytko M., Gruchała-Niedoszytko M.: Mastocytoza – patogenezę, rozpoznawanie, leczenie. *Alergia Astma Immunologia*, 2005; 10: 181–186
- [85] Niedoszytko M., Jassem E., Kruszewski J.: Mastocytoza – rozpoznawanie i leczenie. Wydawnictwo Benkowski, Białystok 2007
- [86] Niedoszytko M., Lange M., Chelminska M., Jaśkiewicz K., Wasąg B., Lewandowski K., Mital A., Renke J., Gruchała-Niedoszytko M., Woźniak M., Babińska A., Jassem E.: Mastocytoza układowa. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2005; 73: 239–244
- [87] Oku T., Hashizume H., Yokote R., Sano T., Yamad M.: The familial occurrence of bullous mastocytosis (diffuse cutaneous mastocytosis). *Arch. Dermatol.*, 1990; 126, 1478–1484
- [88] Olafsson J.H., Roupe G., Enerback L.: Dermal mast cells in mastocytosis: fixation, distribution, and quantitation. *Acta Derm. Venereol.*, 1986; 66: 16–22
- [89] Oude Elberink J., de Monchy J.G., Kors J.W., van Doormaal J.J., Dubois A.E.: Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997; 99: 153–154
- [90] Pagano L., Valentini C.G., Caira M., Rondoni M., Van Lint M.T., Candoni A., Allione B., Cattaneo C., Marbello L., Caramatti C., Pogliani E.M., Iannitto E., Giona F., Ferrara F., Invernizzi R., Fanci R., Lunghi M., Fianchi L., Sanpaolo G., Stefani P.M., Pulsoni A., Martinelli G., Leone G., Musto P.: Advanced mast cell disease: an Italian Hematological Multicenter experience. *Int. J. Hematol.*, 2008; 88: 483–488
- [91] Pardanani A., Akin C., Valent P.: Pathogenesis, clinical features, and treatment advances in mastocytosis. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, 2006; 19: 595–615
- [92] Pardanani A., Brockman S.R., Paternoster S.F., Flynn H.C., Ketterling R.P., Lasho T.L., Ho C.L., Li C.Y., Dewald G.W., Tefferi A.: FIP1-L1-PDGFR fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood*, 2004; 104: 3038–3045
- [93] Pardanani A., Elliott M., Reeder T., Li C.Y., Baxter E.J., Cross N.C., Tefferi A.: Imatinib for systemic mast – cell disease. *Lancet*, 2003; 362: 535–536
- [94] Pardanani A., Hoffbrand A.V., Butterfield J.H., Tefferi A.: Treatment of systemic mast cell disease with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leuk. Res.*, 2004; 28: 127–131
- [95] Parwaresch M.R., Horny H.P., Lennert K.: Tissue mast cells in health and disease. *Path. Res. Pract.*, 1995; 179: 439–461
- [96] Patnaik M.M., Rindos M., Kouides P.A., Tefferi A., Pardanani A.: Systemic mastocytosis: a concise clinical and laboratory review. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2007; 131: 784–791
- [97] Penack O., Sotlar K., Noack F., Horny H.P., Thiel E., Notter M.: Cladribine therapy in a patient with an aleukemic subvariant of mast cell leukemia. *Ann. Hematol.*, 2005; 84: 692–693
- [98] Purtil D., Cooney J., Sinniah R., Carnley B., Cull G., Augustson B., Cannell P.: Dasatinib therapy for systemic mastocytosis: four cases. *Eur. J. Haematol.*, 2008; 80: 456–458
- [99] Quintas-Cardama A., Aribi A., Cortes J., Giles F.J., Kantarjian H., Verstovsek S.: Novel approaches in the treatment of systemic mastocytosis. *Cancer*, 2006; 107: 1429–1439
- [100] Roszkiewicz J., Lange M.: Mastocytozy: spektrum kliniczne, diagnostyka, leczenie. *Przegl. Dermatol.*, 2000; 87: 369–377
- [101] Samorapompichit P., Kiener H.P., Scherthner G.H., Jordan J.H., Agis H., Baghestanian M., Rezaie-Majd A., Sperr W.R., Lechner K., Valent P.: Detection of tryptase in cytoplasmic granules of basophils in patients with chronic myeloid leukemia and other myeloid neoplasms. *Blood*, 2001; 98: 2580–2583
- [102] Scheck O., Horny H.P., Ruch P., Schmelzle R., Kaiserling E.: Solitary mastocytoma of the eyelid. A case report with special reference to the immunocytology of human tissue mast cells, and a review of the literature. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.*, 1987; 412: 31–36
- [103] Scherthner G.H., Jorda J.H., Ghannadan M., Agis H., Bevec D., Nuñez R., Escibano L., Majdic O., Willheim O., Worda C., Printz D., Fritsch G., Lechner K., Valent P.: Expression epitope analysis and functional role of the LFA-2 antigen detectable on neoplastic mast cells. *Blood*, 2001; 98: 3784–3792
- [104] Schnittiger S., Kohl T.M., Haferlach T., Kern W., Hiddemann W., Spiekermann K., Schoch C.: KIT-D816 mutations in AML-ETO positive AML are associated with impaired event free and overall survival. *Blood*, 2006; 107: 1791–1799
- [105] Schwartz L.B.: Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytosis and associated hematologic disorders. *Leuk. Res.*, 2001; 25: 553–562
- [106] Schwartz L.B., Yunginger J.W., Miller J., Bokhari R., Dull D.: Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J. Clin. Invest.*, 1989; 83: 1551–1555
- [107] Setia N., Crisi G.M., Pantanowitz L.: Mastocytosis of the female breast. *Int. J. Surg. Pathol.*, 2009 (w druku)
- [108] Sherwin R.P., Kern W.H., Jones J.C.: Solitary mast cell granuloma (histiocytoma) of the lung. A histologic, tissue culture and time-lapse cinematographic study. *Cancer*, 1965; 18: 634–641
- [109] Silva I., Carvalho S., Pinto P.L., Machado S., Rosado Pinto J.: Mastocytosis: a rare case of anaphylaxis in paediatric age and literature review. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*, 2008; 36: 154–163
- [110] Simon J., Lortholary O., Caillat-Vigneron N., Raphaël M., Martin A., Brière J., Barète S., Hermine O., Casassus P.; Group AFIRMM (Association française pour les initiatives de recherche sur les mastocyte et les mastocytes): Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathol. Biol. Paris*, 2004; 52: 294–299
- [111] Sinkiewicz W.: Tryptaza – wskaźnik aktywności komórki tucznej w ostrych zespołach wieńcowych. *Folia Cardiol.* 2002; 9: 209–215
- [112] Sonneck K., Florian S., Müllauer L., Wimala F., Födinger M., Sperr W.R., Valent P.: Diagnostic and subdiagnostic accumulation of mast cells in the bone marrow of patients with anaphylaxis: Monoclonal mast cell activation syndrome. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2007; 142: 158–164
- [113] Soter N.A.: Mastocytosis and the skin. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 2000; 14: 537–555
- [114] Sperr W.R., Hauswirth A.W., Valent P.: Tryptase a novel biochemical marker of acute myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma*, 2002; 43: 2257–2261
- [115] Sperr W.R., Horny H.P., Valent P.: Spectrum of associated clonal hematologic non mast cell lineage disorders occurring in patients with systemic mastocytosis. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2002; 127: 140–142
- [116] Sperr W.R., Jordan J.H., Baghestanian M., Kiener H.P., Samorapompichit P., Semper H., Hauswirth H., Scherthner G.H., Chott A., Natter S., Kraft D., Valenta R., Schwartz L.B., Geissler K., Lechner K., Valent P.: Expression of mast cell tryptase by myeloblasts in a group of patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 2001; 98: 2200–2209
- [117] Sperr W.R., Stehberger B., Wimala F., Baghestanian M., Schwartz L.B., Kundi M., Semper H., Jordan J.H., Chott A., Drach J., Jäger U., Geissler K., Greschniok A., Horny H.P., Lechner K., Valent P.: Serum tryptase measurements in patients with myelodysplastic syndromes. *Lek. Lymphoma*, 2002; 43: 1097–1105
- [118] Stevens E.C., Rosenthal N.S.: Bone marrow mast cell morphologic features and hematopoietic dyspoiesis in systemic mast cell disease. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2001; 116: 177–182
- [119] Stobiecki M., Dya W.: Tryptaza w diagnostyce chorób alergicznych. *Alergologia Immunologia*, 2007; 4: 25–27
- [120] Sturm G., Böhm E., Trummer M., Weiglhofer I., Heinemann A., Aberer W.: The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study. *Allergy*, 2004; 59: 1110–1117
- [121] Surjushe A., Jindal S., Gote P., Saple D.G.: Darier's sign. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2007; 73: 363–364
- [122] Swerdlow H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Piveli S.A., Stein H., Thiele J., Wardiman J.W.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2008, France, 69008
- [123] Swolin B., Rodjer S., Roupe G.: Cytogenetic studies in patients with mastocytosis. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 2000; 120: 131–135
- [124] Tagaya J., Burton J.D., Miyamoto Y., Waldmann T.A.: Identification of a novel receptor/signal transduction pathway for IL-15/T in mast cells. *EMBO J.*, 1996; 15: 4928–4939

- [125] Taylor M., Sehgal D., Raffeld M., Obiakor H., Akin C., Mage R.G., Metcalfe D.D.: Demonstration that mast cells, T cells, and B-cells bearing the activating kit mutation D816V occur in clusters within the marrow of patients with mastocytosis. *J. Mol. Diagn.*, 2004; 6: 335–342
- [126] Tefferi A., Pardanani A.: Clinical, genetic, and therapeutic insights into systemic mast cell disease. *Curr. Opin. Hematol.*, 2004; 11: 58–64
- [127] Tefferi A., Vardiman J.W.: Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*, 2008; 22: 14–22
- [128] Tefferi A., Verstovsek S., Pardanani A.: How we diagnose and treat WHO-defined systemic mastocytosis in adults. *Haematologica*, 2008; 93: 6–9
- [129] Thompson-Snipes L., Dhar V., Bond M.W., Mosmann T.R., Moore K.W., Rennick D.M.: Interleukin-10: a novel stimulatory factor for mast cells and their progenitors. *J. Exp. Med.*, 1991; 173: 507–510
- [130] Torrelo A., Mediero I.G., Zambrano A.: Urticaria pigmentosa: a review of 67 paediatric cases. *Pediatr. Dermatol.*, 1994; 11: 102–106
- [131] Travis W.D., Li C.Y., Yam L.T., Bergstralh E.J., Swee R.G.: Significance of systemic mast cell disease with associated hematologic disorders. *Cancer*, 1988; 62: 965–972
- [132] Ustun C., Corless C.L., Savage N., Fiskus W., Manaloor E., Heinrich M.C., Lewis G., Ramalingam P., Kepten I., Jillella A., Bhalla K.: Chemotherapy and dasatinib induce long-term hematologic and molecular remission in systemic mastocytosis with acute myeloid leukemia with KIT D816V. *Leuk. Res.*, 2009; 33: 735–741
- [133] Valent P.: Biology classification and treatment of human mastocytosis. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1996; 108: 385–397
- [134] Valent P., Akin C., Escribano L., Födinger M., Hartmann K., Brockow K., Castells M., Sperr W.R., Kluin-Nelemans H.C., Hamdy N.A., Lortholary O., Robyn J., van Doormaal J., Sotlar K., Hauswirth A.W., Arock M., Hermine O., Hellmann A., Triggiani M., Niedoszytko M., Schwartz L.B., Orfao A., Horny H.P., Metcalfe D.D.: Standards and standardization in mastocytosis: Consensus Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2007; 37: 435–453
- [135] Valent P., Akin C., Sperr W.R., Escribano L., Arock M., Horny H.P., Bennett J.M., Metcalfe D.D.: Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk. Res.*, 2003; 27: 635–641
- [136] Valent P., Akin C., Sperr W.R., Mayerhoffer M., Födinger M., Fritsche-Polanz R.: Mastocytosis: Pathology, genetics and current opinions for therapy. *Leuk. Lymphoma*, 2005; 46: 35–48
- [137] Valent P., Ghannadan M., Akin C., Krauth M. T., Selzer E., Mayerhofer M., Sperr W.R., Arock M., Samorapoompichit P., Horny H.P., Metcalfe D.D.: On the way to targeted therapy of mast cell neoplasms: identification of molecular targets in neoplastic mast cells and evaluation of arisinf treatment concepts. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2004; 34(Suppl.2): 41–52
- [138] Valent P., Horny H., Escribano L., Longley B.J., Li C.Y., Schwartz L.B., Marone G., Nunez R., Akin C., Sotlar K., Sperr W.R., Wolff K., Brunning R.D., Parwaresch R.M., Austen K.F., Lennert K., Metcalfe D.D., Vardiman J.W., Bennett J.M.: Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk. Res.*, 2001; 25: 603–625
- [139] Valent P., Sillaber C., Bettelheim P.: The growth and differentiation of mast cells. *Prog. Growth Factor Res.*, 1991; 3: 27–41
- [140] Valent P., Sperr W.R., Schwartz L.B., Horny H.P.: Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 114: 3–11
- [141] Vaughan S., Jones G.N.: Systemic mastocytosis presenting as profound cardiovascular collapse during anaesthesia. *Anaesthesia*, 1998; 53: 804–807
- [142] Willemze R., Roiter D.J., Scheffer E., van Vloten W.A.: Diffuse cutaneous mastocytosis with multiple cutaneous. Report of a case with clinical, histopathological and ultrastructural aspects. *Br. J. Dermatol.*, 1980; 102: 601–607
- [143] Wolff K., Komar M., Petzelbauer P.: Clinical and pathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk. Res.*, 2001; 25: 519–528
- [144] Worobec A.S., Akin C., Scott L.M., Metcalfe D.D.: Mastocytosis complicating pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 2000; 95: 391–395
- [145] Yanagida M., Fukamachi H., Oghami K., Kuwaki T., Ishii H., Uzumaki H., Amano K., Tokiwa T., Mitsui H., Saito H., Iikura Y., Ishizaka T., Nakahata T.: Effects of T-helper 2-type cytokines, interleukin-3(IL-3), IL-4, IL-5, and IL-6 on the survival of cultured human mast cells. *Blood*, 2005; 86: 3705–3714
- [146] Yavuz A.S., Lipsky P.E., Yavuz S., Metcalfe D.D., Akin C.: Evidence of the involvement of an hematopoietic progenitor cell in systemic mastocytosis from single cell analysis of mutation in the c-kit gene. *Blood*, 2002; 100: 661–665
- [147] Zalewska A.: Mastocytozy – klasyfikacja, obraz kliniczny i leczenie. *Med. Sci. Rev.*, 2002; 1: 72–79

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.

