

## МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## MYELOID TUMORS

### Мастоцитоз у взрослых: ретроспективный анализ клинического течения и терапии у 58 пациентов

### Mastocytosis in Adults: A Retrospective Analysis of the Clinical Course and Treatment of 58 Patients

*В.Г. Потапенко<sup>1,2</sup>, В.В. Байков<sup>2</sup>, И.Э. Белоусова<sup>3</sup>, Е.А. Белякова<sup>4</sup>, М.В. Барабанщикова<sup>2</sup>, Д.В. Заславский<sup>5</sup>, И.С. Зюзгин<sup>6</sup>, А.В. Климович<sup>1</sup>, Ю.А. Криволапов<sup>4</sup>, Т.Г. Кулибаба<sup>7</sup>, Е.В. Лисукова<sup>2</sup>, Е.Е. Леенман<sup>4</sup>, Л.А. Мазурок<sup>8</sup>, А.М. Максимова<sup>3</sup>, Е.В. Морозова<sup>2</sup>, А.С. Низамутдинова<sup>9</sup>, К.А. Скорюкова<sup>1</sup>, Е.А. Украинченко<sup>9</sup>, Н.В. Медведева<sup>1</sup>*

*VG Potapenko<sup>1,2</sup>, VV Baikov<sup>2</sup>, IE Belousova<sup>3</sup>, EA Belyakova<sup>4</sup>, MV Barabanshchikova<sup>2</sup>, DV Zaslavsky<sup>5</sup>, IS Zyuzgin<sup>6</sup>, AV Klimovich<sup>1</sup>, YuA Krivolapov<sup>4</sup>, TG Kulibaba<sup>7</sup>, EV Lisukova<sup>2</sup>, EE Leenman<sup>4</sup>, LA Mazurok<sup>8</sup>, AM Maksimova<sup>3</sup>, EV Morozova<sup>2</sup>, AS Nizamutdinova<sup>9</sup>, KA Skoryukova<sup>1</sup>, EA Ukrainchenko<sup>9</sup>, NV Medvedeva<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110

<sup>1</sup> Municipal Clinical Hospital No. 31, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110

<sup>2</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

<sup>2</sup> RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

<sup>3</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

<sup>3</sup> SM Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015

<sup>4</sup> II Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194100

<sup>5</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

<sup>6</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ул. Ленинградская, д. 68, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

<sup>6</sup> NN Petrov National Medical Cancer Research Center, 68 Leningradskaya str., Pesochnyi settlement, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

<sup>7</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

<sup>7</sup> Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

<sup>8</sup> ГБУ «Курганская областная клиническая больница», ул. Томина, д. 63, Курган, Российская Федерация, 640002

<sup>8</sup> Kurgan Regional Clinical Hospital, 63 Tomina str., Kurgan, Russian Federation, 640002

<sup>9</sup> ГБУЗ «Александровская больница», пр-т Солидарности, д. 4, корп. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 193312

<sup>9</sup> Aleksandrov Hospital, 4 bld. 3 pr-t Solidarnosti, Saint Petersburg, Russian Federation, 193312

#### РЕФЕРАТ

**Актуальность.** Мастоцитоз — заболевание, обусловленное пролиферацией и накоплением клональных тучных клеток в одном или нескольких органах. Часто заболевание протекает в ассоциации с другими опухолями системы крови. Пациенты с агрессивными формами мастоцитоза (АФМ) нуждаются в специфической терапии. Пациентам с неагрессивными формами мастоцитоза (НФМ) необходимо симптоматическое лечение.

#### ABSTRACT

**Background.** Mastocytosis is a disease caused by proliferation and accumulation of clonal mast cells in one or more organs. It is often associated with other hematological tumors. Aggressive forms of mastocytosis (AFM) require specific therapy. In non-aggressive forms of mastocytosis (NFM) symptomatic treatment is needed.

**Aim.** To analyze the clinical course and treatment outcomes in different forms of adult mastocytosis.

**Цель.** Анализ клинического течения и результатов терапии у взрослых пациентов с различными формами мастоцитоза.

**Материалы и методы.** Для ретроспективного анализа использовались медицинские документы пациентов, обратившихся очно и консультированных дистанционно в период 11.2008–11.2020 гг. Анализ жалоб в дебюте заболевания и в динамике проводился с помощью анкетирования. Больные с НФМ получали симптоматическую терапию антигистаминными средствами. Все пациенты с АФМ получали противоопухолевое лечение.

**Результаты.** Проанализированы данные 58 пациентов: 39 (67,2 %) женщин и 18 (32,8 %) мужчин. Медиана возраста составила 40 лет (диапазон 18–79 лет), медиана возраста при постановке диагноза — 39 лет (диапазон 1–79 лет). У всех пациентов отмечались кожные высыпания. Медиана возраста на момент появления кожных проявлений составила 25 лет (диапазон 0,1–70 лет). Под непосредственным наблюдением находилось 34 (58,6 %) пациента, 24 (41,4 %) — консультированы дистанционно. Медиана наблюдения составила 56,5 мес. (диапазон 3–564 мес.). У 8 (13,7 %) пациентов мастоцитоз был диагностирован в детском возрасте, медиана 9 лет (диапазон 0–15 лет). Морфологически диагноз был подтвержден у 46 (79,3 %) пациентов. Основными жалобами были кожный зуд (67,2 %), отек и покраснение высыпных элементов в ответ на различные раздражители (62 %). У 45 (77,5 %) больных наблюдались НФМ. В качестве регулярной симптоматической терапии 78,8 % пациентов с НФМ получали только антигистаминные средства (57,9 %), при этом 2 (4,4 %) пациента отметили неудовлетворительный контроль над симптомами болезни. 1 (2,2 %) пациент скончался от ассоциированного хронического миеломоноцитарного лейкоза. Течение мастоцитоза у всех больных с НФМ не потребовало проведения циторедуктивного лечения. АФМ диагностированы у 13 (22,4 %) пациентов, из них у 5 (38,4 %) имел место тучноклеточный лейкоз. Показанием к началу противоопухолевой терапии были цитопении ( $n = 3$ ; 23 %), активный остеолитический процесс ( $n = 7$ ; 53,8 %), отечно-асцитический синдром с портальной гипертензией ( $n = 6$ ; 46,1 %). Общая выживаемость в группе с АФМ составила 84,6 % ( $n = 11$ ) при медиане наблюдения 80 мес. (диапазон 12–131 мес.).

**Заключение.** Прогноз у пациентов с НФМ благоприятный. Антигистаминные средства эффективны для купирования жалоб у большинства больных. Цитостатическое лечение при АФМ позволяет достичь длительного противоопухолевого ответа у части больных.

**Ключевые слова:** мастоцитоз, триптаза, тучные клетки, индолентный мастоцитоз, агрессивный мастоцитоз, C-KIT, кладрибин, иматиниб.

**Получено:** 13 декабря 2020 г.

**Принято в печать:** 3 марта 2021 г.

*Для переписки:* Всеволод Геннадьевич Потапенко, канд. мед. наук, пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110; тел.: +7(905)284-51-38; e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

*Для цитирования:* Потапенко В.Г., Байков В.В., Белоусова И.Э. и др. Мастоцитоз у взрослых: ретроспективный анализ клинического течения и терапии у 58 пациентов. Клиническая онкогематология. 2021;14(2):158–66.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-158-166

**Materials & Methods.** The retrospective analysis was based on the records of patients who received in-person and distance consultation within the period from 11/2008 to 11/2020. The analysis of complaints in disease onset and over time was carried out using questionnaires. NFM patients received symptomatic treatment with antihistamines. To all AFM patients chemotherapy was administered.

**Results.** The analysis includes the data of 58 patients: 39 (67.2 %) women and 18 (32.8 %) men. The median age was 40 years (range 18–79 years), the median age on diagnosis was 39 years (range 1–79 years). In all patients skin rashes were reported. The median age of the first skin manifestations was 25 years (range 0.1–70 years). In-person monitoring was conducted in 34 (58.6 %) patients, 24 (41.4 %) patients received distance consultations. Median follow-up was 56.5 months (range 3–564 months). In 8 (13.7 %) patients mastocytosis was diagnosed in childhood with the median of 9 years (range 0–15 years). The diagnosis was morphologically confirmed in 46 (79.3 %) patients. Main complaints included pruritus (67.2 %), edema and erythema response to various irritants (62 %). In 45 (77.5 %) patients NFM were reported. The regular symptomatic treatment of 78.8 % of NFM patients consisted only of antihistamines (57.9 %), and 2 (4.4 %) patients noted poor disease symptom control. One (2.2 %) patient died of associated chronic myelomonocytic leukemia. None of NFM patients required cytoreductive treatment. AFMs were diagnosed in 13 (22.4 %) patients, 5 (38.4 %) out of them had mast cell leukemia. The indications for starting chemotherapy were cytopenia ( $n = 3$ ; 23 %), extensive osteolysis ( $n = 7$ ; 53.8 %), ascitic syndrome with portal hypertension ( $n = 6$ ; 46.1 %). Overall survival of AFM patients was 84.6 % ( $n = 11$ ) with median follow-up of 80 months (range 12–131 months).

**Conclusion.** NFM prognosis is favorable. Antihistamines are effective in relieving complaints of most patients. Cytostatic treatment of AFM in some patients provides long-lasting antitumor response.

**Keywords:** mastocytosis, tryptase, mast cells, indolent mastocytosis, aggressive mastocytosis, C-KIT, cladribine, imatinib.

**Received:** December 13, 2020

**Accepted:** March 3, 2021

*For correspondence:* Vsevolod Gennadevich Potapenko, MD, PhD, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110; Tel.: +7(905)284-51-38; e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

*For citation:* Potapenko VG, Baikov VV, Belousova IE, et al. Mastocytosis in Adults: A Retrospective Analysis of the Clinical Course and Treatment of 58 Patients. Clinical oncohematology. 2021;14(2):158–66. (In Russ.)

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-158-166

## ВВЕДЕНИЕ

Мастоцитоз — заболевание, обусловленное клональной пролиферацией тучных клеток. Впервые мастоцитоз в виде хронической крапивницы с сохраняющейся пигментацией был описан в 1869 г. E. Nettleship и W. Tay у девочки 2 лет [1]. Название «пигментная крапивница» было предложено в 1878 г. A. Sangster. В 1887 г. был выявлен избыток тучных клеток в кожных биоптатах дерматологом P.G. Unna [2]. Термин «мастоцитозы», который в основном и применяется в настоящее время, предложил в 1936 г. A. Sezary [1]. Частота мастоцитоза достигает 1 случая на 10 000 населения [3]. Течение и прогноз заболевания у взрослых и детей различаются. У детей заболевание чаще регрессирует самостоятельно [4]. В настоящей статье рассматривается только мастоцитоз у взрослых.

Тучные клетки в норме содержатся в соединительной ткани и пролиферируют под влиянием фактора роста стволовых клеток. Активирующий сигнал передается с помощью рецепторной тирозинкиназы KIT. Соматическая мутация в протоонкогене *C-KIT* приводит к гиперпродукции активирующей молекулы KIT-рецептора, что ведет к избыточному накоплению тучных клеток. У взрослых больных чаще встречается мутация *C-KIT* в кодоне 816 экзона 17 с заменой аспарагина на валин. Она может определяться у 94 % больных с системным мастоцитозом [5].

При мастоцитозе периодически или постоянно происходит выброс большого количества различных медиаторов воспаления из гранул тучных клеток, что определяет разнообразие симптомов. Среди частых жалоб описывают слабость, головную боль, одышку, синкопе, сердцебиение, неустойчивый стул, аллергоподобные проявления: зуд, нестойкую эритему, крапивницу, слезотечение [6, 7]. У 40,4 % больных с мастоцитозом со временем может развиваться остеопороз [8].

Тяжелая реакция дегрануляции с развитием анафилактического шока — одно из самых опасных проявлений мастоцитоза [9]. Массивный выброс в кровь биологически активных веществ может происходить в ответ на различные триггеры (укус насекомых, сильное волнение и др.) [7].

Для большинства пациентов типичны сыпь и симптом Унны—Дарье (симптом «воспламенения»), при котором трение области пятна приводит к локальной гиперемии и отеку [2, 10].

Подтверждает диагноз гистологическое исследование кожи, хотя отсутствие инфильтрации тучными клетками не исключает мастоцитоза [11, 12]. Диагностика мастоцитоза при отсутствии типичных высыпаний представляет особую сложность. В этом случае критерием диагноза становится выявление пролифератов атипичных тучных клеток в биоптатах пораженных органов [13, 14].

В настоящее время стандартом обследования взрослых больных является гистологический анализ костного мозга для оценки системности заболевания, поскольку поражение костного мозга наблюдается практически во всех случаях системного мастоцитоза [15]. В повседневной практике у многих больных, при отсутствии иных симптомов помимо высыпаний, эта

манипуляция иногда не выполняется. Для описания заболевания у пациентов с кожным поражением, но без анализа костного мозга был введен термин «мастоцитоз в коже» (*mastocytosis in the skin*) [15]. Практически термин отражает поражение кожи при мастоцитозе у недообследованного пациента без явных системных проявлений заболевания. Таким образом, «мастоцитоз в коже» не может быть нозологическим диагнозом и отсутствует в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Прогноз у таких взрослых больных близок к прогнозу при индолентном мастоцитозе [16], в связи с чем выполнение трепанобиопсии, по-видимому, существенно не влияет на принятие решения о терапевтической тактике.

Лечение пациентов зависит от клинического течения болезни. Выживаемость больных с неагрессивными формами мастоцитоза (кожный, индолентный, тлеющий) соответствует среднепопуляционной [17], поэтому в основном применяется симптоматическая терапия, направленная на улучшение качества жизни. К базовым препаратам для лечения медиаторных симптомов относятся гистаминоблокаторы, стабилизаторы мембран тучных клеток (кромогликат натрия) и короткие курсы глюкокортикостероидов [15, 18]. При тяжелых анафилактических реакциях требуется немедленное введение адреналина [9]. Для лечения остеопороза используют весь спектр лекарственных средств: препараты кальция, бисфосфонаты, в тяжелых случаях — малые дозы интерферона [19, 20].

Отдельную группу, около 12 %, составляют больные с мастоцитозом, связанным с другими гематологическими опухолями [16]. Чаще всего встречается сочетание мастоцитоза и хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ) [21]. Показания к лечению мастоцитоза и ассоциированных заболеваний не зависят друг от друга [15]. Прогноз у таких пациентов из-за сочетания двух злокачественных опухолей системы крови наиболее неблагоприятный [16].

В настоящее время единственным излечивающим методом мастоцитоза признают трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Остальные варианты терапии направлены только на циторедукцию. В выборе лечения важное значение имеет вариант мутации гена *KIT*. При мутации *C-KITD816V* в качестве основных препаратов применяют кладрибин и интерферон- $\alpha$  с примерно одинаковой эффективностью, составляющей около 50 % [17]. Некоторые исследователи отмечают, что кладрибин переносится лучше, эффект достигается быстрее и длится дольше [22]. При агрессивном мастоцитозе высокую эффективность демонстрируют новые ингибиторы тирозинкиназ аваптитиниб и мидостаурин [23, 24]. До 15 % пациентов с системным мастоцитозом не имеют мутации *C-KITD816V*. У таких больных эффективен иматиниб [25, 26].

**Цель настоящего исследования** — анализ клинического течения и результатов терапии у взрослых пациентов с различными формами мастоцитоза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для ретроспективного анализа использовались медицинские документы пациентов, обратившихся на

**Таблица 1.** Критерии диагноза системного мастоцитоза

Для верификации диагноза необходимо соблюдение большого и 1 малого критерия или ≥ 3 малых критериев.	
Большой критерий	Мультифокальные плотные инфильтраты, состоящие из тучных клеток (≥ 15 в кластере), определяемые на срезах костного мозга и/или других органов*
Малые критерии	> 25 % тучных клеток с веретеновидной или атипичной морфологией в биоптатах костного мозга или других органов* либо > 25 % незрелых или атипичных тучных клеток в аспирате костного мозга Тучные клетки в костном мозге, крови или других органах* экспрессируют CD25 и CD2 или только CD25 Выявление активационной точечной мутации в кодоне 816 гена <i>KIT</i> в крови, костном мозге или другом органе* Концентрация триптазы в сыворотке устойчиво > 20 нг/мл**

\* За исключением кожи.

\*\* Не учитывается, если доказано наличие другого клонального миелоидного новообразования.

**Таблица 2.** Классификация мастоцитоза (ВОЗ, 2017)

Кожный мастоцитоз
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Пигментная крапивница</li> <li>● Диффузный кожный мастоцитоз</li> <li>● Мастоцитома кожи</li> </ul>
Системный мастоцитоз (СМ)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Индолентный СМ</li> <li>● Тлеющий СМ</li> <li>● СМ с ассоциированным гематологическим новообразованием</li> <li>● Агрессивный СМ</li> <li>● Тучноклеточный лейкоз</li> </ul>
Тучноклеточная саркома

**Таблица 3.** В- и С-признаки агрессивности мастоцитоза

<b>В-признаки</b> (Be careful, Borderline, Benign)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Инфильтрация костного мозга тучными клетками в объеме &gt; 30 % клеточности (плотные скопления) и триптаза в сыворотке &gt; 200 нг/мл</li> <li>● Дисплазия или признаки пролиферации миелоидных клеток нетучноклеточной линии(й), недостаточные для установления другого гематологического заболевания при нормальной или незначительно измененной гемограмме</li> <li>● Гепатомегалия без признаков нарушения функции печени, увеличенная селезенка при пальпации без гиперспленизма и/или висцеральная лимфаденопатия (пальпаторно или констатированная с помощью инструментальных методов визуализации)</li> </ul>
<b>С-признаки</b> (Consider, Chemotherapy, Cytoreduction)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Дисфункция костного мозга, обусловленная инфильтрацией опухолевыми тучными клетками и проявляющаяся как минимум односторонней цитопенией (абсолютное число нейтрофилов &lt; <math>1 \times 10^9/\text{л}</math>, гемоглобин &lt; 100 г/л и/или тромбоциты &lt; <math>100 \times 10^9/\text{л}</math>)</li> <li>● Увеличенная печень при пальпации с нарушением функции печени, асцитом и/или портальной гипертензией</li> <li>● Вовлечение костей с крупными остеолитическими очагами и/или патологическими переломами*</li> <li>● Увеличенная селезенка при пальпации с гиперспленизмом</li> <li>● Мальабсорбция с потерей массы тела, связанная с инфильтрацией тучными клетками слизистых оболочек ЖКТ</li> </ul>

\* Патологические переломы, связанные с остеопорозом, не считаются С-признаком.

очный прием, а также консультированных дистанционно в период с ноября 2008 г. по ноябрь 2020 г. Все пациенты помимо обследования прошли анкетирование и дали согласие на публикацию результатов.

В план обследования входили физикальный осмотр, опрос, гистологическое и иммуногистохимическое исследования кожи, костного мозга, клинический анализ крови, УЗИ брюшной полости, определение концентрации триптазы в сыворотке. Некоторые пациенты были обследованы частично. Объем анализов определялся врачом по месту наблюдения и зависел от тяжести течения мастоцитоза и потребности в терапии. Диагноз и вариант мастоцитоза, определение агрессивности устанавливались по критериям классификации ВОЗ 2017 г. (табл. 1–3) [27]. Если клиническая картина ограничивалась поражением кожи без признаков вовлечения других органов и систем, а анализ костного мозга не был проведен, то такие случаи рассматривались как «мастоцитоз в коже» [15].

В настоящем исследовании пациенты разделены на две группы по степени агрессивности мастоцитоза. В группу с неагрессивными формами (НФМ) включены пациенты с кожным, системным тлеющим и системным индолентным мастоцитозом. В эту же группу включены пациенты с «мастоцитозом в коже». Группу с АФМ составили пациенты с системным агрессивным мастоцитозом.

Патогенетическая терапия проводилась всем пациентам с АФМ. При отсутствии мутации *C-KITD816V* в качестве первой линии терапии назначался иматиниб. Ответ на лечение агрессивного мастоцитоза оценивался на основании критериев, принятых Международной рабочей группой Европейского общества изучения мастоцитоза [28].

Анкетирование пациентов проводилось при первичном и повторном обращениях. Структура анкеты включала клиническую и паспортную часть (указание пола, возраста, даты рождения, страны и города проживания, контактных данных). Клиническая часть содержала возраст в дебюте болезни и верификации диагноза, проводимую терапию, уровень триптазы в сыворотке, факты выполнения биопсии кожи, костного мозга, наличие и степень выраженности симптомов (зуд, кожные высыпания, приливы, боль в животе, диарея, тошнота или рвота, анафилактический шок и др.). При повторном анкетировании предлагалось указать, как изменилось самочувствие, оценив интенсивность окраски высыпаний, потребность в лекарственной терапии, интенсивность медиаторных симптомов, переносимость известных триггеров. Если по всем четырем показателям отсутствовало ухудшение, то диагностировалась стабилизация. Если отмечался положительный результат по одному и более параметров, то диагностировалось улучшение.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 58 пациентов: 39 (67,2 %) женщин и 19 (32,8 %) мужчин. Под очным наблюдением находилось 34 (58,6 %) пациента, 24 (41,4 %) консультированы дистанционно. Медиана возраста составила 40 лет (диапазон 18–79 лет).



**Рис. 1.** Типичные высыпания у больного с мастоцитозом до трения, задняя поверхность плеча

**Fig. 1.** Typical rashes in a mastocytosis patient before rubbing, back of the shoulder



**Рис. 2.** Тот же больной. Появление уртикарной реакции после трения (симптом Унны—Дарье)

**Fig. 2.** The same patient. The first urticarial reaction after rubbing (Darier sign)

**Таблица 4.** Объем обследования пациентов с мастоцитозом

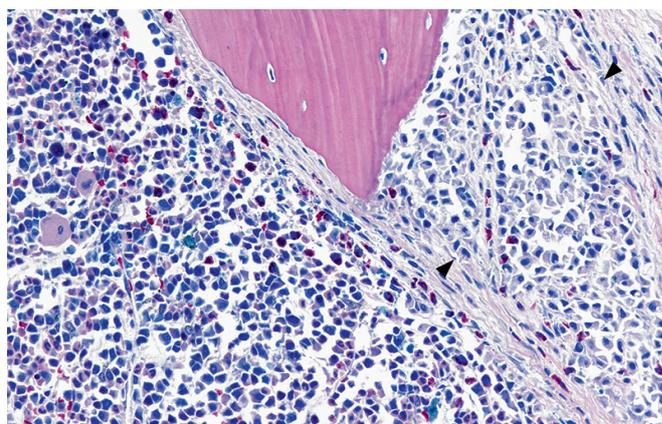
Исследование	Пациенты	
	абс.	%
Гистологическое исследование		
Кожи	20	34,4
Кожи и костного мозга	19	32,7
Костного мозга	5	8,6
Лимфатического узла	1	1,7
Кожи, костного мозга и лимфатического узла	1	1,7
Гистологическая верификация не проводилась	11	18,9
Молекулярный анализ мутации <i>C-KITD816V</i> в аспирате костного мозга	15	25,8
Концентрация триптазы в сыворотке	40	68,9
Клинический анализ крови	58	100
УЗИ органов брюшной полости	58	100

У 8 (13,7 %) пациентов мастоцитоз был диагностирован в детском возрасте, медиана 9 лет (диапазон 0–15 лет). Медиана возраста появления кожных проявлений в общей группе составила 25 лет (диапазон 0,1–70 лет), постановки диагноза — 39 лет (диапазон 1–79 лет).

Диагноз мастоцитоза верифицирован на основании выявления тучных клеток в биопсийном материале кожи, костного мозга и/или лимфатического узла у 47 (81 %) пациентов. У 11 (18,9 %) пациентов, консультированных удаленно, диагноз подтвержден на основании типичной клинической картины и положительной реакции Унны—Дарье (рис. 1 и 2).

Объем первичного обследования приведен в табл. 4.

Анализ костного мозга выполнен у 21 (36,2 %) пациента. Картина костного мозга у больного с ХММЛ и мастоцитозом приведена на рис. 3 и 4.



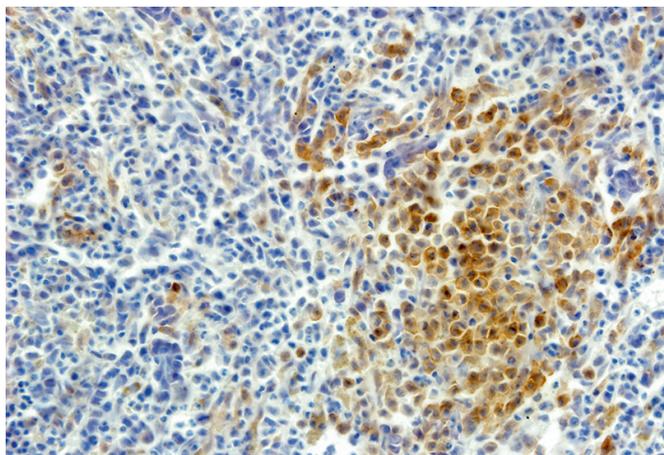
**Рис. 3.** Трепанобиоптат костного мозга пациента с ХММЛ и мастоцитозом. Окраска азуром II и эозином,  $\times 400$ . Стрелками выделено скопление атипичных тучных клеток

**Fig. 3.** Bone marrow core biopsy sample of a patient with CMML and mastocytosis. Azure II-eosin stain,  $\times 400$ . The arrows mark the accumulation of atypical mast cells

Большинство пациентов беспокоил кожный зуд и локальный отек в зоне высыпных элементов в ответ на различные раздражители. Частота и выраженность основных симптомов в описанной группе приведены в табл. 5.

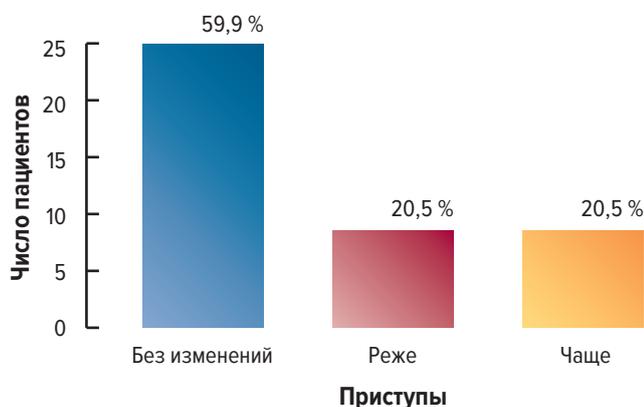
#### Характеристика пациентов с неагрессивными формами мастоцитоза

В группе НФМ, составившей основную часть наблюдавшихся пациентов ( $n = 45$ ; 77,5 %), зафиксированы следующие формы: индолентный ( $n = 2$ ; 4,4 %), тлеющий ( $n = 5$ ; 11,1 %), кожный мастоцитоз ( $n = 4$ ; 8,8 %), тлеющий, связанный с ХММЛ ( $n = 1$ ; 2,2 %),



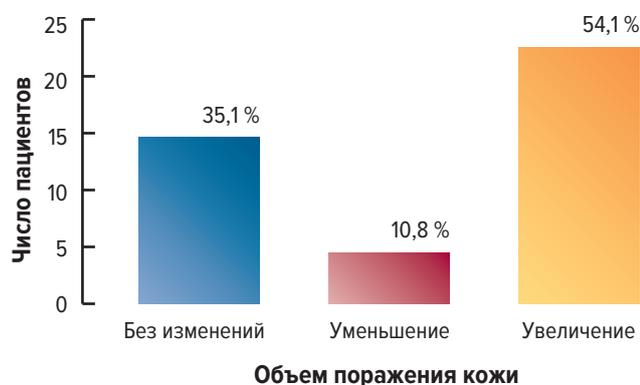
**Рис. 4.** Трепанобиоптат костного мозга пациента с ХММЛ и мастоцитозом. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD117,  $\times 400$

**Fig. 4.** Bone marrow core biopsy sample of a patient with CMML and mastocytosis. CD117 antibody immunohistochemical assay,  $\times 400$



**Рис. 5.** Динамика изменения приступов у больных с неагрессивными формами мастоцитоза ( $n = 34$ )

**Fig. 5.** Dynamics of episode changes in patients with non-aggressive forms of mastocytosis ( $n = 34$ )



**Рис. 6.** Динамика изменения объема поражения кожи у больных с неагрессивными формами мастоцитоза ( $n = 37$ )

**Fig. 6.** Dynamics of changes in the volume of skin lesions in patients with non-aggressive forms of mastocytosis ( $n = 37$ )

**Таблица 5.** Основные жалобы и симптомы у пациентов с мастоцитозом

Симптом	Пациенты	
	абс.	%
Кожный зуд	39	67,2
Припухание, покраснение высыпных элементов в ответ на различные раздражители	36	62,0
Боль в животе	17	29,3
Приливы	16	27,0
Диарея	13	22,4
Тошнота/рвота	14	24,1
Анафилактический эпизод	10	17,2
Цефалгия	3	5,1
Боль в костях	4	6,8
Паническая атака	1	1,7

**Таблица 6.** Проводимая терапия у пациентов с неагрессивными формами мастоцитоза

Препараты	Пациенты	
	абс.	%
Антигистаминные		
Ежедневно	11	24,5
При обострениях	12	26,7
Ежедневно + ПУВА при обострении	3	6,7
Преднизолон системно		
Ежедневно	1	2,2
При обострении	5	11,1
Кромогликат натрия		
Регулярно	1	2,2
Без регулярной терапии	10	22,2
Нет данных	2	4,4
Всего	45	100

ПУВА — ультрафиолет + псорален.

«мастоцитоз в коже» ( $n = 33$ ; 62,2 %) у больных без анализа костного мозга.

Медиана сывороточной концентрации триптазы у больных с НФМ составила 18 нг/мл (диапазон 1–220 нг/мл) ( $n = 30$ ).

Медиана времени наблюдения больных с НФМ составила 56,5 мес. (диапазон 3–564 мес.). В этой группе 1 пациент с ассоциированным индолентным мастоцитозом умер от прогрессирования ХММЛ.

Большинство пациентов с НФМ получали постоянную симптоматическую терапию антигистаминными препаратами. Лечение было назначено наблюдающими специалистами до консультации гематологом. Терапия приведена в табл. 6.

У большей части пациентов за период наблюдения характер жалоб не менялся, интенсивность их не нарастала. Исключение составил объем высыпаний: у большинства больных площадь кожного поражения увеличилась. Динамика жалоб и кожных проявлений больных с НФМ приведена на рис. 5 и 6.

Из всех опрошенных пациентов с НФМ только 2 (4,4 %) сообщили, что лекарственная терапия эффективна частично. Остальные больные отмечали достаточный эффект симптоматической терапии.

### Характеристика пациентов с агрессивными формами мастоцитоза

У 13 (22,4 %) больных диагностирован агрессивный мастоцитоз, в т. ч. у 5 (38,4 %) — тучноклеточный лейкоз (ТКЛ). Ассоциированные формы присутствовали у 2 (15,3 %) пациентов: у одного — миелоидное новообразование с эозинофилией и реаранжировкой PDGFRA, у другого — ХММЛ.

Медиана концентрации триптазы до начала терапии составила 249 нг/мл (диапазон 37,8–1680 нг/мл) ( $n = 10$ ).

Всем пациентам с АФМ проведена патогенетическая лекарственная терапия. Показаниями к началу лечения послужили отечно-асцитический синдром с портальной гипертензией ( $n = 6$ ; 46,1 %), цитопении ( $n = 3$ ; 23 %) и симптоматический остеолитический процесс ( $n = 7$ ; 53,8 %).

Летальность в представленной группе составила 15,4 % ( $n = 2$ ). 1 больной с ТКЛ без мутации *C-KITD816V*, несмотря на достижение ответа от лечения иматинибом и кладрибином, скончался от прогрессирования новообразования с реаранжировкой PDGFRA через 7 мес. от начала терапии. Второму пациенту с агрессивным мастоцитозом, связанным с ХММЛ, проведена терапия децитабином без эффекта. Летальный исход наступил через 2 мес. после верификации мастоцитоза.

У 3 (23 %) больных без мутации *C-KITD816V* проведена терапия иматинибом с эффектом в виде облегчения симптомов, разрешения асцита, стабилизации остеолитического процесса, регрессии костно-болевого синдрома, уменьшения тучноклеточной инфильтрации костного мозга и снижения концентрации триптазы в сыворотке. Переносимость удовлетворительная, период наблюдения составил 137 ( $n = 1$ ) и 17 мес. ( $n = 2$ ) соответственно.

Одна пациентка с ТКЛ и мутацией *C-KITD816V* получала терапию циклоспорином А, иматинибом и гидроксимочевинной без эффекта. После начала постоянного приема меркаптопурина и преднизолона достигнуто стойкое улучшение состояния в виде разрешения асцита, отсутствия трансфузионной зависимости. Переносимость удовлетворительная, период наблюдения составил 19 мес.

У 2 пациентов с АФМ проведено 6 курсов химиотерапии кладрибином. Достигнута полная регрессия симптомов, нормализация концентрации триптазы в сыворотке. Переносимость лечения удовлетворительная. Период наблюдения составил 42 и 87 мес. соответственно.

Одна пациентка, 37 лет, с АФМ получала лечение кладрибином с длительностью эффекта 60 мес. В течение 5 мес. проводилась терапия авапритинибом. Достигнуто уменьшение жалоб и потребности в симптоматической терапии, снижение сывороточной триптазы с 285 до 30 нг/мл. Из нежелательных явлений отмечалась гипербилирубинемия, что потребовало снижения дозы препарата.

У 2 пациентов проведена терапия мидостаурином. Первая больная, 41 год, с распространенным остеолитическим процессом, медиаторными симптомами получала в качестве первой линии мидостаурин в течение 36 мес. Достигнуто уменьшение концентрации триптазы в сыворотке (с 55 до 25 нг/мл), по-

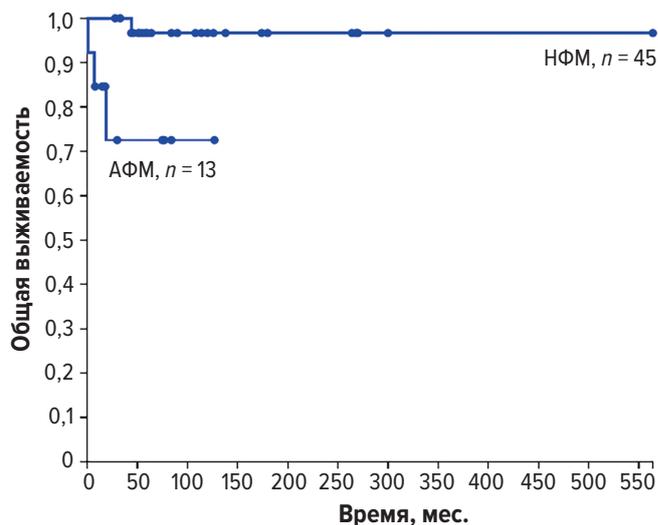


Рис. 7. Общая выживаемость пациентов с агрессивными (АФМ) и неагрессивными формами мастоцитоза (НФМ)

Fig. 7. Overall survival of patients with aggressive (АФМ) and non-aggressive forms of mastocytosis (НФМ)

бледнение сыпи, однако боль в костях, зуд, приливы, потребность в ежедневном приеме антигистаминных препаратов и анальгетиков оставались на прежнем уровне. Из нежелательных явлений отмечалась артериальная гипертензия с потребностью в снижении дозы мидостаурина. Вторая пациентка, 32 года, с ТКЛ ранее получила 6 курсов терапии кладрибином с положительным эффектом, однако через 35 мес. отмечено прогрессирование. В течение последующих 24 мес. принимала мидостаурин с положительным эффектом в виде разрешения симптомов и снижения потребности в симптоматической терапии. Из нежелательных явлений отмечалась выраженная тошнота с потребностью в ежедневном приеме противорвотных препаратов.

У 2 пациентов с ТКЛ проведена аллотГСК. Первая пациентка, 44 года, в течение 24 мес. получала последовательно терапию преднизолоном, интерфероном  $\alpha$ -2а, дазатинибом, кладрибином, этопозидом, цитарабином с даунорубицином («7+3»); значимого эффекта не достигнуто ни от одного из препаратов. В связи с экспрессией тучными клетками CD38-антигена был введен элутузумаб с достижением значимой циторедукции. В дальнейшем проведена консолидирующая аллотГСК. Достигнута полная ремиссия; период наблюдения после аллотГСК составил 23 мес. Более подробно период трансплантации описан в наблюдении А.Н. Elmagaacli и соавт. [29]. Второй больной в течение 2 мес. получал лечение иматинибом и леналидомидом без эффекта. В последующие 5 мес. проводилась терапия авапритинибом, что привело к регрессии медиаторных симптомов, а также тучноклеточной инфильтрации костного мозга с 80 до 30 %. Выполнена аллотГСК, концентрация триптазы в сыворотке до аллотГСК была 310 нг/мл. В течение 9 мес. после трансплантации противоопухолевая терапия не проводится, медиаторных симптомов и потребности в приеме антигистаминных средств нет, концентрация триптазы в сыворотке через 8 мес. — 150 нг/мл.

Общая выживаемость пациентов группы наблюдения (с АФМ и НФМ) приведена на рис. 7.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Мастоцитоз относится к клональным новообразованиям кроветворной ткани. Прогноз может варьировать от спонтанной регрессии до длительного хронического течения. Так, в настоящем исследовании у части пациентов мастоцитоз дебютировал в детстве, хотя считается, что у большинства детей мастоцитоз регрессирует самостоятельно. Как показала работа С. Мені и соавт., включавшая 621 пациента, у 27 % детей заболевание персистировало при медиане наблюдения 6 лет (диапазон 1,5–55 лет) [30].

У взрослых мастоцитоз, как правило, медленно прогрессирует [31]. В исследованной группе отмечалась частичная регрессия сыпи и системных симптомов у 10,8 % больных. Сходные данные — уменьшение высыпаний и тяжести медиаторных реакций у 11,3 % из 106 пациентов — приводятся в исследовании К. Вросков и соавт. [32].

В настоящем наблюдении частота АФМ составила 22,4 %, что превышает относительное количество АФМ в крупных регистровых исследованиях [16]. Вероятнее всего, это обусловлено небольшим объемом исследованной группы пациентов и специализацией (химиотерапия опухолей системы крови) большинства авторов работы.

У части больных исследуемой группы диагноз поставлен только на основании типичной сыпи и положительной реакции Унны—Дарье. Аналогичные данные приведены в исследовании К. Вольф и соавт., в котором у 22 (32,8 %) из 67 пациентов диагноз был поставлен клинически [33]. По-видимому, стабильность течения заболевания и незначительное ухудшение качества жизни пациентов определили отказ от инвазивных диагностических процедур.

Трепанобиопсия костного мозга входит в стандартный план обследования пациентов с мастоцитозом [27]. Однако необходимость инвазивного исследования у больных с НФМ требует уточнения, т. к. выявление тучных клеток в биоптате костного мозга не оказывает существенного влияния на лечебную тактику [16]. В проанализированной группе НФМ также требовалась только симптоматическая терапия. Складывается впечатление, что вялотекущее течение, отсутствие потребности в лекарственном противоопухолевом лечении приводят к тому, что во многих центрах часть пациентов также обследуется не в полном объеме. По данным Европейского регистра больных с мастоцитозом, у 473 (15,8 %) из 2985 пациентов биопсия костного мозга не выполнялась и был подтвержден лишь «мастоцитоз в коже» [33–35].

Прогноз течения заболевания у больных с мастоцитозом зависит как от агрессивности самого заболевания, так и от наличия связи с другими гематологическими опухолями. Анализ Европейского регистра больных с мастоцитозом показал, что больные с ассоциированными формами характеризуются самым неблагоприятным прогнозом [16]. Эти данные подтверждаются и результатами нашего исследования.

В описанной когорте антимаediatorная терапия антигистаминными препаратами, блокаторами мембран тучных клеток, малыми дозами глюкокортикоидов у большинства пациентов с НФМ позволила контролировать симптомы заболевания в течение многих лет. Эти результаты полностью согласуются с данными зарубежных рабочих групп [14, 15, 36, 37].

Выбор терапии АФМ зависит от мутационного статуса гена *C-KIT* [25]. В представленном исследовании у всех больных без мутации *C-KIT*D816V иматиниб показал эффективность, сравнимую с данными А. Раданани и соавт. [38]: улучшение отмечалось у 100 % больных, которые его получали [39].

Терапия кладрибином в исследованной группе была эффективна у 80 % больных, что соответствует результатам других исследований. Так, по данным Н.С. Клуин-Нелеманс и соавт., эффективность кладрибина при системном мастоцитозе может достигать 100 % [40]. При анализе одной из самых больших групп больных ( $n = 68$ ) с системным мастоцитозом эффективность терапии кладрибином составила 72 % при удовлетворительной переносимости препарата [22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ продемонстрировал благоприятный прогноз у пациентов с НФМ. Необходимость анализа костного мозга при НФМ нуждается в дальнейшем обсуждении. Антигистаминные средства эффективны для купирования жалоб у большинства пациентов. Цитостатическое лечение при АФМ приводит к длительной регрессии опухолевой массы у части больных. Клеточная терапия, новые таргетные препараты позволят в будущем улучшить прогноз у пациентов с АФМ.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** В.Г. Потапенко.

**Сбор и обработка данных:** В.Г. Потапенко, А.В. Климович, И.Э. Белоусова, А.М. Максимова, Е.А. Украинченко, А.С. Низамутдинова, К.А. Скорюкова, Е.В. Лисукова, Т.Г. Кулибаба, М.В. Барабанщикова, Е.В. Морозова.

**Предоставление материалов исследования:** И.Э. Белоусова, А.М. Максимова, Е.А. Украинченко, А.С. Низамутдинова, К.А. Скорюкова, Е.В. Лисукова, Т.Г. Кулибаба, М.В. Барабанщикова, Е.В. Морозова, Ю.А. Криволапов, Е.Е. Леенман.

**Анализ и интерпретация данных:** И.Э. Белоусова, А.М. Максимова, Е.А. Украинченко, А.С. Низамутдинова, К.А. Скорюкова, Е.В. Лисукова, Т.Г. Кулибаба, М.В. Барабанщикова, Е.В. Морозова, Д.В. Заславский.

**Подготовка рукописи: все авторы.**  
**Административная поддержка: Н.В. Медведева.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Branford WA. Edward Nettleship (1845–1913) and the description of urticaria pigmentosa. *Int J Dermatol.* 1994;33(3):214–6. doi: 10.1111/j.1365-4362.1994.tb04957.x.
2. Unna PG. Beitrage zur Anatomie und Pathogenese der Urticaria simplex und pigmentosa. *Monatschr Prakt Dermatol.* 1887;3:9.
3. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2014;34(2):283–95. doi: 10.1016/j.iac.2014.01.003.
4. Потепенко В.Г., Скорюкова К.А., Лисукова Е.В. и др. Мастоцитоз у детей. Клиническая и лабораторная характеристика группы 111 пациентов. *Педиатрия.* 2018;97(4):135–40.  
[Potepenkov VG, Skoryukova KA, Lisukova EV, et al. Mastocytosis in children. Clinical and laboratory characteristics of a group of 111 patients. *Pediatriya.* 2018;97(4):135–40. (In Russ)]
5. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, et al. Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol.* 2014;89(5):493–8. doi: 10.1002/ajh.23672.
6. Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1099–104.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.035.
7. Carter MC, Metcalfe DD. Paediatric mastocytosis. *Arch Dis Child.* 2002;86(5):315–9. doi: 10.1136/adc.86.5.315.
8. Van Der Veer E, Van Der Goot W, De Monchy JGR, et al. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012;67(3):431–8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02780.x.
9. Vaughan ST, Jones GN. Systemic mastocytosis presenting as profound cardiovascular collapse during anaesthesia. *Anaesthesia.* 1998;53(8):804–7. doi: 10.1046/j.1365-2044.1998.00536.x.
10. Galen BT, Rose MG. Darier's sign in mastocytosis. *Blood.* 2014;123(8):1127. doi: 10.1182/blood-2013-11-538355.
11. Scherber RM, Borate U. How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. *Br J Haematol.* 2018;180(1):11–23. doi: 10.1111/bjh.14967.
12. Heide R, Beishuizen A, De Groot H, et al. Mastocytosis in children: a protocol for management. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(4):493–500. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00738.x.
13. Doyle LA, Seppehr GJ, Hamilton MJ, et al. A clinicopathologic study of 24 cases of systemic mastocytosis involving the gastrointestinal tract and assessment of mucosal mast cell density in irritable bowel syndrome and asymptomatic patients. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(6):832–43. doi: 10.1097/PAS.0000000000000190.
14. Arock M, Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev Hematol.* 2010;3(4):497–516. doi: 10.1586/ehm.10.42.
15. Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(6):435–53. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x.
16. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2019;6(12):e638–e649. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30166-8.
17. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood.* 2009;113(23):5727–36. doi: 10.1182/blood-2009-02-205237.
18. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):35–45. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.034.
19. Laroche M, Livideanu C, Paul C, et al. Interferon alpha and pamidronate in osteoporosis with fracture secondary to mastocytosis. *Am J Med.* 2011;124(8):776–8. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.02.038.
20. Rossini M, Zanotti R, Viapiana O, et al. Zoledronic acid in osteoporosis secondary to mastocytosis. *Am J Med.* 2014;127(11):1127.e1–1127.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.015.
21. Wang SA, Hutchinson L, Tang G, et al. Systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast cell lineage disease: clinical significance and comparison of chromosomal abnormalities in SM and AHNMD components. *Am J Hematol.* 2013;88(3):219–24. doi: 10.1002/ajh.23380.
22. Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood.* 2015;126(8):1009–16. doi: 10.1182/blood-2014-12-614743.
23. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2530–41. doi: 10.1056/NEJMoa1513098.
24. DeAngelo DJ, Quiery AT, Radia D, et al. Clinical activity in a phase 1 study of Blu-285, a potent, highly-selective inhibitor of KIT D816V in advanced systemic mastocytosis (AdvSM). *Blood.* 2017;130(Suppl 1):2. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl\_1.2.2.
25. Vega-Ruiz A, Cortes JE, Sever M, et al. Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. *Leuk Res.* 2009;33(11):1481–4. doi: 10.1016/j.leukres.2008.12.020.
26. Longley B, Metcalfe DD, Tharp M, et al. Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(4):1609–14. doi: 10.1073/pnas.96.4.1609.
27. Horny HP, Akin C, Arber DA, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. (eds.) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Lyon: IARC Press; 2017.
28. Gotlib J, Pardanani A, Akin C, et al. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood.* 2013;121(13):2393–401. doi: 10.1182/blood-2012-09-458521.
29. Elmaagacli AH, Jehn C, Shikova Y, et al. Advanced systemic mastocytosis with strong expression of signaling lymphocyte activation marker family member 7 (SLAMF7) responsive to therapy with elotuzumab and lenalidomide. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(2):485–7. doi: 10.1080/10428194.2019.1668939.
30. Meni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):642–51. doi: 10.1111/bjd.13567.
31. Middelkamp Hup MA, Heide R, Tank B, et al. Comparison of mastocytosis with onset in children and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(2):115–20. doi: 10.1046/j.1468-3083.2002.00370.x.
32. Brockow K, Scott LM, Worobec AS, et al. Regression of urticaria pigmentosa in adult patients with systemic mastocytosis: correlation with clinical patterns of disease. *Arch Dermatol.* 2002;138(6):785–90. doi: 10.1001/archderm.138.6.785.
33. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res.* 2001;25(7):519–28. doi: 10.1016/s0145-2126(01)00044-3.
34. Valent P, Oude Elberink JNG, Gorska A, et al. The Data Registry of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): Set Up, Projects, and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):81–7. doi: 10.1016/j.jaip.2018.09.024.
35. Merante S, Ferretti VV, Elena C, et al. The Italian Mastocytosis Registry: 6-year experience from a hospital-based registry. *Fut Oncol.* 2018;14(26):2713–23. doi: 10.2217/fon-2018-0291.
36. Gotlib J, Gerds AT, Bose P, et al. Systemic Mastocytosis, Version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(12):1500–37. doi: 10.6004/jnccn.2018.0088.
37. Matito A, Morgado JM, Sanchez-Lopez P, et al. Management of Anesthesia in Adult and Pediatric Mastocytosis: A Study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) Based on 726 Anesthetic Procedures. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;167(1):47–56. doi: 10.1159/000436969.
38. Pardanani A, Elliott M, Reeder T, et al. Imatinib for systemic mast cell disease. *Lancet.* 2003;362(9383):535–6. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14115-3.
39. Droogendijk HJ, Kluijn-Nelemans HJ, van Doormaal JJ, et al. Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis: a phase II trial. *Cancer.* 2006;107(2):345–51. doi: 10.1182/blood.v104.11.1516.1516.
40. Kluijn-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood.* 2003;102(13):4270–6. doi: 10.1182/blood-2003-05-1699.