



Mastocitoze u dječjoj dobi

Mastocytosis in children

Slobodna Murat-Sušić¹ , Anamaria Balić¹, Ivana Martinac Ciglar¹, Karmela Husar¹, Mihael Skerlev¹

¹ Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

MASTOCITOZE; DJECA

Keywords

MASTOCYTOSIS; CHILDREN

SAŽETAK. Mastocitoze predstavljaju heterogenu skupinu bolesti, a obilježene su proliferacijom i nakupljanjem mastocita u različitim tkivima. Razlikujemo kožne mastocitoze, u kojih se nakupljanje mastocita nalazi isključivo u koži, od sistemske mastocitoze kod koje je proliferacija mastocita prisutna u koštanoj srži te u drugim organima kao što su gastrointestinalni trakt, limfni čvorovi, jetra i/ili slezena. U djece se javljaju gotovo isključivo kožne mastocitoze, za razliku od odraslih, u kojih se dijagnosticira sistemska mastocitoza. Izgled i rasprostranjenost kožnih promjena, kao i simptomi, mogu značajno varirati. Simptomi su posljedica oslobađanja upalnih medijatora iz mastocita, najčešće svrbež te crvenilo i urtike. Nužne su redovite kontrole ovih bolesnika, a organomegalija, značajno povišene vrijednosti serumske triptaze, kao i prisutnost KIT mutacije u perifernoj krvi, pomaže u odluci u kojeg je bolesnika nužno učiniti biopsiju koštane srži. Liječenje je najčešće simptomatsko, usmjereno na izbjegavanje okidača i smanjivanje simptoma bolesti koji su posljedica oslobađanja upalnih medijatora iz mastocita, najčešće primjenom H1 i H2 blokatora, primjenom lokalnih kortikosteroida i pimekrolimusa.

SUMMARY. Mastocytosis are a heterogeneous group of diseases characterized by proliferation and accumulation of mastocytes in various tissues. Cutaneous mastocytosis is diagnosed if the accumulation of mastocytes is detected only in the skin. In cases of systemic mastocytosis the mastocytes accumulate in the bone marrow, gastrointestinal tract, lymph nodes, liver and/or spleen. Contrary to adults, in who systemic mastocytosis is the most common type of mastocytosis, in childhood the vast majority of patients are diagnosed with cutaneous forms of the disease. The type, distribution and extent of skin lesions, as well as symptoms, can vary from patient to patient. Symptoms are due to release of inflammatory mediators from mastocytes, most often itch, redness of the skin and wheals. Regular follow-ups are necessary, while organomegaly, significantly elevated serum tryptase levels and/or detection of KIT mutation in peripheral blood help in decision if and when to perform bone marrow biopsy. Treatment is aimed toward avoidance of triggers, and alleviation of symptoms caused by mast cell mediators, usually H1 and H2 blockers, as well as topical corticosteroids and pimecrolimus application.

Mastocitoze predstavljaju heterogenu skupinu bolesti koje su obilježene proliferacijom i nakupljanjem mastocita u različitim tkivima. Razlikujemo kožne mastocitoze, u kojih se nakupljanje mastocita nalazi isključivo u koži, od sistemske mastocitoze, kod kojih je proliferacija mastocita prisutna u koštanoj srži te drugim organima kao što su gastrointestinalni trakt, limfni čvorovi, jetra i/ili slezena.¹ U dječjoj dobi viđaju se gotovo isključivo kutane mastocitoze. Kožne promjene obično postaju vidljive na koži tijekom prvih šest mjeseci života, dok su u neke djece promjene prisutne pri porodu.

Sve su ove bolesti posljedica klonalne proliferacije mastocita koja je najčešće povezana sa somatskom aktivirajućom genskom mutacijom *c-kit* gena.²

Mastociti na površini membrane sadrže CD117 receptor, odnosno receptorsku tirozin kinazu KIT. KIT predstavlja vezno mjesto za čimbenik aktivacije matičnih stanica (engl. *stem cell factor*, SCF), a vezanje receptora s navedenim čimbenikom dovodi do fosforilacije i aktivacije mastocita. Mutacija *KIT* gena dovodi

do povećane spontane aktivacije KIT receptora, te do povećane diferencijacije mastocita iz hematopoetskih matičnih stanica, njihovog produljenog preživljavanja i akumulacije mastocita u tkivima. Stoga se aktivirajuće mutacije za KIT smatraju ključnima u patogenezi mastocitoza.

Najčešća mutacija koja dovodi do aktivacije *KIT* gena jest mutacija kodona 816 (D816V9) u egzonu 17, te se detektira u više od 80% odraslih bolesnika sa sistemskom mastocitozom. I u djece sa sistemskom mastocitozom detektira se najčešće D816V9 mutacija, ali su češće nego u odraslih utvrđene i mutacije u drugim egzonima.^{3,4} Prisutnost KIT mutacije u uzorcima periferne krvi sugerira sistemsku mastocitozu, ali predstavlja samo minorni kriterij za postavljanje njezine dijagnoze.^{5,6}

Adresa za dopisivanje:

Prim. mr. sc. Slobodna Murat-Sušić, dr. med., <https://orcid.org/0009-0003-6974-3144>
Klinika za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb,
e-pošta: slobodnamuratsusic@gmail.com

U djece s kutanim mastocitozama, mutacije *KIT* gena određivane su i u kožnim promjenama, i najčešće je detektirana mutacija u kodonu 816, ali je isto tako značajan postotak djece s mutacijama u drugim egzonomima, najčešće 8, 9, 11 i 13. Stoga se preporučuje sekvencioniranje cijelog *KIT* gena u djece u kojih se ne utvrdi *KIT* 816V mutacija. Mutacije *KIT* gena ne mogu se detektirati u svih bolesnika, te je moguće da su za nastanak bolesti odgovorne i mutacije gena za sintezu drugih proteina.^{7,8} Dokaz *KIT* mutacije u kožnim promjenama potvrđuje dijagnozu mastocitoze, ali ne pomaže u prognoziranju evolucije bolesti, niti je indikator sistemske mastocitoze.^{5,9}

Mastocitoza nije nasljedna bolest, ali ima i rijetko opisanih slučajeva nasljedne pojave bolesti kao posljedica mutacija spolnih stanica. Mutacije za *KIT* gen u ovih obitelji nalaze se na drugim genskim regijama te je bolest češće obilježena značajnije povišenim vrijednostima serumske triptaze, zahvaćenošću drugih organa osim kože, te kroničnim tijekom.^{10,11}

Fenotipsko-genotipska korelacija u bolesnika s mastocitozama nije utvrđena, te prisutnost pojedine mutacije ne može predvidjeti oblik i težinu kliničke slike, kao ni prognozu bolesti.

Oblici mastocitoze u djece

Tipična prezentacija mastocitoze u djece jest kožna/kutana mastocitoza. Promjene se najčešće očituju pojavom žućkastih do smečkastih lezija u vidu makula ili papula, te nastanku crvenila i urtike na mjestu trljanja kožne promjene (Darierov znak). O kožnoj mastocitozi govorimo kada nema kriterija za sistemske mastocitoze, uz prisutnost tipičnih kožnih promjena te pozitivnog Darierova znaka, kao i postojanje jednog ili dva minor kriterija, a to su povećani broj mastocita u biopstatu kožne promjene i aktivacijska mutacija za *KIT* u tkivu kožnih promjena.²

Razlikujemo nekoliko oblika kutane mastocitoze.

Najčešći je *makulopapulozni oblik kutane mastocitoze* (MPCM), koji predstavlja oko 70% mastocitoza u djece. Prve promjene najčešće nastaju tijekom prvih šest mjeseci života. Razlikuju se dva podoblika MPCM, monomorfni i polimorfni. *Monomorfni oblik makulopapulozne mastocitoze* (slika 1) obilježen je pojavom malih, okruglastih makulopapuloznih promjena ravne površine, smečkaste boje, najčešće centralne i simetrične distribucije. Promjenama je obično pošteđeno lice te dlanovi i tabani. Ovaj oblik mastocitoze češće se viđa u odraslih bolesnika. *Polimorfni oblik makulopapulozne mastocitoze* (slika 2) češći je u djece, te je obilježen pojavom većih, ružičastih ili smeđih promjena različitog promjera i oblika, te više asimetrične distribucije. Promjene mogu biti različite veličine, boje, u vidu makula, papula, plakova kao i nodusa. Često se vide promjene na licu, osobito na postraničnim dijelovima čela, na vratu te ekstremitetima. U slučaju opsež-



SLIKA 1. MAKULOPAPULOZNA MASTOCITOZA, MONOMORFNI PODOBLIK

FIGURE 1. MACULOPAPULAR MASTOCYTOSIS, MONOMORPHIC VARIANT



SLIKA 2. MAKULOPAPULOZNA MASTOCITOZA, POLIMORFNI PODOBLIK, S POZITIVNIM DARIEROVIM ZNAKOM

FIGURE 2. MACULOPAPULAR MASTOCYTOSIS, POLYMORPHIC VARIANT, WITH POSITIVE DARIER SIGN

nih i brojnih promjena serumska triptaza može biti povišena, a češća je i pojava simptoma. Makulopapulozne promjene mogu se s vremenom mijenjati te nodularne promjene mogu postati papulozne ili pak mogu progredirati u plakove.

Monomorfni oblik makulopapulozne mastocitoze češće perzistira u odrasloj dobi, dok polimorfni oblik, najčešće u pubertetu, regredira. Opisani su i slučajevi monomorfnog oblika MPCM-a u kojih je u kasnijoj dobi dijagnosticirana sistemska mastocitoza. Generalno su polimorfni oblici, u usporedbi s monomorfnim, povezani s nižim vrijednostima serumske triptaze, kraćim trajanjem i boljom prognozom.¹²

Kutana mastocitoza, koja se prezentira kao *mastocitom*, viđa se u oko 15% mastocitoza u djece. Radi se o pojedinačnoj smečkasto do žućkastoj makuli ili nodu-



SLIKA 3. DIFUZNA KUTANA MASTOCITOZA S MJEHURIMA
FIGURE 3. DIFFUSE CUTANEOUS MASTOCYTOSIS WITH BLISTERS

su, rijede plaku promjera od 1 do 10 cm, čija se površina uspoređuje s narančinom korom. Prisutna je ili pri porodu ili nastaje u ranoj dobi djeteta. Pojava crvenila, urtike te mjehura na mjestu lezije često nastaje nakon mehaničke traume. Promjenu dijagnosticiramo kao mastocitom ako su prisutne jedna do tri promjene. Ako su promjene brojnije govorimo o MPCM-u.²

Difuzna kutana mastocitoza predstavlja najrjeđi oblik bolesti u djece (5 – 13% mastocitoza u djece), a posljedica je izražene, difuzne, ponekad i generalizirane infiltracije kože mastocitima. Bolest se očituje zadebljanjem kože, pahidermijom, koja izgledom podsjeća na narančinu koru, uz generalizirano crvenilo i izražen dermografizam. Česta je pojava mjehurića i mjehura (slika 3), ponekad hemoragičnih, erozija, te ponekad i pseudoksantomatoznih promjena i/ili gotovo tumorskih lezija.¹³ U kasnijoj dobi česte su hiperpigmentacije te perzistiranje područja zadebljane i/ili nabrane kože. S vremenom mjehuri sve rjeđe nastaju te ih se obično ne može izazvati nakon treće godine života. Pojava mjehura vjerojatno je posljedica oslobađanja serinskih proteaza, a krvarenja oslobađanja heparina iz mastocita.² Serumska triptaza kod ovih bolesnika često je značajno povišena. Težina kliničke slike, učestalost i težina simptoma uzrokovanih oslobođenim upalnim medijatorima iz mastocita, kao ni povišena razina serumske triptaze nisu, međutim, pouzdan indikator sistemske mastocitoze. U ovih su bolesnika česti simptomi crvenila cijelog tijela, tj. *flushing*, svrbež, pojava mjehura, a može doći i do pada krvnog tlaka te i anafilaktičnog šoka. Učestalost anafilaksije kod ovih bolesnika teško je odrediti. Učestalost sistemske mastocitoze kod bolesnika s difuznom kutanom mastocitozom također nije poznata, a KIT D816V mutacija u perifernoj krvi nije otkrivena u djece s difuznom kutanom mastocitozom u jednom istraživanju.⁵

Simptomi

Simptomi koji se javljaju kod bolesnika s mastocitozom značajno se razlikuju od bolesnika do bolesnika,

te mogu varirati od blagog svrbeža do anafilaksije. Velik je postotak bolesnika bez ikakvih simptoma, a generalno je njihov intenzitet u korelaciji s opsegom i jačinom infiltracije tkiva mastocitima, kao i s vrijednošću serumske triptaze.^{2,14,15}

Simptomi su posljedica učinka različitih upalnih medijatora koje stvaraju mastociti. Njihovo oslobađanje može biti ovisno ili neovisno o IgE protutijelima. Pohranjeni u sekretornim granulama mastocita nalaze se među ostalima histamin, triptaza, heparin, lizosomski enzimi, karboksipeptidaze te kimaze.¹⁶ Osim navedenih medijatora mastociti sintetiziraju različite citokine, kemokine te faktore rasta. Novoformirani medijatori, koji se stvaraju po aktivaciji mastocita, uključuju prostaglandin D2 (PGD2), leukotrien C4 (LTC4), faktor aktivacije trombocita (PAF) i sfingozin-1-fosfat.¹⁶

Akutna i jaka aktivacija mastocita i oslobađanje upalnih medijatora očituje se pojavom crvenila cijelog tijela, najizraženije na licu, vratu i gornjem dijelu trupa, tj. *flushingom*, svrbežom, vazodilatacijom, bolovima u trbuhu, povraćanjem, proljevom, slabošću te glavoboljom. Najčešće se ovi simptomi vide kod izražene kliničke slike makulopapulozne mastocitoze te kod difuzne kutane mastocitoze. U male djece i dojenčadi rijetko nastaje hipotenzija, ali u epizodama jake aktivacije mastocita, često uz sustavne simptome, nastaju i mjehuri na koži.

Simptomi kao što su lokalna pojava crvenila, otoka, urtika te svrbeža primarno su posljedica oslobađanja histamina iz mastocita. *Flushing*, generalizirani svrbež kože te hipotenzija najvjerojatnije se mogu pripisati djelovanju PGD2.¹⁷

Učestalost, kao i težina simptoma ovise o opsežnosti zahvaćenog tkiva s mastocitima kao i vrijednosti serumske triptaze.^{2,15} Rano prepoznavanje simptoma, kao i procjena intenziteta tegoba, važno je kako bi se odabrala pravovremena i odgovarajuća terapija, osobito u djece s opsežnim kožnim promjenama koje često prate i značajno povišene vrijednosti serumske triptaze. S vremenom se simptomi smanjuju te u većine bolesnika nestaju, i to neovisno o opsegu zahvaćenosti kože u ranoj dobi.^{2,4}

Anafilaksija

Rizik nastanka anafilaksije u djece s mastocitozom značajno je manji u usporedbi s rizikom u odraslih bolesnika (<1 – 9% u djece prema 35 – 50% u odraslih). U djece je rizik to veći što su kožne promjene opsežnije i brojnije, mada anafilaksija može nastati i u djece sa solitarnim mastocitomom, najčešće nakon trljanja same kožne promjene.^{4,18} Okidači nastanka anafilaksije kod odraslih često su hrana, ubodi opnokrilača te lijekovi, dok je kod djece s mastocitozom uzrok anafilaksije najčešće nepoznat, idiopatski.¹⁸ Lijekovi, kao npr. nesteroidni antireumatici i anestetici rijetko uzrokuju anafilaksiju u djece s mastocitozom.

Sistemske mastocitoze

Pojava sistemske mastocitoze u djece izuzetno je rijetka. Dijagnostički se kriteriji za postavljanje sistemske mastocitoze ne razlikuju od onih u odraslih bolesnika. Glavni kriterij za postavljanje dijagnoze jesu multifokalni gusti infiltrati u biopsijama koštane srži i/ili drugih organa s \geq od 15 mastocita u infiltratima. U minorne se kriterije ubrajaju prisutnost $\geq 25\%$ mastocita atipične morfologije u biopsijama KS-a ili drugih ekstrakutanih organa; otkrivanje točkastih mutacija za KIT na kodonu 816 ili na drugim relevantnim regijama, u koštanoj srži ili u drugim ekstrakutanim organima; pozitivni CD25, CD2 i/ili CD30 biljezi na mastocitima koštane srži ili drugih ekstrakutanih organa te serumska triptaza $> 20\text{ng/ml}$. Za postavljanje dijagnoze sistemske mastocitoze moraju biti prisutni jedan glavni i jedan sporedni ili tri sporedna kriterija.^{19,20}

U djece sa sistemskom mastocitozom najčešće se radi o indolentnom obliku bolesti te, ako je zahvaćena koža, obično se radi o makulopapuloznoj varijanti bolesti.^{21,22} Agresivniji oblici sistemske mastocitoze u djece su iznimno rijetki i najčešće nisu praćeni kožnim promjenama, što značajno otežava postavljanje dijagnoze.²³

Dijagnostička obrada

Dijagnoza u djece postavlja se primarno temeljem tipične kliničke slike, odnosno izgleda kožnih promjena ovisno o tipu/obliku mastocitoze, te pozitivnom Darierovom znaku. Ako kožne promjene nisu tipične potrebno je učiniti biopsiju. U biopsiji kožnih promjena povećan je broj mastocita, koji su CD 117 pozitivni. Broj mastocita u kožnim promjenama veći je tri do osam puta u usporedbi sa zdravom kožom, odnosno dva do tri puta u usporedbi s kožom s upalom.² Utvrđivanje KIT D816V u kožnim promjenama ne predstavlja dijagnostički kriterij za postavljanje dijagnoze sistemske mastocitoze, ali potvrđuje dijagnozu kutane mastocitoze.

Nužan je detaljan pregled djeteta, od laboratorijskih nalaza potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku, jetrene enzime, serumsku triptazu, te po potrebi i UZV abdomena (detekcija organomegalije).

Vrijednosti serumske triptaze od 20 – 100 ng/ml treba pratiti i korelirati s intenzitetom kožnih promjena i simptomima uzrokovanim upalnim medijatorima podrijetlom iz mastocita. U djece s povišenom vrijednošću serumske triptaze uobičajeno je da vrijednosti s vremenom postupno padaju. Perzistiranje visokih vrijednosti ili porast serumske triptaze sugeriraju mogućí razvoj sistemske mastocitoze.²⁴ Povišene vrijednosti serumske triptaze, osim u bolesnika s mastocitozom, vide se i kod kronične urtikarije, infekcije helmintima, nasljedne alfa-triptazemije, otkazivanja bubrega te u nekim mijeloidnim hematološkim bolestima.²⁵ Nagli porast serumske triptaze posljedica je naglog oslobađanja iz aktiviranih mastocita, odnosno anafilaksije, te

je bazalnu koncentraciju serumske triptaze važno određivati nakon kompletnog nestanka simptoma koji ukazuju na anafilaktičnu reakciju.²⁴ Povišene vrijednosti serumske triptaze preko 100 ng/mL nisu jedina i/ili apsolutna indikacija za biopsiju koštane srži (KS), a kod djece je nužno isključiti i nasljednu alfa triptazemiju. Ako je serumska triptaza iznad 100 ng/ml ili njezina vrijednost tijekom praćenja raste, a bolesnik ima i organomegaliju ili druge znakove/simptome, npr. citopeniju, koje upućuju na moguću sistemsku mastocitozu i/ili se detektira KIT D816 mutacija u perifernoj krvi, nužna je biopsija koštane srži.⁵

Gastroskopija, kolonoskopija te po potrebi i biopsija indicirana je kod bolesnika s gastrointestinalnim simptomima bolesti. U slučaju izraženih sustavnih simptoma kod djeteta s mastocitozom, najčešće s proširenom kliničkom slikom makulopapulozne ili difuzne kutane mastocitoze, nužno je redovito praćenje, ponavljanje UZV-a abdomena, određivanje serumske triptaze, te je nužno odrediti i postojanje KIT D816 mutacije u perifernoj krvi, kako bi se utvrdio rizik za sistemsku mastocitozu te indicirala biopsija koštane srži. U djece se uz pozitivan nalaz KIT D816 u perifernoj krvi organomegalija smatra najpouzdanijim prediktorom sistemske mastocitoze.³

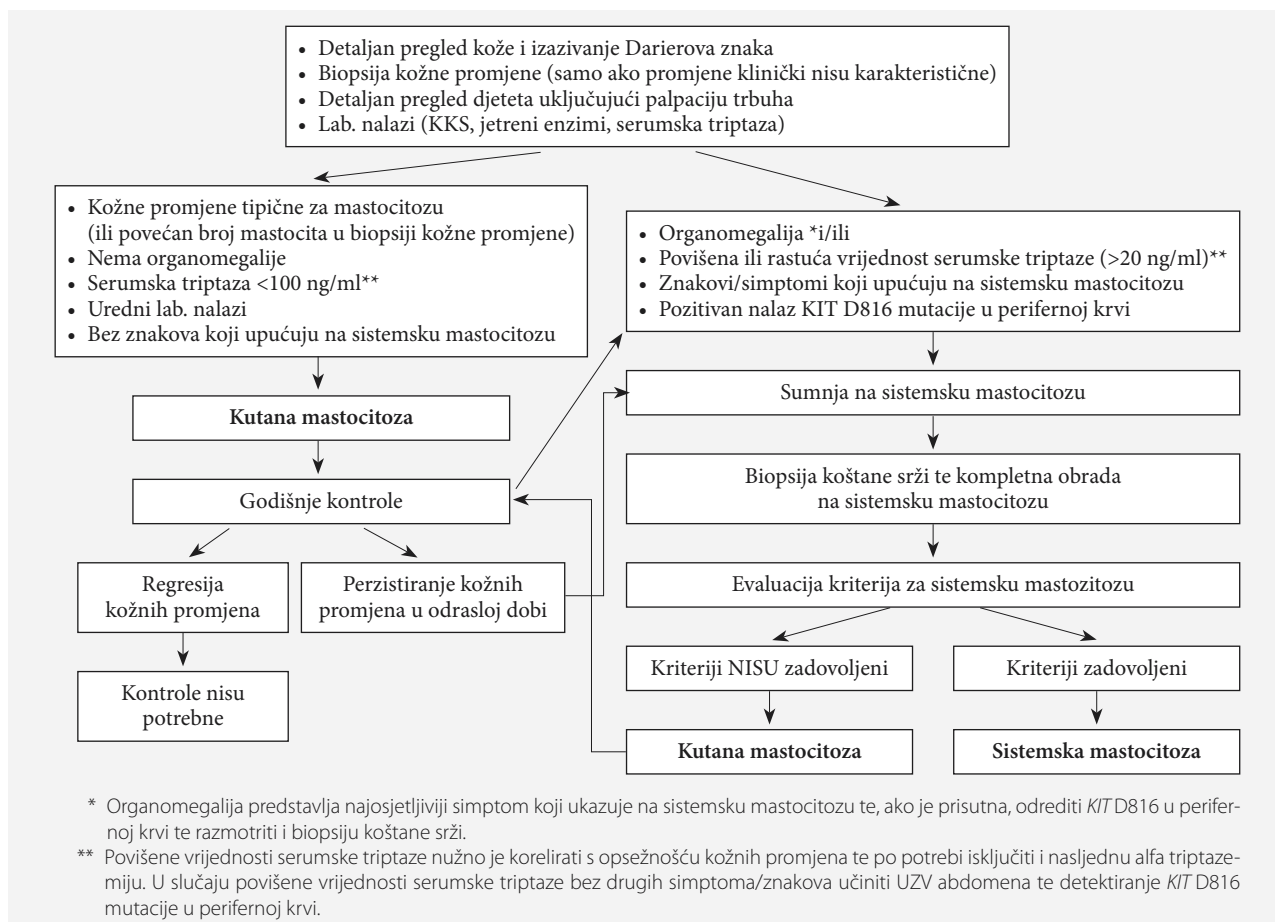
Na shemi 1 prikazan je algoritam dijagnostičke obrade u djeteta s mastocitozom.

Liječenje

U bolesnika s mastocitozom izbjegavanje trljanja promjena odnosno mehaničke traume i naglih promjena temperature smanjit će oslobađanje upalnih medijatora iz mastocita. Brojni lijekovi kao što su acetylsalicilna kiselina, nesteroidni antireumatici, opioidi, mišićni relaksansi, kontrastna sredstva, sukcinilkolin, kinoloni, antitusici, pa i cjepiva također mogu dovesti do oslobađanja upalnih medijatora. Dijetalna prehrana u bolesnika s mastocitozom u pravilu nije indicirana, mada se savjetuje oprez i izbjegavanje namirnica bogatih histaminom (suhomesnati proizvodi, fermentirani sir, dimljena riba te špinat i patlidžan), kao i hrane koja dovodi do oslobađanja histamina (citrično voće, jagode, školjke i školjkaši, rajčica, čokolada, ananas, aditivi).

Djecu s mastocitozom treba cijepiti prema kalendaru cijepjenja. Hipersenzitivne reakcije nisu češće nego u zdrave djece i obično su blage i prolazne.²⁶ U slučaju zahvaćenosti velike površine kože promjenama te u slučaju difuzne kutane mastocitoze savjetuje se cijepiti jednokomponentnim cjepivima, a nakon cijepjenja preporučuje se dijete opservirati oko jedan do dva sata.^{27,28}

Liječenje je usmjereno na ublažavanje simptoma uzrokovanih upalnim medijatorima oslobođenim iz mastocita. U izboru terapije u obzir se mora uzeti težina, vrsta i učestalost simptoma. Najčešće se propisuju



HEMA 1. ALGORITAM DIJAGNOSTIČKE OBRADU U DJECE S MASTOCITIZOM (MODIFICIRANO PREMA REF. 23 I 27)

SCHEME 1. DIJAGNOSTIC ALGORITHM IN CHILDREN WITH MASTOCYTOSIS (MODIFIED ACCORDING TO REF. 23 AND 27).

H1 antihistaminici, kontinuirano ili u periodima izraženijih tegoba. Dolazi u obzir i primjena stabilizatora mastocita (kromolin, ketotifen). U slučaju izraženijih tegoba mogu se pridodati H2 antagonisti ili inhibitori leukotriena. Može biti indicirana i kratkotrajna sustavna primjena kortikosteroida. U slučaju gastrointestinalnih simptoma kao što su grčevi i proljev mogu se propisati i inhibitori protonске pumpe.^{27,29}

U slučaju nastanka mjehura/erozija indicirana je kratkotrajna lokalna primjena kortikosteroida te antibiotika. Lokalna primjena pimekrolimusa pokazala se učinkovito, osobito u slučaju primjene na promjene koje su često bubrile/oticalne, te na vidljivim područjima kože iz estetskih razloga.³⁰

Mada je rizik anafilaksije u djece s mastocitozom nizak, primarno je važno eliminirati ili smanjiti izloženost djeteta mogućim trigerima. Točnih preporuka kada i kome treba propisati epinefrin za samoprime-nu zapravo nema. Svakako bi ga trebalo propisati kod djece s opsežnim kožnim lezijama, u onih s čestom pojavom mjehura ili onih koji su imali anafilaktičnu reakciju, te u djece sa značajno povišenom serumskom triptazom.^{18,31}

U bolesnika sa sistemskom mastocitozom te rjeđe i s kutanom mastocitozom koja zahvaća veliku površinu kože uz lošu regulaciju simptoma bolesti s antihistaminicima i stabilizatorima mastocita učinkovito se pokazala i primjena omalizumaba.³²

Inhibitori tirozin-kinaze (imatinib, midostaurin, masitinib) mogu biti indicirani u liječenju sistemske mastocitoze, ali su iskustva s liječenjem ovom skupinom lijekova u djece za sada vrlo ograničena.³³

Zaključak

Mastocitoze u djece generalno nemaju visoku učestalost. Uglavnom u djece nastaju kožni oblici mastocitoza, a klinička slika i intenzitet simptoma značajno variraju od bolesnika do bolesnika. Dijagnoza se najčešće može postaviti temeljem kliničke slike; ponekad je nužno učiniti i biopsiju kožnih promjena. Djecu s postavljenom dijagnozom mastocitoze nužno je redovito kontrolirati. Uz detaljan klinički pregled djeteta savjetuje se ponavljanje laboratorijskih nalaza (KKS, hepatogram) te serumske triptaze. S vremenom u većini djece dolazi do regresije kožnih promjena i simptoma bolesti. U onih kod kojih nema regresije i/ili dolazi

do porasta serumske triptaze, i/ili se detektira organomegalija, potrebno je odrediti i *KIT* mutaciju u perifernoj krvi te učiniti biopsiju koštane srži. Liječenje je najčešće simptomatsko i ovisi o kliničkoj slici te intenzitetu simptoma bolesti. Dugoročna je prognoza u većine djece s mastocitozom dobra.

LITERATURA

1. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB i sur. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: A consensus proposal. *Leuk Res.* 2001;25:603–25.
2. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I i sur. 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;137:35–45.
3. Carter MC, Clayton ST, Komarow HD, Brittain EH, Scott LM, Cantave D i sur. Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136:1673–9.
4. Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Le Saché de Peuffelhous L, Damaj G, Hadj-Rabia S i sur. Paediatric mastocytosis: A systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol.* 2015;172: 642–51.
5. Carter MC, Bai Y, Ruiz-Esteves KN, Scott LM, Cantave D, Bolan H i sur. Detection of *KIT* D816V in peripheral blood of children with manifestations of cutaneous mastocytosis suggests systemic disease. *Br J Haematol.* 2018;183:775–82.
6. Czarny J, Żuk M, Zawrocki A, Plata-Nazar K, Biernat W, Niedożytko M i sur. New Approach to Paediatric Mastocytosis: Implications of *KIT* D816V Mutation Detection in Peripheral Blood. *Acta Dermato-Venereologica.* 2020;100(10):5759.
7. Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, Yang Y, Grandpeix-Guyodo C, Leventhal PS i sur. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-*KIT* mutations. *J Invest Dermatol.* 2010;130:804–15.
8. Bibi S, Langenfeld J, Jeanningros S, Brenet F, Soucie E, Hermine O i sur. Molecular defects in mastocytosis: *KIT* and beyond *KIT*. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34:239–62.
9. Méni C, Georgin-Lavialle S, Le Saché de Peuffelhous L, Jais JP, Hadj-Rabia S, Bruneau J i sur. Paediatric mastocytosis: Long-term follow-up of 53 patients with whole sequencing of *KIT*. A prospective study. *Br J Dermatol.* 2018;179:925–32.
10. Chan EC, Bai Y, Kirshenbaum AS, Fischer ER, Simakova O, Bandara G i sur. Mastocytosis associated with a rare germline *KIT* K509I mutation displays a well-differentiated mast cell phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:178–87.
11. De Melo Campos P, Machado-Neto JA, Scopim-Ribeiro R, Visconte V, Tabarrok A, Duarte AS i sur. Familial systemic mastocytosis with germline *KIT* K509I mutation is sensitive to treatment with imatinib, dasatinib and PKC412. *Leuk Res.* 2014;38:1245–51.
12. Wiechers T, Rabenhorst A, Schick T, Preussner LM, Förster A, Valent P i sur. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1581–90.
13. Lange M, Niedożytko M, Niedożytko B, Łata J, Trzeciak M, Biernat W. Diffuse cutaneous mastocytosis: Analysis of 10 cases and a brief review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:1565–71.
14. Brockow K, Ring J, Alvarez-Twose I, Orfao A, Escribano L. Extensive blistering is a predictor for severe complications in children with mastocytosis. *Allergy* 2012;67:1323–4.
15. Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torrelo A i sur. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy.* 2012;67:813–8.
16. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O i sur. Mast cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: From Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts. *Theranostics.* 2020;10:10743–68.
17. Butterfield JH, Weiler CR. Prevention of mast cell activation disorder-associated clinical sequelae of excessive prostaglandin D2 production. *Int Arch. Allergy Immunol.* 2008;147: 338–43.
18. Matito A, Carter M. Cutaneous and systemic mastocytosis in children: A risk factor for anaphylaxis? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(5):22.
19. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017;129:1420–7.
20. Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O i sur. Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: a consensus proposal. *Hemisphere.* 2021;5:e646.
21. Torun YA, Ergul AB, Kazancı EG, Serbetci MC, Sarıguzel FM. Indolent systemic mastocytosis in a child: A rare and difficult diagnosis. *Indian J. Paediatr. Dermatol.* 2016;17:306–8.
22. Lange M, Niedożytko M, Renke J, Glen J, Niedożytko B. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: A review of 101 cases. *J. Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:97–102.
23. Lange M, Hartmann K, Carter MC, Siebenhaar F, Alvarez-Twose I, Torrado I i sur. Molecular background, clinical features and management of pediatric mastocytosis: Status 2021. *Int J Mol Sci.* 2021;22:2586.
24. Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K i sur. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: A proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy* 2014;69: 1267–74.
25. Valent P, Akin C, Gleixner KV, Sperr WR, Reiter A, Arock M i sur. Multidisciplinary challenges in mastocytosis and how to address with personalized medicine approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1–17.
26. Abuhay H, Clark AS, Carter MC. Occurrence of unexpected adverse reactions to vaccines in children with mastocytosis. *J Pediatr Res.* 2020;7:81–86.
27. Hussain SH. Pediatric mastocytosis. *Curr Opin Pediatr.* 2020; 32:531–8.
28. Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet J-C, Gomes E, Jenmalm MC i sur. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28: 628–40.
29. Giona F. Pediatric mastocytosis: An update. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021;31:e2021069.
30. Mashiah J, Harel A, Bodemer C, Hadj-Rabia S, Goldberg I, Sprecher E i sur. Topical pimecrolimus for paediatric cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43:559–565.
31. 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;63:226–32.
32. Hughes JDM, Olynyc T, Chapdelaine H, Segal L, Miedzybrodzki B, Ben-Shoshan M. Effective management of severe cutaneous mastocytosis in young children with omalizumab (Xolair). *Clin Exp Dermatol.* 2018;43:573–6.
33. Czarny J, Lange M, Lungowska-Umer H, Nowicki R. Cutaneous mastocytosis treatment: strategies, limitations and perspectives. *Adv Dermatol Allergol.* 2018;35:541–5.