



Pregled | Review

Kutana mastocitoza

Cutaneous mastocytosis

Nika Baldani¹ , Suzana Ljubojević Hadžavdić^{2,3}

¹ Dom zdravlja Zagreb – Zapad, Zagreb

² Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

³ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori

KOŽNA MASTOCITOZA – dijagnoza, genetika, patologija, liječenje;
PIGMENTNA URTIKARIJA – dijagnoza, patologija;
MASTOCITOM KOŽE – dijagnoza, patologija;
TUMORI KOŽE – dijagnoza, patologija;
MASTOCITI – patologija; KOŽA – patologija;
PROTO-ONKOGEN PROTEIN c-KIT – genetika;
MUTACIJA; TRIPTAZE – u krvi

Descriptors

MASTOCYTOSIS, CUTANEOUS – diagnosis, genetics, pathology, therapy;
URTICARIA PIGMENTOSA – diagnosis, pathology;
MASTOCYTOMA, SKIN – diagnosis, pathology;
SKIN NEOPLASMS – diagnosis, pathology;
MAST CELLS – pathology; SKIN – pathology;
PROTO-ONCOGENE PROTEINS c-KIT – genetics;
MUTATION; TRYPTASES – u krvi

SAŽETAK. Kutana mastocitoza rijetka je bolest obilježena proliferacijom i akumulacijom abnormalnih mastocita u koži, bez dokaza zahvaćenosti unutarnjih organa. Predstavlja najčešći oblik mastocitoze u pedijatrijskoj dobi, dok u odraslih pacijenata kožne promjene često upućuju na prisutnost sistemske bolesti. Prema važećim klasifikacijama, razlikuju se tri glavna klinička oblika kutane mastocitoze: makulopapularna kutana mastocitoza, difuzna kutana mastocitoza i mastocitom kože. Patogeneza bolesti najčešće je povezana s aktivirajućim mutacijama protoonkogena *KIT*, koje dovode do konstitutivne aktivacije receptora KIT i pojačane proliferacije mastocita. Klinička slika izrazito je heterogena te obuhvaća spektar kožnih manifestacija, često praćenih simptomima posredovanim otpuštanjem mastocitnih medijatora, poput pruritusa, naleta crvenila, gastrointestinalnih tegoba i anafilaktičkih reakcija. Dijagnoza se temelji na kliničkom pregledu, pozitivnom Darierovu znaku, dermatohistopatološkoj analizi te procjeni bazalne koncentracije serumске triptaze i mutacijskog statusa gena *KIT*. Terapijski pristup usmjeren je na izbjegavanje provocirajućih čimbenika i simptomatsko liječenje, dok kauzalna terapija zasad nije dostupna. Kutana mastocitoza predstavlja važan klinički znak koji može upućivati na prisutnost sistemske bolesti te zahtijeva procjenu rizika od potencijalno životno ugrožavajućih manifestacija, uključujući anafilaksiju.

SUMMARY. Cutaneous mastocytosis is a rare disorder characterized by the proliferation and accumulation of abnormal mast cells in the skin, without evidence of internal organ involvement. It represents the most common form of mastocytosis in childhood, whereas in adult patients cutaneous manifestations often indicate the presence of systemic disease. According to current classifications, three main clinical variants of cutaneous mastocytosis are distinguished: maculopapular cutaneous mastocytosis, diffuse cutaneous mastocytosis, and cutaneous mastocytoma. The pathogenesis of the disease is most commonly associated with activating mutations of the *KIT* proto-oncogene, leading to constitutive activation of the KIT receptor and increased mast cell proliferation. The clinical presentation is highly heterogeneous and encompasses a broad spectrum of cutaneous manifestations, frequently accompanied by symptoms mediated by mast cell mediator release, such as pruritus, flushing, gastrointestinal complaints, and anaphylactic reactions. Diagnosis is based on clinical examination, a positive Darier's sign, dermatohistopathological analysis, and assessment of baseline serum tryptase levels and KIT mutational status. Therapeutic management focuses on avoidance of triggering factors and symptomatic treatment, as causal therapy is currently not available. Cutaneous mastocytosis represents an important clinical sign that may indicate systemic disease and enables assessment of the risk of potentially life-threatening manifestations, including anaphylaxis.

Mastocitoza je rijetka bolest karakterizirana proliferacijom i akumulacijom abnormalnih mastocita u jednom ili više organskih sustava.^{1–3} Temeljni patogenetski mehanizam najčešće uključuje mutacije u protoonkogenu *KIT*, koje uzrokuju konstitutivnu aktivaciju istoimenog receptora i posljedičnu nekontroliranu proliferaciju mastocita.⁴ S obzirom na opseg zahvaćenosti, u osnovi se razlikuju kutani oblici, kod kojih je akumulacija mastocita ograničena na kožu, te sistemski oblici, obilježeni infiltracijom koštane srži uz često zahvaćanje kože i drugih ekstrakutanih organa, najčešće jetre, slezene, limfnih čvorova i gastrointestinalnog trakta.^{3,5} Kožne manifestacije, prisutne u približno 80% pacijenata, predstavljaju najprepoznatljivije kli-

ničko obilježje mastocitoze te su u većini slučajeva inicijalni znak bolesti.^{6,7} Procijenjena prevalencija kutane mastocitoze (engl. *cutaneous mastocytosis*, CM) iznosi 1 – 3 na 10 000 stanovnika, dok sistemska mastocitoza (engl. *systemic mastocytosis*, SM) zahvaća približno 1 na 10 000 osoba.⁵ Iako se ukupna prevalencija mastocitoze ne razlikuje značajno među spolovima, epidemiološki podatci ukazuju na blagu predominaciju

Adresa za dopisivanje:

Nika Baldani, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-8412-3598>
Dom zdravlja Zagreb – Zapad, Vrabečak 4, 10000 Zagreb,
e-pošta: baldaninika@gmail.com

Primljeno 16. veljače 2026., prihvaćeno 29. lipnja 2026.

TABLICA 1. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA SISTEMSKU MASTOCITOZU (PRILAGOĐENO PREMA VALENT I SUR.¹⁹)TABLE 1. DIAGNOSTIC CRITERIA FOR SYSTEMIC MASTOCYTOSIS (ADAPTED FROM VALENT ET AL.¹⁹)

Kriterij / Criteria	Opis / Description
Veliki kriterij / Major Criterion	Multifokalni gusti infiltrati mastocita (≥ 15 mastocita u agregatima) otkriveni u preparatima koštane srži i/ili drugog ekstrakutanog organa / Multifocal dense infiltrates of mast cells (≥ 15 mast cells per aggregate) detected in sections of bone marrow and/or other extracutaneous organs
Mali kriteriji / Minor Criteria	a. Najmanje 25% mastocita u razmazu koštane srži čine atipični mastociti tip I ili tip II ili se u mastocitnim infiltratima koštane srži ili drugih ekstrakutanog organa nalaze vretenasti mastociti / At least 25% of mast cells in bone marrow smears are atypical mast cells type I or type II, or spindle-shaped mast cells are found in mast cell infiltrates of the bone marrow or other extracutaneous organs b. Mastociti u koštanoj srži, perifernoj krvi ili drugim ekstrakutanog organima pokazuju aberantnu ekspresiju CD25 i/ili CD2 i/ili CD30 / Mast cells in the bone marrow, peripheral blood, or other extracutaneous organs show aberrant expression of CD25 and/or CD2 and/or CD30 c. Mutacija <i>KIT</i> D816V ili druga aktivirajuća mutacija gena <i>KIT</i> dokazana u koštanoj srži ili drugim ekstrakutanog organima / <i>KIT</i> D816V mutation or another activating mutation of the <i>KIT</i> gene detected in the bone marrow, peripheral blood or other extracutaneous organs d. Bazalna koncentracija serumske triptaze >20 ng/mL (u slučaju pridružene mijeloidne neoplazme, povišena triptaza se ne računa kao mali kriterij; u slučaju hereditarne alfa triptazemije, vrijednost triptaze korigira se dijeljenjem s (1+ broj dodatnih kopija <i>TPSAB1</i> gena) / Baseline serum tryptase concentration >20 ng/mL (in case of associated hematologic neoplasm, elevated tryptase is not considered a minor criterion; in hereditary alpha-tryptasemia, the tryptase level should be corrected by dividing the measured value by (1 + the number of additional copies of the <i>TPSAB1</i> gene)

muškog spola u pedijatrijskoj populaciji, dok je u odrasloj dobi češća zahvaćenost ženskog spola.^{8,9} Mastocitoza se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, no u približno dvije trećine slučajeva dijagnoza se postavlja u djetinjstvu.^{8,10} U pedijatrijskoj populaciji približno 90% slučajeva mastocitoze manifestira se unutar prve dvije godine života, dok se bolest dijagnosticirana nakon 15. – 17. godine života smatra adultnim oblikom, koji nosi veći rizik od razvoja sistemske bolesti.^{10–13} U pedijatrijskoj dobi bolest je u oko 90% slučajeva ograničena na kožu¹⁴ te najčešće pokazuje benigni samoograničavajući tijek, s regresijom kožnih lezija do puberteta u 60–80% slučajeva.¹⁵ U odraslih pacijenata, kod kojih se bolest najčešće dijagnosticira između 20. i 50. godine života, kožne lezije u pravilu odražavaju prisutnost sistemske bolesti te su povezane s kroničnim tijekom.^{8,14,16} Pravodobno prepoznavanje CM-a od ključne je važnosti jer omogućuje usmjeravanje dijagnostičke obrade i prepoznavanje pacijenata s mogućom sistemskom bolešću, kao i procjenu rizika od simptoma uzrokovanih mastocitnim medijatorima, uključujući anafilaksiju.⁷

Klasifikacija

U suvremenoj praksi u uporabi su dva klasifikacijska sustava za mastocitozu: *The 5th edition of the World Health Organization (WHO) Classification of Haematolymphoid Tumours*³ i *International Consensus Classification (ICC) of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias*¹⁷. Iako su klasifikacije u osnovi usuglašene, među njima postoje određene razlike, što je potaknulo izradu prijedloga harmonizacije 2024. godine s ciljem njihova usklađivanja.¹⁸

Obje klasifikacije dijele mastocitozu u tri osnovne skupine: CM, SM te mastocitni sarkom.^{3,17}

SM je heterogena skupina bolesti obilježena klonalnom proliferacijom i nakupljanjem atipičnih mastocita u jednom ili više ekstrakutanog organa, uz zahvaćanje kože ili bez njega.^{3,17} Dijagnoza SM-a temelji se na jasno definiranim kriterijima, koji uključuju jedan veliki i četiri mala kriterija (tablica 1).¹⁹ Za postavljanje dijagnoze SM-a prema klasifikaciji WHO potreban je jedan veliki i jedan mali kriterij ili tri mala kriterija, što podržava i prijedlog harmonizacije iz 2024., dok je prema ICC-u dovoljan veliki kriterij ili tri mala kriterija.^{3,17,18}

Prema klasifikaciji WHO, SM obuhvaća šest podtipova: mastocitozu koštane srži (engl. *bone marrow mastocytosis*, BMM), indolentnu SM (engl. *indolent systemic mastocytosis*, ISM), „šuljajuću“ SM (engl. *smoldering systemic mastocytosis*, SSM), agresivnu SM (engl. *aggressive systemic mastocytosis*, ASM), mastocitnu leukemiju (engl. *mast cell leukemia*, MCL) i SM s pridruženom hematološkom neoplazmom (engl. *systemic mastocytosis with an associated haematologic neoplasm*, SM-AHN).³

U klasifikaciji ICC, BMM se ne navodi kao poseban podtip, već kao varijanta ISM-a, dok je termin SM-AHN zamijenjen terminom SM s pridruženom mijeloidnom neoplazmom (engl. *systemic mastocytosis with an associated myeloid neoplasm*, SM-AMN), kako bi se jasno naglasilo da je pridružena neoplazma gotovo uvijek mijeloidna.¹⁷ Najnoviji prijedlog harmonizacije priznaje BMM kao poseban podtip te predlaže podjelu SM-AHN na SM-AMN i SM s pridruženom limfoidnom neoplazmom (engl. *systemic mastocytosis with an associated lymphoid neoplasm*, SM-ALN).¹⁸

Uz SM, obje klasifikacije prepoznaju i CM, koja označava proliferaciju mastocita ograničenu na kožu, bez dokaza o zahvaćanju unutarnjih organa.^{3,14,17} Prema kliničkom fenotipu, razlikuju se tri glavna podtipa CM: makulopapularna kutana mastocitoza (engl. *maculopapular cutaneous mastocytosis*, MPCM), difuzna kutana mastocitoza (engl. *diffuse cutaneous mastocytosis*, DCM) te mastocitom kože.^{3,14,17} Harmonizacijski prijedlog kao i WHO prepoznaju dvije varijante MPCM-a, monomorfnu (MPCM-m) i polimorfnu (MPCM-p) te dodatno razlikuju solitaran od multifokalnog mastocitoma, koji je obilježen postojanjem dvije ili tri lezije.^{3,18} U harmonizacijskom prijedlogu dodatno su predložene oznake CUTM1 za solitaran i CUTM2/3 za multifokalan mastocitom, koji se dalje označava kao CUTM2, odnosno CUTM3, ovisno o broju lezija.¹⁸

Etiologija i patogeneza

Središnju ulogu u patogenezi mastocitoze imaju stećene somatske mutacije gena *KIT*, ključnog za diferencijaciju, proliferaciju i preživljenje mastocita. Najčešće identificirana promjena jest supstitucija aspartata valinom na položaju 816 (D816V), smještena u egzonu 17, koja se otkriva u više od 80% odraslih pacijenata sa SM-om.^{20–24} Prema istraživanju Fradeta i suradnika, prevalencija navedene mutacije znatno je niža u odraslih s izoliranim kožnim oblicima mastocitoze (28%) nego u onih sa sistemskom bolešću (88,5%).²⁵ U pedijatrijskoj populaciji mutacije gena *KIT* zabilježene su u varijabilnoj prevalenciji, u rasponu od 0 do 83%.²⁰ Za razliku od odraslih sa SM-om, kod djece se mutacija D816V otkriva u manjem udjelu, u približno 30–40% slučajeva.^{9,26} Dodatno, u pedijatrijskoj mastocitozi mutacije gena *KIT* nisu ograničene na egzon 17, već se u približno 40% slučajeva nalaze i u drugim regijama gena, najčešće u egzonima 8, 9 i 11.²⁶

Protoonkogen *KIT*, smješten na dugom kraku kromosoma 4, kodira glikoprotein *KIT* (CD117), transmembranski receptor s intrinzičnom tirozin-kinaznom aktivnošću.²⁰ U koštanoj srži *KIT* je prisutan na površini hematopoetskih matičnih stanica, gdje ima važnu ulogu u hematopoezi.²⁷ Tijekom diferencijacije većina hematopoetskih stanica gubi ekspresiju *KIT*-a, dok mastociti zadržavaju trajnu ovisnost o njegovoj funkciji.^{11,20} Vežanje liganda, faktora matičnih stanica (engl. *stem cell factor*, SCF), uzrokuje dimerizaciju receptora te transfosforilaciju tirozinskih ostataka, čime se aktiviraju nizvodni signalni putevi poput PI3K-AKT, RAS-MAPK, SRC i JAK-STAT.^{4,27} Aktivirajuća mutacija dovodi do konstitutivne aktivacije *KIT* receptora neovisno o vezanju SCF-a, što rezultira trajnom aktivacijom navedenih signalnih puteva.⁴ Posljedično dolazi i do poremećaja ravnoteže između proapoptotskih i antiapoptotskih mehanizama: povećava

se ekspresija antiapoptotskih molekula BCL-2, BCL-xL i MCL1, uz smanjenu ekspresiju proapoptotske molekule BIM, što dovodi do produljenog preživljenja i akumulacije abnormalnih mastocita.^{4,28–30} Istodobno, navedena mutacija dovodi do sniženja praga aktivacije mastocita na razne podražaje.²⁷

U patogenezi kožnih lezija mastocitoze važnu ulogu ima lokalno povećanje razine topljivog SCF-a, uzrokujući akumulaciju mastocita u dermisu. Osim toga, SCF aktivira melanocyte i stimulira sintezu melanina, što dovodi do nastanka karakterističnih hiperpigmentiranih lezija.³¹

Klinička slika

Makulopapularna kutana mastocitoza

MPCM, ranije poznata kao *urticaria pigmentosa*, najčešći je klinički oblik CM-a (slika 1, 2).^{9,32} Prema važećoj klasifikaciji WHO, MPCM se dijeli na monomorfnu i polimorfnu varijantu.³ Osnovna razlika među njima proizlazi iz morfologije kožnih lezija, što je i odraz samih naziva. Monomorfna varijanta karakterizirana je morfološki ujednačenim lezijama, dok se u polimorfnoj varijanti kod istog pacijenata opaža heterogenost u obliku, boji i veličini.¹⁴ Dvije varijante razlikuju se i prema dobi nastupa bolesti. Prosječna dob početka bolesti viša je u pacijenata s monomornim lezijama, koji najčešće razvijaju promjene nakon druge godine života, dok se u pacijenata s polimornim oblikom bolesti početak bilježi unutar prvih šest mjeseci života.³³ Osim morfoloških i vremenskih obilježja, između varijanti postoji i jasna razlika u njihovu prog-



SLIKA 1. MAKULOPAPULARNA KUTANA MASTOCITOZA (URTICARIA PIGMENTOSA) U 40-GODIŠNJEG MUŠKARCA
FIGURE 1. MACULOPAPULAR CUTANEOUS MASTOCYTOSIS (URTICARIA PIGMENTOSA) IN A 40-YEAR-OLD MAN



SLIKA 2. MAKULOPAPULARNA KUTANA MASTOCITOZA (URTICARIA PIGMENTOSA) U 23-GODIŠNJE ŽENE
FIGURE 2. MACULOPAPULAR CUTANEOUS MASTOCYTOSIS (URTICARIA PIGMENTOSA) IN A 23-YEAR-OLD WOMAN

nostičkom značaju. Polimorfne lezije povezane su s povoljnijim tijekom bolesti, uz veću stopu spontane regresije lezija, kraćim trajanjem bolesti te nižim koncentracijama serumske triptaze.³³

Monomorfna varijanta

Monomorfna varijanta MPCM-a predstavlja najčešći oblik CM-a u odraslih pacijenata.¹⁴ Klinički je obilježena pojavom homogenih crvenosmeđih makulopapularnih lezija, u pravilu promjera manjeg od jednog centimetra.³⁴ Lezije se najčešće najprije pojavljuju na području bedara, s tendencijom postupnog širenja na trup i ostatak ekstremiteta, zadržavajući pritom simetričnu distribuciju.^{1,35} Regije poput lica, tjemena, dlanova i stopala u pravilu ostaju pošteđene.¹ Opseg zahvaćanja kože izrazito je varijabilan, od svega desetak lezija do gotovo potpune zahvaćenosti kože.¹⁴ Broj lezija često odgovara težini kliničke slike te se povezuje s prisutnošću sistemske bolesti i višom razinom serumske triptaze.³⁶ U odrasloj dobi prisutnost makulopapularnih lezija u najvećem broju slučajeva ukazuje na prisutnost sistemske bolesti.^{14,37} Procjenjuje se da približno 95% pacijenata s ISM-om pokazuje ovakve promjene, dok je učestalost niža u pacijenata s uznapredovalom SM-om, oko 50%.¹⁴ U pacijenata s ISM-om kožne lezije najčešće pokazuju ravnomjerniji raspored, dok se u uznapredovalim oblicima SM-a opaža nepravilna distribucija te sklonost konfluiranju, osobito izražena na području natkoljenica te inframarnim i abdominalnim brazdama.²⁷ Regresija kožnih promjena u odrasloj dobi može imati različitu kliničku

konotaciju – u pacijenata s pridruženom hematološkom neoplazmom može označavati progresiju bolesti, dok je u pacijenata s ISM-om obično praćena smanjenjem simptoma, ali ne i potpunom remisijom sistemske bolesti.³⁸ Prilikom razmatranja diferencijalne dijagnoze monomorfne MPCM potrebno je uzeti u obzir dermatoze koje mogu oponašati njezin klinički izgled, poput *pityriasis lichenoides chronica*, neurofibromatozu, egzantematozni *lichen planus*, *lentiges* i pigmentirane nevuse.⁷

Polimorfna varijanta

Polimorfna varijanta MPCM-a gotovo se isključivo javlja u pedijatrijskoj dobi te predstavlja najčešći oblik CM-a u pedijatrijskoj populaciji.^{1,10} Klinička slika karakterizirana je makulopapularnim lezijama heterogenog izgleda, koje se međusobno razlikuju u veličini, obliku i boji.¹⁴ Kod dijela pacijenata uočava se pojava nodula i plakova koji, osobito u ranoj fazi bolesti, mogu predstavljati dominantan klinički nalaz.^{10,14,27} U usporedbi s monomorfnom varijantom MPCM-a, promjene su u pravilu većih dimenzija te mogu dosežati i nekoliko centimetara u promjeru, ali su često i malobrojnije.^{10,39} Uobičajen obrazac zahvaćenosti uključuje asimetričnu i nepravilnu raspodjelu lezija, s najčešćom lokalizacijom na glavi, vratu i udovima.¹⁴ Kao prepoznatljiva klinička obilježja navode se smeđe lezije na lateralnim stranama čela te prisutnost lezija u vlasištu.^{10,14} Iako su kod djece u određenom razdoblju često prisutne jednolike promjene, tijekom bolesti moguće su morfološke promjene lezija. Nodularne lezije, koje se javljaju u dojenačkoj dobi, mogu postupno prelaziti u plakove u dobi od pet do deset godina, a zatim u makule, s tendencijom spontanog povlačenja oko puberteta u većine pacijenata.¹⁴ Tijekom prve dvije do tri godine života polimorfne lezije pokazuju izraženu reaktivnost na mehaničke podražaje, što može rezultirati stvaranjem bula, najizraženije na lezijama smještenim u području glave.^{1,14} Polimorfna varijanta MPCM-a iznimno je rijetka u odrasloj dobi. Najčešće je riječ o perzistenciji dječjih lezija koje nisu regredirale u pubertetu, dok su slučajevi *de novo* pojave polimorfnih lezija u odraslih vrlo rijetko opisivani.^{1,40} Ustrajnost polimorfnih promjena može biti povezana s prisutnošću *KIT*-mutacija koje nisu D816V, a u pojedinim slučajevima i dobro diferenciranom varijantom SM-a.¹⁴ U sklopu diferencijalne dijagnoze potrebno je isključiti postinflamatornu hiperpigmentaciju, idiopatsku atrofodermiju, neurofibromatozu, ksantom, kroničnu urtikariju i *pityriasis versicolor*.⁷

Difuzna kutana mastocitoza

DCM je najrjeđi, ali i klinički najteži oblik CM-a, koji čini približno 1–5% pedijatrijskih slučajeva CM-a.³⁴ Bolest je u većine pacijenata prisutna već pri rođenju

ili se razvija u najranijoj životnoj dobi.^{33,41,42} Klinički se prepoznaje po difuznom eritemu i zadebljanju kože uz izražen dermatografizam, bez vidljivih pojedinačnih hiperpigmentiranih lezija.^{14,43} DCM se očituje spektrom kožnih manifestacija, čiji je izgled većinski uvjetovan dobi pacijenata.^{1,41} U novorođenačkoj i dojenačkoj dobi kliničkom slikom dominira pojava bula.^{41,44} U kliničkoj praksi opisane su dvije varijante DCM-a u ovoj dobi: varijanta s velikim hemoragijskim bulama te varijanta s infiltracijom i malim vezikulama.⁴⁵ Sklonost formiranju bula obično se smanjuje između druge i četvrte godine života.^{14,44} U daljnjem tijeku bolesti razvija se difuzna dermalna infiltracija i progresivno zadebljanje kože, uz pridruženu hiperpigmentaciju te pojavu papula unutar zadebljanih područja.^{1,14,44} Zbog difuzne infiltracije kože mastocitima, pacijenti često razvijaju izražene simptome posredovane otpuštanjem mastocitnih medijatora, koji su u pravilu intenzivniji nego u ostalim oblicima CM-a.⁴⁶ U literaturi su opisani smrtni ishodi DCM-a, ponajprije povezani s teškim kliničkim tijekom bolesti praćenim simptomima degranulacije mastocita, komorbiditetima i sekundarnim infekcijama, kojima bule mogu poslužiti kao ulazna mjesta.^{44,47} S obzirom na rizik masivne degranulacije mastocita, preporučuje se oprez prilikom izazivanja Darierova znaka u kliničkom pregledu.⁴⁴ Povišena koncentracija serumske triptaze otkriva se u ranim fazama bolesti, dok se s vremenom, često nakon druge godine života, ona smanjuje usporedo s postupnim povlačenjem simptoma uzrokovanih mastocitnim medijatorima i poboljšanjem kutanih lezija.^{1,43,48} Parcijalna ili potpuna remisija bilježi se u većine pacijenata do puberteta, ostavljajući iza sebe nerijetko izgled *cutis laxa*.⁴³ U manjem broju slučajeva bolest perzistira i u odrasloj dobi, kada se nerijetko povezuje sa sistemskom bolešću ili obiteljskim oblicima DCM-a.^{33,43} Za obiteljske oblike karakteristična je perzistencija kožnih lezija, uz dugotrajno povišenu, ali u odnosu na sporadične slučajeve nižu koncentraciju serumske triptaze.³³ Riječ je o rijetkim slučajevima povezanim s mutacijama gena *KIT* u zametnoj liniji, među kojima su dosad opisane mutacija A533D u transmembranskoj te p.S451C u ekstracelularnoj domeni receptora.^{49–51}

Dijagnostički izazov kod DCM-a leži u činjenici da klinička slika, osobito u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi, često nalikuje drugim buloznim i eritematoznim dermatozama, što nerijetko rezultira pogrešnim početnim dijagnozama.⁴² U diferencijalnoj dijagnozi DCM-a potrebno je razmotriti entitete poput stafilo-knog sindroma opečene kože, *epidermolysis bullosa acquisita*, *impetigo bullosa*, atopijskog dermatitisa i *erythema multiforme*.^{42,44,52} Klinički, pozitivan Darierov znak te prisutnost simptoma uzrokovanih oslobađanjem mastocitnih medijatora obično pomažu u postavljanju ispravne dijagnoze.⁴¹



SLIKA 3. MASTOCITOM KOŽE UZ POZITIVNI DARIEROV ZNAK

FIGURE 3. CUTANEOUS MASTOCYTOMA WITH A POSITIVE DARIER'S SIGN

Mastocitom kože

Mastocitom je oblik CM-a koji se gotovo isključivo javlja u pedijatrijskoj dobi, obuhvaćajući približno 10–35% svih slučajeva u pedijatrijskoj populaciji (slika 3).¹³ U do 60% pacijenata lezije su prisutne već pri rođenju, dok se u većine preostalih razvijaju unutar prva tri mjeseca života.^{53,54} Sukladno posljednjem konsenzusu europsko-američke radne skupine, termin mastocitom odnosi se na oblik bolesti s najviše tri lezije, dok se prisutnost četiriju ili više promjena klasificira kao MPCM.¹⁴ Klinički se mastocitom tipično prezentira kao solitarna, elevirana, žutosmeđa lezija promjera do 10 cm, s površinom nalik na narančinu koru (franc. *peau d'orange*).^{1,43,54} Kožne promjene su najčešće lokalizirane na trupu ili ekstremitetima, dok su dlanovi i stopala u pravilu pošteđeni, iako se mogu pojaviti bilo gdje na koži.^{43,54} Morfološki, mastocitom pokazuje tendenciju promjene veličine tijekom vremena obilježenu inicijalnim povećanjem, a naposljetku postupnim povlačenjem lezija.⁵⁴ U većini slučajeva dolazi do potpune regresije do puberteta, no opisani su i slučajevi perzistencije lezija u odrasloj dobi.¹³ Mehanička iritacija lezije može izazvati pojavu bula, eritem, pa čak i epizode hipotenzije, zbog čega je pri provođenju Darierova znaka potreban oprez.³⁵ Unatoč mogućnosti pojave sistemskih simptoma uzrokovanih degranulacijom mastocita, bolest je rijetko kad udružena sa SM-om te su koncentracije serumske triptaze najčešće uredne.^{13,14} Diferencijalnodijagnostički, mastocitom može nalikovati na ksantom, juvenilni ksantogranulom, reakcije na ubod insekta, *café-au-lait* makule,

Spitzov nevus, amelanotični melanom te hamartom glatkog mišića.^{7,55}

Anafilaksija i ostali simptomi posredovani mastocitnim medijatorima

Iako je CM primarno ograničena na kožu, klinička slika često nadilazi lokalne manifestacije zbog otpuštanja mastocitnih medijatora koji izazivaju i brojne sistemske simptome. Ti medijatori uključuju histamin, heparin, razne citokine poput faktora tumorske nekroze, interleukina-6, vaskularnog endotelnog čimbenika rasta, RANK liganda; lipidne medijatore; prostaglandin D₂ i cisteinil-leukotriene, proteaze, uključujući triptazu, kimazu i karboksipeptidazu A te druge biološki aktivne spojeve poput faktora aktivacije trombocita i tkivnog aktivatora plazminogena.⁴ Posljedično, u mnogih pacijenata razvijaju se simptomi koji se mogu očitovati na gotovo svim organskim sustavima. Najčešće se opisuju kožne (pruritus, naleti crvenila, Darierov znak, stvaranje bula), gastrointestinalne (abdominalna bol, proljev, mučnina, povraćanje, refluks, peptički ulkusi), respiratorne (kašalj, dispneja, rinoreja), kardiovaskularne (tahikardija, hipotenzija, sinkopa), neuropsihijatrijske (glavobolja, depresija, kognitivna usporenost, poteškoće s pamćenjem) te osteomuskularne manifestacije (osteopenija, osteoporoza, osteoskleroza, muskuloskeletalna bol), zatim umor i anafilaktičke reakcije.^{1,4,25,56} U kohortnoj studiji Fradeta i suradnika 76% ispitanika s CM-om i 86% sa SM-om imalo je barem jedan simptom aktivacije mastocita. Najčešće su zabilježeni pruritus (40%), naleti crvenila (32%), abdominalna bol (36%), Darierov znak (32%), glavobolja (28%) i proljev (24%). Iako je osteoporoza pri postavljanju dijagnoze bila prisutna u 34% pacijenata sa SM-om, u usporedbi sa 16% pacijenata s CM-om ta razlika nije bila statistički značajna. Međutim, kada su analizirani pacijenti bez dodatnih čimbenika rizika, osteoporoza je nađena isključivo u skupini sa sistemskom bolešću. Nadalje, tijekom praćenja, smanjenje mineralne gustoće lumbalne kralježnice uočeno je u 45,7% pacijenata sa SM-om, dok ona nije zabilježena ni kod jednog pacijenta s CM-om.²⁵ U francuskoj studiji AFIRMM, koja je primarno procjenjivala percepciju invaliditeta, većina pacijenata prijavila je različite simptome povezane s otpuštanjem medijatora, među kojima su u pacijenata s CM-om najčešći bili pruritus (79%), naleti crvenila (79%), osteomuskularna bol (70%), umor (76%), bol u epigastriju (67%) i glavobolja (73%).⁵⁶ Nijedna od dviju navedenih studija nije našla statistički značajnu razliku između učestalosti simptoma, odnosno percepcije invaliditeta između pacijenata sa sistemskom bolešću i izoliranim kožnim oblicima.^{25,56}

U pedijatrijskih pacijenata s mastocitozom simptomi uzrokovani otpuštanjem mastocitnih medijato-

ra najčešće se manifestiraju na koži; pruritus je prisutan u 48–79% pacijenata^{9,46,48,57}, naleti crvenila u 20–65%^{9,13,46,48,57}, stvaranje bula u 25–35%^{9,46,57}, a pozitivan Darierov znak u 90%⁹. Uz to, česte su i gastrointestinalne manifestacije koje se bilježe u do 40% slučajeva, dok se respiratorni simptomi i neuropsihijatrijske smetnje javljaju rjeđe.^{13,15} Muskuloskeletne manifestacije uočavaju se vrlo rijetko u pedijatrijskih pacijenata s CM-om, kao i kardiovaskularne koje se najčešće javljaju u pacijenata s visokom koncentracijom serumske triptaze i opsežnim kožnim zahvaćanjem.^{48,58,59}

Prevalencija anafilaktičkih reakcija u odraslih pacijenata sa SM-om iznosi između 22% i 56%^{25,60,61}, dok se one rjeđe bilježe u pacijenata s CM-om, s učestalošću od približno 15–16%^{25,60}. U pedijatrijskoj populaciji, u kojoj prevladavaju kutani oblici mastocitoze, incidencija anafilaksije još je niža i iznosi između 4 i 9%.^{60,62,63} S obzirom na razliku u učestalosti anafilaktičkih reakcija u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji, odraslima se preporučuje rutinsko propisivanje autoinjektora adrenalina, dok za pedijatrijske pacijente takav konsenzus još nije postignut.^{60,64} Ipak, propisivanje autoinjektora adrenalina smatra se opravdanim pedijatrijskim pacijentima s povišenom koncentracijom serumske triptaze, opsežnim kožnim zahvaćanjem, buloznim promjenama, sistemskom bolešću ili prethodnim anafilaktičkim reakcijama.^{1,64} Pacijentima se savjetuje nošenje najmanje dva autoinjektora adrenalina (0,15 mg za djecu tjelesne mase 7,5–25 kg te 0,3 mg za pacijente mase iznad 25 kg), uz set za samopomoć koji uključuje H1-antihistaminik i sistemski glukokortikoid.^{10,35,65,66}

Uzročnici anafilaktičkih reakcija razlikuju se ovisno o dobi pacijenata. U pedijatrijskoj populaciji uzročnik je u dvije trećine slučajeva nepoznat, dok se među poznatim uzrocima najčešće navodi hrana.^{27,60,63} Ubodi opnokrila u ovoj skupini rijetko su odgovorni za pojavu anafilaksije, za razliku od odraslih, kod kojih predstavljaju najčešći okidač.^{27,60,61,63}

S obzirom na čestu povezanost uboda opnokrila s anafilaktičkim reakcijama u odraslih pacijenata s mastocitozom, svim pacijentima s anamnezom takvih epizoda preporučuje se dijagnostička obrada, uključujući kožne testove ili serološku detekciju specifičnih IgE protutijela.^{4,60,67} U slučaju pozitivnih nalaza indicirana je doživotna specifična imunoterapija koja smanjuje rizik ponovne anafilaktičke reakcije za približno 25%.^{4,68,69} Liječenje omalizumabom može umanjiti rizik ozbiljnih sistemskih reakcija tijekom provođenja imunoterapije.^{70,71} Terapijski pristup pacijentima s rekurentnim anafilaktičkim reakcijama temelji se na primjeni H1-antihistaminika, pri čemu se doza može povećati do četverostruko iznad standardno preporučene. U slučaju nedostatnog terapijskog učinka mogu se dodati H2-antihistaminici, antileukotrijeni, oralni kro-

TABLICA 2. PREDLOŽENI DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA KUTANU MASTOCITOZU (PRILAGOĐENO PREMA HARTMANN I SUR.¹⁴)TABLE 2. PROPOSED DIAGNOSTIC CRITERIA FOR CUTANEOUS MASTOCYTOSIS (ADAPTED FROM HARTMANN ET AL.¹⁴)

Veliki kriterij / Major criterion	Tipične kožne lezije mastocitoze udružene s pozitivnim Darierovim znakom / Typical skin lesions of mastocytosis associated with positive Darier's sign
Mali kriteriji / Minor criteria	Povećan broj mastocita u biopsičkim uzorcima zahvaćene kože / Increased number of mast cells in biopsy specimens of affected skin
	Dokazana aktivirajuća mutacija gena KIT u tkivu zahvaćene kože / Detection of an activating KIT mutation in affected skin

molin-natrij ili sistemski glukokortikoidi. Kod pacijenata kod kojih ni takav terapijski pristup ne dovodi do adekvatne kontrole simptoma opravdano je razmotriti primjenu omalizumaba.⁶⁷

Dijagnostika

Klinička obrada pacijenata sa sumnjom na CM započinje analizom morfologije i distribucije kožnih promjena (tablica 2). Uz karakteristični izgled lezija, ključnu ulogu u dijagnostici CM-a ima ispitivanje Darierovog znaka, koji se smatra patognomoničnim za CM (slika 3 i 4).⁷ Darierov znak označava pojavu edema dermisa te eritema koji nastaje kao posljedica mehaničke iritacije suspektne lezije.³⁹ Test se standardno provodi tako da se umjerenim pritiskom drvenom spatulom prelazi preko lezije oko pet puta.^{39,52} U tumačenju nalaza važno je razlikovati pozitivan Darierov znak, kod kojega je urtikarijalna reakcija pretežno ograničena na samu leziju mastocitoze, uz slabu ili nikakvu reakciju okolne kože, od dermatografizma, kod kojega se urtikarijalna reakcija javlja na klinički nepromijenjenoj koži nakon mehaničkog podražaja.⁷ Darierov znak pozitivan je u većine djece te kod značajnog broja odraslih s CM-om.¹⁴ Starije lezije mogu slabije reagirati na mehaničku stimulaciju, a znak može biti slabije izražen ili odsutan u pacijenata na terapiji antihistaminicima, kao i onih s diskretnim makularnim lezijama.^{39,72} Kod pojedinih pacijenata, osobito male djece s mastocitomima ili nodularnim lezijama, izazivanje Darierovog znaka može izazvati sistemske reakcije poput hipotenzije, zbog čega se njegova primjena u toj skupini pacijenata preporučuje s posebnim oprezom ili se potpuno izbjegava.¹⁴ Kod svih ostalih pacijenata, ispitivanje Darierova znaka smatra se standardnim dijelom početne dijagnostičke obrade.¹⁴

U slučaju odstupanja kožnih promjena od tipičnoga kliničkog izgleda ili negativnog Darierovog znaka, za potvrdu dijagnoze nužna je dermatohistopatološka



SLIKA 4. POZITIVAN DARIEROV ZNAK

FIGURE 4. POSITIVE DARIER'S SIGN

analiza.⁷ Ključna patohistološka značajka CM-a jest patološko nakupljanje mastocita u dermisu zahvaćene kože.³⁹ Mastociti se mogu prikazati klasičnim metodomama kao što su bojenje po Giemsi ili toluidinsko bojenje, no njihova identifikacija znatno je preciznija imunohistokemijskim metodama, uporabom protutijela na triptazu ili CD117 (KIT).⁷ Tipičan nalaz uključuje povećani broj mastocita, najčešće 4 do 8 puta viši u odnosu na zdravu kožu.¹⁴ Broj mastocita osobito je izražen u DCM-u i mastocitomima, što olakšava histološko prepoznavanje bolesti.¹² S druge strane, MPCM obilježava manje izražena gustoća dermalne mastocitne infiltracije, osobito u monomorfnoj varijanti, zbog čega dodatnu dijagnostičku vrijednost predstavlja raspored mastocita.^{14,73} U makulopapularnim lezijama opisani su pločasti (*sheet-like*) ili subepidermalni uzorak distribucije mastocita koji se smatraju specifičnim za mastocitozu.⁷³ U pogledu morfologije mastocita, u lezijama se uočava kombinacija okruglih i vretenastih mastocita, uz povremenu prisutnost stanica nalik histiocitima, čime se ona ne razlikuje od one u zdravoj koži ili koži s upalnim promjenama.⁷³ Dodatnu pažnju privlači i izraženost pojedinih imunohistokemijskih biljega. Ekspresija CD25, koji je u koštanoj srži prepoznat kao pouzdan biljeg neoplastičnih mastocita, u koži ima ograničenu vrijednost. U studiji Drabenta i suradnika navedeni biljeg bio je prisutan u samo 40% analiziranih uzoraka, i to prvenstveno u monomorfnim lezijama koje su u četvrtini slučajeva bile povezane s uznapredovalim oblicima SM-a (ASM i SM-AHN). Stoga se pretpostavlja da CD25-pozitivnost u koži može imati određeno prognostičko značenje, no nije dovoljno osjetljiv za dijagnostiku.⁷³

Prilikom odabira mjesta biopsije treba uzeti u obzir da mastociti mogu stimulirati fibroblaste te posljedično izazvati izraženiju fibrozu reakciju zbog čega je preporučljivo uzorkovati kožu s područja koja su uobičajeno prekrivena odjećom.³⁹

U početnoj obradi pacijenata preporučuje se učiniti detaljan fizikalni pregled s naglaskom na palpaciju jetre, slezene i limfnih čvorova te laboratorijske pretrage koje uključuju kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, osnovne biokemijske parametre, kao i određivanje bazalne koncentracije serumske triptaze.^{74,75}

Bazalna koncentracija serumske triptaze koristi se kao indirektni pokazatelj ukupne mase mastocita u organizmu.⁵⁷ Koncentracija serumske triptaze >20 ng/mL ubraja se među male dijagnostičke kriterije za SM, međutim nije dovoljna za razlikovanje kliničkih oblika mastocitoze.³ Na to upućuju i podaci retrospektivnog istraživanja Centra izvrsnosti za mastocitozu u Toulouseu koji pokazuju da gotovo trećina (27%) odraslih sa SM-om ima vrijednosti ispod navedenog praga.⁷⁶ Iako je koncentracija serumske triptaze u ISM-u varijabilna, ona je u pravilu povišena kod uznapredovalih oblika SM-a.⁴ U pacijenata s CM-om bazalna koncentracija serumske triptaze najčešće je unutar referentnih vrijednosti, no kod ekstenzivnoga kožnog zahvaćanja, osobito djece s DCM-om, ona je u pravilu povišena, unatoč odsutnosti sistemske bolesti.^{33,41,52,57} U djece s CM-om koncentracija triptaze tijekom vremena pokazuje tendenciju snižavanja i prati postupno povlačenje kliničkih simptoma.^{1,77} Povišena koncentracija triptaze može biti i posljedica hereditarne alfa-triptazemije (HaT), stanja uzrokovanog povećanim brojem kopija gena *TPSAB1*.⁴ Prevalencija HaT znatno je viša u pacijenata oboljelih od mastocitoze, dosežući 13–18%^{78–81}, u odnosu na 4–6% opće populacije.^{78–82} Premda u većine osoba ne uzrokuje kliničke manifestacije, HaT može biti praćena simptomima aktivacije mastocita, uključujući i veću učestalost anafilaktičkih reakcija u usporedbi s mastocitozom.^{78,80,81} Iako ne postoji jedinstven stručni konsenzus, testiranje na HaT sve se češće uključuje u dijagnostičku obradu pacijenata s mastocitozom, osobito onih s trajno povišenom bazalnom triptazom (≥ 8 ng/mL).⁸³ Njezino prepoznavanje ključno je za pravilnu interpretaciju nalaza i procjenu rizika od medijatorskih reakcija.

Budući da kožne promjene u odraslih pacijenata najčešće predstavljaju manifestaciju sistemske bolesti, u svih odraslih indicirana je biopsija koštane srži radi potvrde ili isključenja SM-a⁷⁵ (tablica 1). Međutim, kod pacijenata s indolentnom, klinički nekomplikiranom SM bez sistemskih simptoma, dijagnostička vrijednost biopsije koštane srži ostaje predmet rasprave.^{7,84} U situacijama kada se iz bilo kojeg razloga ne učini ili odgodi dijagnostička obrada koštane srži, koristi se privremeni termin „mastocitoza u koži“ (engl. *mastocytosis in the skin*).⁷⁵

Sve češći standardni dio dijagnostike kod odraslih čini analiza leukocita iz periferne krvi na mutaciju KIT D816V koristeći visokoosjetljivu alel-specifičnu

TABLICA 3. FUCHSOV SCORE ZA PROCJENU RIZIKA SISTEMSKE MASTOCITOZE KOD PACIJENATA S „MASTOCITOZOM U KOŽI“ (PRILAGOĐENO PREMA FUCHS I SUR.⁸⁴)

TABLE 3. FUCHS SCORE FOR ASSESSING RISK OF SYSTEMIC MASTOCYTOSIS IN PATIENTS WITH „MASTOCYTOSIS IN THE SKIN“ (ADAPTED FROM FUCHS ET AL.⁸⁴)

Koštani simptomi ili osteoporoza / Bone symptoms or osteoporosis	+1
Konstitucijski ili kardiovaskularni simptomi / Constitutional or cardiovascular symptoms	+1
Bazalna razina serumske triptaze (ng/ml) / Baseline serum tryptase level (ng/mL)	
<10	-1
10 – 14,9	0
15 – 19,9	+1
≥ 20	+3

Srednji rizik: 1 – 2 boda, visoki rizik: 3 – 5 bodova
/ Intermediate risk: 1-2 points, high risk: 3-5 points

reakciju lančane polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR).^{74,75,85,86} Ova molekularna metoda posljednjih je godina postala rutinski probirni test u odraslih pacijenata s kutanim manifestacijama mastocitoze, kao i kod onih bez kožnog zahvaćanja, ali sa sumnjom na SM.^{1,22,23} Iako je riječ o visoko specifičnoj metodi, važno je imati na umu da kod manjeg dijela pacijenata, pogotovo onih s ISM-om i BMM-om, može doći do nepodudarnosti između nalaza iz periferne krvi i stanja u koštanoj srži. Stoga negativan rezultat ne isključuje nužno postojanje sistemske bolesti.²³ Dokaz mutacije KIT D816V u perifernoj krvi i/ili značajno povišena koncentracija triptaze (>30 ng/mL) važni su pokazatelji moguće sistemske zahvaćenosti te predstavljaju dodatnu indikaciju za obradu koštane srži.⁷⁵ Kao smjernica za odluku o potrebi biopsije koštane srži razvijen je Fuchsov skor kako bi se procijenila vjerojatnost sistemske bolesti u odraslih s kutanim manifestacijama bolesti (tablica 3).^{75,84} Unatoč dostupnosti suvremenih dijagnostičkih metoda i alata za procjenu rizika, biopsija koštane srži jedina je dijagnostička pretraga koja može pouzdano razlikovati CM od SM-a i omogućiti postavljanje konačne dijagnoze. Potvrda sistemske bolesti zahtijeva cjeloviti *staging* bolesti, uključujući denzitometriju i ultrazvučnu evaluaciju jetre i slezene, kao i pornije praćenje mineralne gustoće kostiju tijekom vremena.⁸⁴

Rutinska biopsija koštane srži u pedijatrijskih pacijenata se ne preporučuje, budući da se SM u djece javlja rijetko, otprilike u 10% slučajeva.⁴ Slično kao i kod odraslih pacijenata, prije nego što se razmotri invazivna dijagnostika, preporučuje se učiniti alel-specifičnu kvantitativnu PCR-analizu na mutaciju KIT D816V u uzorku periferne krvi.^{1,87–89} Ovakva dodatna dijagnostika opravdana je u slučajevima kada su pri-

sutni znakovi organomegalije, limfadenopatije, vrlo visoka koncentracija serumske triptaze (>100 ng/mL), progresivan porast koncentracije serumske triptaze ili izraženi simptomi uzrokovani medijatorima mastocita.^{1,4} Iako je pozitivan nalaz mutacije KIT D816V, uz organomegaliju, najznačajniji prediktivni faktor za SM, on sam po sebi ne potvrđuje dijagnozu SM-a te je rezultate uvijek potrebno interpretirati u širem kliničkom kontekstu.^{1,89} U tom smislu, dokaz mutacije KIT D816V ponajprije služi kao smjernica u odluci o potrebi biopsije koštane srži i daljnjoj dijagnostičkoj obradi.¹

U pacijenata s CM-om preporučuje se sustavno godišnje praćenje koje uključuje klinički pregled, procjenu kožnih lezija, određivanje bazalne koncentracije serumske triptaze te kompletnu krvnu sliku.⁷ S obzirom na povišen rizik od karcinoma kože, osobito važnost ima pregled cijele površine kože, uz edukaciju pacijenata o provođenju fotoprotektivnih mjera.⁹⁰ Opravdanost rutinskog izvođenja abdominalne ultrasonografije u pacijenata s CM-om, pogotovo u pedijatrijskih pacijenata, ostaje upitna.⁷

Liječenje

Terapijski pristup CM-u usmjeren je ponajprije na prevenciju degranulacije mastocita i kontrolu simptoma izazvanih oslobađanjem njihovih medijatora, budući da kauzalna terapija trenutačno nije dostupna. Osnovu liječenja čini edukacija pacijenata te prepoznavanje i izbjegavanje čimbenika koji mogu potaknuti degranulaciju mastocita. Među potencijalnim provocirajućim čimbenicima navodi se niz egzogenih i endogenih čimbenika, u koje se ubrajaju temperaturne promjene, visoka i u manjoj mjeri niska temperatura, konzumacija alkohola, vrućih pića i ljute hrane, emocionalni stres, tjelovježba, mehanička iritacija, manjak sna, infekcije te ubodi opnokrilaca, a u djece i izbijanje zubi.^{4,12,35,91} Posebnu pažnju valja posvetiti primjeni lijekova koji mogu izazvati degranulaciju mastocita, poput opioida, vankomicina, kinolona, nesteroidnih protuupalnih lijekova, kinina, tiopentala, mivakurija, atrakurija i dekstromorfana.^{65,91,92} Budući da je individualna osjetljivost na provocirajuće čimbenike vrlo varijabilna, pristup izbjegavanja treba biti selektivan i prilagođen svakom pacijentu, kako se ne bi nepotrebno ograničavale svakodnevne aktivnosti.⁴

Topikalni glukokortikoidi nisu indicirani za rutinsku primjenu, no njihova primjena može biti opravdana u fazama pogoršanja lezija, osobito prilikom pojave buloznih manifestacija.⁴ Unatoč povoljnom učinku na kožne simptome, osobito pruritus i estetsko poboljšanje lezija, primjena treba biti vremenski i prostorno ograničena radi mogućih nuspojava poput atrofije kože, stvaranja teleangijektazija, hiperpigmentacije i hipopigmentacije, supresije nadbubrežne žlijezde te

osteopenije.^{64,65} Dodatnu terapijsku mogućnost predstavlja topikalna primjena vodotopivog kromolin-natrija, u obliku kreme ili losiona, koja može biti korisna u smanjenju pruritusa i ublažavanju egzacerbacija kožnih lezija.⁸⁵

Osim navedenog, ističu se i topikalni inhibitori kalcineurina, prvenstveno pimekrolimus 1%, koji se pokazao djelotvornim u djelomičnoj ili potpunoj regresiji lezija pacijenata s MPCM-om i mastocitomom.⁹³

Kod pacijenata s buloznim promjenama i erodiranim područjima kože preporučuje se primjena lokalnih antibiotika ili antiseptika, najčešće mupirocina ili fusidinske kiseline, s ciljem prevencije sekundarnih infekcija.^{15,44}

Klinički simptomatski mastocitomi mogu se liječiti kratkotrajnom primjenom lokalnih glukokortikoida visoke potentnosti, poput klobetazol-propionata 0,05% pod okluzijom, ili intralezijskom aplikacijom glukokortikoida.⁶⁴ Kirurška ekscizija mastocitoma opravdana je isključivo u iznimnim okolnostima, ponajprije kod solitarnih lezija smještenih na anatomske nepovoljne lokalizacije (npr. pregibi, dlanovi, tabani, vlasište), kada mehanička stimulacija uzrokuje eritem te u slučajevima kada je lezija povezana s anafilaktičkim reakcijama.^{1,92,94}

Fototerapijske metode, uključujući psoralen-ultraljubičasto A (engl. *psoralen-ultraviolet A*, PUVA), ultraljubičasto A1 (engl. *ultraviolet A1*, UVA1) i usko-spektralno ultraljubičasto B zračenje (engl. *narrow-band ultraviolet B*, NB-UVB), pokazale su učinkovitost u remisiji lezija te ublažavanju kožnih simptoma, pogotovo pruritusa.^{65,95} Terapijski učinak je, međutim, ograničen te obično dovodi do djelomične i kratkotrajne remisije, s relapsom koji nakon PUVA terapije nastupa najčešće unutar nekoliko mjeseci.^{64,96} Iako PUVA omogućuje kontrolu simptoma uz manji broj tretmana u odnosu na NB-UVB, potonja metoda ima povoljniji sigurnosni profil i zahtijeva niže kumulativne UV doze. Jedan od ključnih ograničavajućih čimbenika fototerapije i fotokemoterapije jest njihov karcinogeni potencijal, koji je izraženiji kod PUVA postupaka.⁹⁵ Zbog povećanog rizika od karcinoma kože, katarakte i hepatotoksičnosti psoralena, PUVA se u djece s CM-om općenito ne preporučuje, osobito uzimajući u obzir sklonost spontanom povlačenju kožnih lezija u pubertetu.¹ U odraslih pacijenata primjena ovih metoda može se razmotriti u slučajevima refrakternosti na standardnu terapiju.⁶⁴

Uz farmakološku terapiju, važnu ulogu u liječenju imaju i suportivne mjere usmjerene na njegu i hidrataciju kože. U pacijenata sa suhom kožom preporučuje se redovita primjena emolijensa, koji obnavljaju barijernu funkciju epidermisa, smanjuju svrbež te ublažavaju osjetljivost kože na fizičke podražaje.^{1,4,92}

Unatoč važnoj ulozi lokalne terapije i nefarmakoloških metoda u kontroli simptoma, ključnu komponen-

tu liječenja kožnih simptoma i drugih sistemskih manifestacija predstavlja sistemska farmakoterapija.

Osnovu liječenja kožnih simptoma čini primjena nesesirajućih H1-antagonista, čija se doza, u slučaju perzistencije simptoma, može povećati do četverostruke standardne dnevne doze. Ako tegobe unatoč tomu zaostaju, mogu se primijeniti i antagonisti H2-receptora te antileukotrijeni.^{65,92} Uz terapiju usmjerenu na kožne manifestacije, kliničko zbrinjavanje uključuje i kontrolu ostalih simptoma uzrokovanih otpuštanjem mastocitnih medijatora. H2-antagonisti imaju ključnu ulogu u kontroli gastrointestinalnih manifestacija poput gastroezofagealnog refluksa, mučnine, povraćanja, proljeva te abdominalnih bolova.⁴ Kod pacijenata u kojih simptomi peptičke bolesti ne jenjavaju unatoč navedenoj terapiji, preporučuje se uvođenje inhibitora protonске pumpe.^{65,85} Oralni kromolin-natrij također može doprinijeti ublažavanju gastrointestinalnih tegoba, a potencijalno i kožnih simptoma poput pruritusa te neuropsihijatrijskih manifestacija, unatoč slabo apsorpciji iz probavnog trakta.^{13,27,97}

Dodatnu terapijsku mogućnost predstavlja ketotifen, antagonist H1-histaminskih receptora s izraženim stabilizirajućim učinkom na mastocite. Osim što se koristi u ublažavanju kožnih simptoma, može imati povoljan učinak i na neuropsihijatrijske te gastrointestinalne manifestacije.⁹⁶

Pacijenti s mastocitozom često imaju povećanu produkciju prostaglandina, što se klinički povezuje s nalezima crvenila te proljevima.⁴ U takvim slučajevima, primjena aspirina i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova može biti korisna jer inhibicijom sinteze prostaglandina D₂ ublažava navedene tegobe, osobito refraktorne nalezte crvenila.^{98,99}

Ipak, iako 80–90% pacijenata s mastocitozom dobro podnosi aspirin ili druge nesteroidne protuupalne lijekove, u dijela pacijenata mogu se javiti ozbiljne alergijske reakcije radi kojih je nužno pažljivo uzeti anamnezu, a po potrebi provesti i oralni provokacijski test.^{92,96}

Primjena sistemskih kortikosteroida u pravilu se ne preporučuje zbog niza nepovoljnih nuspojava, no kratkotrajni režimi mogu biti korisni kod pacijenata s izrazito teškim simptomima te perzistentnim buloznim promjenama.^{12,65} Ova potreba osobito je naglašena kod teških difuznih buloznih erupcija u novorođenčadi i dojenčadi, koje zahtijevaju zbrinjavanje u jedinicama intenzivnog liječenja, kada su uz primjenu sistemskih glukokortikoida potrebne i visoke doze antihistaminika H1 i H2 te nadoknada tekućine.²⁷

Omalizumab, humanizirano monoklonsko protutijelo usmjereno protiv IgE, izvorno je odobren za liječenje teške alergijske astme i kronične spontane urtikarije, no u posljednje vrijeme njegova se primjena sve češće razmatra u liječenju rekurentnih anafilaktičkih epizoda i simptoma refraktornih na standardnu terapiju pacijenata s mastocitozom.^{4,12,39} U sustavnom pre-

gledu koji je obuhvatio odrasle pacijente s CM-om i SM-om, primjena omalizumaba rezultirala je potpunom remisijom idiopatskih anafilaktičkih epizoda u približno 84% ispitanika te potpunom rezolucijom palpitacija, gastrointestinalnih i kožnih manifestacija u oko 43%, 29% i 27% slučajeva.¹⁰⁰ Međutim, dvije dosad provedene randomizirane kliničke studije provedene na malim uzorcima nisu dale dovoljno snažne dokaze za rutinsku primjenu omalizumaba u mastocitozi.^{101,102}

Pojedini inhibitori tirozin-kinaze, odobreni za liječenje SM-a, iznimno se primjenjuju u pacijenata s teškim i na standardnu terapiju refraktornim manifestacijama CM-a, no njihova uporaba kao i kliničko iskustvo vrlo je ograničeno te se njihova primjena u djece ne preporučuje.¹ Imatinib mesilat, inhibitor tirozin-kinaze, odobren je za liječenje agresivne SM u pacijenata bez D816V mutacije KIT ili onih s nepoznatim mutacijskim statusom.¹⁰³ Premda njegova primjena nije standardizirana u CM-u, opisani su izolirani slučajevi kliničkog odgovora u pacijenata s CM-om koji su nosili imatinib-osjetljive mutacije KIT.^{104–106} Masitinib je također visoko selektivan inhibitor tirozin-kinaze koji djeluje na divlji tip receptora KIT te na LYN i FYN kinaze, čime smanjuje degranulaciju mastocita neovisno o KIT-posredovanom signalnom putu.¹⁰⁷ Kliničko ispitivanje faze IIa pokazalo je povoljan terapijski učinak u pacijenata sa SM-om i CM-om, neovisno o mutacijskom statusu gena KIT.¹⁰⁸

Mjere opreza pri anesteziji, cijepljenju i dijagnostičkim postupcima

U pacijenata s mastocitozom učestalost perioperativne anafilaksije viša je u usporedbi s općom populacijom. U istraživanju koje je obuhvatilo 501 pacijenta s mastocitozom, podvrgnutih ukupno 726 anestezioloških postupaka, simptomi povezani s otpuštanjem medijatora mastocita tijekom operativnih zahvata zabilježeni su u 2% odraslih pacijenata, dok su anafilaktičke reakcije dokumentirane u 0,4% slučajeva. U pedijatrijskoj populaciji učestalost je bila viša, iznosivši 4% za simptome i 2% za anafilaksiju.¹⁰⁹ Unatoč izostanku jedinstvenoga stručnog konsenzusa o rutinskoj primjeni profilaktičke antimedijatorne terapije u pacijenata s mastocitozom, većina autora preporučuje njezinu uporabu u zahvatima koji zahtijevaju opću anesteziju.^{109–111} Dodatni čimbenici rizika kod kojih je opravdano razmotriti primjenu profilaktičke antimedijatorne terapije uključuju velike kirurške zahvate, zahvate na gastrointestinalnom i kardiovaskularnom sustavu, anamnezu prethodnih perioperativnih reakcija, anamnezu anafilaktičke reakcije neovisno o uzročniku, opsežnu kožnu zahvaćenost, prisutnost atopije te primjenu beta-blokatora, inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima i nesteroidnih protuupalnih lijekova.¹¹¹ Premedikacijski protokoli uobičajeno uključuju kom-

binaciju antagonista receptora H1 i H2, sistemskih glukokortikoida te benzodiazepina, s obzirom na to da se smatra da stres i anksioznost doprinose pojavi simptoma povezanih s aktivacijom mastocita u perioperativnom okružju.^{109,111–113} Tijekom kirurškog zahvata važno je održavati stabilne temperaturne uvjete te se preporučuje oprez pri manipulaciji tijelom kako bi se izbjegao lokalni mehanički podražaj, osobito u pacijenata s izraženom kožnom zahvaćenošću, budući da navedeno može potaknuti degranulaciju mastocita.^{111,114} Od posebne je važnosti i pažljiv odabir anestetika, analgetika i ostalih lijekova, uz izbjegavanje onih s poznatim potencijalom za aktivaciju mastocita.^{110,111} Među neuromuskularnim blokatorima najveći potencijal za degranulaciju mastocita imaju nedepolarizirajući benzilazolinolinski spojevi, poput atrakurija i mivakurija, te se njihova primjena u pacijenata s mastocitozom ne preporučuje.^{113–115} Mišljenja o sigurnosti suksinilkolina i rokuronija oprečna su, no *The Mast Cell Disease Society* savjetuje njihovo izbjegavanje ili primjenu s oprezom.^{27,111,113,115} Intravenski i inhalacijski anestetici najčešće se dobro podnose; međutim, tiopental se u literaturi češće povezuje s neželjenim reakcijama, zbog čega se u praksi prednost daje propofolu, etomidatu ili ketaminu.^{27,111,113} Za održavanje opće anestezije preporučuje se primjena sevoflurana koji pokazuje inhibitorni učinak na aktivaciju mastocita.^{116,117} Opioidni analgetici, prvenstveno kodein, a zatim i morfij i meperidin, poznati su kao potencijalni okidači aktivacije mastocita te ih pacijenti s mastocitozom najčešće izbjegavaju.¹¹⁵ Nasuprot tomu, fentanil i drugi sintetski piperidinski derivati (npr. sufentanil, remifentanil) pokazali su se sigurnima u ovoj skupini pacijenata.¹¹⁰

Radiokontrastna sredstva ubrajaju se među potencijalne okidače u pacijenata s mastocitozom, a posebice se ističe nepovoljni sigurnosni profil hiperosmolarnih i ionskih pripravaka, zbog čega se primjena navedenih danas uglavnom ne preporučuje.^{1,115} Iako se radiokontrastna sredstva općenito smatraju sigurnima, u osoba s mastocitozom učestalost anafilaktičkih reakcija na navedene nešto je viša u odnosu na opću populaciju.¹¹⁸ Jodna kontrastna sredstva povezana su s većim rizikom od anafilaktičkih reakcija u usporedbi s gadolinij-skim, iako trenutačno ne postoje čvrsti dokazi koji bi opravdali njihovo rutinsko izbjegavanje.¹¹¹ U pacijenata s anamnezom anafilaktičke reakcije na radiokontrastna sredstva preporučuje se alergološka obrada testom *skin prick*, čime se može identificirati kontrastno sredstvo s negativnim nalazom koji se zatim može sigurno primijeniti, dok je onaj koji izaziva pozitivnu reakciju potrebno izbjegavati.¹¹⁰ U slučajevima kada se ne može provesti ili je nalaz negativan, uobičajena praksa je primjena premedikacije antihistaminicima i glukokortikoidima, no ona se preporučuje isključivo u pacijenata s dokumentiranom anamnezom kontra-

stom inducirane anafilaksije ili kod onih kod kojih se procjenjuje visok rizik od njezina nastanka.^{110,111}

U pedijatrijskih pacijenata s mastocitozom bilježi se blago povećana učestalost neželjenih reakcija nakon cijepljenja u odnosu na opću populaciju.^{119–121} Unatoč tomu, većina je reakcija blagog i prolaznog karaktera te se ne ponavljaju prilikom primjene *booster* doza, zbog čega se preporučuje provođenje cijepljenja u skladu s redovitim kalendarom cijepljenja.^{10,110,120} Zamijećeno je da se reakcije češće javljaju nakon primjene šesterovalentnih cjepiva, zbog čega se može razmotriti primjena monovalentnih cjepiva u djece s DCM-om, za koju se smatra da su pod većim rizikom od težih reakcija.^{120,122} Prvu dozu cjepiva preporučuje se primijeniti u kontroliranim kliničkim uvjetima, uz nadzor 30 minuta do dva sata nakon cijepljenja.^{110,123} Iako ne postoji jedinstveni konsenzus o premedikaciji, u odabranim slučajevima može se razmotriti primjena antihistaminika H1 i H2 te antagonista leukotrijenskih receptora radi smanjenja rizika od reakcije.^{115,121,122}

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: NB, SLJH

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: NB

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: NB

KRITIČKA REVIZIJA: NB, SLJH

LITERATURA

1. 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;22:1–24. doi: 10.3390/ijms22052586.
2. Valent P, Hartmann K, Bonadonna P, Sperr WR, Niedoszytko M, Hermine O i sur. European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): 20-Year Jubilee, Updates, and Future Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:1706–17. doi: 10.1016/j.jaip.2023.02.021.
3. Khoury JD, Solary E, Abl O, Akkari Y, Alaggio RF, Apperley JF i sur. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703–19. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
4. Akin C, Arock M, Carter MC, George TI, Valent P. Mastocytosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2025;11(1):30. doi:10.1038/s41572-025-00611-8.
5. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Arock M, Metcalfe DD i sur. New insights into the pathogenesis of mastocytosis: emerging concepts in diagnosis and therapy. *Annu Rev Pathol*. 2023;18:361–86. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-042618.

6. Aberer E, Sperr WR, Brettertklieber A, Avian A, Hadzijušufovic E, Kluin-Nelemans HC i sur. Clinical Impact of Skin Lesions in Mastocytosis: A Multicenter Study of the European Competence Network on Mastocytosis. *J Invest Dermatol*. 2021; 141(7):1719–27. doi: 10.1016/j.jid.2021.01.028.
7. Brockow K, Bent RK, Schneider S, Spies S, Kranen K, Hindelang B i sur. Challenges in the diagnosis of cutaneous mastocytosis. *Diagnostics* (Basel). 2024;14(2):161. doi: 10.3390/diagnostics14020161.
8. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):283–95. doi: 10.1016/j.iac.2014.01.003.
9. Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Le Saché De Peufelhous L, Damaj G, Hadj-Rabia S i sur. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol*. 2015;172(3):642–51. doi: 10.1111/bjd.13464.
10. Wassmer H, Hartmann K. Mastocytosis in children. *Dermatologie* (Heidelb). 2023;74:323–29. (pregled; njemački).
11. Klaiber N, Kumar S, Irani AM. Mastocytosis in Children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(11):80. doi: 10.1007/s11882-017-0748-4.
12. Schaffer JV. Pediatric Mastocytosis: Recognition and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):205–20. doi: 10.1007/s40257-020-00581-5.
13. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: Practical recommendations. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(4):259–70. doi: 10.2165/11588890-000000000-00000.
14. 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 Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):35–45.
15. Brockow K, Plata-Nazar K, Lange M, Nedoszytko B, Niedoszytko M, Valent P. Mediator-related symptoms and anaphylaxis in children with mastocytosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(5):2684. doi: 10.3390/ijms22052684.
16. Middelkamp Hup MA, Heide R, Tank B, Mulder PG, Oranje AP. Comparison of mastocytosis with onset in children and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002 Mar;16(2):115–20. doi: 10.1046/j.1468-3083.2002.00370.x.
17. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM i sur. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–28. doi: 10.1182/blood.2022015850.
18. Valent P, Hartmann K, Hoermann G, Reiter A, Alvarez-Twose I, Brockow K i sur. Harmonization of Diagnostic Criteria in Mastocytosis for Use in Clinical Practice: WHO vs ICC vs AIM/ECNM. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(12):3250–60.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2024.08.044.
19. 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. *HemaSphere*. 2021;5:e646. doi: 10.1097/HS9.0000000000000646.
20. Azaña JM, Torreló A, Matito A. Update on Mastocytosis (Part 1): Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(1):5–14. doi: 10.1016/j.ad.2015.09.007.
21. Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L i sur. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: Recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia*. 2015;29:1223–32. doi: 10.1038/leu.2014.304.
22. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Mortz CG, Kjaer HF, Ollert M i sur. Prospective evaluation of the diagnostic value of sensitive KIT D816V mutation analysis of blood in adults with suspected systemic mastocytosis. *Allergy*. 2017;72(11):1737–43. doi: 10.1111/all.13252.
23. Navarro-Navarro P, Álvarez-Twose I, Pérez-Pons A, Henriques A, Mayado A, García-Montero AC i sur. KIT D816V mutation in blood for the diagnostic screening of systemic mastocytosis and mast cell activation syndromes. *Allergy*. 2023;78(5):1347–59. doi: 10.1111/all.15494.
24. Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez-Muñoz L, Álvarez-Twose I, Mayado A, Caldas C i sur. Detection of the KIT D816V mutation in peripheral blood of systemic mastocytosis: diagnostic implications. *Mod Pathol*. 2015;28(8):1138–49. doi: 10.1038/modpathol.2015.60.
25. Fradet M, Negretto M, Tournier E, Laurent C, Apoil PA, Evrard S i sur. Frequency of isolated cutaneous involvement in adult mastocytosis: a cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1713–18. doi: 10.1111/jdv.15617.
26. Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, Yang Y, Grandpeix-Guyodo C, Leventhal PS i sur. Paediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol*. 2010;130(3):804–15. doi: 10.1038/jid.2009.326.
27. Akin C, ur. Mastocytosis: A Comprehensive Guide. Mastocytosis: A Comprehensive Guide. Cham: Springer International Publishing; 2020. doi: 10.1007/978-3-030-27820-5.
28. Aichberger KJ, Mayerhofer M, Gleixner KV, Krauth MT, Gruze A, Pickl WF i sur. Identification of MCL1 as a novel target in neoplastic mast cells in systemic mastocytosis: inhibition of mast cell survival by MCL1 antisense oligonucleotides and synergism with PKC412. *Blood*. 2007;109(7):3031–41. doi: 10.1182/blood-2006-05-020040.
29. Aichberger KJ, Gleixner KV, Mirkina I, Cerny-Reiterer S, Peter B, Ferenc V i sur. Identification of proapoptotic Bim as a tumor suppressor in neoplastic mast cells: role of KIT D816V and effects of various targeted drugs. *Blood*. 2009;114(26):5342–51. doi: 10.1182/blood-2009-05-222869.
30. Hartmann K, Artuc M, Baldus SE, Zirbes TK, Hermes B, Thiele J i sur. Expression of Bcl-2 and Bcl-xL in cutaneous and bone marrow lesions of mastocytosis. *Am J Pathol*. 2003;163(3):819–26. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63442-6.
31. Longley BJ, Morganroth GS, Tyrrell L, Ding TG, Anderson DM, Williams DE i sur. Altered metabolism of mast-cell growth factor (c-kit ligand) in cutaneous mastocytosis. *N Engl J Med*. 1993;328(18):1302–7. doi: 10.1056/NEJM199305063281803.
32. Azaña JM, Torreló A, Matito A. Update on mastocytosis (Part 2): categories, prognosis, and treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(1):15–22. doi: 10.1016/j.ad.2015.09.009.
33. 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(6):1581–90.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.034.
34. Di Raimondo C, Del Duca E, Silvaggio D, Di Prete M, Lombardo P, Mazzeo M i sur. Cutaneous mastocytosis: a dermatological perspective. *Australas J Dermatol*. 2021;62(1):e1–e7. doi: 10.1111/ajd.13501.
35. Lippert U. Mastozytose: Klinik–Diagnostik–Therapie. *Hautarzt*. 2017;68(1):67–75. doi: 10.1007/s00105-016-3898-8.

36. Brockow K, Akin C, Huber M, Metcalfe DD. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48(4):508–16. doi: 10.1067/mjd.2003.143.
37. Berezowska S, Flaig MJ, Rueff F, Walz C, Haferlach T, Krokowski M i sur. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol*. 2014;27(1): 19–29. doi: 10.1038/modpathol.2013.91.
38. Brockow K, Scott LM, Worobec AS, Kirshenbaum A, Akin C, Huber MM i sur. Regression of urticaria pigmentosa in adult patients with systemic mastocytosis. *Arch Dermatol*. 2002; 138(6):785–90. doi: 10.1001/archderm.138.6.785.
39. Madigan LM, Boggs NA, Rets AV, Gru AA, Tashi T, Wada DA i sur. Mastocytosis in the skin: approach to diagnosis, evaluation, and management in adult and pediatric patients. *Am J Clin Dermatol*. 2025;26(4):499–510. doi: 10.1007/s40257-025-00834-9.
40. Alix V, Mendoza J, Adams K. Uncovering the uncommon: a case report of adult-onset polymorphic maculopapular cutaneous mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;133 (6 Suppl):S205. doi: 10.1016/j.anai.2024.08.331.
41. Lange M, Niedozytko M, Niedozytko B, Lata 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(12):1565–71. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04316.x.
42. Hosking AM, Makdisi J, Ortenzio F, de Feraudy S, Smith J, Linden K. Diffuse cutaneous mastocytosis: case report and literature review. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(6):e348–e352. doi: 10.1111/pde.13604.
43. Matito A, Azana JM, Torreló A, Alvarez-Twose I. Cutaneous mastocytosis in adults and children: new classification and prognostic factors. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018; 38(3):351–63. doi: 10.1016/j.iac.2018.04.001.
44. Rydz A, Lange M, Lugowska-Umer H, Sikorska M, Nowicki RJ, Morales-Cabeza C i sur. Diffuse cutaneous mastocytosis: a current understanding of a rare disease. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(5):2544. doi: 10.3390/ijms25052544.
45. Heide R, Zuidema E, Beishuizen A, Den Hollander JC, Van Gysel D, Seyger MMB i sur. Clinical aspects of diffuse cutaneous mastocytosis in children: two variants. *Dermatology*. 2009;219(4):309–15. doi: 10.1159/000242378.
46. Lange M, Niedozytko M, Renke J, Glen J, Niedozytko B. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):97–102. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04397.x.
47. Murphy M, Walsh D, Drumm B, Watson R. Bullous mastocytosis: a fatal outcome. *Pediatr Dermatol*. 1999;16(6):452–55. doi: 10.1046/j.1525-1470.1999.016006452.x.
48. Alvarez-Twose I, Vaño-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torreló 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(6):813–21. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02824.x.
49. Wang HJ, Lin ZM, Zhang J, Yin JH, Yang Y. A new germline mutation in KIT associated with diffuse cutaneous mastocytosis in a Chinese family. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(2): 146–9. doi: 10.1111/ced.12200.
50. Tang X, Boxer M, Drummond A, Ogston P, Hodgins M, Burden AD. A germline mutation in KIT in familial diffuse cutaneous mastocytosis. *J Med Genet*. 2004;41(6):e88. doi: 10.1136/jmg.2003.014183.
51. Wangberg H, Willis MJH, Lindsey D, Schmidgal EC, White AA. A familial case of diffuse cutaneous mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(12):3802–3. doi: 10.1016/j.jaip.2023.09.025.
52. Lugowska-Umer H, Czarny J, Rydz A, Nowicki RJ, Lange M. Current challenges in the diagnosis of pediatric cutaneous mastocytosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(23):3583. doi: 10.3390/diagnostics13233583.
53. Azana JM, Velasco E, Torreló A, Mediero IG, Zambrano A. Mastocitomas: revisión de 33 casos infantiles. *Actas Dermosifiliogr*. 1993;84(11):559–62.
54. Leung AKC, Lam JM, Leong KF. Childhood solitary cutaneous mastocytoma: clinical manifestations, diagnosis, evaluation, and management. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(1):42–6. doi: 10.2174/1573396314666181212103504.
55. Bulat V, Mihić LL, Šitum M, Buljan M, Blajić I, Pusić J. Most common clinical presentations of cutaneous mastocytosis. *Acta Clin Croat*. 2009;48(3):331–6.
56. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, Catteau A, Soppelsa F, Baude C i sur. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One*. 2008;3(5):e2266. doi: 10.1371/journal.pone.0002266.
57. Lange M, Zawadzka A, Schrörs S, Słomka J, Ługowska-Umer H, Niedozytko B i sur. The role of serum tryptase in the diagnosis and monitoring of pediatric mastocytosis: a single-center experience. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(4):306–12. doi: 10.5114/ada.2017.69308.
58. Barnes M, Van L, Delong L, Lawley LP. Severity of cutaneous findings predict the presence of systemic symptoms in pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(3):271–5. doi: 10.1111/pde.12260.
59. Lange M, Niedozytko M, Niedozytko B, Lata 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(12):1565–71. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04316.x.
60. 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(2):226–32. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x.
61. Gulen T, Hagglund H, Dahlen B, Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis: a single-centre experience. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(1):121–9. doi: 10.1111/cea.12231.
62. Gurnee EA, Phung TL, Guo E, Fong A, Tollefson M, Nguyen H i sur. Neurocognitive dysfunction and anaphylaxis in pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):409–10. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.031.
63. Gonzalez-de-Olano D, de la Hoz Caballer B, Nunez Lopez R, Sanchez Munoz L, Cuevas Agustin M, Dieguez MC i sur. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy*. 2007;37(10):1547–55. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02700.x.
64. Siebenhaar F, Akin C, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Broesby-Olsen S. Treatment strategies in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):433–47. doi: 10.1016/j.iac.2014.03.011.
65. Czarny J, Lange M, Lugowska-Umer H, Nowicki RJ. Cutaneous mastocytosis treatment: strategies, limitations and perspectives. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(6):541–5. doi: 10.5114/ada.2018.77612.

66. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez-Rivas M i sur. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026–45. doi: 10.1111/all.12437.
67. Gulen T, Akin C. Anaphylaxis and mast cell disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022;42(1):45–63. doi: 10.1016/j.iac.2021.09.006.
68. Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanutti R, Riccio A, De Ferrari L, Lombardo C i sur. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):474–8. doi: 10.1016/j.jaip.2013.07.001.
69. de Olano DG, Alvarez-Twose I, Esteban-Lopez MI, Sanchez-Munoz L, de Durana MDAD, Vega A i sur. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):519–26. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.006.
70. da Silva EN, Randall KL. Omalizumab mitigates anaphylaxis during ultrarush honey bee venom immunotherapy in monoclonal mast cell activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(6):687–8. doi: 10.1016/j.jaip.2013.07.010.
71. Kontou-Fili K, Filis CI. Prolonged high-dose omalizumab is required to control reactions to venom immunotherapy in mastocytosis. *Allergy*. 2009;64(9):1384–5. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02015.x.
72. Brockow K. Urticaria pigmentosa. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(2):287–316. doi: 10.1016/j.iac.2004.01.002.
73. Drabent P, Polivka L, Agopian J, Duong Van Huyen JP, Thiebaut PA, Dubreuil P i sur. Establishing diagnostic criteria for mastocytosis in skin biopsies. *Histopathology*. 2022;80(3):501–14. doi: 10.1111/his.14539.
74. 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(12):2976. doi: 10.3390/ijms20122976.
75. Valent P, Hartmann K, Schwaab J, Alvarez-Twose I, Brockow K, Bonadonna P i sur. Personalized management strategies in mast cell disorders: ECNM-AIM user's guide for daily clinical practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(8):1999–2012.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2022.05.002.
76. Jendoubi F, Shourick J, Negretto M, Laurent C, Apoil PA, Evrard S i sur. Cutaneous mastocytosis in adults with a serum tryptase level < 20 ng/mL: why we should investigate further. *Br J Dermatol*. 2021;185(2):453–5. doi: 10.1111/bjd.19989.
77. 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(6):1673–9.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.023.
78. Sordi B, Vanderwert F, Crupi F, Gesullo F, Zanutti R, Bonadonna P i sur. Disease correlates and clinical relevance of hereditary α -tryptasemia in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(2):485–93.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2022.09.038.
79. González-de-Olano D, Navarro-Navarro P, Muñoz-González JJ, Sánchez-Muñoz L, Henriques A, de-Andrés-Martín A i sur. Clinical impact of the TPSAB1 genotype in mast cell diseases: a REMA study in a cohort of 959 individuals. *Allergy*. 2024;79(3):711–23. doi: 10.1111/all.16001.
80. Polivka L, Madrange M, Bulai-Livideanu C, Barete S, Ballul T, Neuraz A i sur. Pathophysiologic implications of elevated prevalence of hereditary alpha-tryptasemia in all mastocytosis subtypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;153(1):349–53.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2023.09.012.
81. Greiner G, Sprinzel B, Gorska A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N i sur. Hereditary alpha-tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood*. 2021;137(2):238–47. doi: 10.1182/blood.2020007035.
82. Robey RC, Wilcock A, Bonin H, Beaman G, Myers B, Grattan C i sur. Hereditary alpha-tryptasemia: UK prevalence and variability in disease expression. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3549–56. doi: 10.1016/j.jaip.2020.06.060.
83. Lyons JJ, Greiner G, Hoermann G, Metcalfe DD. Incorporating tryptase genotyping into the workup and diagnosis of mast cell diseases and reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(8):1964–73. doi: 10.1016/j.jaip.2022.05.001.
84. Fuchs D, Kilbertus A, Kofler K, von Bubnoff N, Shoumariyeh K, Zanutti R i sur. Scoring the risk of having systemic mastocytosis in adult patients with mastocytosis in the skin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(4):1705–12.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.031.
85. Arock M, Akin C, Hermine O, Valent P. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. *Eur J Haematol*. 2015;94(6):474–90. doi: 10.1111/ejh.12462.
86. 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(10):1267–74. doi: 10.1111/all.12436.
87. Hussain SH. Pediatric mastocytosis. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(5):531–8. doi: 10.1097/MOP.0000000000000929.
88. Czarny J, Zuk 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 Dermatol Venereol*. 2020;100(10):adv00149. doi: 10.2340/00015555-3526.
89. 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(5):775–82. doi: 10.1111/bjh.15622.
90. Kaszuba A, Slawinska M, Zolkiewicz J, Sobjanek M, Nowicki RJ, Lange M. Mastocytosis and skin cancer: the current state of knowledge. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3690. doi: 10.3390/ijms24043690.
91. Abid A, Malone MA, Curci K. Mastocytosis. *Prim Care*. 2016;43(4):505–18. doi: 10.1016/j.pop.2016.07.004.
92. Castells M, Butterfield J. Mast cell activation syndrome and mastocytosis: initial treatment options and long-term management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1097–106. doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.027.
93. Mashiah J, Harel A, Bodemer C, Hady-Rabia S, Goldberg I, Sprecher E i sur. Topical pimecrolimus for paediatric cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(5):559–65. doi: 10.1111/ced.13465.
94. Nemat K, Abraham S. Cutaneous mastocytosis in childhood. *Allergol Select*. 2022;6(1):1–10. doi: 10.5414/ALX02272E.
95. Brazzelli V, Grassi S, Merante S, Grasso V, Ciccocioppo R, Bossi G i sur. Narrow-band UVB phototherapy and psoralen-ultraviolet A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis: a study in 20 patients. *Photodermatol Photobiomed Photomed*. 2016;32(5-6):238–46. doi: 10.1111/phpp.12247.

96. Gulen T, Akin C. Pharmacotherapy of mast cell disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(4):295–303. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376.
97. Horan RF, Sheffer AL, Austen KF. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(5):852–5. doi: 10.1016/0091-6749(90)90011-J.
98. Butterfield JH, Weiler CR. Prevention of mast cell activation disorder-associated clinical sequelae of excessive prostaglandin D₂ production. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;147(4):338–43. doi: 10.1159/000144036.
99. Lorcerie B, Arveux I, Chaffert B, Dalac S, Lambert D, Martin F. Aspirin and systemic mastocytosis. *Lancet*. 1989;334(8672):1155. doi: 10.1016/S0140-6736(89)91838-1.
100. Jendoubi F, Gaudenzio N, Gallini A, Negretto M, Paul C, Bulai-Livideanu C. Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(6):654–61. doi: 10.1111/cea.13623.
101. McComish JS, Slade CA, Buizen L, Paul SK, Chatelier JW, Unglik G i sur. Randomized controlled trial of omalizumab in treatment-resistant systemic and cutaneous mastocytosis (ROAM). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(7):2248–50.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2023.03.027.
102. Distler M, Maul JT, Steiner UC, Jandus P, Kolios AGA, Murer C i sur. Efficacy of omalizumab in mastocytosis: allusive indication obtained from a prospective, double-blind, multicenter study (XOLMA study). *Dermatology*. 2020;236(6):529–39. doi: 10.1159/000508922.
103. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Highlights of Prescribing Information: Gleevec (imatinib mesylate) tablets, for oral use; 2024 [Internet]. Dostupno na: https://www.novartis.com/usen/sites/novartis_us/files/gleevec_tabs.pdf [Pristupljeno 6. listopada 2025.].
104. Giacaman A, Salinas Sanz JA, Guibelalde M, Alvarez-Twose I, Martin-Santiago A. Diffuse cutaneous mastocytosis in a girl with M541L polymorphism in KIT gene: response to treatment with imatinib. *Ann Pediatr (Engl Ed)*. 2023;99(5):350–1. doi: 10.1016/j.anpede.2023.06.007.
105. Morren MA, Hoppe A, Renard M, Debiec-Rychter M, Uytendaele A, Dubreuil P i sur. Imatinib mesylate in the treatment of diffuse cutaneous mastocytosis. *J Pediatr*. 2013;162(1):205–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.038.
106. Hoffmann KM, Moser A, Lohse P, Winkler A, Binder B, Sovinz P i sur. Successful treatment of progressive cutaneous mastocytosis with imatinib in a 2-year-old boy carrying a somatic KIT mutation. *Blood*. 2008;112(5):1655–7. doi: 10.1182/blood-2008-03-145425.
107. Carpio-Escalona L, Prieto-Garcia A, Morales-Cabeza C, Guilarte M, Matito A, Torrado I i sur. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of mast cell diseases: review and update. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2025;35(5):328–40. doi: 10.18176/jiaci.1021
108. Paul C, Sans B, Suarez F, Casassus P, Barete S, Lanternier F i sur. Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: a phase 2a study. *Am J Hematol*. 2010;85(12):921–5. doi: 10.1002/ajh.21856.
109. Matito A, Morgado JM, Sanchez-Lopez P, Alvarez-Twose I, Sanchez-Munoz L, Orfao A i sur. 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: 10.1159/000430463.
110. Carter MC, Metcalfe DD, Matito A, Escribano L, Butterfield JH, Schwartz LB i sur. Adverse reactions to drugs and biologics in patients with clonal mast cell disorders: A Work Group Report of the Mast Cells Disorder Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):880–93. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.033.
111. Hermans MAW, Arends NJT, Gerth van Wijk R, van Hagen PM, Kluin-Nelemans HC, Oude Elberink HNG i sur. Management around invasive procedures in mastocytosis: An update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(4):304–9. doi: 10.1016/j.anai.2017.07.020.
112. Bocca-Tjeertes IFA, van de Ven AAJM, Koppelman GH, Sprikkelman AB, Oude Elberink HJNG. Medical algorithm: Peri-operative management of mastocytosis patients. *Allergy*. 2021;76(10):3233–5. doi: 10.1111/all.15003.
113. Gaik C, Wiesmann T. Anaesthesia recommendations for systemic mastocytosis; 2020 [Internet]. Dostupno na: <https://www.orphananesthesia.eu/rare-diseases/published-guidelines/systemic-mastocytosis/1710-systemic-mastocytosis-2/file.html> [Pristupljeno 14. listopada 2025.].
114. Dewachter P, Castells MC, Hepner DL, Mouton-Faivre C. Perioperative management of patients with mastocytosis. *Anesthesiology*. 2014;120(3):753–9. doi: 10.1097/ALN.000000000000044.
115. Rama TA, Castells M. Triggers of anaphylaxis in mastocytosis patients: Evidence of the current drug-avoidance recommendation. *Curr Treat Options Allergy*. 2023;10:442–57. doi: 10.1007/s40521-023-00349-2.
116. The Mast Cell Disease Society Inc. Quick Reference Guide: Medications to Avoid or Use With Caution in Patients With Mast Cell Disease in Emergency Situations; 2021 [Internet]. Dostupno na: <https://tmsforacure.org/wp-content/uploads/Med-REFERENCE-GUIDE.pdf> [Pristupljeno 17. listopada 2025.].
117. Mori F, Crisafulli G, Bianchi A, Bottau P, Caimmi S, Franceschini F i sur. Drugs and vaccines hypersensitivity in children with mastocytosis. *J Clin Med*. 2022;11(11):3153. doi: 10.3390/jcm11113153.
118. Kaakati RN, Khokhar D, Akin C. Demographics, types of patient-reported allergic diseases, and anaphylaxis in mastocytosis: A single-center US experience. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(2):398–406. doi: 10.1016/j.jaip.2024.10.012.
119. Johansen ML, Lawley LP. Assessing vaccination reactions in pediatric patients with maculopapular cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(2):502–3. doi: 10.1111/pde.14451.
120. Parente R, Pucino V, Magliacane D, Petraroli A, Loffredo S, Marone G i sur. Evaluation of vaccination safety in children with mastocytosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:93–5. doi: 10.1111/pai.12658.
121. Zaroni G, Zanotti R, Schena D, Sabbadini C, Opri R, Bonadonna P. Vaccination management in children and adults with mastocytosis. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:593–6. doi: 10.1111/cea.12876.
122. Bankova LG, Walter JE, Iyengar SR, Lorenzo ME, Hornick JL, Castells MC. Generalized bullous eruption after routine vaccination in a child with diffuse cutaneous mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):94–6. doi: 10.1016/j.jaip.2012.11.008.
123. Abuhay H, Clark AS, Carter MC. Occurrence of unexpected adverse reactions to vaccines in children with mastocytosis. *J Pediatr Res*. 2020;7(1):81–6. doi: 10.4274/jpr.galenos.2019.35456.