

Mastocytoza – patogeneza, rozpoznanie, leczenie

Mastocytosis – pathogenesis, diagnosis and treatment

MAREK NIEDOSZYTKO ^{1/}, MARTA GRUCHAŁA-NIEDOSZYTKO ^{2,3/}

^{1/} Klinika Alergologii AMG, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

^{2/} Klinika Pneumonologii AMG, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

^{3/} Katedra Farmakologii AMG, ul. Dębowa 23, 80-204 Gdańsk

Mastocytoza obejmuje grupę rzadkich chorób charakteryzujących się patologicznym rozrostem mastocytów w skórze, szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie, węzłach chłonnych. Objawy choroby związane są z uwolnieniem mediatorów komórek tucznych oraz naciekaniem organów i tkanek przez mastocyty. Podstawę rozpoznania choroby stanowi badanie histologiczne potwierdzające obecność nacieków mastocytarnych. Leczenie obejmuje edukację chorych, postępowanie objawowe (leki antyhistaminowe, glikokortykoidy), podejmowane są także próby leczenia interferonem, kladrybiną, imatinibem. W ciężkich postaciach choroby stosuje się chemioterapię i przeszczep szpiku. Wszyscy chorzy na mastocytozę powinni być wyposażeni w ampułkostrzykawkę z adrenaliną. W pracy przedstawiono również założenia działania europejskiej sieci ośrodków mastocytozy (ECNM). *Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(4), 181-186*

Słowa kluczowe: *alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, płuco hodowców ptaków, płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe, precypitiny*

Mastocytosis is a group of rare diseases characterized by abnormal growth of mast cells in skin, bone marrow, liver, spleen, lymph nodes. Signs and symptoms result mostly from mast cell mediators and mast cell organ infiltration. Pathological examination proving mast cell infiltration is crucial for the diagnosis of disease. Therapy includes patient education and symptomatic treatment (antihistamine drugs and glucocorticoids). Treatment with interferon, cladribine, or imatinib has been also attempted. Aggressive forms of diseases require chemotherapy, bone marrow transplantation. All mastocytotic subjects should have always at hand ready-to-use syringe with adrenaline. The paper reports also the aims of the European Competence Network on Mastocytosis.

Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(4), 181-186

Key words: *hypersensitivity pneumonitis, bird fancier's lung, bronchoalveolar lavage, precipitins*

Skróty

- CD – (*cluster of differentiation*) antygen różnicowania komórkowego
- c-kit – protoonkogen kodujący białko kit
- D816V – mutacja genu c-kit w kodonie 816
- ECNM – (*European Competence Network on Mastocytosis*) europejskie sieci ośrodków zajmujących się mastocytozą
- IFN – interferon
- Kit – receptor o aktywności kinazy tyrozynowej
- LTC – leukotrien
- PGD – prostaglandyna
- SCF – (*stem cell factor*) czynnik wzrostu komórek pnia
- WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organisation*)

Mastocytoza obejmuje grupę chorób charakteryzujących się patologicznym rozrostem mastocytów w skórze, szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie, węzłach chłonnych [1]. Objawy choroby związane są przede wszystkim z uwolnieniem mediatorów komórek tucznych. Obejmują różnorodne alergiczne reakcje, w tym wstrząs anafilaktyczny [2]. W przypadku naciekania organów i tkanek przez mastocyty może dojść do upośledzenia czynności zajętych narządów. Szczególnie niebezpieczne są anemia, trombocytopenia i leukopenia towarzyszące zajęciu szpiku [3].

Historia choroby sięga XIX wieku. W 1869 roku Nettelshipp i Tay opisali pokrzywkę barwnikową (*urticaria pigmentosa*) [4]. W 1879 roku Paul Ehrlich odkrył mastocyty, natomiast Unna w 1887 roku udokumentował wzrost liczby tych komórek w pokrzywce barwnikowej [5,6]. Ellis w 1949 roku opisał zajęcie organów wewnętrznych w przebiegu mastocytozy [7]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaakceptowała klasyfikację choroby przygotowaną przez Valenta w 2001 roku (tabela I) [3].

Tabela I. Klasyfikacja mastocytozy wg WHO [3]

1. Postać skórna (CM)
a) urticaria pigmentosa
b) mastocytoma skóry
2. Indolentna systemowa mastocytoza (ISM)
a) izolowana mastocytoza szpiku kostnego
3. Mastocytoza układowa z klonalnym rozrostem linii komórkowych nie-mastocytarnych (SM-AHNMD)
4. Agresywna układowa mastocytoza (ASM)
5. Białaczka mastocytarna (MCL)
6. Chłoniak mastocytarny
7. Mastocytoma w narządach poza skórą

Epidemiologia choroby nie jest dokładnie poznana. Mastocytoza należy do grupy rzadkich, tzw. sierocych chorób (*orphan diseases*). Chorobowość szacowana jest poniżej 0,01% [8]. Uważa się, że skórna postać choroby występuje u 1 na 1000 do 8000 chorych leczonych w gabinetach dermatologicznych [1]. Nowe zachorowania występują u 3 osób na 1 milion mieszkańców rocznie [9]. Agresywna systemowa postać występuje u około 10% chorych na mastocytozę [10].

Patofizjologia

Patogeneza choroby jest związana z mechanizmami regulującymi rozwój, proliferację i przeżycie mastocytów [1,3,11]. Komórki tuczne występują w dużej liczbie w całym organizmie. Umieszczone są głównie wzdłuż naczyń krwionośnych, chłonnych, nerwów, błon śluzowych i nabłonków, biorąc udział m.in. w reakcjach obronnych w trakcie zakażenia [1]. Mastocyty powstają z progenitorowych komórek szpiku, wykazujących ekspresję antygenu CD34. Morfologicznie wyróżnia się 4 stadia rozwoju komórki tucznej: (1) pozbawione ziarnistości komórki wykazujące obecność tryptazy; (2) komórki metachromatyczne; (3) promastocyty; (4) dojrzałe mastocyty. Szpik kostny chorych na agresywną systemową mastocytozę zawiera zazwyczaj komórki metachromatyczne i promastocyty, natomiast u chorych na *urticaria pigmentosa* stwierdza się bardziej dojrzałe formy mastocytów [3]. Wiele czynników bierze udział w regulacji procesu powstawania mastocytów, wśród nich kluczową rolę odgrywa czynnik wzrostu komórek pnia (SCF ang. *stem cell factor*). SCF przekazuje sygnał do komórki za pomocą receptora Kit, przezbłonowego receptora o aktywności kinazy tyrozynowej. Receptor ten kodowany jest przez protoonkogen c-kit [3,11].

Zaburzenia ilości i funkcji białek układu białek SCF i KIT uważane są za kluczowy mechanizm w rozwoju mastocytozy. Odpowiadają one za rozwój, rozmnażanie,

różnicowanie, chemotaksję i przeżycie mastocytów [3]. Nie wykazano zwiększonego stężenia SCF w surowicy chorych na agresywną mastocytozę, natomiast komórki macierzyste CD34+ pobrane od chorych wykazywały nadmierną proliferację w odpowiedzi na SCF [7,12]. Podwyższone stężenie SCF wykazano w zmianach skórnych. Uważa się, że czynnik ten odpowiada za hiperpigmentację skóry stwierdzaną u chorych na mastocytozę. Gen c-kit, kodujący białko kit, znajduje się na chromosomie 4 (q11-12). Zmniejszenie zdolności do przekazywania sygnału przez białko kit stwierdza się w czerniakach, stymulacja proliferacji komórek przez receptor występuje w nowotworach przewodu pokarmowego (GIST), nowotworach germinalnych, białaczkach, chłoniakach i mastocytozie [11]. Stwierdzono, że w wymienionych chorobach występują swoiste miejsca mutacji genu c-kit [11]. W mastocytozie najczęściej obecna jest mutacja D816V w części kodującej fragment białka kit o aktywności kinazy tyrozynowej. Rzadziej występują mutacje kodonu 522, odpowiadającego za przezbłonową domenę białka kit oraz egzonu 11 kodującego okołobłonową domenę receptora, odpowiedzialną za negatywną regulację funkcji receptora [11]. U części chorych na mastocytozę nie udaje się wykazać żadnych mutacji genu c-kit, co pozwala przypuszczać, że jakiś inny mechanizm jest odpowiedzialny za rozwój choroby. Pomimo ciągłego postępu wiedzy na temat mastocytozy jej patogeneza nie została do końca wyjaśniona.

Obraz kliniczny choroby

Objawy choroby mogą ujawnić się zarówno w wieku noworodkowym, jak i po 90 roku życia. Dolegliwości związane są z uwalnianiem mediatorów mastocytów, jak również z niewydolnością narządów, w których obecne są nacieki. Jedne i drugie stanowią zagrożenie dla życia. Najgroźniejszymi objawami związanymi z uwalnianiem mediatorów są układowe objawy prowadzące do wstrząsu anafilaktycznego. Należą do nich: wywołany uwalnianiem histaminy i prostaglandyny D2 spadek ciśnienia i rozszerzenie naczyń, duszność, nadciśnienie tętnicze wywołane przez chymazę oraz gorączka spowodowana uwolnieniem IL1 i IL6. Czynniki sprzyjające wystąpieniu napadów anafilaksji są stres i emocje; czynniki fizyczne: wysiłek, zmiana temperatury, podrażnienie, słońce, alkohol, leki: amfoterycyna B, chinina, aspiryna, morfina, α i β blokery, dekstran; anestetyki: lignokaina, prokaina, morfina, kodeina, etomidat, tiopental, sukcylocholina, enfluran, izofluran; jady owadów, niektóre pokarmy, zakażenia wirusowe i bakteryjne oraz alergeny wziewne [14].

U ponad 80% chorych na mastocytozę występują wyłącznie skórne objawy choroby. Uwalnianie mediatorów komórek tucznych może prowadzić do występowania objawów także z innych narządów (tabela II) [2,14]. Objawy te mogą ujawnić się w każdej postaci choroby oraz w dowolnym jej momencie [2].

Tabela II. Objawy związane z uwalnianiem mediatorów komórek tucznych [15,27]

Objaw	Mediatory wywołujące
Rumień, pokrzywka i obrzęk naczyńioruchowy	histamina, PGD2 i LTC4
Bóle brzucha, biegunka, objawy choroby wrzodowej	histamina
Bóle kostne, osteopenia, osteoporoza	IL 6, heparyna, tryptaza, TGF beta
Mieszane objawy z ośrodkowego układu nerwowego	PGD2 i histamina

Kolejną grupą dolegliwości są objawy spowodowane naciekaniem organów, tkanek przez mastocyty. Wskazują one na agresywną postać choroby. Można je podzielić na objawy z grupy B (ang. *borderline* – z pogranicza), oraz C (wskazujące na konieczność wprowadzenia leczenia cytoredukcyjnego, chemioterapii) [15]. Do objawów z grupy B należą zmiany w obrazie morfologicznym szpiku kostnego (bogatokomórkowy szpik kostny, wzrost liczby mastocytów), dysplazja i powiększenie narządów wewnętrznych, dotyczące głównie wątroby, śledziony i przewodu pokarmowego oraz wzrost stężenia tryptazy w surowicy krwi. Warunkiem zakwalifikowania objawów do grupy B jest zachowana prawidłowa czynność wymienionych narządów [15].

W przypadku wystąpienia cytopenii, patologicznych złamań, hepatosplenomegalii z upośledzeniem czynności wątroby, wodobrzuszem, zespołem złego wchłaniania, spadkiem masy ciała objawy klasyfikuje się jako typu C. Do obrazu klinicznego należą eozynofilia, powiększenie węzłów chłonnych. Część chorych nie ma zmian na skórze, co utrudnia ustalenie prawidłowego rozpoznania [2,15].

Rozpoznanie

Badania diagnostyczne, które należy wykonać przy podejrzeniu mastocytozy, to: morfologia krwi z rozmazem, badania biochemiczne, m.in. „profil wątrobowy i nerkowy”, koagulogram, stężenie tryptazy w surowicy krwi, biopsja skóry lub innych narządów podejrzanych o naciekanie mastocytów, badanie metabolitów histaminy w moczu [3]. U dorosłych obowiązuje badanie szpiku kostnego, u dzieci wskazaniem do biopsji szpiku jest podejrzenie choroby układowej (zmiany w morfologii krwi obwodowej, powiększenie wątroby, śledziony, węzłów chłonnych, tryptaza powyżej 20 ng/ml) [3,14,17]. Ważnym elementem rozpoznania jest określenie antygenów CD2 i CD 25 w komórkach szpiku [17,18]. Badania radiologiczne obejmują: USG/TK jamy brzusznej (ocena wątroby, śledziony, węzłów chłonnych), badania radiologiczne kości, obrazowanie za pomocą magnetycznego rezonansu jądro-

Tabela III. Kryteria rozpoznania agresywnej systemowej mastocytozy [10,17,27]

Kryterium większe:
Wielogniskowe nacieki z mastocytów w szpiku kostnym lub innym narządzie poza skórą (skupiska >15 mastocytów).
Kryteria mniejsze:
1. obecność co najmniej 25% mastocytów w szpiku kostnym o kształcie wrzecionowatym albo wykazujących atypową morfologię;
2. wykrycie mutacji kodonu c-kit 816 we krwi, szpiku kostnym lub komórkach innych narządów;
3. mastocyty w szpiku kostnym, krwi lub innych tkankach wykazują ekspresję CD 25 lub CD2;
4. stężenie tryptazy w surowicy krwi ponad 20 ng/ml.

wego dla oceny zajęcia szpiku kostnego [20]. Badanie mutacji c-kit kodonu 816 w szpiku, krwi obwodowej, skórze, tkankach nacieczonych przez mastocyty pozwala ukierunkować leczenie w agresywnych formach choroby [11]. W zależności od stanu chorego mogą być potrzebne inne badania, na przykład endoskopia przewodu pokarmowego lub densytometria [3,21].

Kluczowym elementem rozpoznania choroby jest ocena zagrożenia agresywną systemową mastocytozą, białaczką mastocytarną, mastocytozą układową z klonalnym rozrostem linii komórkowych nie-mastocytarnych, chłoniakiem mastocytarnym, mastocytomą w narządach poza skórą. Wyodrębniono jedno kryterium większe i cztery mniejsze rozpoznania agresywnej układowej mastocytozy (tabela III). Do rozpoznania tego stadium choroby konieczne jest spełnienie 1 kryterium większego i 1 mniejszego lub trzech kryteriów mniejszych [1,3,14].

Leczenie

Nie ma przyczynowych metod leczenia chorych na mastocytozę [3,22]. Terapia obejmuje 5 elementów. Należą do nich: (1) edukacja chorych i ich opiekunów; (2) unikanie czynników wywołujących napady choroby; (3) leczenie nagłych objawów związanych z uwalnianiem mediatorów; (4) leczenie przewlekłych objawów związanych z degranulacją mastocytów; (5) leczenie cytoredukcyjne w przypadku zajęcia narządów [14].

Podstawowym lekiem, w który powinni być zaopatrzeni wszyscy chorzy z uwagi na ryzyko wstrząsu anafilaktycznego, jest adrenalina w ampułkostrzykawce [3,14,22]. W celu zmniejszenia częstości występowania tych epizodów stosowana jest terapia lekami blokującymi receptory histaminowe H1 i H2 oraz doustne glikokortykoidy. Trudnym problemem jest występowanie reakcji anafilaktycznych w trakcie zabiegów operacyjnych oraz wybór leków do znieczulenia chorych na mastocytozę.

Chorzy, cierpiący z powodu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych, wymagają prowadzenia immunoterapii swoistej jadom owadów przez całe życie [23].

Zmiany skórne w *urticaria pigmentosa* leczone są miejscowymi sterydami. W niektórych przypadkach stosowana jest PUVA-terapia lub leczenie laserem [14]. W typie zmian o charakterze mastocytoma, poza wymienionymi wcześniej metodami, stosowane jest chirurgiczne leczenie [14].

W dolegliwościach ze strony przewodu pokarmowego, takich jak biegunki i bóle brzucha do leczenia wprowadzane są kromoglikany, leki antyleukotrienowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki antycholinergiczne. Przy dołączeniu do obrazu klinicznego choroby wrzodowej, refluksu żołądkowo-przełykowego włączane są blokery pompy protonowej, zespół złego wchłaniania leczony jest kromonami i glikokortykoidami. Najpoważniejszym objawem ze strony przewodu pokarmowego jest wodobrzusze. W takim przypadku należy rozważyć steroidoterapię oraz leczenie chirurgiczne, polegające na wytworzeniu połączenia krążenia wrotnego z żyłą główną dolną [14].

U chorych na osteopenię i osteoporozę podstawowym leczeniem jest uzupełnienie wapnia i witaminy D3, podawanie dwusfonianów i terapia hormonalna. Leczenie interferonem alfa wskazane jest u chorych obarczonych ryzykiem złamań patologicznych [14]. W zlokalizowanych bólach kości stosowana jest radioterapia paliatywna [14].

Agresywna systemowa mastocytoza, mastocytoza układowa z klonalnym rozrostem linii komórkowych niemastocytarnych i białaczka mastocytarna wymagają leczenia cytoredukacyjnego. Stosowane są glikokortykosteroidy, interferon alfa, imantinib, kladrybina, splenektomia, chemioterapia rozrostu linii komórkowej niemastocytarnej oraz transplantacja szpiku [3,15,21,24,25,26].

Interferon- α nasila działanie czynników, które hamują rozwój mastocytów z komórek progenitorowych szpiku [3]. Stosowane dawki leku wahają się od 3 do 5 milionów jednostek dziennie [3,14,24]. W największym badaniu Simona [26], prowadzonym w 11 ośrodkach francuskich zajmujących się leczeniem mastocytozy, oceniono skuteczność stosowania interferonu w grupie 20 dorosłych chorych, w tym 16 z agresywną i 4 z indolentną postacią choroby. Lek stosowano przez 6 miesięcy w dawkach zwiększanych stopniowo od 1 do 5 milionów/m² ciała dziennie. Wykazano, że IFN może zahamować postęp choroby, a nawet prowadzi do jej remisji. Wyniki terapii widoczne są po miesiącu stosowania. Najlepszy efekt leczenia obserwowany jest u chorych z ciężkimi objawami układowymi związanymi z uwalnianiem mediatorów. Niewielką poprawę stwierdzono natomiast u chorych z osteoporozą i wodobrzuszem. Zalecane jest łączenie IFN z glikokortykosteroidami w celu poprawy efektu klinicznego leczenia oraz zwiększenia jego bezpieczeństwa (możliwe reakcje anafilaktyczne w fazie zwiększania dawki IFN) [3]. Dobry

efekt kliniczny uzyskuje się u około 20% chorych [3,15]. Monoterapia IFN nie jest postępowaniem wystarczającym do uzyskania odpowiedzi chorych na białaczkę mastocytarną oraz mastocytozę z klonalnym rozrostem linii komórkowych niemastocytarnych.

Kladrybina (2-chlorodeoksyadenozyna) jest analogiem zasad purynowych używanym w leczeniu nowotworów wywodzących się z limfocytów typu B, w tym białaczki włochatokomórkowej [25]. Uważa się, że działa ona głównie na komórki wykazujące ekspresję antygeny CD25 [25]. W kilku badaniach wykazano skuteczność kladrybiny w leczeniu chorych na mastocytozę z klonalnym rozrostem linii komórkowych niemastocytarnych [24,25]. Do leczenia kwalifikowano chorych, u których stwierdzano ekspresję antygeny CD25 na powierzchni mastocytów. Ze względu na opisywane objawy uboczne, takie jak pancytopenia, immunosupresja, potencjalne występowanie wtórnych nowotworów, kladrybina powinna być stosowana wyłącznie u chorych na białaczkę mastocytarną, chłoniaka mastocytarnego, mastocytozę z klonalnym rozrostem linii komórkowych niemastocytarnych oraz agresywną mastocytozę układową oporną na leczenie interferonem alfa [14,25].

Imatinib (Glivec) jest pierwszym lekiem hamującym aktywność białka kit. Cząsteczka leku łączy się w miejscu wiązania ATP z receptorem, uniemożliwiając autofosforylację kit i przekazanie sygnału przez receptor [11]. Wstępnie wykazano, że lek ten działa jedynie u osób, u których nie występuje mutacja onkogenu c-kit D816V. Obecność tej mutacji zmienia konformację przestrzenną receptora kit w miejscu działania imatinibu. W badaniu Pardananiego i wsp. [28] imatinibem leczono 12 chorych, w tym 7 – na agresywną systemową mastocytozę, 4 – na indolentną formę choroby, 1 – na białaczkę mastocytarną. Dawka leku wahała się od 100 do 400 mg dziennie. Poprawę kliniczną stwierdzono u 10 chorych (remisja choroby lub znaczne zmniejszenie liczby mastocytów w biopsji szpiku) U dwóch osób, u których nie uzyskano efektu klinicznego, występowała mutacja c-kit D816V.

Akin i Maetcalfe [11] zaproponowali schemat leczenia chorych na mastocytozę. Podzieli chorych na dwie grupy. Pierwszą grupę stanowiły osoby cierpiące na indolentną mastocytozę, w drugiej umieścili chorych na agresywną systemową postać choroby, mastocytozę z klonalnym rozrostem linii komórkowych niemastocytarnych oraz białaczkę mastocytarną. Według tego schematu pierwsza grupa chorych wymagała jedynie leczenia objawowego, druga podzielona została na dwie podgrupy w zależności od obecności mutacji D816V genu c-kit. U chorych bez tej mutacji zaleca się podawanie imatinibu, u pozostałych – kladrybinę, interferon, cytostatyki i przeszczep szpiku [11]. W związku z cytowanymi badaniami Escribano [25] w ostatniej podgrupie można jeszcze wyróżnić chorych z ekspresją CD 25 na powierzchni mastocytów i bez niej. Pierwsza grupa chorych to potencjalni kandydaci do leczenia kladrybiną.

Rokowanie

Kliniczny przebieg choroby jest różny, zależy od wieku chorego, postaci choroby, obecności mutacji genetycznych warunkujących odpowiedź na leczenie. *Urticaria pigmentosa* u dzieci może ulec samoistnej remisji. U większości osób dorosłych choroba postępuje powoli nawet w postaci agresywnej. Intensywne leczenie poprawia rokowanie chorych.

European Competence Network on Mastocytosis

Mastocytoza jest chorobą rzadką, w leczeniu chorych konieczna jest współpraca specjalistów wielu dziedzin. Rozpoznanie i leczenie chorych jest trudne, a wymagane wyposażenie, takie jak cytofotometria przepływowa, badania genetyczne oraz leki IFN, kładrybina, imatinib nie są wszędzie dostępne. Trudności te stały się impulsem do utworzenia European Competence Network on Mastocytosis, czyli europejskiej sieci ośrodków zajmujących się mastocytozą [8]. Generalnym celem stworzenia sieci jest poprawa rozpoznawania i leczenia chorych oraz stworzenie warunków do badań naukowych nad tą chorobą.

Założenia ECNM obejmują utworzenie sieci ośrodków doskonałości, ośrodków referencyjnych i współpracujących w każdym kraju europejskim, a w krajach powyżej 50 mln mieszkańców minimum 2 ośrodków; stworzenie zaleceń i standardów dla lekarzy i informacji dla chorych we wszystkich krajach Europy oraz utworzenie europejskiego rejestru chorych na mastocytozę. Nawiązanie współpracy pomiędzy ośrodkami ma służyć prowadzeniu badań epidemiologicznych i klinicznych nad zastosowaniem nowych leków.

Planowane są trzy rodzaje ośrodków biorących udział w sieci: (1) Center of Excellence (centra doskonałości) –

ośrodki posiadające wszystkie możliwości i środki do rozpoznawania i leczenia chorych; (2) Reference Centers (ośrodki referencyjne) – ośrodki specjalizujące się w jednej dziedzinie, np.: oznaczania mutacji genu c-kit; (3) Associated Centers (ośrodki współpracujące) – ośrodki biorące udział w sieci poprzez centra doskonałości. Sieć jest otwarta na współpracę ze wszystkimi placówkami medycznymi i indywidualnymi naukowcami zajmującymi się mastocytozą.

Centra doskonałości, w swoim założeniu, mają oferować pełną bazę diagnostyczno-leczniczą konieczną do prowadzenia chorych, w tym oddziały alergologii, dermatologii, hematologii, zakłady patomorfologii, genetyki, laboratoria biochemiczne i immunologiczne. Spotkanie założycielskie sieci odbyło się w Wiedniu w 2002 roku, kolejne spotkanie sieci miało miejsce w Groningen w 2004 roku. Osoba koordynującą pracę ECNM jest profesor Peter Valent z Kliniki Hematologii Uniwersytetu Wiedeńskiego. Więcej informacji na temat sieci można znaleźć na stronie internetowej www.univie.ac.at/ecnm.

W 2004 roku do ECNM dołączył zespół klinik i zakładów Akademii Medycznej w Gdańsku. W skład zespołu wchodzi kliniki: alergologii, dermatologii, endokrynologii, hematologii, pediatrii oraz zakłady chemii, immunopatologii, genetyki i patomorfologii. W ramach naszego ośrodka możliwe jest wykonanie wymienionych wcześniej badań koniecznych do ustalenia właściwego rozpoznania. Możliwe jest także leczenie chorych na wszystkie stadia choroby. Informacje na temat gdańskiego ośrodka ECNM dostępne są na stronie internetowej www.alergologia.amg.gda.pl/mastocytoza.

Wszystkie osoby zainteresowane chorobą zapraszamy do współpracy i wymiany doświadczeń dla dobra chorych na mastocytozę.

Piśmiennictwo

- Golkar L, Bernhard JD. Mastocytosis. *Lancet*. 1997; 349: 1379-1385.
- Gonera RK, Oranje WA, Wolffenbuttel BH. Shock of unknown origin – think of mastocytosis! *Neth J Med*. 1997; 50:165-169.
- Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, Horny HP. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 3-11.
- Nettleship E. Rare forms of urticaria. *Br Med J* 1869; 18: 323.
- Ehrlich P (1879) Beiträge zur Kenntnis der granulierten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukozyten. *Arch Anat Physiol* 1879; 3: 166-169.
- Unna PG. Beiträge zur anatomie und pathogenese der urticaria simplex und pigmentosa. *Mschr Prakt Dermat Studien* 1887; 3: 1.
- Ellis JM. Urticaria pigmentosa. A report of a case with autopsy. *Arch Pathol* 1949; 48: 426.
- Valent P, Arock M, Bischoff S i wsp. The European Competence Network on Mastocytosis (ECNM); *Wien Klin Wochenschr*; 2004; 116: 647-651.
- Rygoł B, Pajak J, Spychalowicz W, Wilk M. A case of aggressive systemic mastocytosis. *Pol Arch Med Wewn*. 2004; 111: 73-78.
- Inaoui R, Petit B, Jaccard A, Bertin P, Treves R. Aggressive systemic mastocytosis. *Joint Bone Spine*. 2003; 70: 64-66.
- Akin C, Metcalfe DD. The biology of Kit in disease and the application of pharmacogenetics. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 13-19.
- Metcalfe DD, Akin C. Mastocytosis: molecular mechanisms and clinical disease heterogeneity. *Leuk Res*. 2001; 25: 577-582.
- Rottem M, Okada T, Goff JP, Metcalfe DD. Mast cells cultured from the peripheral blood of normal donors and patients with mastocytosis originate from a CD34+/Fc_{RI}-cell population. *Blood* 1994; 84: 2489.
- Escribano L, Akin L, Castells M, Orfao A, Metcalfe D. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 2002; 81: 677-690.
- Valent P, Akin C, Sperr WR i wsp. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk Res*. 2003; 27: 635-641.

16. Horny HP, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res.* 2001; 25: 543-551.
17. Swolin B, Rodjer S, Roupe G. Cytogenetic studies in patients with mastocytosis. *Cancer Genet Cytogenet.* 2000; 120: 131-135.
18. Escribano L, Diaz-Agustin B, Bellas C i wsp. Utility of flow cytometric analysis of mast cells in the diagnosis and classification of adult mastocytosis. *Leuk Res.* 2001; 25: 563-570.
19. Avila NA, Ling A, Metcalfe DD, Worobec AS. Mastocytosis: magnetic resonance imaging patterns of marrow disease. *Skeletal Radiol.* 1998; 27: 119-126.
20. Williams A, Krishna T, Frew A. Systemic mastocytosis. *Lancet.* 2002; 360: 1611.
21. Almahroos M, Kurban AK. Management of mastocytosis. *Clin Dermatol.* 2003; 21: 274-277.
22. Koide T, Nakajima T, Makifuchi T, Fukuhara N. Systemic mastocytosis and recurrent anaphylactic shock. *Lancet.* 2002; 15: 2084.
23. Strona internetowa European Competence Network on Mastocytosis www.univie.ac.at/ecnm.
24. Escribano L, Garca-Montero A, Nunez-Lopez R i wsp. Systemic mastocytosis associated with acute myeloid leukemia: case report and implications for disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 28-33.
25. Escribano L, Perez de Oteyza J, Nunez R, Orfao A. Cladribine induces immunophenotypical changes in bone marrow mast cells from mastocytosis. Report of a case of mastocytosis associated with a lymphoplasmacytic lymphoma. *Leuk Res.* 2002; 26: 1043-1046.
26. Simon J, Lortholary O, Caillat-Vigneron N i wsp. Group AFIRMM (Association francaise pour les initiatives de recherche sur le mastocyte et les mastocytoses). Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathol Biol (Paris).* 2004; 52: 294-249.
27. Butterfield JH, Tefferi A, Kozuh GF. Successful treatment of systemic mastocytosis with high-dose interferon-alfa: long-term follow-up of a case. *Leuk Res.* 2005; 29: 131-134.
28. Pardanani A, Elliott M, Reeder T i wsp. Imatinib for systemic mast-cell disease. *Lancet* 2003; 16: 535-537.