

# Systemisk mastocytos

Nationella riktlinjer fastställda av Diagnosgruppen för Systemisk Mastocytos (fastställda 2019 01 25)

Huvudförfattare: Monika Klimkowska, Theo Gülen, Mattias Mattsson och Johanna Ungerstedt

## Innehållsförteckning:

Innehållsförteckning	sid 2
Förord och disclosures	sid 3
Målsättning med riktlinjerna, målgrupp	sid 3
Evidensnivå och rekommendationsgrad	sid 4
Förkortningsordlista	sid 4
Bakgrund	sid 5
Diagnoskriterier	sid 6
Klinisk bild	sid 7
Klassificering	sid 7
B och C kriterier	sid 8
Prognos	sid 8
Grundutredning vid misstanke om Systemisk Mastocytos	sid 9
Riskstratifiering/Stadieindelning	sid 10
Uppföljning, när ska man skriva remiss till CoE	sid 10
Grundutredning allergi	sid 11
Behandling	sid 12
Symtomatisk behandling av mediator-relaterade symtom	sid 12
Hud	sid 14
Psykiatri	sid 15
Endokrinologi	sid 15
Gastroenterologi	sid 15
Cytoreduktiv behandling	sid 16
Risksituationer	sid 18
Anestesi och kirurgi	sid 18
Graviditet och förlossning	sid 19
Livsstilsråd och omvårdnad	sid 20
Appendix 1. Mastocytos hos barn	sid 23
Appendix 2. Representanter i sjukvårdsregionerna	sid 25
Appendix 3. Web-adresser	sid 26
Appendix 4. Laboratorier som analyserar KIT mutation	sid 27
Referenser	sid 28

## Förord och Disclosures

Diagnosgruppen för Systemisk Mastocytos bildades 2017 och har nu utarbetat en första upplaga av Nationella riktlinjer för Systemisk Mastocytos, som är anpassad till svenska förhållanden. Diagnosgruppen består av en hematolog från varje sjukvårdsregion, samt av specialister i dermatologi, lungmedicin, allergologi, psykiatri, gastroenterologi, patologi och endokrinologi. Detta eftersom mastocytos kan ge så mångfacetterade symtom och handläggs av många olika specialiteter.

Vi vänder oss brett till alla inom sjukvården som handlägger misstänkt eller påvisad mastocytos. Vår målsättning är att uppdatera riktlinjerna vart tredje år, för att följa och införliva nyheter inom diagnostik och behandling.

Grundarbetet har gjorts av Svenska Mastocytosgruppen. Arbetet har gjorts utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa bidragsgivare.

### Disclosures:

TG – Thermo Fisher, Novartis, ALK – föreläsningssarvode och advisory board för GSK.

MM, MK – Inga disclosures

JU – Novartis advisory board

MC – Janssen, Pfizer, Takeda advisory board

## Målsättning med riktlinjerna, målgrupp

Målsättningen med riktlinjerna är att befrämja en jämlik vård över landet, god tillgänglighet för patienterna, samt att ge en god och kostnadseffektiv behandling till patientgruppen. Vi vill härmed betona vikten av ett multidisciplinärt omhändertagande av patienterna. Ytterligare en målsättning är att möjliggöra inklusion i register och biobanker för att befrämja forskning och utveckling inom mastocytos.

## Evidensnivå och rekommendationsgrad

Nationella riktlinjerna använder evidensgraderingssystemet GRADE (1) som sammanfattas nedan.

Starkt vetenskapligt underlag +++++. Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag+++ . Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag++ . Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag + . När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

## Förkortningsordlista

SM	systemisk mastocytos
ISM	indolent systemisk mastocytos
ASM	aggressiv systemisk mastocytos
SM-AHN	systemisk mastocytos med associerad hematologisk non mast cell neoplasi
SSM	smouldering systemisk mastocytos
MCL	mastcellsleukemi
MIS	mastocytoma in situ
CoE	center of excellence
INCA	informationsnätverk för cancervården
ECNM	European Competence Network on Mastocytosis
PAL	patientansvarig doktor
CM	kutan mastocytos
KIT	cKIT eller CD117, en proto onkogen som är receptorn för stamcellsfaktor. KIT är en receptor tyrosinkinase på cellytan, som kodas för av KIT genen.
AML	akut myeloisk leukemi
CdA	Kladribin, cellgift av purinanalog-typ
CD2	cluster of differentiation 2, adhesionsmolekyl, som är aberrant uttryckt på SM mastceller men inte på friska mastceller
CD25	cluster of differentiation 25, IL-2 receptor alpha (IL2RA), en ytmolekyl som uttrycks på SM mastceller men inte på friska mastceller

## Bakgrund

Mastocytos är en grupp sjukdomar som karaktäriseras av ett ökat antal mastceller i ett eller flera organ och/eller symptom orsakade av ämnen frisatta från dessa mastceller. Mastcellen har en viktig roll i det medfödda immunförsvaret mot parasiter och bakterier, men är främst känd för sin roll vid allergiska sjukdomar. Vid dessa sjukdomar frisätts en mängd mediatorer bland annat histamin, som orsakar de kända allergiska symtomen svullnad, rinnande näsa och klåda, men även i vissa fall anafylaktisk chock. Majoriteten av patienter med mastocytos har indolent sjukdom med en normal förväntad överlevnad (2), men där symtomen varierar från lindriga till mycket svåra symtom med stor inverkan på livskvalitet. Den reella incidensen och prevalensen av mastocytos i Sverige är okänd. Epidemiologiska data från Danmark (3) och även från Holland (4) finns publicerade och anger en prevalens på ca 1:10 000, men är osäkra och svårtolkade. Patienter utan påvisbar klonal mastcellssjukdom men symtom orsakade av mediatorfrisättning från mastceller, så kallade mastcellsaktiveringssyndrom, omfattas inte av detta vårdprogram.

Över 80 % av mastocytos-patienterna har symtom från huden (5). Samlingsnamnet för alla typer av hudmastocytos är MIS, mastocytosis in the skin, denna term kommer att användas i vårdprogrammet. En del av dessa patienter har isolerad hudmastocytos (CM) och en del systemisk sjukdom (SM). Den vanligaste typen av hudutslag är runda spridda brunröda makulopapulösa förändringar, tidigare benämnt urtikaria pigmentosa (UP), men där nomenklaturen har ändrats till maculopapular cutaneous mastocytosis (MPCM). Tillståndet finns i två former, en monomorf och en polymorf variant, men ofta används UP och MPCM synonymt.

Symtombilden i övrigt varierar från patient till patient och omfattar bland annat allergiska symtom, svåra anafylaxier, palpitationer, gastrointestinala symtom, psykiatriska symtom, fatigue, ben- och ledsmärta, osteoporos samt vid aggressiv sjukdom cytopenier, lymfadenopati och hepatosplenomegali. Cirka 10 % av patienterna har aggressiv sjukdom med utbredda mastcellsinfiltrat i benmärg och mjälte med splenomegali och cytopenier och en förväntad överlevnad på 2-5 år enligt litteraturen (2). En mindre del av patienterna har även en associerad hematologisk malignitet. För närvarande finns det inget botemedel för någon variant av mastocytos, förutom allogen stamcellstransplantation, som bör övervägas för patienter med aggressiv sjukdom.

## Diagnoskriterier

För diagnos av SM krävs enligt WHO diagnoskriterier antingen majorkriteriet och ett minorkriterium, eller minst tre minorkriterier.

Tabell 1. Diagnoskriterier för SM enligt WHO (6).

Majorkriterium	förekomst av två eller fler täta aggregat med mer än 15 mastceller/aggregat i ett organ (undantaget huden), oftast benmärg
Minorkriterier	persisterande basala tryptasnivåer över 20µg/L (detta kriterium räknas bort vid en associerad myeloid malignitet)
	avvikande mastcellsmorfologi med mer än 25% spolformade eller atypiska mastceller
	avvikande fenotyp på mastcellerna extrakutant, med aberrant uttryck av CD2 och/eller CD25
	förekomst av KIT (D816V) mutation i något extrakutant organ, oftast benmärg eller blod

Leukemiska varianter av mastocytos (MCL) definieras av förekomst i benmärgsutstryk av över 20 % atypiska, oftast omogna mastceller, samt att diagnoskriterierna för SM är uppfyllda (7). Vid klassisk MCL är över 10 % av leukocyter i blodet omogna/utmognande mastceller, men undantagsvis ses lägre andel mastceller i perifert blod och kallas aleukemisk MCL (8). En variant av MCL med mindre aggressivt kliniskt förlopp, utan tecken till organsvikt och där mastocyter har mer mogen cellmorfologi, har kallats för kronisk mastcellsleukemi i litteraturen men nämns inte i senaste WHO klassifikationen (9).

## Klinisk bild

Den kliniska bilden kan variera mycket från fall till fall. I tabell 2 beskrivs ett antal vanliga symtom och fynd. Dessa kan bero på vävnadsinfiltration av mastceller eller vara mediatorrelaterade.

Tabell 2. Symtom vid SM. Symtomen varierar mellan individer och inget symtom är patognomont för SM.

Orsak till symtom	Symtom
Mediatorrelaterade	Klåda, flush, hudutslag, palpitationer, buksmärta, illamående, reflux, diarréer, huvudvärk, oro, ångest, irritabilitet, anafylaxier, muskel- och ledvärk, osteopeni och osteoporos
Mastcellsinfiltation	ascites, splenomegali, lymfadenopati, cytopenier med påföljande infektionsbenägenhet, blödningsbenägenhet
Konstitutionella	fatigue, viktnedgång, svettningar

## Klassificering

Det finns ett flertal olika mastocytosjukdomar. Klassificeringen av barn-mastocytos presenteras separat i Appendix 1. Vuxna patienter med hudengagemang av mastocytos och normalt benmärgsprov benämns Kutan mastocytos (Cutaneous Mastocytosis, CM). Systemisk mastocytos delas in i olika former (Tabell 3). Systemisk mastocytos förekommer inte sällan med en annan associerad hematologisk neoplasi. Den associerade neoplasin är oftast myeloid, vanligast är kronisk myelomonocyt leukemi (CMML), men även lymfatiska sjukdomar förekommer. Det förekommer också fall av tumörbildande mastcellssarkom.

Tabell 2. Former av mastocytos.

Sjukdom	Subtyper
Kutan Mastocytos (CM)	CM
Systemisk Mastocytos (SM)	Indolent SM (ISM, vanligast)
	Smouldering SM (SSM)
	Aggressiv SM (ASM)

	SM med annan hematologisk sjukdom (SM-AHN)
	Mastcellsleukemi (MCL)

## B och C kriterier

Indelningen i ISM, SSM eller ASM baseras på ett antal kliniska fynd, så kallade B- och C-kriterier. Om patienten har minst två B-kriterier men inga C-kriterier har patienten SSM. Om patienten har ett eller flera C-kriterier föreligger ASM. B-kriterier står för Benigna eller Borderline, medan C-kriterier står för ”överväg cytoreduktion”.

Tabell 4. B och C kriterier för att avgöra om ISM, SSM eller ASM föreligger.

B-kriterier	C-Kriterier
Mer än 30% infiltrationsgrad i benmärgsbiopsi <b>och</b> s-tryptas över 200µg/L	En eller flera linjers cytopeni: (neutrofila granulocyter <1x10 <sup>9</sup> /l, Hb<100g/l, TPK <100x10 <sup>9</sup> /l,
Dysmyelopoies –hypercellulär benmärg med tecken till MDS eller MPN men utan att uppfylla diagnoskriterierna för dessa sjukdomar. Perifera blodvärden normala eller lätt avvikande	Hepatopati –förstorad lever med ascites, förhöjda leverenzymmer <b>eller</b> portal hypertension
Organomegali (utan organdysfunktion) Hepatomegali <b>utan</b> ascites, palpabel splenomegali, <b>eller</b> lymfkörtlar över 2cm	Splenomegali <b>med</b> hypersplenism
	Malabsorption med hypoalbuminemi <b>och</b> ofrivillig viktne <span>dgång</span>
	Stora osteolytiska lesioner <b>och/eller</b> svår osteoporos med multipla patologiska frakturer

## Prognos

En stor amerikansk studie med nästan 350 patienter har visat att ISM har samma förväntade överlevnad som befolkningen i stort (2, 3). ASM har en överlevnad som anges till 2-5 år, medan prognosen vid SM-AHN beror på vilken den associerade maligniteten är och allvarlighetsgraden hos denna.



## Basalutredning vid misstanke om SM

Basalutredning görs med fördel i patientens hemregion.

De som bör utredas är:

- Alla vuxna patienter som har bekräftad MIS.
- Patienter som reagerat med anafylaxi mot geting och har basal-tryptas över 20 mikrogram/l (minst 48 timmar efter reaktionen), särskilt vid associerad synkope. Tveksamma fall med stark klinisk misstanke om mastocytos (t ex patienter med svåra anafylaxier efter getingstick men normalt basal-tryptas) bör värderas för utredning, särskilt om det är en äkta anafylaktisk reaktion anamnestiskt. Här bör man diskutera eller remittera till allergolog med erfarenhet av sådana fall.
- Övriga patienter med basal-tryptas över 20mikrogram/l och eller symtom som inger misstanke om mastocytos (se tabell X) bör diskuteras med referenscenter
- Diagnosen kan inte helt uteslutas även vid lägre tryptasvärden och stark klinisk misstanke, i dessa fall är symtombilden avgörande för vilka som ska utredas. Bör diskuteras med CoE (10).

### Diagnostik

- noggrann anamnes
- S-tryptas (upprepade värden av basalt s-tryptas samt prov vid symtom)
- Analys av KIT (D816V) i blod med högsensitiv metod (ASO-PCR). Detta analyseras i dagsläget på Kliniska Patologi Karolinska Universitetssjukhuset samt Klinisk Patologi Akademiska Sjukhuset validerade mot ECNM Referenscenter Odense, appendix 4.

Enligt ECNM kan utredningen avslutas om patienten inte har hudmastocytos, är negativ för D816V mutation samt har s- tryptas < 15 mikrogram/l vid två mättillfällen med minst en månad mellan dessa.

Vid låg/måttlig klinisk misstanke och upprepade (vid två tillfällen med minst en månad mellan) normala tryptasvärden (basala och vid symtom) kan utredningen avslutas utan benmärgsprov (11). Vid tveksamheter kompletterat med c-KIT mutationsanalys i blod utan påvisande av mutationen.

För övriga ska benmärgsprov utföras med analyser enligt nedan

- Benmärgsaspirat och biopsi med morfologisk och immunhistokemisk bedömning av CD117, tryptas, CD25 och eventuellt CD2.
- Flödescytometri på benmärgsaspirat med CD117, CD33, CD45 för att identifiera mastcellspopulationen, samt CD2 och CD25 på mastcellerna.
- c-KIT mutationsanalys med högsensitiv metod (ASO-PCR) på benmärgsaspirat

Efter grundutredning bör diagnos och fortsatt utredning och behandlingsplan diskuteras med något av de två CoE. Detta möjliggör ett multidisciplinärt omhändertagande och jämlik vård i hela landet, samt registrering i det europeiska registret ECNM. Även biobankning på nationell nivå kan då genomföras. Patienten ska rapporteras i INCA av hemmakliniken.

#### Riskstratifiering/Stadieindelning för att avgöra om indolent, smouldering eller aggressiv sjukdom föreligger

Efter att diagnosen SM är fastställd, bör följande undersökningar göras:

- Bentäthetsmätning (DXA ländrygg och höft)
- Ultraljud buk alt. CT-buk för att värdera ev. lymfadenopati, hepato- och splenomegali och ascites
- Blodprover: Blodstatus med indices, differentialräkning av leukocyter, elektrolyter, kreatinin, kalcium, albumin, leverstatus med ALP, plasmaproteinfraktioner (elektrofores), beta-2-mikroglobulin, faste-zink, serum-tryptas.
- I vissa fall kompletterande genetiska analyser
  - Om benmärgsprovet visar en myeloproliferativ bild bör analys av mutation i JAK-2 (V617F) i blod genomföras
  - Om patienten har kvarstående hypereosinofili i perifert blod eller benmärg bör analys av ev. mutationer i PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , och FGFR1 genomföras
  - I fall som har annan form än ISM bör en myeloid mutationspanel (s k NGS eller motsvarande) utföras på blod eller benmärg, som innehåller ASXL1, SRSF2, RUNX1 mutationer, gärna även hos patienter med ISM.

I förekommande fall:

- Om neg. KIT (D816V) kan övervägas sekvensering avseende andra mutationer i KIT (diskutera med CoE)
- Biopsi från andra misstänkt afficerade organ

## Uppföljning

Patienter med misstänkt eller konstaterad SM bör utredas och följas på vårdnivå där tillräcklig kompetens föreligger, vilket kan variera beroende på symtombild, organengagemang samt lokala förutsättningar vad gäller kompetens. Detta gäller både kompetens vad gäller diagnostik (patolog med kunskap om diagnosen, KIT-mutationsanalys med rätt teknik etc) samt handläggning av klinisk bild.

Förutom CoE finns i alla sjukvårdsregioner representanter för mastocytosdiagnos-gruppen som man med fördel kan kontakta och diskutera med (se appendix 2).

Generellt rekommenderas

- Alla patienter i landet med konstaterad SM ska rapporteras till INCA, antingen lokalt eller rapporteras till CoE för vidare inrapportering till INCA. Detta för att få en heltäckande rapportering till register och få säkrare data för incidens och prevalens.
- Vårdprogrammets rekommendationer för basalutredning bör om möjligt följas för att säkerställa en god kvalitet för utredning och uppföljning oavsett var i landet patienten finns. Om resurser inte finns lokalt bör patienten remitteras till CoE.
- Patienten bör ha en lokalt förankrad PAL. Detta både om handläggningen främst sköts via CoE eller lokalt. Ansvarig PAL kan vara subspecialist inom olika discipliner (ex. allergologi, dermatologi, hematologi etc.) vilket främst styrs av symtombild. Likaledes bör patient som följs av CoE ha namngiven PAL på ansvarigt CoE.
- Alla patienter med annan SM än ISM bör bedömas på CoE samt följas upp/behandlas av CoE eller i nära samråd med CoE.
- Om inga tecken till osteoporos eller osteopeni ses vid den initiala bentäthetsmätningen rekommenderas att man gör ny bentäthetsmätning vartannat år.
- Om ultraljud/ CT är normal och diagnosen blir ISM, behöver man inte upprepa bild-diagnostik.
- Om diagnosen är ISM och blodprover, ultraljud/CT och bentäthetsundersökning är normala rekommenderar vi att PAL håller kontakt med patienten och tar blodprover med blodstatus, differentialräkning, elstatus och leverstatus samt serum-tryptas minst vartannat år. Detta kan med fördel göras lokalt vid patientens hemsjukhus.
- Om man är osäker bör man ta kontakt med CoE.

## Basalutredning allergi

Eftersom mediator-relaterade symtom är ytterst vanligt hos patienter med mastocytos (12), är det viktigt att alla mastocytospatienter genomgår en gängse allergiutredning. Vanligt är att patienten redan träffat en allergolog som p g a suspekt klinisk bild och misstanke om mastocytos remitterar patienten till benmärgsundersökning.

Syftet med allergiutredning är att dels kartlägga eventuell IgE-medierad allergi och dels öka möjligheten till individbaserad, kvalificerad rådgivning och riskbedömning. Allergolog bör ta ställning till potentiella risksituationer som t ex läkemedels-, födoämne- samt insektsreaktioner och göra en sammanfattande riskbedömning utifrån patientens anamnes och allergitester (inkluderande inhalations- och födoämnespanel samt insekter) (12). Vidare bedöms den individuella risken för en eventuell anafylaktisk reaktion och tas ett beslut om patienten ska utrustas med adrenalinpenna. Detta är en livslång åtgärd, därför ska individuell bedömning göras från fall till fall (13). Vidare ges råd och instruktioner till dem som utrustas med adrenalinpenna.

## Behandling

### Symtomatisk behandling av mediatorrelaterade symtom

Det finns för närvarande ingen metod för att förutsäga bästa tillgängliga behandling för att kontrollera mediatorrelaterade symptomen hos enskilda mastocytospatienter. En stegvis underhållsbehandling bör övervägas hos alla patienter som uppvisar återkommande eller kroniska mediatorrelaterade symptom (14). Undvikande av relevanta triggers är en viktig faktor som kan förhindra systemisk mediator-frisättning. Det finns dock en stor individuell variation mellan enskilda patienter när det gäller potentiella triggers (t ex temperaturförändringar, långvarig exponering för kyla eller värme, alkoholintag, förbrukning av kryddstark mat, insektsbett, friktion, emotionell stress, fysisk ansträngning och vissa läkemedel). Därför bör man inte ge allmänna råd att undvika alla potentiella triggers till samtliga mastocytospatienter.

Patienter med mastocytos har ofta en stor oro för överkänslighetsreaktioner kopplat till intag av histamininnehållande/frisättande födoämnen. Därför bör patienter ges möjlighet att diskutera sin kosthållning i samband med allergologiska konsultation och en individuell rådgivning gällande kosthållning bör tillämpas. Det är inte alltid som patienten vet vad som utlöst symtomen eftersom inte alla reaktioner sker i direkt samband med intag av föda utan kan ske upp till ett dygn efter. Att be patienten att föra dagbok över alla aktiviteter och alla födoämnen som intas är ett bra sätt för att komma fram till utlösande faktor. Till exempel är eliminering av histamin/bioaminrik föda är inte nödvändig hos samtliga patienter. Dessutom är dessa reaktioner oftast begränsade till lättare hud eller magsymtom och svarar bra på antihistaminer. Att ge patienten långa listor med livsmedel som bör undvikas p.g.a. högt histamininnehåll kan leda till att patienten i onödan begränsar sin kost. Vid förekommande fall kan en dietistkontakt etableras så kan råd angående livsmedel för att ersätta de födoämnen som patienten inte kan äta. Detta för att undvika ev. bristtillstånd p.g.a. strikt diet.

Hos mastocytospatienter med återkommande eller kroniska mediatorrelaterade symptom rekommenderas en stegvis underhållsbehandling med mediatorblockerande läkemedel (Figur 1), evidensgrad ++ (14).

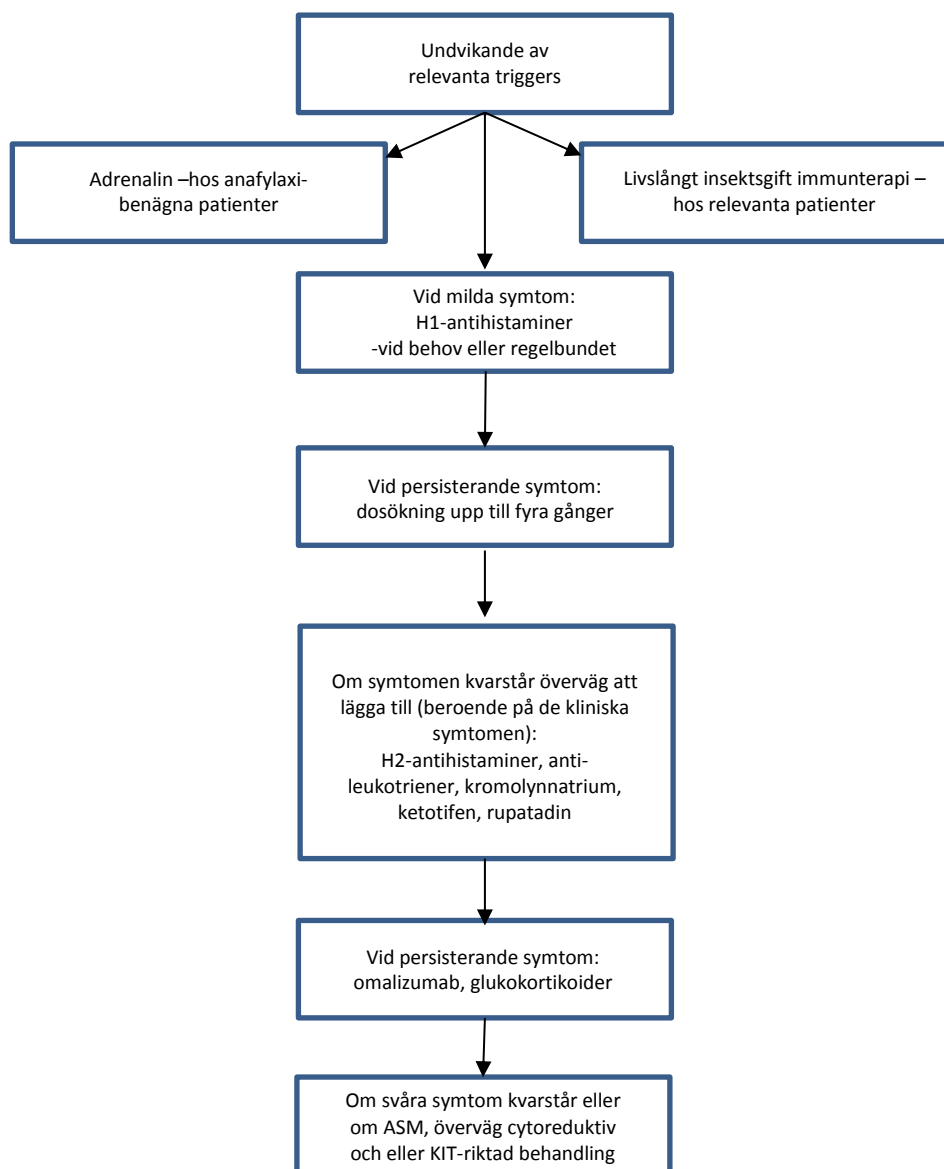
**H1-receptorantagonister:** Det första steget innefattar histamin H1-receptorantagonister som har visats kontrollera hudsymtom, takykardi och buksmärtor hos patienter med mastocytos. Dosen justeras individuellt och man kan använda upp till fyra gånger den rekommenderade dosen. H2-antagonister kan tilläggas vid otillräcklig effekt.

**Antileukotriener:** Trots att det inte finns några randomiserade, kontrollerade studier finner man hos dessa patienter i vissa fall en tilläggseffekt till antihistaminer.

**Natriumkromoglikat (Lomudal G.I.):** Preparatet rekommenderas framför allt vid gastrointestinala symtom som magkramp och diarré, dock efter att gastroenterologisk utredning utförts.

**Omalizumab** har prövats ex juvantibus hos patienter med täta anafylaxiepisoder.

Kontrollerade studier behövs för att utvärdera effekten. Diskutera med CoE allergologexpert före insättning av omalizumab.



*Figur 1. Rekommenderat stegvis och personligt förhållningssätt i underhållsbehandling av patienter med mastocytos. Modifierad från (14), evidensgrad ++. Observera att Rupatadin och Ketotifen endast är tillgängliga som licenspreparat i Sverige.*

**Adrenalin:** Adrenalin bör användas frikostigt hos anafylaxibenägna patienter vid akuta anfall.

### Riskbedömning för anafylaxi

Hos de flesta mastocytospatienter förefaller insektsstick, framför allt bi och geting, vara den vanligaste orsaken till anafylaktisk reaktion. Mastocytospatienter som är IgE-sensibiliserade för gift och har en anamnes på gift-inducerad anafylaxi bör få livslångt specifik immunterapi, vilken har visat sig minska återkommande anafylaxirisk med 75 %. Däremot tycks IgE-

medierade livsmedel eller läkemedelsreaktioner spela en mindre roll i att inducera mediatorfrisättning, särskilt anafylaktiska reaktioner hos patienter med mastocytos. Å andra sidan är oförklarliga anafylaktiska reaktioner inte sällsynta (15). Alla anafylaxibenägna mastocytospatienter ska utrustas med adrenalinpenna och träna injektionsteknik under tillsyn av sjuksköterska. Det är mycket viktigt att säkerställa att patienten och anhörig känner sig trygg med hur adrenalinpennan skall användas, annars finns risken att de inte vågar ge injektionen eller ger den tillräckligt snabbt när den behövs. Patienterna skall ha adrenalinpennan i sitt handbagage vid flygresor och bör ha med sig ett läkarintyg att visa upp i säkerhetskontrollen.

Nyligen har utvecklats ett kliniskt riskbedömnings-verktyg som kartlägger individuella mastocytospatientens risk för att utveckla anafylaxi (tabell 5). Högriskpatienter ska utrustas med adrenalinberedskap (13), evidensgrad +++.

*Tabell 5. Riskbedömnings-verktyg för anafylaxi hos patienter med mastocytos. Under 3 poäng ger låg sannolikhet för anafylaxi, tre poäng eller mer ger hög sannolikhet för anafylaxi.*

Variabler		Poäng
Kön	Man	1
	Kvinna	0
Hudmastocytos	<b>Finns ej</b>	3
	Finns	0
Atopisk benägenhet (som påvisas via allergitester)	<b>Finns</b>	1
	Finns ej	0
Total IgE	<b>≥15kU/L</b>	3
	≤15kU/L	0
Basalt serum-tryptas	<b>&lt;40ng/mL</b>	2
	>40ng/mL	0

## Hud

Graden av hudsymtom kan variera, men över 80 % av alla patienter med mastocytos har hudengagemang (5). Det vanligaste hudsymtomet är enstaka eller utspridda, ibland kliande rödbruna lesioner. Behandlingen när det gäller hudsymtomen måste, liksom övriga symtom, individualiseras. Vid klåda och flush ges i första hand icke sederande antihistaminer i doser

upp till fyra gånger de vanligen rekommenderade. Om man har besvärande klåda nattetid väljs företrädesvis sederande antihistaminer till natten. Vid utebliven förbättring kan man komplettera med leukotrienreceptor-antagonist alternativt H2-blockerare. Tidigare har UVA/UVB/PUVA använts för att dämpa klåda och förbättra kosmetiken, men då forskning nu visat en ökad risk för hudtumörer hos mastocytospatienter, rekommenderas inte detta för närvarande(16).

## Psykiatri

Ångest, depressiva symtom och sömnsvårigheter förekommer hos omkring hälften av patienter med SM (17-19) och kognitiva symtom (uppmärksamhet, koncentration, minne) är mycket vanliga (20). Det beskrivs också symtom av emotionell instabilitet, irritabilitet och intermittenta vredesutbrott (17, 21, 22). Psykiska symtom verkar förekomma oberoende av svårighetsgrad och form av mastocytos och är starkt kopplade till nedsatt funktion (2).

Det saknas behandlingsstudier vid psykisk sjukdom hos SM, men det finns viss evidens för kognitiv beteendeterapi (KBT) vid kroniska inflammatoriska tillstånd (23) och enligt viss klinisk erfarenhet verkar SSRI inte försämra SM.

Samtalskontakt hos exempelvis kurator kan vara till hjälp vid ökad stress och krisreaktioner. Vid funktionsnedsättning och svårare psykiska symtom bör patienten erbjudas bedömning, utredning och behandling inom primärvård eller psykiatri.

## Osteoporos eller skelettkomplikationer

Skelettpåverkan vid mastocytos kan vara av tre olika slag. Det vanligaste är osteoporos, som föreligger hos ungefär en tredjedel av patienterna med systemisk mastocytos, men även osteoskleros och osteolys förekommer. Detta kan leda till diffus skelett-värk, frakturer, t ex kotkompressioner, eller komplikationer till osteolytisk destruktions.

Mätning med central DXA (bentäthetsmätning) utförs i ländrygg och i höft när man ställt diagnosen SM. Benresorptionshämmare bör övervägas till patienter med tidigare lågenergifraktur i höft eller kota, samt patienter med låg bentäthet, lågenergifraktur och hög uppskattad frakturrisik, samt vid lång tids prednisolon-behandling med doser på 5mg eller mer. I det enskilda fallet, diskutera gärna med CoE eller endokrinolog. I nuläget är konsensus



bland endokrinologer att mastocytospatienter bör behandlas som patienter utan mastocytos med samma fynd på bentäthetsmätning.

Det är viktigt med regelbunden fysisk aktivitet, eftersom den ger ökad muskelstyrka, balans och koordination. Att etablera en kontakt med sjukgymnast för handledd fysisk träning kan vara en god idé. Det är nödvändigt med tillräckligt med kalcium och D-vitamin för att kunna bygga upp ett starkt skelett. I första hand bör patienterna uppmanas att få i sig kalcium genom maten och D-vitamin genom att vistas utomhus på sommaren. Kalcium finns i mejeriprodukter som mjölk, filmjölk, yoghurt och ost och även i bladgrönsaker t.ex. broccoli och spenat.

### Gastroenterologi

Gastrointestinala symtom, främst i form av frekventa diarréer men även buksmärta, illamående samt en ökad risk för ulcus, orsakas av mastcellmediator-release. Symtomatisk behandling med H1 och H2-receptorantagonister samt p o natriumkromoglikat hjälper flertalet. Patienter med besvär bör remitteras till gastroenterolog med kompetens inom området.

Det är vanligt att patienter med systemisk mastocytos har problem med magknip och lös avföring/diarré. Av distriktssköterska kan inkontinensprodukter erhållas. För en del patienter kan det vara till hjälp att ta tarmstoppande läkemedel, till exempel Imodium.

### Cytoreduktiv behandling

De patienter som främst kommer ifråga för cytoreduktiv behandling är de med aggressiv SM eller mastcellsleukemi, d.v.s. en minoritet av patienterna. Cytoreduktiv behandling kan i undantagsfall vara aktuellt vid ISM, men är då förbehållet patienter med allvarlig till svår symtombild och en noggrann avvägning avseende risk kontra nytta av behandlingen måste göras. Dessa patienter bör alltid diskuteras med CoE.

Såsom vid mediatorhämmer-behandling så måste val av behandling göras individuellt utifrån symtombild, allvarlighetsgrad av sjukdomen, annan samsjuklighet samt de olika behandlingarnas toxicitet och effekt. Vid SM-AHN ska den ”andra” hematologiska maligniteten behandlas enligt riktlinjer för denna diagnos.

De behandlingsalternativ som står till buds är alfa-interferon, kladribin, midostaurin, intensiv cytostatikabehandling, samt allogen stamcellstransplantation. För patienter negativa för D816V KIT mutation kan imatinib vara aktuellt.

De studiedata som ligger till grund för rekommendationerna är främst fas II-data och det kan vara svårt att jämföra studier mellan varandra då studiepopulationer och endpoints varierat.

### Alfa-interferon 2b

Interferon är främst aktuellt vid indolent SM med svåra symtom som inte har tillräcklig effekt av mediatorhämmar-behandling, evidensgrad +++. Dessa är dock undantagsfall och denna behandling bör skötas via CoE. Effekten vid ASM/MCL är oftast otillräcklig. Respons i form av ”Major response” ses hos 20-30% medan symtomlindring setts i betydligt större andel av patienterna (24, 25). Rekommendation är att starta med 1-3 MU sc injektion 3ggr/vecka som sedan titreras upp. Samtidig behandling under 1-2 månader eller tills vidare med steroider i nedtrappning (prednisolon, initialt 15-30 mg) kan övervägas för att potentiера effekten samt minska risken för biverkningar, men bör vägas mot risken för accelererad osteoporos-utveckling. Studierna är baserade på vanligt interferon men pegylerat interferon kan användas. Behandlingen ges kontinuerligt så länge patienten har effekt och nytta av behandling och biverkningar inte överväger dessa fördelar.

### Kladribin (CdA)

Kladribin har visats ha effekt på aggressiv SM och MCL +++. I studier har man sett behandlingssvar hos ca 50% av patienterna med aggressiv SM och även effekt (om än kortvarig) vid MCL, där kladribin kan användas som brygga till allo-SCT (25-27).

Behandlingen ges i cykler om 28 dagar, som subkutan injektion 0,15 dagligen dag 1-5 av 28, i 4-6 cykler. Profylax mot pneumocystis jirovecii (trim-sulfa) samt herpes zoster (aciklovir) rekommenderas under behandlingen samt 6 månader efter avslutad behandling, och patienten ska informeras att kontakta sjukvård direkt vid feber och eller infektionssymtom.

### Midostaurin (PKC412, Rydapt)

Midostaurin är en tyrosinkinashämmare med effekt på bland annat KIT och FLT3.

Midostaurin är godkänt av EMA, FDA och även i Sverige, för användning vid AML och även ASM, efter två studier (28, 29). Behandlingen ges som kontinuerlig tablettbehandling med

dosen 100mg x 2. Vanliga biverkningar är gastrointestinala besvär (illamående, kräkningar och diarré), trötthet och cytopenier. Det har även presenterats data på användning av midostaurin vid ISM där dock biverkningar (främst gastrointestinala) orsakat stort patientbortfall. Då midostaurin är ett nytt preparat med hög kostnad för en kontinuerlig behandling så har det inrättats en nordisk expertgrupp med målsättning att sammankallas vid eventuell insättning av midostaurin. Kontaktperson för denna grupp är för närvarande Mattias Mattsson, Akademiska sjukhuset Uppsala.

### Imatinib

Imatinib i dosen 400mg po dagligen har visats ha effekt vid ASM med mutation i PDGFR, dock inte vid D816V KIT mutation (25, 30).

### Intensiv cytostatikabehandling samt allogen stamcellstransplantation (allogen SCT)

Intensiv cytostatika-behandling baserat på AML-protokoll (daunorubicin + cytarabin (DA), amsakrin+cytarabin+etoposid (ACE) och fludarabin+ cytarabin (FLAG, eventuellt i kombination med antracyclin) kan i vissa fall ha en plats vid ASM och MCL, även om större formaliserade studier som stöder detta saknas ++. Behandling ska i sådana fall främst ses som en brygga till allogen stamcellstransplantation och har inte visats ha någon egen kurativ potential (31, 32).

Behandlingen ska genomföras på enhet som behandlar patienter med akut leukemi.

Vid ASM, SM-AHN eller MCL hos yngre patient utan annan svår samtidig sjuklighet bör allogen stamcellstransplantation övervägas tidigt (evidensgrad ++). Det finns ingen stor prospektiv studie avseende allogen SCT men ett retrospektivt multicentermaterial omfattande 57 patienter, visar att myeloablative konditionering är att föredra, samt att besläktad eller obesläktad donator ger likvärdiga resultat (33).

Patienten bör före allo-SCT vara i så god remission det går att uppnå och förbehandling för att uppnå detta (kladribin eller intensiv cytostatikabehandling i första hand) bör noggrant planeras samt genomförs samtidigt med donatorssökning och planering för transplantation. Vid ev. indikation för allo-SCT bör patienten bedömas av CoE och av ansvarigt transplantationscentrum.

## Risksituationer

### Anestesi och Kirurgi

Rekommendationer om handläggning vid anestesi och kirurgi är till största delen baserade på fallbeskrivningar och extrapoleringar från kliniska situationer. (34-36), evidensgrad +.

- Viktigt är att operatör och anestesilog känner till patientens sjukdom väl och är förtrogna med de manifestationer mediatorfrisättning kan ge.
- Rekommendationen är genomförande av så minimalt invasiv kirurgi som möjligt, och att man undviker nedkylning eller uppvärmning av patienten. Dagkirurgi bör undvikas p.g.a. risken för senreaktioner.
- Läkemedel: Stor hänsyn bör tas till om patienten reagerat på läkemedel tidigare och om så är fallet vilken typ av läkemedel. Vid tveksamhet kan provokationstest vara aktuellt. Handläggning av patienter med tidigare reaktioner bör diskuteras med läkare ansvarig för mastocytosbehandling och i förekommande fall även med allergolog på CoE.
- Patienten bör kvarstå på samtliga läkemedel insatta för mastocytosjukdomen inför operation. Som tillägg kan man överväga att premedicinera patienten med H1-histaminreceptorblockerare och sederande läkemedel, t ex med Atarax 25 mg eller Lergigan 25 mg tablett (som har bägge dessa egenskaper) en timme innan planerat ingrepp.

### Graviditet och förlossning

Då SM är en ovanlig sjukdom finns inga stora studier genomförda avseende mastocytos och graviditet, men mindre studier finns, varifrån man kan ge vissa generella råd, evidensgrad ++ (37-39). De undersökningar som gjorts visar att ca 50% av kvinnorna har oförändrad sjukdomsaktivitet medan 25% upplever förbättring 25% upplever försämring av sina symtom. Något sätt att förutspå hur den individuella personen kommer att reagera finns inte. Andra generationens icke-sederande H1-receptorantagonister (t.ex. Loratadin, Cetirizin) bör användas då första generationens sederande H1-receptorantagonister passerar placenta. H2-receptorantagonister (t ex Ranitidin) kan användas. Det finns inga hållpunkter för att dessa preparat är skadliga för barnet, men då erfarenheten vid graviditet är begränsad så

rekommenderas ändå försiktighet i FASS-texten. När det gäller Natriumkromoglikat (Lomudal GI) finns inga rapporterade ogynnsamma effekter för barnet. Det generella rådet är att dessa preparat kan och bör användas under graviditet om behov finns. I de mycket sällsynta fall där cytoreduktiv behandling är indicerat under graviditet bör interferon eller pegylerat INF användas. Enligt tillgänglig data har kvinnor med SM inte ökad risk för missfall och det föreligger ingen ökad risk för tillväxthämning eller missbildningar hos barnet. I god tid före förlossningen bör ansvariga läkare på förlossningsenheten samt narkosläkare vara informerade om diagnosen SM, hur frisättningsreaktioner kan te sig samt hur dessa ska behandlas. Man har inte sett skillnader vad gäller vaginal förlossning och kejsarsnitt, varför man väljer det förlossningssätt som passar bäst.

Preparat för lokalbedövning och ryggbedövning (spinal eller epidural) samt preparat för att starta värkarbete (Oxytocin) har inte setts innebära några risker varför de kan användas på sedvanligt sätt.

Patienten bör kvarstå på samtliga läkemedel inför graviditet. Som tillägg kan man överväga att förbehandla patienten med H1-histaminreceptorblockerare och sederande läkemedel, t ex med Lergigan 25 mg tablett, vilket är ett preparat med bägge dessa egenskaper, på förlossningsdagen.

Sammanfattningsvis verkar SM generellt sett inte innebära ökad risk för moder eller barn i samband med graviditet eller förlossning, och patienter med detta tillstånd ska ej avrådas från graviditet. Förlossningen kan genomföras på ”vanligt” sätt inklusive användande av nödvändig smärtlindring.

## Omvårdnad

Att få diagnosen SM kan vara en påfrestande händelse och det är inte ovanligt att patienternas livskvalitet är påverkad av sjukdomen. . Ibland har man varit med om en skrämmande allergisk reaktion som ledde till diagnosen. I vissa fall kan man under flera år ha gått med symtom och upplever dels en lättnad för att man nu vet vad det handlar om, men å andra sidan oroar man sig för vad framtiden innebär. Att mastocytos är en diagnos som är sällsynt och inte alltid känd för ens vårdgivare kan också göra att man inte känner sig trygg i alla vårdssituationer. . Det är viktigt att ha detta i åtanke i mötet med patienten och avsätta tillräckligt lång tidsåtgång vid läkarbesök. Ofta uppskattas om en kontaktsjuksköterska knyts

till patienten. Patienterna kan då ställa frågor som de kanske glömde på läkarbesöket, och få upprepad (och eventuellt förenklad) information. Patienten kan då också få hjälp att samordna tider till olika läkarmottagningar, eftersom sjukdomens komplexa natur gör att patienten ofta behöver utredas/ behandlas av många olika specialiteter.

## Appendix 1. Mastocytos hos barn.

Mastocytos är en ovanlig sjukdom hos barn och dess exakta prevalens är inte känd (40). Debut av mastocytos hos barn sker vanligen under första eller andra levnadsåret och innebär oftast ett mycket benignt förlopp med förväntad spontan utläkning under skolåldern/tonåren (5). De synliga utslagen och symtomen hos barn kan dock variera stort och klåda och blåsbildning kan ibland vara besvärande initialt. Icke-sederande antihistaminer har ofta en god lindrande effekt. De flesta barn är dock helt besvärsfria.

Diagnosen ställs klinisk genom påvisande av typiska utslag och påvisande av Dariers tecken vid skrapning av ett utslag med hjälp av en träpinne (41). Vid osäkerhet kan diagnosen säkerställas med en biopsi. Normalt sett behövs inga blodprover eller andra utredningar.

Kutan mastocytos hos barn förekommer i tre kliniska varianter (5):

- Mastocytom (oftast solitära)
- Maculopapular cutaneous mastocytos (MPCM)
- Diffus kutan mastocytos (DCM)

Mastocytom är ofta kongenitala och förekommer hos ungefär 50 % av barnen med kutan mastocytos. Det består av ett flera centimeter stort gul-brun-rött plack i huden. Mekanisk retning orsakar lokal svullnad, rodnad och ibland spontan blåsbildning i huden eller t.o.m. generell flush. Mastocytomet brukar försvinna spontant inom ett par år.

MPCM debuterar oftast före två års ålder då barnet snabbt utvecklar rikligt med polymorfa brunröda, ibland konfluerande makulopapler på skalpen, nacken, bålen, proximalt armar och ben. Dessa kan reagera med svullnad, rodnad och ibland blåsor vid mekanisk stimulering, värme eller svettning. Denna hudreaktivitet är karaktäristisk och försvinner oftast inom ett par år. Den bruna pigmenteringen i utslagen ljusnar långsamt över tid och utslagen är vanligen knappt synliga vid puberteten.

DCM är den svåraste och mest ovanliga formen av kutan mastocytos. Huden kan vara erythroderm och läderartad och blåsbildningen i huden kan vara omfattande. Sjukdomsbilden omfattar även risk för gastrointestinala blödningar, diarréer samt episoder med lågt blodtryck. Både levern och mjälten kan vara förstörade.

De olika varianterna av mastocytos hos barn skiljer sig således vad gäller utbredning och symtomatologi. Graden av besvär eller utslagens utbredning innebär dock inte sämre prognos för utläkning. I dagsläget saknas specifika biomarkörer som kan identifiera de ytterst fåtal barn som har ett mer kroniskt förlopp och detta kan skapa oro hos föräldrarna (42). Ett bra omhändertagande och information till föräldrar är av stor vikt. Barnhudmottagningen vid hudkliniken Karolinska Universitetssjukhuset Solna är del av CoE och sedan 2010 ett referenscenter för barn med mastocytos och kan vara behjälpligt att svara på frågor vid behov.



## Appendix 2. Representanter i Sjukvårdsregionerna.

### Uppsala Örebro sjukvårdsregion

Mattias Mattsson, Överläkare, Blodmottagningen, VO Blod och Tumörsjukdomar, Akademiska Sjukhuset, 751 85 Uppsala  
Email: [mattias.mattsson@akademiska.se](mailto:mattias.mattsson@akademiska.se)

Stina Söderlund, Specialistläkare, VO Blod och Tumörsjukdomar, Akademiska Sjukhuset, 751 85 Uppsala  
Email: [stina.soderlund@akademiska.se](mailto:stina.soderlund@akademiska.se)

### Stockholms sjukvårdsregion (inkluderar Gotland)

Theo Gulen, Överläkare Lung och Allergikliniken (PO Lung och allergisjukdomar, K85) Karolinska Universitetssjukhuset, 141 86 Stockholm  
Email: [theo.Gulen@ki.se](mailto:theo.Gulen@ki.se); [Theo.Gulen@sll.se](mailto:Theo.Gulen@sll.se)

Johanna Ungerstedt, Specialistläkare, Docent, PO Hematologi, R 51 Hematologimottagningen, Karolinska Universitetssjukhuset, 141 86 Stockholm  
Email: [johanna.ungerstedt@ki.se](mailto:johanna.ungerstedt@ki.se)

Maria Karlsson, Hudkliniken, Barn och hudmastocytos, Karolinska Universitetssjukhuset

### Sydöstra sjukvårdsregionen

Arta Dreimane, Hematologmottagningen, Universitetssjukhuset Linköping, 581 85 Linköping  
Email: [arta.dreimane@regionostergotland.se](mailto:arta.dreimane@regionostergotland.se)

### Västra sjukvårdsregionen

Johanna Abellsson, Överläkare, Hematologimottagningen NU-sjukvården, Uddevalla Sjukhus, Fjällgatan 9, 45153 Uddevalla  
Email: [johanna.abelsson@vregion.se](mailto:johanna.abelsson@vregion.se)

### Södra sjukvårdsregionen

Evangelia Baimpa, Specialistläkare, VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik, sektion Hematologi, Skånes Universitetssjukhus, Entrégatan 7, 222 42 Lund  
Email: [evangelia.baimpa@skane.se](mailto:evangelia.baimpa@skane.se)

### Norra sjukvårdsregionen

David Erixon, specialistläkare, Hematologen, Sundsvalls sjukhus [david.erixon@rvn.se](mailto:david.erixon@rvn.se)  
Nationella riktlinjerna har också varit på remissgranskning till Patientföreningen.

## Appendix 3. Webadresser

Svensk Förening för Hematologi  
[www.sfhem.se](http://www.sfhem.se)

Patientföreningen för mastcellssjukdomar i Sverige  
<http://www.mastcellssjukdom.se/>

Svenska föreningen för allergologi  
<http://www.sffa.nu/>

Akademiska Sjukhuset Uppsala, hemsida för kontakt systemisk mastocytos  
<http://www.akademiska.se/sv/Verksamheter/Blod--och-tumorsjukdomar/Hematologi/Systemisk-mastocytos/>

Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm, hemsida för kontakt systemisk mastocytos  
- Hemsidan är under uppbyggande

ECNM European Competence Network on Mastocytosis  
<http://ecnm.net/homepage/index.php>

Svenska Osteoporossällskapet, här finns länk till senaste nationella vårdprogrammet om osteoporos <http://www.svos.se>

## Appendix 4. Laboratorier som analyserar KIT mutation.

Här listar vi de två laboratorier i Sverige som är granskade med god överensstämmelse i resultat gentemot referenslaboratoriet i Odense. Till dessa två lab kan man också skicka flödescytometri, morfologi och immunhistokemi om man önskar.

Stockholm

Karolinska Universitetssjukhuset

Klinisk patologi/cytologi

F41, Huddinge

14186 Stockholm

Kontaktperson: Monika Klimkowska

monika.klimkowska@sll.se, tel 08 585 89 549

Morfologi, FACS, PCR

Uppsala

Akademiska sjukhuset

Klinisk patologi

751 85 UPPSALA

Tel: 018-611 38 01

Kontaktperson: Rose-Marie Amini

Rose-marie.Amini@akademiska.se

Morfologi, FACS, PCR (% muterade (heterozygota) celler)

## Referenser

1. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94.
2. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood.* 2009;113(23):5727-36.
3. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Moller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol.* 2014;166(4):521-8.
4. van Doormaal JJ, Arends S, Brunekreeft KL, van der Wal VB, Sietsma J, van Voorst Vader PC, et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(5):1429-31 e1.
5. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):35-45.
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90.
7. Jawhar M, Schwaab J, Meggendorfer M, Naumann N, Horny HP, Sotlar K, et al. The clinical and molecular diversity of mast cell leukemia with or without associated hematologic neoplasm. *Haematologica.* 2017;102(6):1035-43.
8. Noack F, Sotlar K, Notter M, Thiel E, Valent P, Horny HP. Aleukemic mast cell leukemia with abnormal immunophenotype and c-kit mutation D816V. *Leuk Lymphoma.* 2004;45(11):2295-302.
9. Valent P, Sotlar K, Sperr WR, Reiter A, Arock M, Horny HP. Chronic mast cell leukemia: a novel leukemia-variant with distinct morphological and clinical features. *Leuk Res.* 2015;39(1):1-5.
10. Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia.* 2015;29(6):1223-32.
11. Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy.* 2014;69(10):1267-74.
12. 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.
13. Gulen T, Ljung C, Nilsson G, Akin C. Risk Factor Analysis of Anaphylactic Reactions in Patients With Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1248-55.
14. Gulen T, Akin C. Pharmacotherapy of mast cell disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(4):295-303.
15. Gulen T, Hagglund H, Sander B, Dahlen B, Nilsson G. The presence of mast cell clonality in patients with unexplained anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(9):1179-87.

16. Siiskonen H, Smorodchenko A, Krause K, Maurer M. Ultraviolet radiation and skin mast cells: Effects, mechanisms and relevance for skin diseases. *Exp Dermatol*. 2018;27(1):3-8.
17. Moura DS, Georgin-Lavialle S, Gaillard R, Hermine O. Neuropsychological features of adult mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):407-22.
18. Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S, Pillet N, Montestruc F, Gineste P, et al. Depression in patients with mastocytosis: prevalence, features and effects of masitinib therapy. *PLoS One*. 2011;6(10):e26375.
19. Jennings S, Russell N, Jennings B, Slee V, Sterling L, Castells M, et al. The Mastocytosis Society survey on mast cell disorders: patient experiences and perceptions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):70-6.
20. Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S, Barete S, Lortholary O, Gaillard R, et al. Evidence for cognitive impairment in mastocytosis: prevalence, features and correlations to depression. *PLoS One*. 2012;7(6):e39468.
21. Kushnir-Sukhov NM, Brittain E, Scott L, Metcalfe DD. Clinical correlates of blood serotonin levels in patients with mastocytosis. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(12):953-8.
22. Boddaert N, Salvador A, Chandesris MO, Lemaitre H, Grevent D, Gauthier C, et al. Neuroimaging evidence of brain abnormalities in mastocytosis. *Transl Psychiatry*. 2017;7(8):e1197.
23. Nicoloro-SantaBarbara J, Lobel M, Wolfe D. Psychosocial impact of mast cell disorders: Pilot investigation of a rare and understudied disease. *J Health Psychol*. 2017;22(10):1277-88.
24. Kluin-Nelemans HC, Jansen JH, Breukelman H, Wolthers BG, Kluin PM, Kroon HM, et al. Response to interferon alfa-2b in a patient with systemic mastocytosis. *N Engl J Med*. 1992;326(9):619-23.
25. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol*. 2009;84(12):790-4.
26. Barete S, Lortholary O, Damaj G, Hirsch I, Chandesris MO, Elie C, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*. 2015;126(8):1009-16; quiz 50.
27. Tefferi A, Li CY, Butterfield JH, Hoagland HC. Treatment of systemic mast-cell disease with cladribine. *N Engl J Med*. 2001;344(4):307-9.
28. Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, Brouzes C, Lhermitte L, Hanssens K, et al. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2605-7.
29. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2530-41.
30. Valent P, Cerny-Reiterer S, Hoermann G, Sperr WR, Mullauer L, Mannhalter C, et al. Long-lasting complete response to imatinib in a patient with systemic mastocytosis exhibiting wild type KIT. *Am J Blood Res*. 2014;4(2):93-100.
31. Valent P, Blatt K, Eisenwort G, Herrmann H, Cerny-Reiterer S, Thalhammer R, et al. FLAG-induced remission in a patient with acute mast cell leukemia (MCL) exhibiting t(7;10)(q22;q26) and KIT D816H. *Leuk Res Rep*. 2014;3(1):8-13.
32. Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2010;116(26):5812-7.
33. Ustun C, Reiter A, Scott BL, Nakamura R, Damaj G, Kreil S, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3264-74.

34. Dewachter P, Castells MC, Hepner DL, Mouton-Faivre C. Perioperative management of patients with mastocytosis. *Anesthesiology*. 2014;120(3):753-9.
35. Hermans MAW, Arends NJT, Gerth van Wijk R, van Hagen PM, Kluijn-Nelemans HC, Oude Elberink HNG, et al. Management around invasive procedures in mastocytosis: An update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(4):304-9.
36. Matito A, Morgado JM, Sanchez-Lopez P, Alvarez-Twose I, Sanchez-Munoz L, Orfao A, et al. Management of Anesthesia in Adult and Pediatric Mastocytosis: A Study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) Based on 726 Anesthetic Procedures. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;167(1):47-56.
37. Lei D, Akin C, Kovalszki A. Management of Mastocytosis in Pregnancy: A Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1217-23.
38. Matito A, Alvarez-Twose I, Morgado JM, Sanchez-Munoz L, Orfao A, Escribano L. Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: a study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in 45 cases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(1):104-11.
39. Worobec AS, Akin C, Scott LM, Metcalfe DD. Mastocytosis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2000;95(3):391-5.
40. Meni C, Bruneau J, Georjin-Lavialle S, Le Sache de Peuffeilhoux L, Damaj G, Hadj-Rabia S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol*. 2015;172(3):642-51.
41. 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.
42. Heide R, Beishuizen A, De Groot H, Den Hollander JC, Van Doormaal JJ, De Monchy JG, et al. Mastocytosis in children: a protocol for management. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(4):493-500.