

Indolentná systémová mastocytóza – popis prípadu

Indolent Systemic Mastocytosis – a Case Report

Péč, J.¹, Vorčáková, K.¹, Adamicová, K.², Péč, M.³, Martinásková, K.⁴, Péčová, K.jr.⁵

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

⁴Dermatovenerologické oddelenie, Fakultná nemocnica s poliklinikou J. A. Reimana Prešov

⁵Dermatovenerologická neštatná ambulancia Dermabene s.r.o., Turčianske Teplice

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú prípad indolentnej systémovej mastocytózy, pôvodne klinicky klasifikovanej ako lichenoidná dermatitída s výrazným postihnutím kostnej drene s hladinou sérovej tryptázy 172,0 ng/ml, pri referenčných hodnotách laktodehydrogenázy, pečenej enzýmov aj eozinofilov. Autori z kostnej drene geneticky dokázali mutáciu KIT. Okrem základnej (bazálnej) liečby bola pacientka tri roky liečená interferónom alfa v dávke 6 MU 3-krát týždenne s.c. bez vplyvu na klinickú symptomatológiu indolentnej systémovej mastocytózy, ale so stabilizáciou hladín sérovej tryptázy. V súčasnosti sa pacientka pripravuje na liečbu omalizumabom, v prípade neadekvátnej liečebnej odpovede na liečbu midostaurinom. V prezentovanej kazuistike autori uvádzajú výsledky sledovania vývoja hladín biochemických parametrov za roky 2011 až 2022.

Kľúčové slová: indolentná systémová mastocytóza, biopsie kože, trepanobiopsie kostnej drene, biochémia, liečba

Abstract

The authors present a case report of indolent systemic mastocytosis which was originally classified as lichenoid dermatitis with a significant affection of the bone marrow with the level of serum tryptase 172.0 ng/ml with reference levels of lactate dehydrogenase, liver enzymes and also eosinophils. The authors genetically proved the KIT mutation using the bone marrow. Besides undergoing the basic treatment, for three years the patient was undergoing the interferon alpha treatment in the dose 6/MU 3x weekly s.c. without an influence on the clinical symptomatology of the indolent systemic mastocytosis but with the stabilisation of the serum tryptase levels. At present the patient is being prepared for the omalizumab treatment, in the case of inadequate response to the midostaurin treatment. In the presented case report the authors present the results of monitoring the levels of biochemical parameters for the period from the year 2011 up to 2022.

Key words: indolent systemic mastocytosis, skin biopsy, trepanobiopsy of the bone marrow, biochemistry, treatment

Úvod

Mastocytóza je zriedkavá hematologická neoplázia charakterizovaná heterogénnymi klinickými manifestáciami v závislosti od excesívnej proliferácie abnormálnych klonov mastocytov v rôznych kutánných a extrakutánných miestach ako kostná dreň, slezina, lymfatické uzliny a gastrointestinálny trakt [1]. Odhaduje sa, že prevalencia systémovej mastocytózy sa u dospelých pohybuje od 1:10 000 až po 1:100 000 prípadov ročne.

Klinické prejavy mastocytózy sú veľmi heterogénne od prejavov typicky limitovaných iba na kožu detí (kutánná mastocytóza) so spontánnou regresiou do

puberty, po difúzne extrakutánne postihnutie s viac agresívnymi prejavmi u dospelých pacientov, nazývané tiež systémová mastocytóza s multiorgánovou dysfunkciou a skráteným prežívaním [2].

Vďaka novým poznatkom molekulárnej genetiky systémovej mastocytózy sa zistilo, že až 90 % prípadov systémovej mastocytózy má mutácie v KIT génoch, diagnostikovali sa tiež ďalšie somatické mutácie génov SRSF2, ASXL1, RUNX1, EZH2. Strata funkcií exprimovaných génov SETD2 môže navodiť vznik agresívnych foriem systémovej mastocytózy [3].

Autori prezentujú prípad indolentnej systémovej mastocytózy ako diagnostický a liečebný problém.

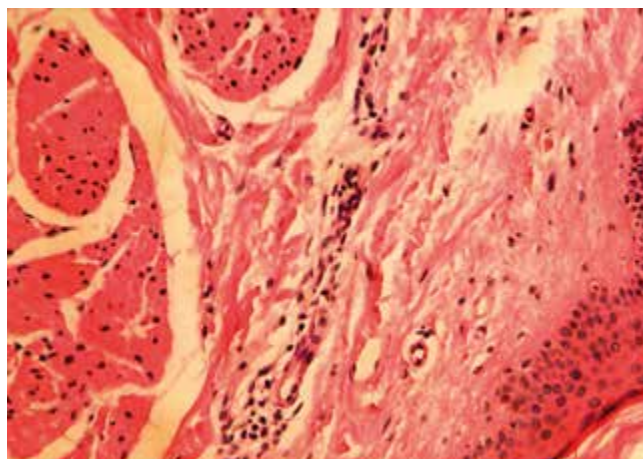
Kazuistika

62-ročná pacientka (hmotnosť 56 kg, výška 160 cm, BMI 21,88, povrch tela 1,58 m²), silná fajčiarka od 14 rokov veku (20 cigariet denne). Pracuje ako dojička kráv na farme. V minulosti bola liečená na hypertenziu, artrotické zmeny sakroiliakálnych zhybov, chondrosis intervertebralis L4, L5. Zmeny chrbtice pravdepodobne vznikli po autohavárii. Pacientka je sledovaná tiež pre trombocytózu a lymfocytózu. Alergické ochorenia neprekonala, mastocytózu má posledných 11 rokov. Najprv bolo ochorenie klinicky klasifikované ako lichenoidná dermatitída. Postupne sa na celom tele vrátane hrudníka, chrbta, brucha, horných aj dolných končatín vytvoril drobný makulopapulózny exantém s makulami veľkosti 2 – 3 mm husto rozosiатыmi po koži celého tela s tendenciou miestami splývať, farby červenohnedej (Obr. 1).

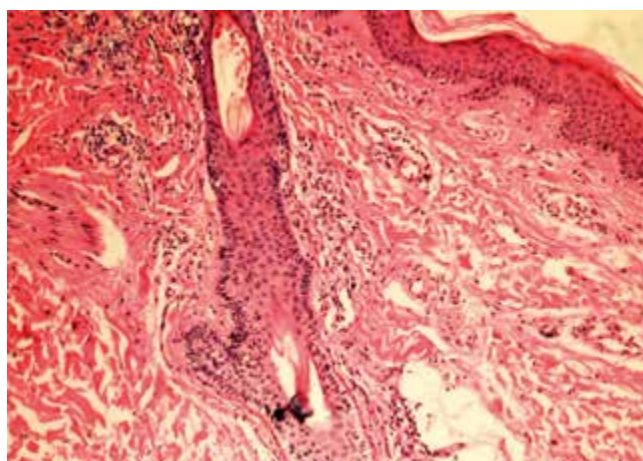
Prvé štyri biopsie z rôznych miest kože (spod prsníka a brucha, z pravého stehna a chrbta) vykonané postupne a vyšetrené histologicky aj imunologicky (PIF) zobrazili minimálnu perivaskulárnu superficiálnu dermatitídu necharakteristického obrazu, bez známkov floridnej vaskulitídy, bez nálezu mastocytov. Nález PIF kože vykazoval negatívnu fluorescenciu IgA, IgM, C3, C4, albumín a fibrín bez nálezu depozitov v štruktúrach ciev a kože. Posledné dve biopsie (v poradí piata a šiesta) kože stehna a hrudníka nad klavikulou vľavo zobrazovali nález ľahko akantotickej epidermis, pod ktorou boli morfológicky nenápadné, prevažne perivaskulárne a periadnexálne lokalizované, miestami splývajúce zhluky granulovaných aj degranulovaných mastocytov s profilom CHAE+, CD20-, CD5-, CD25 iba slabó +, a CD117+. Opísaný obraz zodpovedal klinicky známej indolentnej systémovej mastocytóze (Obr. 2, 3, 4). Trepanobiopsia kostnej drene odobratá pred 10 rokmi zobrazila obraz klinicky známej urticaria pigmentosa spĺňajúce kritériá myeloproliferatívneho ochorenia typu indolentnej systémovej mastocytózy s rozsahom infiltrácie kostnej drene asi 20 %. Následne bola kostná dreň 3-krát rebiopťizovaná aj v dôsledku liečby interferónom alfa. V kostnej dreni sa nachádzali známky ložiskovej paratrabeulárnej proliferácie patologických mastocytov s jemnou granulárnou pozitivitou CHAE a fenotypom CD117+, CD25+, CD2, ktoré sú sprevádzané prímiesou eozinofilov a hojných B- (CD20+) a T-lymfocytov (CD3+). Zostávajúca hemopoéza je tvorená proporcionálne zastúpenými prekursorami všetkých troch radov, ktorých maturácia je zachovaná. Erytropoéza je normoblastová, nakopená v drobných zhlukoch a pruhoch, zásoby Fe pigmentu sú miestami redukované. Megakaryocyty sú rozptýlené, prevažne stredne veľké s normo- alebo hypolobulizovanými a primiešanými nahými denznými jadrami bez známkov myeloproliferácie. V interstíciu je difúzna retikulárna fibróza (MF1) akcentovaná v miestach infiltrácie (MF2). Opísaný obraz zodpovedá pretrvávajúcej infiltrácii klinicky známou verifikovanou myeloproliferáciou typu indolentnej systémovej mastocytózy s celkovým rozsahom infiltrátov približne 20 %



Obr. 1 • Drobný makulopapulózny exantém indolentnej systémovej mastocytózy



Obr. 2 • Biopsia kože histologickým obrazom nenápadnej perivaskulárnej celulizácie zápalovými bunkami (HE, obj. 20x)



Obr. 3 • Biopsia kože s histologickým obrazom bun-
kových perifolikulárnych infiltrátov (HE, obj. 10x)

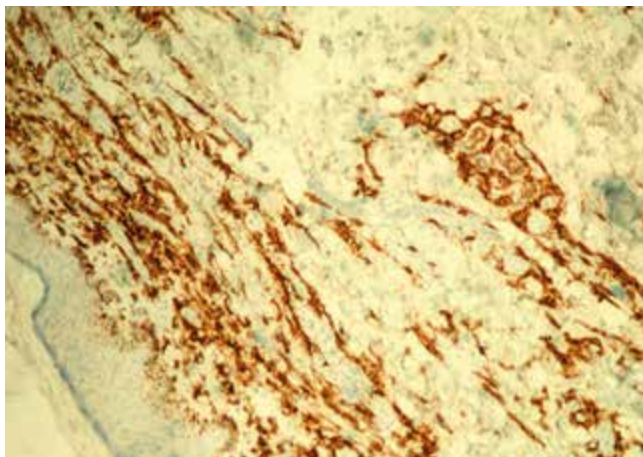
a podielom samotných mastocytov 10 % (Obr. 5, 6). V kostnej dreni bola detegovaná aktivita kódu 816 KIT (exprimovaná mutácia KIT D816V).

V priebehu uvedených 11 rokov bola celkove 6-krát vykonaná biopsia kože, z ktorých posledné 2 už vykazovali histologický obraz kutánnej indolentnej mastocytózy a 3-krát trepanobiopsia kostnej drene, ktorej histologický obraz bol vždy napriek liečbe interferónom alfa prakticky nezmenený. Ultrasonograficky neboli pozorované nijaké patologické zmeny na viscerálnych orgánoch (pečeň, slezina, obličky, nadobličky, pankreas). Ultrasonograficky nebola ani pozorovaná lymfadenopatia intraabdominálnych lymfatických uzlín. RTG hrudníka bolo bez akýchkoľvek chorobných zmien. Scintigrafia skeletu zobrazila vychytávanie rádiofarmaka v mieste kalvy, orbity a vo štvrtom rebre. Za celé sledované obdobie (11 rokov od diagnózy systémovej indolentnej mastocytózy) boli hladiny kálie, nátrie, chloridov, magnézie, sérového železa, ferritínu, transferínu, kalcia, fosforu v rámci referenčných hodnôt. V rámci referenčných hodnôt boli aj hepatálne enzýmy AST, GMT, ALP, ALT, tiež amylázy aj laktikodehydrogenáza, kreatinínfosfokináza, celkový aj konjugovaný bilirubín rovnako ako aj kreatinín, urea, kyselina močová, glukóza, imunoglobulíny IgA, IgM, reumatoidný faktor, ASLO, tiež C-reaktívny proteín. Negatívny bol aj moč vyšetrený chemicky. V periférnom krvnom obraze okrem trombocytózy a lymfocytózy boli v rámci referenčných hodnôt všetky parametre vrátane eozinofilov, monocytov. V norme boli aj parametre elektroforeogramu (ELFO) bielkovín, až na frakciu gama.

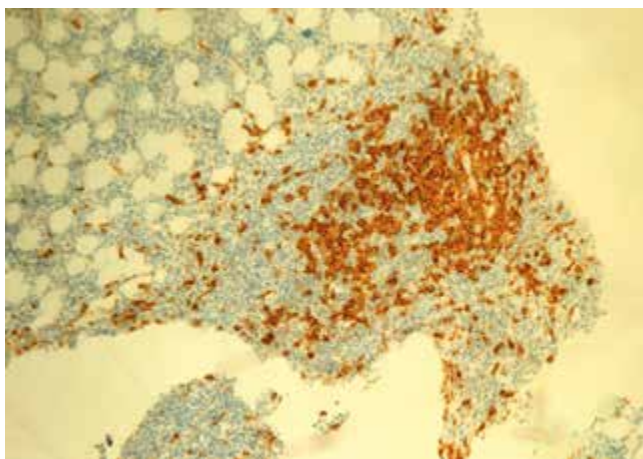
Zvýšené biochemické parametre a ich zmeny v priebehu 11 rokov vo vzťahu k liečbe a ďalšiemu vývoju indolentnej systémovej mastocytózy zobrazuje Tabuľka č. 1.

Tabuľka č.1 • Patologické biochemické parametre a porovnanie ich vývoja v rokoch 2011 až 2022

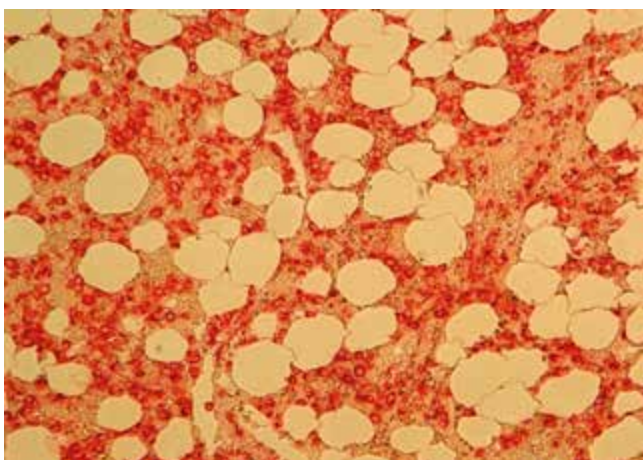
Parameter	Hodnota	Ref. hodnota	Jednotka
Imunoglobulín G	negat / 18,92	7,0 – 16,0	g/l
Kappa	negat / 46,29	3,30 – 19,40	mg/l
Lambda	negat / 46,96	5,71 – 26,30	mg/l
Kappa/lambda	– / 28,56	0,26 – 1,65	
Beta-2-mikroglobulín	negat / 3,73	0,80 – 1,80	mg/l
Interleukín 6	– / 7,93	0 – 6,4	ng/l
Sérová tryptáza	25,63 / 172,0	< 20,0	ng/ml
Imunoglobulín E	714,0 / 400,9	0 – 100,0	KU/l
Trombocyty	401 / 506	140 – 400	10 ⁹ /l
Lymfocyty	negat / 70,5	25 – 46	%
ELFO gama	negat / 22,6	7,1 – 19,5	%
FW	negat / 80		1 hodina



Obr. 4 • Biopsia kože imunohistochemicky s vizualizáciou mastocytov po aplikácii CD117 (obj. 10x)



Obr.5 • Kostná dreň s ložiskom CD117+ mastocytov (obj. 10x)



Obr. 6 • Kostná dreň s difúznou infiltráciou tkaniva mastocytmi pri použití chloracetátesterázy (CHAE, obj. 20x)

Pacientka bola najprv liečená fototerapiou UVB 311, následne antihistaminikami cetirizinom 20 mg denne, levocetirizinom, loratadinom a desloratadinom v dávke 15 mg až 20 mg denne, ďalej ketotifenom 2,0 mg denne, tiež busulepinom 2 – 4 mg vždy večer, krátkodobu metylprednisolonom 40 mg denne s následnou redukciou dávky. Nasledovalo trojročné podávanie interferónu alfa v dávke 6 MU s.c. 3-krát týždenne. Na tejto dávke interferónu sa hladina sérovej tryptázy držala v hodnotách do 60 ng/ml. Po ukončení liečby interferónom došlo k výraznému vzostupu hodnôt sérovej tryptázy (Tabuľka č.1).

Diskusia

Indolentná systémová mastocytóza patrí do skupiny systémových mastocytóz spolu s tlejúcou (*smoldering*) systémovou mastocytózou, systémovou mastocytózou s asociovanou hematologickou malignitou, agresívnou systémovou mastocytózou a s mastocytárnou leukémiou [4, 5]. Laboratórne testy vykazujú eozinofíliu, elevované hodnoty kyseliny močovej, alterované pečňové testy so zvýšenými hodnotami laktikodehydrogenázy a so zvýšenou hodnotou sérovej tryptázy, čo je najzákladnejší biochemický diagnostický parameter. Pre diagnostiku systémovej mastocytózy je kľúčovým bodom aspirácia reprezentatívnej vzorky kostnej drene, alebo biopsia extrakutánneho tkaniva infiltrovaného orgánu. Dôležitými diagnostickými metodikami sú tiež prietoková cytometria a imuno-histochemia [6]. U prezentovanej pacientky boli všetky uvedené biochemické parametre, až na hodnoty sérovej tryptázy, výsledku biopsie kostnej drene a pozitivity mutácie KIT, v rámci referenčných hodnôt.

Indolentná systémová mastocytóza a tlejúca systémová mastocytóza sú viac-menej spoločným variantom systémovej mastocytózy charakterizované pomalou progresiou klinického obrazu s priemerným životom pacientov zrovnateľným s priemerným životom všeobecnej populácie. Pacienti s tlejúcou systémovou mastocytózou v porovnaní s indolentnou mastocytózou majú vyšší vek, intenzívnejšiu mastocytárnú infiltráciu kostnej drene, vyššie hodnoty sérovej tryptázy a vyššiu pravdepodobnosť vzniku hepatosplenomegálie [7].

KIT proto-onkogén je lokalizovaný na dlhom ramene chromozómu 4 (4q11-4q13) a obsahuje 21 exonov. KIT kóduje receptor typu III tyrozín-kinázy. U systémovej mastocytózy v dôsledku KIT mutácie následne dochádza ku aktivácii receptora, s následnou mastocytárnou proliferáciou, dediferenciáciou mastocytov, prežívaním, migráciou a produkciou cytokínov. U typickej indolentnej systémovej mastocytózy má viac ako 90 % pacientov mutáciu v KIT géne, kde u D816V je nahradená kyselina asparágová valínom, z čoho rezultuje následná aktivácia mastocytov [5].

Symptomatológia systémovej mastocytózy navodená procesom aktivácie mastocytov a ich následnou degranuláciou za uvoľňovania mediátorov môže byť ovplyvnená blokovaním receptorov mastocytov (H1,

H2, tiež leukotriénových receptorov). Inhibíciu syntézy mediátorov navodí aspirín, uvoľňovanie mediátorov ovplyvní chromoglykát sodný cestou molekúl s anti IgE účinkom. Tiež sa odporúča kombinácia molekúl anti H1 s nesesatívnym účinkom (cetirizin, levocetirizin) s molekulami anti H1 so sedatívnym účinkom, ktoré by sa mali podávať predovšetkým večer pred spaním (diphenhydramin, alebo hydroxyzin). Blokádu receptorov H2 navodia inhibítory protónovej pumpy (ranitidin, cimetidin, famotidin), ktoré tiež ovplyvňujú gastrointestinálnu symptomatológiu [8].

V liečbe mastocytózy sa môže využívať omalizumab, liečbu ktorým pre zvýšené hodnoty celkových IgE (400,0 KU) a tiež pozitivitu sérovej tryptázy (ešte nedosahujúcich hladiny nad 200 ng/ml), a ktorý je plne indikovaný. Omalizumab je rekombinantná DNA, odvodená humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG1 κ) cielená na voľný cirkulujúci imunoglobulín E (IgE), v dôsledku čoho predchádza interakcii IgE s vysoko afinitným IgE receptorom (Fc ϵ RI, Fc ϵ RII), v dôsledku čoho sa prerušuje kaskáda alergických pochodov [9,10]. Molekuly IgE sa vysoko, ale aj nízko afinitne viažu na receptory pre Fc región IgE (Fc ϵ RI a Fc ϵ RII) na povrchu tkanivových mastocytov a cirkulujúcich bazofilov. Omalizumab svojim účinkom teda znižuje hladiny cirkulujúcich IgE väzbou na konštantný región (Ce3) IgE molekuly, v dôsledku čoho nedochádza k interakcii voľného IgE s vysoko a nízko afinitnými receptormi (Fc ϵ RI a Fc ϵ RII) [8]. Redukciou hladín voľných IgE omalizumab znižuje reguláciu exprese Fc ϵ RI na bunkách zápalu, ako aj *in vivo* expresiu Fc ϵ RI na dendritických bunkách, čo ďalej navodzuje redukcii tvorby alergén prezentujúcich T buniek, ako je blokovanie Th2 cesty alergie [8, 9]. Omalizumab teda znižuje uvoľňovanie proinflamačných mediátorov a redukuje alergický zápal, čiastočne znižuje aktiváciu a senzitivitu mastocytov, ako aj eozinofilov a redukuje infiltráciu eozinofilov v miestach zápalu. V klinickej praxi sa používa v liečbe chronickej spontánnej urtikárie a astmy a tiež ako „off label“ liečba mastocytózy [9].

Ďalším liekom používaným v liečbe systémovej mastocytózy sú interferóny alfa, ktorými bola liečená aj prezentovaná pacientka, a ktoré pravdepodobne udržiavali dlhodobu hladinu sérovej tryptázy 60,0 ng/ml, avšak bez ovplyvnenia klinickej symptomatológie pacientky. Interferón alfa má vplyv na klinickú aktivitu systémovej mastocytózy, zlepšuje symptomatológiu degranuláciou mastocytov, poklesom mastocytárných infiltrátov kostnej drene, liečebne ovplyvňuje ascites/hepatosplenomegáliu, cytopéniu aj osteoporózu. Účinok interferónov (INF) na mastocyty je v centre súčasného výskumu. Bolo pozorované, že INF ako imunomodulátory môžu redukovať produkciu IgE, a tým aj proliferáciu mastocytov. Interferóny alfa inhibujú uvoľňovanie histamínu z mastocytov, po ich predchádzajúcej antigénnej stimulácii. Interferóny gama cez supresiu CD34+ buniek kostnej drene suprimujú rast a pomnožovanie mastocytov a INF

alfa 2b v obraze magnetickej rezonancie redukoval počty mastocytárných infiltrátov kostnej drene a kože u pacientov s urticaria pigmentosa a systémovou mastocytózou. Z uvedených dôvodov vyplýva, že podávanie interferónov (INF alfa 2b a INF alfa 2a) v liečbe mastocytózy môže mať veľmi dobrý liečebný efekt, a sú preto v plnom rozsahu indikované [10, 11].

V súčasnosti sa vyrábajú aj tzv. pegylované interferóny alfa – Pegasys a Pegintron. Pegasys je peginterferónom-alfa 2a (pegINF-alfa2a; Roche) a Pegintron je peginterferónom-alfa 2b (pegINF-alfa2b; MSD). Ide o molekulu syntetizovanú s pridaním polyethylenglykolu ku štandardnej molekule interferónu, čím sa dosiahne väčšia stabilita a predĺženie polčasu rozpadu v cirkulácii. Kožné nežiaduce účinky interferónov a pegylovaných interferónov sú podobné. Pozoruje sa vznik alopecie, pruritus, vaskulitída, nekróza kože a ekzém v mieste aplikácie injekcie interferónu. Zriedka môžu interferóny navodiť vznik autoimunitnej thyreoiditídy, systémového „lupus like“ syndrómu, reumatoidnej artritídy aj sarkoidózy. Všeobecne sa odporúča viacero schém podávania INF [10, 11].

Kauzálna antineoplastická liečba systémovej mastocytózy inhibítorami proteínkináz malými molekulami inhibítorami kináz zameranými na KIT receptory ovplyvňujúcimi mutácie KIT D816V. Táto liečba vychádza z klinického obrazu a histológie systémovej mastocytózy.

Midostaurín (PKC412) sa používa v liečbe agresívnej systémovej mastocytózy, systémovej mastocytózy asociovanou s hematologickou neopláziou, mastocytárnou leukémiou. Midostaurín inhibuje viaceré receptory tyrozínkinázy, vrátane FLT3 a KIT kinázy, čím indukuje zastavenie bunkového cyklu a apoptózu v leukemických bunkách exprimujúcich uvedené mutančné receptory [5]. „In vitro“ štúdie naznačujú, že midostaurín inhibuje D816V mutančné KIT receptory. Midostaurín interferuje s aberantnou KIT D816V sprostredkovanou signalizáciou a inhibuje proliferáciu a prežívanie mastocytov a uvoľňovanie

histamínu. Okrem toho midostaurín inhibuje niekoľko ďalších receptorov tyrozínkinázy ako je receptor pre rastový faktor ovplyvnený trombocytmí (PDGFR) alebo receptor 2 pre vaskulárny endoteliálny faktor (VEGFR2), ako aj členov skupiny serín/treonínkináz – proteínkinázy C (PKC). Midostaurín sa viaže na katalytické domény týchto kináz a inhibuje mitogénnu signalizáciu príslušných rastových faktorov v bunkách, čo vedie k zastaveniu ich rastu. Najčastejšími vedľajšími účinkami liečby midostaurínom sú nauzea, zvracanie, hnačka a cytopénia. Midostaurín v kombinácii s chemoterapeutikami (cytarabín, doxorubicín, idarubicín a daunorubicín) môže viesť k synergetickej inhibícii rastu bunkových línií akútnej myeloidnej leukémie s expresiou FLT3-ITD.

Ďalšou molekulou v liečbe systémovej mastocytózy je avapritinib (BLUE-285) patrí do druhej generácie inhibítorov KIT D816V [5] a tiež tých ktoré majú multikinázovú aktivitu, v dôsledku čoho účinne pôsobí proti mutácii KIT D816V s následnou redukciou symptómov systémovej mastocytózy, redukciou mastocytárných infiltrátov kostnej drene, výrazným znížením hladín sérovej tryptázy, liečbou hypersplenizmu a tiež výrazne znižuje záťaž mutovanej alely KIT D816V. Ďalšími molekulami z ktorých niektoré sú v štádiu klinických štúdií, sú sarilumab, ktorý pôsobí cestou väzby a následnej inhibície receptora interleukínu 6, ďalej sú to imatinib a nilotinib, ripretinib (DCC-2618), bezuclastinib (PLX9486), obalox a cladribin [10, 11, 12, 13, 14].

Záver

Systémová mastocytóza, v našom prípade indolentná systémová mastocytóza si pri správnej diagnostike a optimálnej liečbe vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu hematológa, gastroenterológa, alergológa, dermatológa a tiež odborníkov ďalších medicínskych odborov podľa aktuálneho nálezu, resp. komplikácií pacientov [15, 16].

Literatúra

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-2405.
2. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. A systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: Survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009; 113:5727-5736.
3. Martelli M, Monaldi C, De Santis S, et al. Recent Advances in the Molecular Biology of Systemic Mastocytosis: Implication for Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Int J Mol Sci* 2020;21:3987.
4. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment (Review). *Blood* 2017;129(11): 1420-1427.
5. Nicolosi M, Patriarca A, Andorno A, et al. Precision Medicine in Systemic Mastocytosis. *Medicina* 2021; 57: 1135. <https://doi.org/10.3390/medicina57111135>.
6. Escribano L, Diaz-Augustin B, López A, et al. Immunophenotypic analysis of mast cells in mastocytosis: When and how to do it. Proposals of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA). *Cytom Part B Clin Cytom* 2004; 58B: 1-8.
7. Tefferi A, Shah S, Reichard KK, et al. Smoldering mastocytosis: Survival comparisons with indolent and aggressive mastocytosis. *Am J Hematol* 2019; 94: E1-E2.

8. Jendoubi F, Gaudenzio N, Gallini A, et al. Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: A systemic review. *Clin Exp Allergy* 2020; 50: 654-661.
9. Zuberbier T, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(2): 171-180.
10. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358: 958-965.
11. Fierlbeck G, Rassner G. Treatment of condylomata acuminata with subcutaneous applied recombinant gamma-interferon. *Z Hautkr* 1987;62: 1280-1287.
12. Buonomo A, Nucera E, Criscuolo M. Treatment of Indolent and Advanced Systemic Mastocytosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2022; 14; e2022040.
13. Akin C, Arock M, Valen P. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of indolent systemic mastocytosis: Are we there yet? *J Allergy Clin Immunol* 2022 149; 6: 1912-1918.
14. Razavi HM, Krikler S. Diagnosis of indolent systemic mastocytosis in a patient with „seborrheic keratosis“. *Hematol Transfus Cell Ther* 2022; 44(1): 140-141.
15. Valent P, Akin C, Gleixner KV, et al. Multidisciplinary Challenges in Mastocytosis and How to Address with Personalized Medicine Approaches. *Int J Mol Sci* 2019;20:2976.
16. Zanotti R, Bonifacio M, Isolan C, et al. A Multidisciplinary Diagnostic Approach Reveals a Higher Prevalence of Indolent systemic mastocytosis: 15-Years' Experience of the GISM Network. *Cancers* 2021; 13, 6380. <https://doi.org/10.3390/cancers13246380>.