

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN**

**Scienze Chirurgiche: Progetto n. 2  
"Scienze Dermatologiche e ricostruttive maxillo-facciali e  
plastiche"**

**Ciclo XXIII**

**Settore scientifico-disciplinare di afferenza: MED 35**

**MASTOCITOSI CUTANEE:  
IL MASTOCITOMA IN ETÁ PEDIATRICA**

**Presentata da: Dott.ssa Michela Tabanelli**

**Coordinatore Dottorato  
Prof.ssa Annalisa Patrizi**

**Relatore  
Prof.ssa Annalisa Patrizi**

**Esame finale anno 2011**

## **INDICE**

<b>1. Introduzione</b>	pag. 3
<b>2. Definizione</b>	pag. 4
<b>3. Epidemiologia</b>	pag. 5
<b>4. Eziopatogenesi</b>	pag. 7
<b>5. Classificazione</b>	pag. 9
<b>6. Manifestazioni cutanee</b>	pag. 11
<b>7. Istopatologia</b>	pag. 18
<b>8. Diagnosi</b>	pag. 18
<b>9. Diagnosi differenziale</b>	pag. 23
<b>10. Prognosi</b>	pag. 23
<b>11. Terapia</b>	pag. 25
<b>12. Iconografia</b>	pag. 28

<b>IL NOSTRO STUDIO</b>	pag. 33
-------------------------	---------

<b>RISULTATI</b>	pag. 34
------------------	---------

<b>DISCUSSIONE</b>	pag. 41
--------------------	---------

<b>CONCLUSIONI</b>	pag. 46
--------------------	---------

<b>BIBLIOGRAFIA</b>	pag. 47
---------------------	---------

## **1. INTRODUZIONE**

Scopo di questo studio è la valutazione del decorso dei mastocitomi solitari e multipli in età pediatrica osservati presso l'ambulatorio di Dermatologia Pediatrica e l'ambulatorio Malattie Rare della Clinica Dermatologica del Policlinico S.Orsola - Malpighi di Bologna, nel periodo compreso tra Gennaio 1996 e Dicembre 2010.

L'indagine è stata condotta attraverso una valutazione retrospettiva delle cartelle cliniche e attraverso un questionario telefonico rivolto ai pazienti affetti da mastocitomi solitari e multipli e alle loro famiglie.

L'attenzione è stata rivolta principalmente agli aspetti clinici, all'andamento e all'efficacia del trattamento con steroide topico quale terapia per il mastocitoma singolo o multiplo.

## **2. DEFINIZIONE**

Il termine mastocitosi origina dal tedesco “mästung” (alimentare in eccesso) e deriva da un’osservazione di Ehrlich sulla colorazione metacromatica delle cellule coinvolte in questa malattia, da lui interpretata come il risultato di un’eccessiva assunzione di colorante: da qui il nome di “mastzellen” (1).

La prima descrizione della mastocitosi risale al 1869, anno in cui Nettleship e Tay descrissero una “forma inusuale di orticaria” in una bambina di due anni; si trattava di pomfi provocati dallo sfregamento delle lesioni cutanee successivamente denominate da Sangster “urticaria pigmentosa” nel 1878. Nel 1887 Unna dimostrò la presenza dei mastociti nelle lesioni cutanee e circa cinquant’anni dopo fu attribuito a esse da Sezary il termine di mastocitosi. Infine, nel 1949 Ellis documentò il coinvolgimento sistemico dei mastociti avendone osservata la presenza oltre che nella cute anche in fegato, milza, timo, pancreas, midollo osseo e linfonodi (2).

La mastocitosi è una malattia rara caratterizzata da un’abnorme proliferazione e accumulo di mastociti in differenti organi e tessuti quali la cute, il midollo osseo, il fegato, la milza e i linfonodi (3).

Il mastocita è una cellula effettrice multi potente del sistema immunitario e nell’organismo umano. Questa si localizza in vari tessuti tra cui il derma, contiene numerosi mediatori biologicamente attivi preformati accumulati all’interno dei suoi granuli, ma è anche in grado di produrre diversi mediatori derivati dai lipidi di membrana e citochine multifunzionali (4).

I mediatori prodotti dai mastociti sono l’istamina che causa prurito, vasodilatazione, aumento della permeabilità vasale, dolore addominale, aumento della secrezione gastrica, diarrea, malassorbimento, broncocostrizione, azione sul SNC e H3, la triptasi e la chimasi che causano osteoporosi, osteopenia, dolore osseo, ipertensione, l’eparina che porta a osteoporosi, osteopenia ed ha un effetto anticoagulante. I mediatori derivati dai lipidi di membrana sono la PGD2 che determina broncospasmo, vasodilatazione e aumento della permeabilità vasale, i

LTC4, LTD4, LTE4 responsabili di broncospasmo e aumento della permeabilità vasale, il PAF che causa broncospasmo e aumento della permeabilità vasale. Le citochine sono il TNF- $\alpha$  che porta a fatica, cachessia e riduzione di peso, il TNF- $\beta$  che causa fibrosi ossea, osteoporosi e osteopenia, il SCF che regola la differenziazione e proliferazione dei mastociti, l'IL4 che regola la sintesi di IgE e produzione di IL2, l'IL5 che regola l'attività e proliferazione degli eosinofili e l'IL6 che aumenta la temperatura corporea, il metabolismo e causa osteoporosi e osteopenia.

### **3. EPIDEMIOLOGIA**

La mastocitosi viene considerata una malattia rara. La prevalenza della mastocitosi cutanea nella popolazione generale non è ben definita. Da stime del 2004 risulta che oscilli da 1/1000 a 1/8000 pazienti negli ambulatori dermatologici (5). Secondo quanto riportato nel "Rare disease collection" del Novembre 2009 da Orphanet database di diffusione europea sulle malattie rare e i farmaci orfani, che contengono un'enciclopedia dedicata ai professionisti, scritta e aggiornata da esperti la prevalenza stimata delle forme di mastocitosi cutanea corrispondono a 0,75/100.000 e quella delle forme sistemiche a 3,3/100.000 abitanti (6). In Italia, secondo quanto riporta l'Associazione Italiana Mastocitosi (ASIMAS), si stima che vi siano circa 1000 soggetti affetti da mastocitosi cutanea e sistemica, ma, stando ai dati del maggio 2010, il numero dei pazienti censiti dalla Rete Italiana Mastocitosi e confluiti nei 36 centri italiani di diagnosi e terapia della malattia, è stato solo di 445 (7).

La mastocitosi si manifesta ugualmente in entrambi i sessi con una maggioranza caucasica (8). La comparsa della malattia può avvenire in tutte le età, ma in più del 50% dei casi di mastocitosi cutanea insorge nei primi due anni di vita con tendenza alla regressione nell'adolescenza (2). Il 65% delle mastocitosi cutanee, infatti, interessa l'età pediatrica, nel 15% dei casi le lesioni sono già presenti fin dalla nascita, nel 30% compaiono prima del sesto mese di vita, nel 10% prima del

secondo anno, nel 10% tra il secondo e il quindicesimo anno di vita (7). La forma sistemica di mastocitosi interessa invece prevalentemente gli adulti.

Sebbene le mastocitosi cutanee non abbiano un'origine genetica, sono riportati in letteratura circa 50 casi familiari. Il pattern di ereditarietà non è chiaro; sono state proposte una trasmissione autosomica dominante a penetranza variabile, una mutazione cromatidica post-zigotica e la possibilità che sia in realtà più modalità di trasmissione (9).

Secondo l'E.C.N.M., cioè il network europeo di consulenza sulla mastocitosi, la familiarità è estremamente rara, con una frequenza stimata di meno di 1:1000 tra tutti i pazienti affetti (10).

#### **4. EZIOPATOGENESI**

In passato si è molto discusso sulla natura neoplastica o di iperplasia reattiva della malattia. Attualmente si considerano le mastocitosi come un ampio spettro di patologie che comprendono sia forme benigne e autorisolutive sia forme aggressive, rapidamente fatali, in ogni caso ben distinte dall'iperplasia reattiva mastocitaria, dalle sindromi da attivazione mastocitaria e dall'aumento dei mastociti in corso di mielopatie maligne. All'inizio degli anni '90 si capì che la mastocitosi sistemica era dovuta alla proliferazione monoclonale dei mastociti causata dall'attivazione del c-kit. Nelle forme pediatriche l'accumulo di mastociti non è del tutto stato chiarito e solo in alcune sembra di origine monoclonale (3, 10). Il c-kit è un proto-oncogene che codifica per il Kit, una proteina transmembrana tirosin-chinasi che agisce come recettore dello stem cell factor, noto anche come fattore di crescita per i mastociti. Quest'ultimo è in grado, infatti, tramite il legame con il recettore (kit) di stimolare la proliferazione dei mastociti e prevenire l'apoptosi. Mutazioni del gene c-Kit sono in grado di provocare un'attivazione indipendente dal ligando della proteina Kit e pertanto una crescita autonoma dei mastociti.

La mastocitosi umana è spesso associata a mutazioni dell'ansa di attivazione (dominio TK2 di kit). La più comune delle anomalie molecolari nella mastocitosi sistemica è, infatti, una mutazione puntiforme somatica nel nucleotide 2468 del DNA di c-kit, che coinvolge il codone 816 con la sostituzione dell'acido aspartico con la valina (D816V). Il codone 816 contribuisce alla struttura dell'ansa di attivazione del dominio enzimatico della tirosina chinasi di kit e questa sostituzione destabilizza la conformazione inattiva del dominio chinasi portando all'attivazione costitutiva ligando-indipendente e all'autofosforilazione di kit. Questa mutazione riguarda più del 90% di tutte le mutazioni descritte nella mastocitosi, ma sono state descritte anche la sostituzione D816 con un altro aminoacido o mutazioni nel dominio extracellulare, transmembrana o iuxtamembrana di c-kit, alcune delle quali nelle cellule germinali, sebbene la

trasmissione familiare della malattia sia rara (3). Altre mutazioni riscontrate raramente sono Asp-816-Phe e D816G (Val 560 Gly, cioè la sostituzione della valina con la glicina) (11). Nella maggior parte dei casi la mutazione viene riscontrata nel midollo osseo e spesso nelle lesioni cutanee dei pazienti con mastocitosi sistemica. In un piccolo gruppo di pazienti la mutazione può essere presente anche nei leucociti circolanti in periferia. Le mutazioni attivanti e non attivanti di c-kit (Asp 826 Val) sono state riscontrate, oltre che negli adulti con mastocitosi sistemica, anche in qualche forma cutanea pediatrica (Gly 839 Lys). Anche l'alterazione nella distribuzione locale di una forma solubile di SCF nella pelle è implicata nella patogenesi della mastocitosi cutanea, considerando che la sua presenza è un prerequisito per la proliferazione dei mastociti, la loro differenziazione, attività, funzione secretoria e chemiotassi (5). Nonostante che in molti pazienti la diagnosi di mastocitosi sistemica possa essere stabilita solo dall'istopatologia, vi sono casi in cui è utile l'analisi mutazionale del gene c-kit con la citometria a flusso dei mastociti, ad esempio nei pazienti con basso carico di mastociti, soprattutto quelli con livelli di triptasi normali o leggermente elevati in cui mancano i raggruppamenti multifocali midollari nella biopsia o non sono abbastanza per rispondere al criterio maggiore.

Mutazioni e riarrangiamenti cromosomici che coinvolgono i geni, oltre c-kit, sono rari nella mastocitosi sistemica e sono associate a disordine clonale ematologico non mastocitico. Ad esempio nei pazienti con mastocitosi e persistente eosinofilia si raccomanda la ricerca della fusione del gene FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , che porta all'attivazione costitutiva della tirosina chinasi del recettore  $\alpha$  del fattore di crescita delle piastrine (PDGFR- $\alpha$ ) e la cui presenza nei mastociti è stata riscontrata nella leucemia eosinofila cronica (3).

Uno studio del 2008 ha evidenziato che l'espressione di DC25+ nella mastocitosi cutanea, in pazienti adulti con orticaria pigmentosa ha un valore predittivo per la mastocitosi sistemica, ma non si sa se è associato con una preesistente malattia sistemica indolente (12). Nel 2007 Cheng e altri individuarono nelle biopsie nei

mastociti e nei tumori mastocitari, la presenza di un tipo di proteasi transmembrana di tipo 2, la matriptasi, che è presente nell'epitelio umano della maggior parte della popolazione, ma la cui espressione è collegata alla progressione delle cellule malate/tumorali derivate dall'epitelio. La matriptasi, in molte linee tumorali è attivata dalla tripsina, suggerendo una simultanea attivazione nella proteolisi extracellulare (13). L'inibizione dell'apoptosi dei mastociti avviene attraverso altri meccanismi, oltre a quelli dipendenti da kit, che possono provocare la mastocitosi, ad esempio la fusione di PDGFR- $\beta$  (recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine), che codifica una tirosina chinasi sensibile all'imatinib, con PRKG2, causa della rottura del dominio autoinibitorio iuxtamembrana (14).

Recentemente è emerso che la sopravvivenza dei mastociti è diversamente regolata nella cute e nel midollo. Infatti, sono stati descritti casi di mastocitosi sistemica che esprimono in maniera significativa la proteina antiapoptotica bcl-xL nelle lesioni midollari e casi di pazienti affetti da differenti forme di mastocitosi con elevata espressione della proteina antiapoptotica bcl-2 nei mastociti cutanei (15). Secondo gli Autori di questi studi l'iperespressione di tali proteine condurrebbe a una prolungata sopravvivenza dei mastociti che potrebbe contribuire alla patogenesi della malattia.

## **5. CLASSIFICAZIONE**

Data l'estrema eterogeneità che caratterizza il gruppo delle mastocitosi è comprensibile come negli anni si sia avuto un susseguirsi di proposte classificative differenti a seconda dell'aspetto considerato. La classificazione correntemente utilizzata è quella proposta nel 2001 da una Working Conference e successivamente adottata dalla World Health Organization (classificazione WHO) (16,17).

**La classificazione WHO distingue 7 varianti di mastocitosi:**

- mastocitosi cutanea (MC)
- mastocitosi sistemica indolente (MSI)

- mastocitosi sistemica con associato disordine clonale ematopoietico non mastocitario
- mastocitosi sistemica aggressiva (MSA)
- leucemia mastocitaria
- sarcoma mastocitario
- mastocitoma extracutaneo

### **CLASSIFICAZIONE WHO**

#### Varianti / sottovarianti

- Mastocitosi cutanea (MC)
- Mastocitosi sistemica indolente (MSI)
  - mastocitosi sistemica *smouldering*
  - mastocitosi isolata del midollo osseo
- Mastocitosi sistemica con associato disordine clonale ematopoietico non mastocitario
  - sindrome mielodisplastica
  - leucemia mieloide acuta
  - leucemia mieloide cronica
  - linfoma
- Mastocitosi sistemica aggressiva (MSA)
  - mastocitosi sistemica aggressiva con eosinofilia
- Leucemia mastocitaria
- Sarcoma mastocitario
- Mastocitoma extracutaneo

Una chiara distinzione delle diverse forme di mastocitosi è necessaria per le importanti implicazioni riguardanti l'iter diagnostico, la gestione e la prognosi del paziente affetto; il decorso clinico della malattia può, infatti, variare da "asintomatico" con normale aspettativa di vita ad "altamente aggressivo".

La maggior parte dei pazienti affetti da mastocitosi presenta un solo interessamento cutaneo e non ha sintomi sistemici, mentre quasi la metà dei pazienti con mastocitosi sistemica può non avere manifestazioni cutanee (18).

### ***MASTOCITOSI CUTANEA***

- Mastocitosi cutanea nodulare (mastocitoma): **MS** (o mult)
- Orticaria pigmentosa: **OP**
- Teleangectasia macularis eruptiva perstans: **TMEP**
- Mastocitosi cutanea diffusa: **MCD**

La diagnosi della mastocitosi cutanea è basata su manifestazioni cutanee tipiche quali il mastocitoma solitario e l'orticaria pigmentosa confermata dall'istopatologia specifica e dall'assenza di un coinvolgimento sistemico.

### **6. MANIFESTAZIONI CUTANEE**

La lesione elementare della mastocitosi è polimorfa. La presenza di mastociti nella cute può non essere evidente da un punto di vista clinico, se non nel momento della loro degranulazione. Può accadere, sia pur raramente, che la mastocitosi si presenti con un prurito generalizzato senza evidenti lesioni stabili nella cute, ma soltanto con un quadro a tipo orticaria dermografica, più o meno imponente. Quest'ultimo aspetto può verificarsi quando i mastociti infiltrano diffusamente la cute, come nella mastocitosi cutanea diffusa. Più spesso tuttavia sono presenti macule, macule-papule o noduli di colorito variabile, di solito color camoscio, talora ardesia o giallastro. I sintomi e i segni clinici della mastocitosi sono legati alla degranulazione dei mastociti che si accompagna a liberazione di istamina e di altre sostanze attive della flogosi. A questo meccanismo si possono ricondurre il prurito, l'arrossamento e l'edema fino alla formazione di bolle dalle singole lesioni, le crisi di arrossamento del volto (flushing) e il segno di Darier.

Il prurito è il sintomo più frequente della mastocitosi cutanea, in genere meno evidente nei bambini rispetto agli adulti. Solitamente è parossistico, di intensità media, localizzato nel sito di infiltrazione mastocitaria. L'orticazione delle singole lesioni è caratteristica delle mastocitosi. Vi è, infatti, una metamorfosi delle lesioni cutanee che da ipercromiche diventano eritematose e edematose, simili a un pomfo di orticaria. Il fenomeno ha la durata di 20-30 minuti e può avvenire spontaneamente o verificarsi in seguito a confricazione o a lieve traumatismo di una lesione o per il semplice riscaldamento della cute dopo il bagno. Nella maggior parte dei casi infantili l'orticazione delle lesioni tende a diventare meno evidente con il passare degli anni. Il segno di Darier è l'orticazione indotta artificialmente strofinando una lesione di mastocitosi. Può essere considerato patognomonico della mastocitosi cutanea, anche se può essere evocato in alcuni casi di xantogranuloma giovanile e nella scabbia nodulare. Il segno di Darier positivo associato alle caratteristiche cliniche, consente di porre il sospetto diagnostico di mastocitosi. Nei pazienti con orticaria pigmentosa e nei soggetti con orticaria dermografica il segno di Darier va valutato con attenzione; in questi casi è utile scegliere una zona in cui siano presenti due lesioni di aspetto simile. Si strofina una delle due lesioni con il polpastrello dell'indice per 5-6 volte e dopo 2-5 minuti si comparano tra di loro. E' utile anche controllare la reazione allo strofinio della cute sana, specie quando non ci sono lesioni simili vicine tra loro. La flogosi legata alla liberazione locale di istamina, soprattutto nel primo anno di vita, può essere seguita dalla formazione di una vescicola o di una bolla, raramente emorragica. Le lesioni bollose sono eccezionali nell'adulto, mentre si riscontrano con una certa frequenza nel bambino, specie nei primi due anni di vita. Può succeder talora che una lesione di mastocitosi, ad esempio un mastocitoma isolato, possa presentare delle crisi bollose più o meno numerose nel primo anno di vita, poi delle crisi di orticazione sempre meno imponenti, fino a scomparire spontaneamente negli anni successivi. Le lesioni bollose possono conseguire a farmaci istamino - liberatori e sono più frequenti nel mastocitoma isolato che nell'orticaria pigmentosa. Talora

nei bambini con mastocitoma isolato, la formazione locale della bolla si associa a crisi di arrossamento, a distanza, del volto. Le crisi di arrossamento sono un altro segno caratteristico delle mastocitosi. Interessano in genere il volto (flushing) e la parte alta del tronco fino alla cintura, iniziano bruscamente, durano 10-30 minuti e regrediscono spontaneamente. Talora appaiono spontaneamente, altre volte sono chiaramente in rapporto con uno stimolo esogeno o endogeno in grado di indurre una degranolazione dei mastociti. Nella maggior parte dei casi infantili le crisi di arrossamento sono più frequenti nel primo anno di vita, per diventare meno frequenti nel secondo e terzo anno fino a scomparire. Oltre a questi sintomi e segni frequenti bisogna ricordare che, sia pure raramente, le forme più gravi di mastocitosi possono accompagnarsi a fenomeni anafilattici. Questi possono intervenire nell'adulto, in seguito a punture di imenotteri in soggetti che, oltre ad essere ad essi sensibilizzati, hanno anche una mastocitosi, oppure durante anestesia. Anche nel bambino si possono avere manifestazioni anafilattiche, ad esempio crisi apneiche, nella mastocitosi sistemica.

Nei bambini le forme cutanee costituiscono il 90% delle mastocitosi che non sono associate a disordini ematologici (19).

La più comune forma cutanea di mastocitosi, è l'**OP**, che generalmente appare prima dei 2 anni, tra i 3 mesi e i 9 mesi di vita e rimane confinata alla cute (20). Alla dermatoscopia la lesione elementare dell'OP appare costituita da linee reticolari marrone che corrispondono alla rete di pigmento (21). Le lesioni, per mesi o anni, aumentano gradualmente in numero, sono rosee brunastre, ovali o rotonde e possono manifestarsi come macule, papule e, talvolta, come noduli o placche, distribuendosi, in modo diffuso e simmetrico, in qualsiasi parte del corpo, soprattutto nel tronco (20) (Figura 3). Il numero può variare da pochi elementi a più di cento e le dimensioni da un millimetro a qualche centimetro. Nel bambino il coinvolgimento cutaneo è più esteso che negli adulti, con lesioni più pigmentate che eritematose e con diametro dai 5 ai 15 millimetri, localizzate soprattutto nel tronco e più raramente al capo. Le lesioni hanno un margine ben definito e

raramente si fondono (22). In base alla loro grandezza si distingue l'OP a grandi elementi, se le dimensioni sono superiori a 0,5 cm e a piccoli elementi se sono inferiori. La prima forma è associata a più bassi livelli di triptasi e a una minore durata, rispetto alla seconda (23). Le vescicole, le bolle (raramente con emorragia locale) e le erosioni superficiali si verificano solo nei pazienti al di sotto dei due anni di vita. Dopo esposizione a stimoli fisici come il caldo, il freddo, la pressione o in seguito ad assunzione di sostanze che stimolano la degranulazione mastocitaria si può avere prurito localizzato o generalizzato, dermografismo, eritema localizzato o flushing generalizzato (24). Estensione e densità delle lesioni nel bambino non sono correlate a interessamento sistemico. Inoltre non c'è correlazione tra l'estensione cutanea della mastocitosi e i sintomi legati alla degranulazione dei mastociti (25). Le lesioni di OP che compaiono dopo il decimo anno di vita tendono a persistere e a rimanere asintomatiche. Nonostante nel 90% dei bambini non ci sia un coinvolgimento sistemico, a volte si possono associare ulcere, malassorbimento, anomalie ossee, epatomegalia, splenomegalia, linfoadenomegalia, anomalie del sangue periferico, livelli plasmatici o urinari elevati di istamina o dei suoi metaboliti, prostaglandina D<sub>2</sub> e altri (26).

Il **MS** è un tumore benigno, derivante dalla proliferazione mastocitaria nel derma papillare e più comune nell'infanzia che nell'adulto, perché va incontro a risoluzione spontanea. Si presenta come macula, placca o nodulo tondo o ovale, di circa 4-5 cm, ma può raggiungere i 15 cm (20) (Figura 1A-B). Il colore può variare dal giallo al bruno al rosa chiaro e la sua superficie è solitamente liscia ma può essere anche ruvida. Se sfregato diventa eritematoso e rilevato e, in alcuni pazienti, può comparire una bolla a contenuto sieroso o siero-ematico (18). La lesione spesso è singola ma si possono manifestare fino a un massimo di cinque mastocitomi (20) (Figura 2). Generalmente se compare una seconda lesione, ciò avviene non più di due mesi dopo la prima (27). E' asintomatico, talora può dare prurito ed eccezionalmente è associato a sintomatologia sistemica quale dolori addominali, diarrea, gastralgia, cefalea, ma non a un coinvolgimento midollare.

La **MCD** è rara e si manifesta soprattutto entro i tre anni, inizialmente verso i tre mesi con vescicole sierose-ematiche, ma può comparire a ogni età. La cute dei bambini appare normale alla nascita, ma rapidamente evolve in un generale ispessimento come una buccia d'arancia (27). Sono visibili grandi aree cutanee dall'aspetto giallastro, ispessite e lichenificate; cute liscia con papule diffuse, simile al cuoio (mastocitosi pseudoxantomatosa), accentuate pieghe cutanee, specie alle ascelle e all'inguine (Figura 3 A). Un'altra modalità di presentazione dell'infiltrazione mastocitaria è l'eritrodermia. Dopo trauma, o anche spontaneamente, possono comparire grandi bolle (18) (Figura 3 B). La risoluzione è la norma, ma c'è la possibilità di persistenza anche fino all'età adulta (27). I sintomi sistemici, in seguito a degranolazione mastocitaria, possono essere severi: flushing, emorragia, ipotensione, diarrea, dispnea, fino allo shock anafilattico, che nei bambini si osserva solo quando vi è un quadro diffuso (20).

La **TMEP** rappresenta meno dell'1% delle mastocitosi cutanee e appare solo occasionalmente, nella prima infanzia. Nella TMEP alla dermatoscopia si osservano vasi teleangectasici disposti in un pattern reticolare, queste caratteristiche ci permettono di distinguerla da altre forme di mastocitosi e di malattie esantematiche cutanee (21). I pazienti sviluppano multiple macule rosso-brunastre, a bordi irregolari, che possono essere confluenti, sormontate da fini teleangectasie, prevalentemente al tronco (28) (Figura 4). Le lesioni superiori a 1 cm sono poche e all'esame istopatologico mostrano un numero minimo di mastociti o nessuno (29). A differenza delle altre forme di mastocitosi il segno di Darier è generalmente negativo e le lesioni non sono pruriginose (27). In rari casi le lesioni possono coesistere con quelle di orticaria pigmentosa (25). La maggior parte dei pazienti ha solo un coinvolgimento cutaneo, ma possono verificarsi sintomi sistemici come flushing, disturbi gastrointestinali, palpitazioni cardiache e sincope (28).

Negli adulti l'OP determina un coinvolgimento cutaneo meno esteso che nel bambino, ma ha un andamento cronico e una più alta correlazione con

l'interessamento sistemico. Le lesioni sono macule rosee brunastre o papule leggermente rilevate, dal diametro di circa 3-4 millimetri, con distribuzione simmetrica ma casuale, concentrata prevalentemente al tronco e alle cosce, mentre i palmi, le piante dei piedi, la faccia e lo scalpo sono risparmiati. A differenza del bambino, estensione e densità delle lesioni si correlano a interessamento sistemico insieme al livello di triptasi e al coinvolgimento midollare (25).

Il MS è raro nell'adulto, andando incontro a risoluzione spontanea nei primi anni di vita. Altrettanto insoliti sono casi di MCD a insorgenza infantile che persistono al di fuori dell'età pediatrica e si associano a un coinvolgimento sistemico. La TMEP, invece, colpisce più spesso gli adulti.

L'aspetto più rilevante clinicamente nella mastocitosi dell'adulto è il coinvolgimento sistemico, che infatti si verifica nel 15-30% degli adulti con lesioni cutanee (27).

Nel 2001 sono stati definiti i criteri diagnostici per la **mastocitosi sistemica**, per la quale sono necessari un criterio maggiore e uno minore, o almeno tre criteri minori (30).

#### Criterio Maggiore:

infiltrati multifocali densi di mastociti (>15) in sezioni istologiche di midollo osseo e/o di organi extracutanei con immunoistochimica triptasi positiva (o altri marcatori).

#### Criteri Minori:

1) presenza >25% di mastociti di forma fusata in infiltrati mastocitari rilevati in sezioni istologiche del midollo osseo e/o altri organi extracutanei, o >25% di mastociti atipici (tipo I e II) negli strisci di midollo osseo (31).

2) presenza della mutazione puntiforme del codone 816 del c-Kit (Asp 816> Val) nel midollo osseo, sangue o altri organi extracutanei.

- 3) positività per CD2 e/o CD25 in mastociti c-Kit positivi del midollo osseo e di altri organi extracutanei.
- 4) persistenti livelli di triptasi sierica >20 ng/ml (non valido per mastocitosi sistemica associata a malattia).

## **7. ISTOPATOLOGIA**

La massima densità di mastociti si osserva nel derma papillare, immediatamente sotto la giunzione dermo-epidermica e la loro distribuzione attorno ai vasi sanguigni, alle terminazioni nervose e ai follicoli pilo-sebacei rappresenta la prima linea di difesa dei tessuti contro le noxae patogene. Vi può essere edema del derma papillare che dà luogo a vescicolazione sub epidermica (29). Nel MS, i mastociti hanno un'abbondante citoplasma; occupano il derma papillare e reticolare e possono raggiungere il derma profondo e il tessuto sottocutaneo. Non c'è atipia cellulare. Nella MCD l'infiltrazione dei mastociti riguarda il derma papillare e la parte superiore del derma reticolare e la microscopia è simile al MS nelle lesioni nodulari, a placca o infiltrate (29). La microscopia elettronica mostra nelle lesioni cutanee dei pazienti con mastocitosi sistemica, rispetto a quella con solo coinvolgimento cutaneo, una più grande area citoplasmatica, più grandi dimensioni del nucleo e del diametro dei granuli che contengono per lo più strutture reticolate (32). Per quanto riguarda il midollo osseo, la colorazione immunoistochimica della biopsia con antitriptasi permette di visualizzare i mastociti in campioni decalcificati fissati in paraffina. L'assetto morfologico degli infiltrati midollari correlati alla mastocitosi, nelle sezioni biottiche è caratteristica. Sebbene le lesioni possano essere diffuse, la maggior parte sono focali con distribuzione paratrabeolari e in minore misura perivascolari e parafollicolari. Negli stadi precoci di mastocitosi, le lesioni midollari sono cellulari, mentre con la progressione della malattia il numero di mastociti decresce e le lesioni possono diventare fibrotiche. I mastociti tipici negli strisci midollari sono a forma fusata o ovale e granuli prominenti, mentre quelli normali hanno forma tonda (33).

## **8. DIAGNOSI**

Gli esami strumentali da eseguire di fronte ad un sospetto clinico di mastocitosi sono numerosi ed in parte complessi. Nell'iter diagnostico si inizia dalla valutazione clinica con l'anamnesi e l'esame fisico del paziente e, nel caso di

sospetta malattia, con l'esame patologico delle lesioni, a cui seguiranno ulteriori indagini per la ricerca di un eventuale interessamento sistemico. Nel 2001 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito i criteri clinici, biochimici e patologici per differenziare le mastocitosi sistemiche da quelle cutanee.

***Mastocitoma solitario o multiplo (MS):*** esame obiettivo e una sorveglianza clinica ogni 3-6 mesi.

***Orticaria pigmentosa:*** ci si avvale nel bambino della conferma della biopsia cutanea, associata o meno all'analisi della mutazione di c-kit D816V, del dosaggio della triptasi sierica e dell'esame delle urine. Oltre a questi esami nell'adulto con OP si eseguono la biopsia osteomidollare e gli esami ematochimici generali.

***Mastocitosi cutanea diffusa:*** i pazienti vengono sottoposti a biopsia cutanea, dosaggio della triptasi sierica, esami ematochimici e delle urine e biopsia osteomidollare.

***Forme sistemiche:*** esofagogastroduodenoscopia (EGDS), Rx del torace, densitometria ossea, scintigrafia ossea, ecografia addominale completa e TC cranio-addome (33). Nel 90% delle mastocitosi sistemiche nel midollo osseo si ha un aumento focale o diffuso dei mastociti (19). Nei pazienti con infiltrati midollari positivi per la triptasi costituiti dal 95% di cellule rotonde e da meno del 5% di cellule fusate, si può ricorrere all'applicazione di markers immunoistochimici addizionali per confermare la diagnosi (es. CD34, CD117 e anticorpi specifici per i basofili 2D7 o BB1), dato che i basofili e le cellule staminali esprimono la triptasi. La citometria a flusso è un'ulteriore opzione diagnostica per determinare la co-espressione di CD2 e/o CD25 nei mastociti positivi al CD117(kit) negli infiltrati midollari e permette l'identificazione di quelli neoplastici (34). E' stato, tra l'altro, evidenziato come la presenza di CD2 e CD25 sia legata a forme più aggressive di mastocitosi (7). Un altro elemento diagnostico, di recente scoperta, potrebbe essere la positività alla matriptasi (13). Nel caso di sintomi senza lesioni cutanee si effettuano il dosaggio della triptasi sierica che, se maggiore o uguale a 20 ng/ml, è seguito da biopsia osteomidollare e se quest'ultima è positiva dagli esami di

staging della mastocitosi sistemica. In caso di ricorrenti reazioni anafilattoidi si eseguono la biopsia e il dosaggio della triptasi sierica che viene ripetuto dopo due settimane, se è maggiore o uguale di 20ng/ml. Se supera o uguaglia nuovamente tale valore viene fatta la biopsia osteomidollare che, nel caso di positività, viene seguita dagli esami di staging della mastocitosi sistemica (33). Nell'emocromo con formula leucocitaria nelle forme sistemiche si riscontrano anemia in un terzo/un mezzo dei casi, leucocitosi nel 20-30% dei casi, eosinofilia nel 40% dei casi, trombocitopenia e leucopenia nel 15-20% dei casi e monocitosi nel 15% dei casi. Negli esami ematochimici sono compresi: creatinina, azotemia, uricemia, LDH, GOT, GPT,  $\gamma$ GT, fosfatasi alcalina, bilirubina totale e frazionata, protidemia totale con elettroforesi, dosaggio immunoglobuline, PT, INR, aPTT (può essere allungato), fibrinogeno, antitrombina III, triptasi. I livelli di triptasi sierica normalmente variano da 1 a 15 ng/ml, ma qui il valore di riferimento utilizzato è 13 ng/ml, per alcuni autori è 11,4 ng/ml. Nei pazienti con mastocitosi cutanea è generalmente inferiore a 20ng /ml e, secondo alcuni studi, nel bambino la triptasi sierica è di più difficile interpretazione per la relazione tra la quantità di granuli mastocitari e il volume corporeo del soggetto e per la differenza rispetto all'adulto tra il rapporto della cute affetta su quella totale (35). Inoltre, spesso, in caso di forme cutanee non complicate e MS il livello sierico di triptasi è normale (35). Nei pazienti con interessamento cutaneo si può verificare un aumento dell'escrezione dell'N-methylhistamine nell'urina nelle 24 ore, (17) il cui livello è correlato con l'estensione e l'attività della mastocitosi. Negli ultimi anni è stato riportato un sistema a punteggio, lo **SCORMA Index** per valutare la severità della mastocitosi cutanea e avere una rapida impressione dell'evoluzione del quadro clinico, specie nei bambini, dove prelevare campioni di sangue è più difficoltoso.

A) valuta l'estensione, attribuendo ad ogni parte del corpo interessata una percentuale;

- B) valuta l'intensità delle lesioni, assegnando da 0 punti (assente) a 3 punti (severa) per la pigmentazione/eritema, per la vescicolazione, per il rilievo e per la positività del segno di Darier.
- C) valuta cinque sintomi soggettivi (fattori di provocazione, arrossamento, diarrea, prurito e dolore osseo locale) riportati dai pazienti con una scala analogica da 0 (assente) a 10 (continuamente presente). Per il calcolo finale dello SCORMA Index si utilizza la seguente formula:  $A/5 + 5B + 2C/5$ , il cui risultato finale varia da 5,2 a 100 (36).

**SCORMA INDEX**

Istituto:

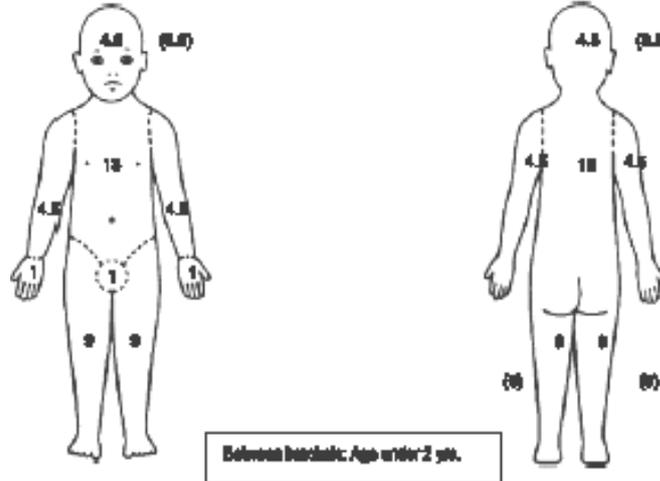
Nome del paziente:

Medico:

Data di nascita:

Data della visita:

Numero di paziente:



- **A: Estensione** indicare l'area coinvolta

- **B: Intensità** area rappresentativa media

Criteria	Intensità	Punteggio per l'intensità
1. Pigmentazione / eritema	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0 = assente
2. Vescicolazione	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 = lieve
3. Rilievo moderata	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 =
4. Segno di Darier positivo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	3 = severa

- **C: Sintomi soggettivi**

Scala Visiva Analogica (compilata da genitori se il bambino è  a 5 anni)

1. Fattori scatenanti	0-----10
2. Flushing	0-----10
3. Diarrea	0-----10
4. Prurito	0-----10
5. Dolore osseo localizzato	0-----10

**Scorma index: A/5 + 5B + 2C/5**

## **9. DIAGNOSI DIFFERENZIALE**

Il mastocitoma deve essere differenziato dallo xantogranuloma giovanile (in cui viene eccezionalmente riportata anche la positività del segno di Darier), dal nevo nevocellulare e dai nevi connettivali, dal nevo di Spitz, dall'angioma e dall'istiocitoma.

L'orticaria pigmentosa deve essere distinta dalle lentiggini multiple, dallo xantogranuloma giovanile (in particolare la mastocitosi xantelasmoidea) ed è dirimente in questi casi l'esame istologico, dalla scabbia nodulare (noduli infiammatori che se strofinati, possono orticarsi leggermente, simulando un segno di Darier), dalla neurofibromatosi, da altre varietà di istiocitosi e dalla dermatite cinerea. L'orticaria pigmentosa bollosa entra in diagnosi differenziale con le forme precoci di incontinentia pigmenti, le dermatosi bollose croniche dei bambini, il pemfigoide bolloso, la dermatite erpetiforme e l'epidermiolisi bollosa.

Alcune rare patologie neonatali possono mimare la mastocitosi cutanea diffusa come la staphylococci scalded skin syndrome, gli infiltrati leucemici, l'epidermiolisi bollosa e le forme bollose di eritema polimorfo. La telangectasia macularis eruptiva perstans entra in diagnosi differenziale con la telangectasia emorragica ereditaria.

## **10. PROGNOSE**

I pazienti che sviluppano la malattia cutanea con arrossamento o coinvolgimento extracutaneo limitato hanno solitamente un decorso indolente e necessitano di una gestione medica cronica. Solo pochi di questi progrediscono verso una forma più avanzata di malattia. La mastocitosi cutanea nel bambino ha una prognosi migliore rispetto all'adulto, con frequente regressione spontanea ed eccezionale persistenza, con evoluzione in mastocitosi sistemica, al di fuori dell'età pediatrica. Il MS non è associato a un coinvolgimento sistemico e nella maggior parte dei casi va incontro a involuzione spontanea in anni, non riportato costantemente. La MCD si risolve spontaneamente tra i 5 e i 15 mesi, ma sono stati descritti casi in cui persiste (33).

Nel periodo infantile la prognosi sembra essere legata al momento di insorgenza delle bolle: se appaiono dopo la manifestazione della MCD si ha una più alta probabilità di miglioramento graduale della malattia (37). L'OP dà luogo a una sintomatologia sistemica solo nel 10% dei casi (26) e evolve verso una risoluzione spontanea in metà dei bambini affetti, verso l'adolescenza (37). Secondo uno studio del 2005 di Ben Amitai e altri, su 180 casi pediatrici la risoluzione parziale ricorre dopo circa 7 anni e quella totale dopo circa 10 anni (38). Nella rimanente metà dei casi che non si risolvono vi è un notevole miglioramento, tranne in alcuni bambini in cui la malattia persiste fino all'età adulta. Questi possono avere una progressione (15-30%) in forma sistemica. Sono stati riportati numerosi casi di occorrenza di leucemia linfoblastica rapidamente progressiva e di insorgenza tardiva di mastocitosi pediatrica che suggeriscono una predilezione dello sviluppo di malignità in questo gruppo (36). Vi sono poi le possibili complicanze come arrossamento, ipotensione, sanguinamento gastrointestinale, shock e, occasionalmente morte a cui sono più esposti i bambini con MCD (39). Dai dati della letteratura si evince che i bambini con coinvolgimento cutaneo bolloso estensivo, quelli con sintomi di vasodilatazione, arrossamento, ipotensione e quelli con precoce insorgenza di malattia hanno un potenziale rischio di sviluppare shock o morte improvvisa (37).

Le mastocitosi sistemiche hanno un range di gravità variabile; presentano infatti forme più lievi che spesso rimangono condizioni croniche a forme severe con rapido decorso e con prognosi non buona. Molti pazienti rientrano nella categoria della forma indolente, che può essere gestita con successo per decenni e non sembra abbreviare il corso della vita. Nella mastocitosi sistemica associata a una malattia ematologica clonale non della linea mastocitaria la prognosi è determinata dal disordine ematologico primariamente annesso. La mastocitosi sistemica aggressiva è rapidamente progressiva e la prognosi è meno buona di quella della forma indolente. La leucemia mastocitaria ha una prognosi estremamente negativa e la sopravvivenza è inferiore a un anno, anche con chemioterapia aggressiva.

Un'analisi prospettica di 46 pazienti ha identificato elevati livelli sierici di lattico deidrogenasi, insorgenza tardiva, presenza di significative anomalie ematologiche (come mieloproliferative, mielodisplastiche o evidente quadro leucemico) come indicatori di cattiva prognosi e breve sopravvivenza (33).

## **11. TERAPIA**

Il trattamento dei pazienti affetti da mastocitosi si basa principalmente sul controllo dei sintomi, per cui da un lato è necessario quanto più possibile evitare tutti i fattori scatenanti che possono indurre la degranolazione dei mastociti, dall'altro è possibile trattare i sintomi quando questi compaiono con farmaci sintomatici che bloccano l'azione o la liberazione dei mediatori stessi.

A tale scopo vi sono una serie di norme comportamentali di prevenzione essendo la mastocitosi una malattia eterogenea e la sensibilità ai vari fattori scatenanti è differente in ciascun paziente. I fattori sono di natura fisica, psichica, alimentare e farmacologica.

I fattori fisici comprendono: traumi, strofinamenti o compressioni sulla cute, punture (veleno di imenotteri), morsi; eccessivi sbalzi di temperatura caldo-freddo; esercizio fisico. Quelli psichici sono: stress emozionali, ansia. Tra gli alimenti vi sono: alcool; formaggi, bevande e alimenti fermentati; alcuni tipi di frutta fresca (fragole, banane, pesche, arance) e secca (arachidi, nocciole, noci), uova; conserve; cioccolato; crauti e pomodori; fegato di maiale e salsicce secche; pepe e peperoncino; pesce (acciughe, sgombro, tonno e uova di pesce affumicate, crostacei, salmone, sardine) (7). Tra i farmaci sono compresi: acido acetilsalicilico o altri FANS (da preferire la nimesulide); codeina, morfina e derivati; anestetici generali (D tubocurarina, alotano); miorilassanti (pancuronio), antibiotici (polimixina B, colimicina, neomicina); antipertensivi (reserpina, idralazina); macromolecole, destrano; tiamina; chinina; mezzi di contrasto iodati; scopolamina, pilocarpina, reserpina e chemotripsina, ACTH. Altri fattori che possono provocare la degranolazione mastocitaria sono: tossine batteriche, polipeptidi rilasciati da

ascaridi, aragoste, meduse, gamberi e vaccinazioni. Sul problema delle vaccinazioni non vi sono degli studi in letteratura, ma nel 2006 da uno studio di Renke e altri emerse che su 23 bambini affetti da OP 18 avevano avuto problemi con le vaccinazioni.

### ***TRATTAMENTO FARMACOLOGICO***

La terapia farmacologia della mastocitosi mira alla stabilizzazione della membrana mastocitaria per attenuare la severità degli attacchi, bloccando anche l'azione dei mediatori dell'infiammazione (27). Il trattamento sintomatico si avvale dell'uso di antistaminici H<sub>1</sub>, antistaminici H<sub>2</sub>, cromoglicato di sodio, inibitori di pompa protonica, agenti antileucotrienici, epinefrina iniettabile, steroidi.

- ***Antistaminici:*** devono essere considerati in primo luogo antistaminici non sedativi, eventualmente da associare con i potenti antistaminici sedativi di vecchia generazione. Queste molecole agiscono su prurito, flushing, insorgenza di pomfi, bolle, dolore addominale, stanchezza. Gli antistaminici che bloccano i recettori H<sub>2</sub> sono utilizzati per trattare i disturbi gastrointestinali quali gastrite e ulcera. I pazienti con episodi anafilattoidi dovrebbero assumere regolarmente l'associazione di anti H<sub>1</sub> e anti H<sub>2</sub> in via profilattica. Queste molecole sono utilizzabili anche in età pediatrica.
- ***Cromoglicato di sodio:*** agisce soprattutto sui disturbi gastrointestinali, avendo scarso assorbimento sistemico (1-2%). Sembra tuttavia che agisca anche come coadiuvante nel controllo del prurito. Questa molecola è utilizzabile anche in età pediatrica.
- ***Puva terapia:*** utile soprattutto per controllare il prurito, si tratta di una terapia complessa con diversi effetti collaterali che risulta di difficile attuazione, oltre che controindicata, in età inferiore ai 12-13 anni. In adolescenti e adulti, con manifestazioni cutanee resistenti ai precedenti farmaci, il trattamento con psoralene combinato con fototerapia a raggi ultravioletti A riduce le lesioni e allevia il prurito.

- ***Steroidi:*** l'utilizzo di potenti corticosteroidi topici in occlusione per 6 o più settimane riduce notevolmente il prurito, i pomfi cutanei, i livelli di istamina e il numero dei mastocitomi cutanei. I pazienti rimangono liberi dalla patologia per un periodo di 12 mesi dopo la terapia (40). I corticosteroidi sistemici endovena possono essere usati con successo per trattare le forme severe bollose di orticaria infantile (37). Quelli orali si sono, inoltre, rivelati utili per ridurre il malassorbimento e l'ascite: negli adulti il prednisone orale (40-60 mg/die) dà un miglioramento in 2-3 settimane e dopo si può ricorrere a un trattamento a giorni alterni
- ***Epinefrina:*** farmaco da utilizzarsi in caso di reazioni anafilattiche che possono comparire in qualsiasi variante di mastocitosi. Visti i possibili effetti collaterali di questa molecola sarebbe utile, soprattutto nei bambini, stabilire a priori la dose da utilizzare in caso di necessità.

Le terapie sopra riportate si prefiggono il controllo dei sintomi in corso di mastocitosi e sono pertanto quelle che il dermatologo deve conoscere.

## 12. ICONOGRAFIA

### Figura 1 A

Mastocitoma solitario del collo, zona occipitale.



**Figura 1 B**

Mastocitoma solitario della gamba



**Figura 1 C**

Mastocitoma solitario del tallone



**Figura 2**

Orticaria pigmentosa



**Figura 3A**

Mastocitosi cutanea diffusa



**Figura 3B**

Mastocitosi cutanea diffusa con crisi bollosa



**Figura 4**

Teleangectasia macularis eruptiva perstans: **TMEP**



## **IL NOSTRO STUDIO**

Presso l'ambulatorio di dermatologia pediatrica e l'ambulatorio delle malattie Rare della Clinica Dermatologica del Policlinico S. Orsola - Malpighi di Bologna sono stati valutati pazienti affetti da mastocitosi cutanea.

241 pazienti affetti da mastocitosi cutanea sono stati selezionati da gennaio del 1996 a dicembre del 2010 suddivisi successivamente in:

- 176 Mastocitomi cutanei di cui 148 singoli e 28 multipli
- 53 Orticarie pigmentose
- 9 Teleangectasia macularis eruptiva perstans: TMEP
- 2 Mastocitosi cutanea diffuse: MCD
- 1 Forma polimorfa

Il nostro studio è stato rivolto principalmente ai pazienti che hanno sviluppato mastocitomi cutanei, singoli e multipli, rilevandone la clinica, il decorso e l'efficacia del trattamento con il cortisonico topico. La valutazione è stata effettuata attraverso un'indagine retrospettiva e un questionario telefonico rivolto alle famiglie di bambini affetti da tale forma di mastocitosi cutanea.

Lo studio si è prefisso di valutare i seguenti parametri:

- ripartizione tra i sessi
- epoca d'insorgenza
- associazione con diatesi atopica
- morfologia delle lesioni
- segni e sintomi cutanei/ segni e sintomi extracutanei
- topografia delle lesioni
- indagini diagnostiche
- evoluzione /follow-up
- terapia

## **RISULTATI**

### **Forma di mastocitosi cutanea**

Tra il 1996 e il 2010 su 241 pazienti di mastocitosi cutanea, 148 sono risultati mastocitomi solitari e 28 multipli per un totale di 176 pazienti.

### **Ripartizione tra i sessi**

Su 176 pazienti affetti da mastocitoma solitario o multiplo, 97 sono maschi e 79 sono femmine.

### **Epoca d'insorgenza:**

Alla prima visita dermatologica effettuata presso la nostra Clinica l'età dei pazienti pediatrici oscillava dai 20 giorni di vita ai 15 anni, mentre l'età di insorgenza riportata in cartella andava veniva suddivisa dai 0-2 anni, dai 2 ai 15 anni.

-162 pazienti hanno sviluppato MS o multipli tra i 0-2 anni di età.

-14 pazienti tra i 2-15 anni di età.

### **Associazione con diatesi atopica:**

L'associazione con diatesi atopica (specie dermatite atopica) nel paziente o nell'ambito familiare e i segni minori di atopia (cheratosi pilare, eczematide pitiriasiforme, pityriasi alba faciei) sono stati riportati in 33 pazienti affetti da MS.

### **Familiarità per Mastocitosi**

La familiarità per mastocitosi cutanea è stata accertata in 7 casi.

### **Morfologia delle lesioni**

Sono stati registrati 148 casi di MS e 28 di M multipli, con un numero variabile da un minimo di 2 elementi a un massimo di 13 elementi per paziente.

La morfologia dei mastocitomi è stata registrata in cartella in 34 casi: 13 pazienti con chiazze piane, pigmentate di diametro superiore a 1 cm; 11 con placche

rilevate, con diametro superiore a 1 cm; 5 con papule rilevate, dovute ad aumentato spessore epidermico e/o dermico con diametro inferiore a 1 cm; 4 con noduli infiltrati e circoscritti, di consistenza duro-elastica, localizzati in sede dermica o ipodermica; 1 con MS papulo-nodulare.

Negli altri casi la morfologia non è stata riportata in cartella. Le dimensioni, che sono state specificate in cartella solo in 14 casi, variavano da 0,2 cm di diametro a 3,5 x 2,5 cm. Sono stati, inoltre, osservati 18 pazienti con lesioni xantomizzate o in via di xantomizzazione, cioè con colorazione giallo-arancio, simili agli xantomi.

### **Segni e sintomi cutanei**

Flushing: 11 pazienti

Dermografismo: 10

Prurito: 7

Orticaria:5

Bolle: 13

### **Segni e sintomi extracutanei**

disturbi gastrointestinali: 6

reazioni abnormi a puntura d'insetto 2

broncospasmo: 1

### **Localizzazione delle lesioni:**

88 pazienti erano localizzati nel tronco;

50 negli arti e, in particolare, tra questi in 11 casi sono localizzati su mani o piedi;

29 su testa/collo;

4 su tronco e su testa/collo

3 su testa/collo, arti e tronco

1 su testa/collo e arti

1 su tronco e arti.

## **Positività al segno di Darier**

La positività al segno di Darier è stato riscontrata in 59 casi di MS.

## **Indagini diagnostiche**

La biopsia cutanea con colorazione Giemsa, in questo gruppo di 176 pazienti, è stata eseguita in 20 casi. In un caso è stata anche attestata la positività della biopsia alla triptasi.

Gli altri accertamenti eseguiti sono stati: il RAST alimenti e inalanti, con esito negativo in 3 casi; in altri 3 casi il Prick test risultato positivo in 2 pazienti; emocromo con formula leucocitaria in 2 casi, di cui uno con neutropenia e linfocitosi.

## **Evoluzione - follow-up**

La durata media del follow-up è stata di 56,3 mesi (r. 4-142), con cadenza di 3-6 mesi; l'intervallo tra la prima e l'ultima visita è stato estremamente variabile con casi rivalutati a meno di un mese dalla prima visita e casi che sono stati seguiti per più di un decennio.

Dalle cartelle cliniche e dal questionario telefonico si evince che su 176 bambini affetti da MS o multipli, 130 presentano un decorso clinico e sono stati sia ricontrollati che ricontattati telefonicamente. 46 casi non presentano un decorso clinico (non sono stati né ricontrollati, né ricontattati telefonicamente), perché hanno considerato la lesione non importante da sottoporre a ulteriore controllo clinico, perché possono essersi rivolti ad altre strutture ospedaliere, o perché non sono stati reperiti telefonicamente.

## **Terapia**

Dei 130 pazienti sottoposti a follow-up, 62 hanno effettuato una terapia cortisonica locale, mentre 68 pazienti non hanno effettuato nessun trattamento locale.

I cortisonici locali utilizzati in ordine di frequenza sono stati: clobetasolo dipropionato, idrocortisone, metilprednisolone aceponato, mometasone, betametasone, desonide. La terapia è stata effettuata 1-2 volte al giorno per cicli di 15 giorni al mese; in alcuni casi è stata effettuata la terapia occlusiva.

Dei 46 pazienti che non hanno un follow-up, 29 bambini sono stati trattati con terapia cortisonica locale, mentre 17 non hanno effettuato alcuna terapia.

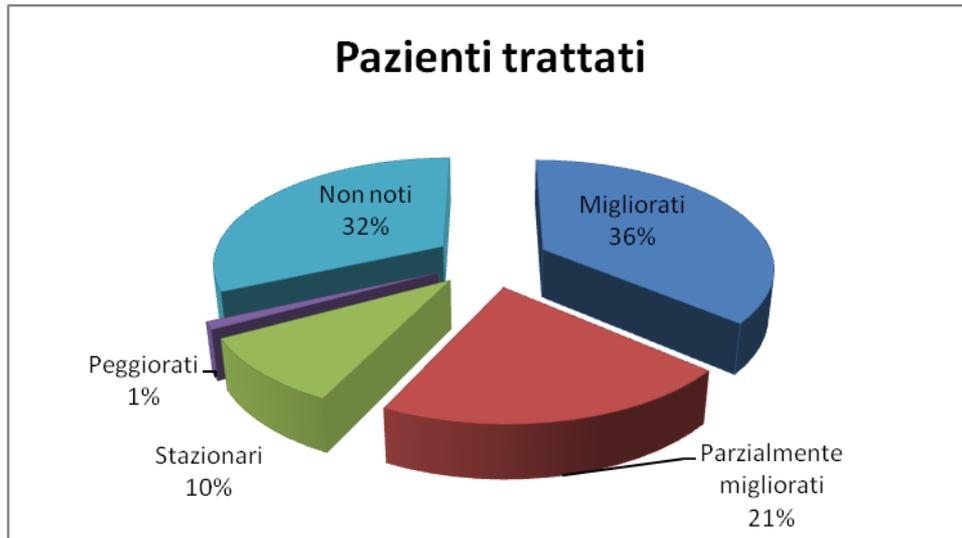
Il trattamento farmacologico cortisonico locale è stato quindi effettuato da 91 pazienti, dove 33 sono guariti completamente, 19 sono migliorati parzialmente, 9 sono stazionari, 1 paziente è peggiorato e 29 non hanno eseguito alcun controllo (Figura 5).

Negli 85 pazienti che non hanno effettuato terapia cortisonica locale 28 sono guariti completamente, 19 migliorati parzialmente, 20 sono stazionari, 1 è peggiorato e 17 non sono stati controllati (Figura 6).

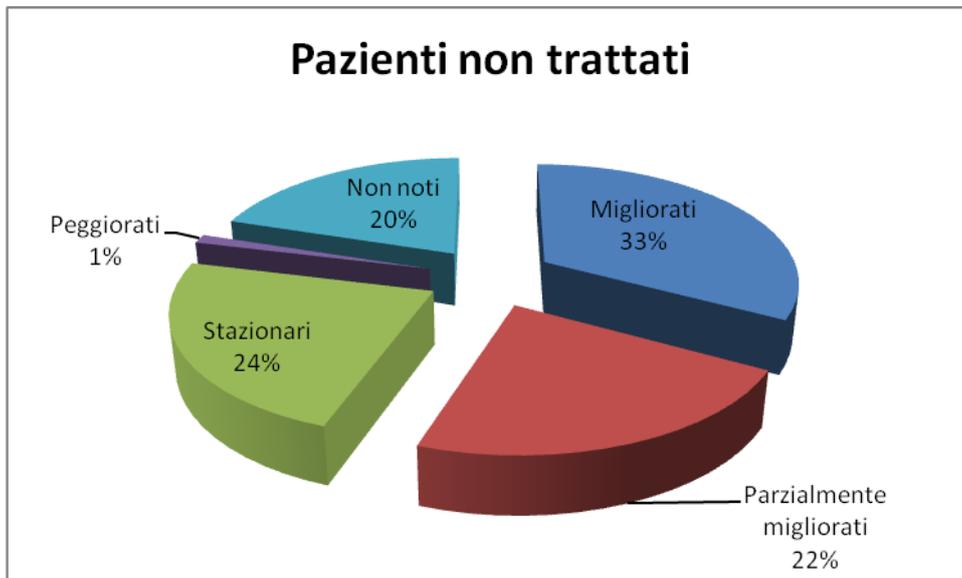
Tra i pazienti che hanno assunto la terapia farmacologia e in cui vi è stata solo una regressione parziale del quadro clinico, il tempo trascorso tra l'insorgenza dei MS e il miglioramento è stato in media 17,1 mesi. Nei pazienti in cui si è avuta una regressione completa, il tempo che è intercorso tra l'insorgenza dei mastocitomi e la risoluzione è stato in media di 16,4 mesi.

Dei 19 pazienti, con regressione parziale dei MS, che non hanno usufruito dell'ausilio dei farmaci, il tempo trascorso tra l'insorgenza delle lesioni e il miglioramento è stato in media di 22,1 mesi (Wilcoxon/Mann-Whitney  $p=0,27$ ), mentre nei 28 casi con risoluzione completa sono passati in media 34,7 mesi per la guarigione (Wilcoxon/Mann-Whitney  $p=0,001$ ) (Figure 7, 8).

**Figura 5**

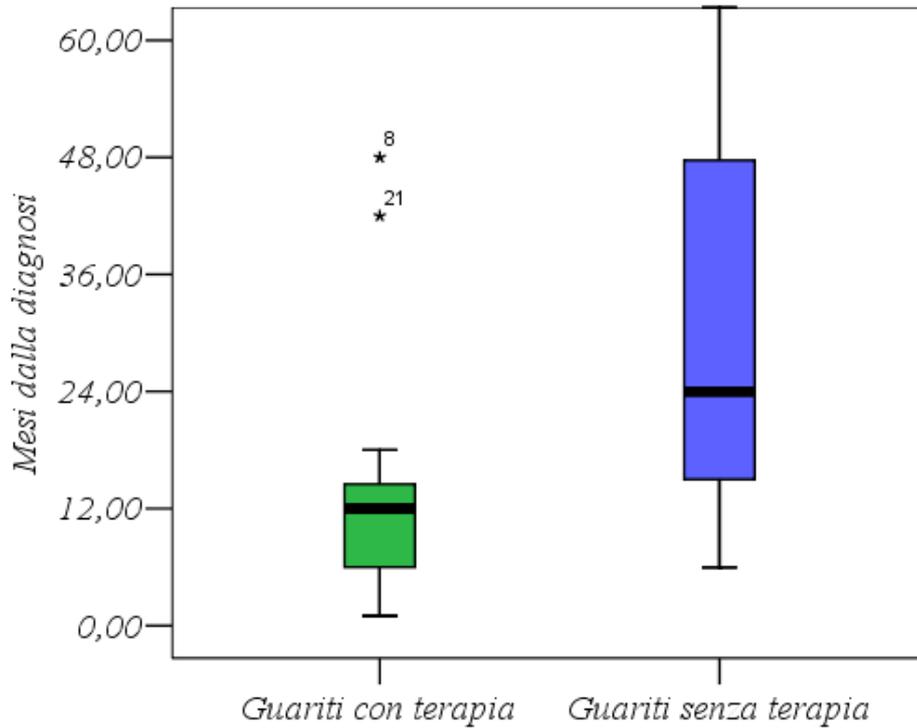


**Figura 6**



### Figura 7

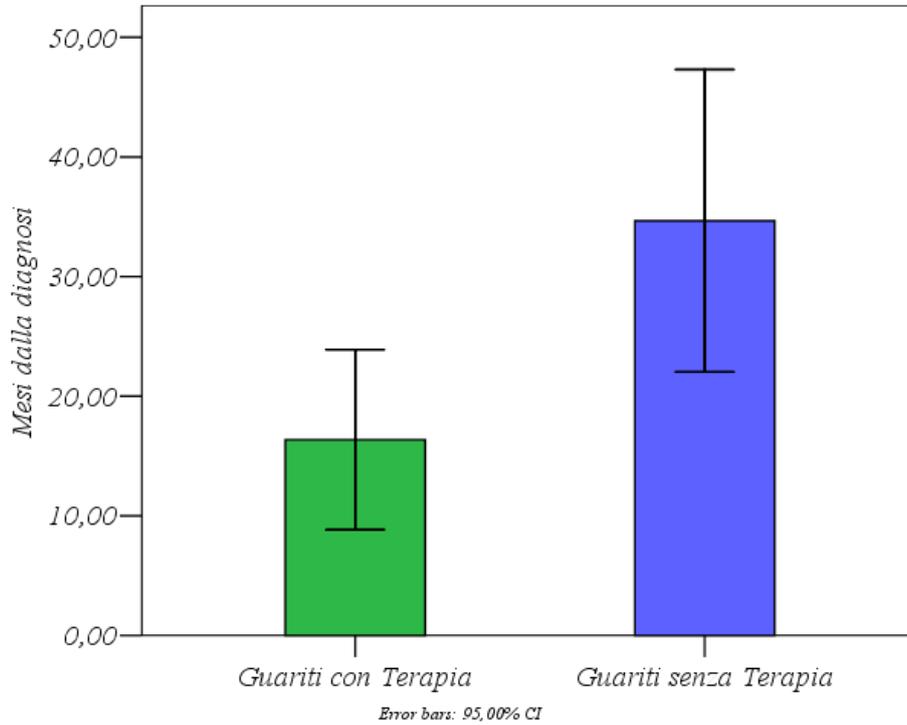
Rappresentazione mediante grafico Box-plot della distribuzione del tempo di guarigione nei pazienti che hanno eseguito o non eseguito terapia medica. Sono evidenziate le mediane di guarigione (segmento orizzontale), il primo e il terzo quartile (box) e i valori minimi e massimi (segmenti).



\*Wilcoxon/Mann-Whitney  $p=0,001$

### Figura 8

Rappresentazione mediante istogramma della distribuzione del tempo medio di guarigione nei pazienti che hanno eseguito o non eseguito terapia medica. I segmenti indicano la deviazione standard della media.



*\*Wilcoxon/Mann-Whitney  $p=0,001$*

## **DISCUSSIONE**

La mastocitosi è una malattia rara, caratterizzata da un'iperplasia delle mastcellule e comprende un gruppo eterogeneo di patologie, che interessano principalmente la cute e che possono coinvolgere anche altri organi e apparati.

In questo studio, attraverso un'analisi retrospettiva e un questionario telefonico, sono state raccolte informazioni anamnestico-cliniche, laboratoristiche e terapeutiche relative alla forma di mastocitoma solitario o multiplo, con particolare attenzione alla valutazione del contributo del corticosteroide topico sul decorso della patologia.

Nel nostro sono stati raccolti 241 pazienti affetti da mastocitosi cutanea con questa distribuzione: il MS o multiplo in 176 (73%) pazienti, l'OP in 53 casi (22%), la TMEP in 9 casi (4%), la mastocitosi cutanea diffusa in 2 casi (0,9%) e 1 caso (0,4%) di mastocitosi cutanea polimorfa che comprende più forme in un solo soggetto (TMEP; OP; MCD). Nella nostra casistica, su 176 bambini affetti da MS o multipli, vi è una lieve predilezione per il sesso maschile (97 M vs. 79 F), discordando dai dati della letteratura ove si manifesta ugualmente in entrambi i sessi con una maggioranza caucasica (8).

Alla prima visita dermatologica effettuata presso la nostra Clinica l'età dei pazienti pediatrici oscillava dai 20 giorni di vita ai 15 anni, mentre l'età di insorgenza riportata in cartella partiva dalla nascita e arrivava a 14 anni, con una media di 10,44 mesi. Su 176 pazienti, 162 bambini (92%) hanno sviluppato la lesione prima dei due anni di età, confermando i dati della letteratura che descrivono una predilezione per l'età pediatrica, specialmente nel corso dei primi due anni di vita (18). L'associazione con diatesi atopica nei pazienti o nei loro familiari è stata accertata in 33 casi (19%). In uno studio spagnolo del 2007, si è constatato che la prevalenza di patologie allergiche nei pazienti con mastocitosi era simile a quella della popolazione generale (41); tale dato è stato confermato anche dalla nostra casistica. Su 176 pazienti sono stati riportati 7 casi familiari, dato non significativo in accordo con la letteratura (38).

Tra i 176 casi con mastocitoma l'84% ha presentato un MS e nel 16% mastocitomi multipli con un numero variabile da 2 a 13 elementi. Contrariamente a quanto riportato in letteratura, in cui l'OP risulta la forma più diffusa in età pediatrica (20), nella nostra casistica il MS e multiplo è stato il caso più frequente con 176 casi, pari al 73% dei pazienti. L'assenza di MS nei pazienti adulti conferma la tendenza della lesione alla risoluzione spontanea (27). Altre differenze con le casistiche riportate in letteratura riguardano le dimensioni dei MS (o multipli) che, in genere presentano un diametro  $\geq$  o uguale a 5 cm, mentre, nel nostro gruppo erano più piccole sempre inferiori ai 4-5 cm (20). In accordo con altri Autori (27), la sede prediletta delle forme pediatriche di mastocitoma cutaneo è il tronco, talvolta in associazione ad altre parti del corpo. Localizzazioni poco frequenti sono state le mani e i piedi.

La diagnosi di mastocitoma cutaneo si basa principalmente sull'aspetto clinico delle lesioni e sulla positività al segno di Darier, in cui è risultato positivo in 59 casi (33%). È stato rilevato che con il tempo il segno di Darier tendeva a diminuire essendo negativo ai successivi follow-up. Nei casi dubbi, per la conferma del sospetto clinico è stata eseguita la biopsia cutanea con la colorazione Giemsa, specifica per i granuli mastocitari. Nella nostra casistica è stata effettuata in 20 bambini (11%).

Nel nostro studio, la comparsa di sintomi associati alla liberazione di istamina quali flushing, prurito, dermografismo, insorgenza di bolle non è risultata particolarmente evidente, contrariamente a quanto emerso dai dati della letteratura che documentano una significativa prevalenza del sintomo prurito.

L'astensione terapeutica, la somministrazione di antistaminici per os in caso di intenso prurito e la sola sorveglianza clinica sono state la regola nella maggior parte dei casi in accordo con la letteratura. Nei nostri pazienti, principalmente nel caso di lesioni singole, è stato effettuato anche un trattamento farmacologico sintomatico con steroide topico, 1-2 volte al giorno per cicli di 15 giorni al mese. In alcuni casi è stata praticata la terapia steroidea topica occlusiva.

Su 176 bambini affetti da MS o multipli, 130 pazienti hanno presentato un decorso clinico (74%) ed è stato effettuato un follow-up, mentre 46 non sono stati sottoposti a follow-up (26%), poiché, in considerazione della natura benigna della lesione, hanno ritenuto di non presentarsi ai successivi controlli o perché vengono seguiti in altri Centri o perché non reperibili telefonicamente.

La durata media del follow-up è stata di 56,3 (r. 4-142) mesi con cadenza inizialmente di 3-6 mesi e successivamente ogni 12 mesi.

Su 130 pazienti sottoposti a follow-up, 62 pazienti hanno effettuato una terapia cortisonica locale (48%), mentre 68 pazienti non hanno praticato nessun trattamento locale (42%).

Tra i 46 pazienti che non hanno eseguito follow-up, 29 bambini sono stati trattati con terapia cortisonica locale (63%), mentre 17 non hanno effettuato alcuna terapia locale (37%).

Il trattamento farmacologico con cortisonico locale è stato effettuato globalmente da 91 pazienti, dei quali 33 sono guariti completamente, 19 sono migliorati parzialmente, 9 sono stazionari, 1 paziente è peggiorato e 29 non sono noti in quanto non è stato possibile contattarli telefonicamente.

Negli 85 pazienti che non hanno effettuato terapia cortisonica locale 28 sono guariti completamente, 19 migliorati parzialmente, 20 sono stazionari, 1 è peggiorato e 17 non sono noti.

In conclusione tra i 176 pazienti con MS o multipli, 130 sono stati ricontrollati (74%) e 99 sono migliorati (61 guariti; 38 migliorati parzialmente). Tra questi 99 pazienti, 52 hanno effettuato terapia cortisonica locale (53%) mentre 47 non hanno eseguito terapia (47%).

Tra i pazienti che hanno eseguito terapia con steroide topico in cui si è avuta una regressione completa, (33 pazienti) il tempo intercorso tra l'insorgenza dei mastocitomi e la risoluzione è stato in media di 16,4 mesi, mentre nei 28 casi con risoluzione completa senza terapia medica sono trascorsi in media 34,7 mesi per la guarigione ( $p=0,001$ ).

Nei pazienti sottoposti a terapia con steroide topico e in cui vi è stata solo una regressione parziale del quadro clinico (19 pazienti), il tempo trascorso tra l'insorgenza dei MS e il miglioramento è stato in media di 17,1 mesi; nei 19 pazienti, con regressione parziale dei MS, che non hanno usufruito dell'ausilio di terapia topica, il tempo trascorso tra l'insorgenza delle lesioni e il miglioramento è stato in media di 22,1 mesi ( $p=0,27$ ).

Dai nostri dati si deduce che la risoluzione delle lesioni è indipendente dalla somministrazione della terapia ma emerge una significativa differenza nel tempo di guarigione. Il tempo di regressione e di risoluzione completa delle lesioni cutanee risulta più rapido se influenzato dall'utilizzo del cortisonico locale.

Il contributo della terapia steroidea è stato documentato in letteratura. Hartmann e il suo gruppo (42) descrivono uno studio randomizzato in doppio cieco in 39 pazienti affetti da mastocitosi cutanea. Lo studio è stato diviso in tre bracci di pazienti trattati con miltefosina topica, clobetasolo topico e placebo per 2 settimane. La miltefosina topica ha dimostrato una tendenza alla riduzione del volume delle lesioni in maniera però meno significativa rispetto all'azione terapeutica ottenuta con il clobetasolo topico che ha ridotto significativamente il volume delle lesioni e il numero di mastociti nel derma superiore.

Heide e collaboratori (43) in uno studio caso controllo hanno descritto l'efficacia del trattamento con fluticasone propionato allo 0,05% diluito al 25% in occlusione con garza umida "wet-drap occlusion" in 11 pazienti (5 adulti e 6 bambini) affetti da mastocitosi cutanea. L'utilizzo del cortisone topico è stato effettuato per 2 volte al giorno per 6 settimane e il monitoraggio clinico è stato a 3, 6, 12 e 24 settimane. In conclusione questa terapia rappresenta un metodo per alleviare i sintomi come ad esempio il prurito ma il miglioramento risulta moderato e inferiore alle aspettative dei pazienti. Inoltre per garantire l'efficacia della terapia occorre effettuare uno studio su un numero più alto di pazienti.

Bukahari (44) descrive un caso di mastocitoma solitario trattato con betametasone valerato 0.1% in crema per 2 volte al giorno per 6 settimane in cui dopo questo

trattamento la lesione risultava più soffice con un segno di Darier più debole. Il trattamento veniva continuato fino a 4 mesi portando alla risoluzione della lesione con segni residui di iperpigmentazione, un segno di Darier negativo e nessun segno o sintomo associato. Il follow-up del paziente è stato fatto per 8 settimane senza trattamento e non si è documentato nessun segno o sintomo cutaneo.

Nel 2001 Mateo (45) descrive 4 casi di mastocitoma solitari trattati con clobetasolo propinato topico allo 0.05% applicato per 2 volte al giorno per 6 settimane in cui si è ottenuto un miglioramento parziale della lesione con riduzione di quest'ultima e una diminuzione del segno di Darier. La terapia è stata continuata per altre 6 settimane a giorni alterni ed ha portato a una riduzione significativa del segno di Darier. Il trattamento con cortisone topico è stato effettuato per un totale di 6 mesi ottenendo una piccola lesione atrofica, un segno di Darier negativo con cute normale anche durante i follow-up successivi. I corticosteroidi inibiscono il rilascio di istamina e di altri mediatori chimici delle mastcellule, riducendo la loro concentrazione. Presentano inoltre un'azione tossica diretta diminuendo il numero delle mastcellule attraverso un'inibizione della chemiotassi dei leucociti polimorfo nucleati. Questi effetti sono molto più marcati qualora siano utilizzati potenti corticosteroidi topici (45).

Il nostro studio è peculiare per l'elevato numero di pazienti seguiti per un lungo periodo e trattati con corticosteroidi topici.

Il trattamento con steroidi topici può rappresentare una semplice ed efficace terapia principalmente in lesioni singole quale MS nell'attesa della scomparsa spontanea della lesione, fenomeno che avviene nel corso degli anni. Il trattamento medico, oltre che evitare inutili preoccupazioni ai familiari, riduce la necessità di periodiche visite di controllo, contribuisce ad alleviare l'eventuale irritabilità del bambino ed il prurito e consente inoltre una risoluzione estetica altrimenti ottenibile solo ricorrendo ad una escissione chirurgica.

## CONCLUSIONI

Dai dati raccolti della nostra casistica emerge che la forma clinica più frequente di mastocitosi cutanea risulta il mastocitoma solitario dato discordante dalla letteratura in cui solitamente è l'orticaria pigmentosa (20). Al contrario la distribuzione tra i sessi, l'epoca di insorgenza e la localizzazione delle lesioni concordano con i dati della letteratura (27). Il prurito, riportato dalla letteratura come sintomo frequentemente presente in corso di mastocitosi, nei nostri casi è risultato invece presente in una percentuale bassa di pazienti (27).

Concordano invece con la letteratura i dati riguardanti le remissioni dei pazienti con e senza terapia cortisonica locale. La guarigione del MS non è influenzata dall'utilizzo di cortisone topico, ma il decorso della regressione risulta più rapido con l'utilizzo della terapia cortisonica locale. Solitamente dopo soli 15 giorni di terapia steroidea locale si ha un miglioramento del quadro clinico.

L'utilizzo di un cortisonico locale può essere preso in considerazione qualora le lesioni siano limitate e può rappresentare una scelta razionale in accordo con i genitori per ridurre l'attesa della guarigione portando a un miglioramento della qualità di vita sia del bambino che del genitore evitando anche ripetuti follow-up o controlli ed eventualmente un intervento chirurgico per escissione totale del mastocitoma quale risoluzione.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Ehrlich P. - Beiträge zur Kenntnis der Anilinfärbungen und ihrer Verwendung in der microscopischen Technik. Arch. Mikros. Anat. 1877; 13: 163-77.
- 2) Hartmann K., Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. Br J Dermatol. 2001; 144(4):682-95.
- 3) Kufe, Pollock, Weichselbaum, Bast, Gansler, Holland, Frei. Mast Cell Leukemia and other mast cell neoplasm. Cancer Medicine, 6<sup>a</sup> ed. BC Decker, Hamilton, 2003.
- 4) Kirshenbaum A.S., Goff J.P., Kessler S.W., et Al. - Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells. J. Immunology 1991; 146: 1410-5.
- 5) Castells M.:“ Mastocytosis: classification, diagnosis and clinical presentation“ Allergy Asthma Proc., 2004; 25: 33-36.
- 6) [www.orphanet.com](http://www.orphanet.com)
- 7) [www.asimas.it](http://www.asimas.it)
- 8) Clark DP, Buescher L, Havey A: “Familial urticaria pigmentosa” Arch. Intern. Med., 1990; 150(8): 1742-4.
- 9) Longley BJ, Metcalfe DD, Tharp M, Wang, Tyrrel L, Lu S-Z et al.: “Activating and dominant inactivating c-kit catalytic domain mutations in distinct form of human mastocytosis” Proc. Natl. Acad. Sci (USA), 1999; 96: 1609-14.
- 10) [www.univie.ac.at/ecnm](http://www.univie.ac.at/ecnm)
- 11) Akin C.: “Molecular diagnosis of mast cell disorder” The journal of molecular diagnosis, 2006; 8(4):412-419.
- 12) Hollmann T J, Brenn T, Hornick JL.: “CD25 expression on cutaneous mast cells from adult patients presenting with urticaria pigmentosa is predictive of systemic mastocytosis” Am. J. Surg. Pathol. 2008; 32: 139-45.

- 13) Cheng MF, Jin JS, Wu HW, Chiang PC, Shen LF, Lee H S.: "Matriptase expression in the normal and neoplastic mast cells" *Eur. J. Dermatol*, 2007; 17: 375-80.
- 14) Lahortiga I, Akin C, Cools et al.: "Activity of imatinib in systemic mastocytosis with chronic basophilic leukaemia and PRKG2-PDGFRB fusion" *Haematologica*, 2008; 93: 49-56.
- 15) Hartmann K, Artuc M, Baldus SE et al.: "Espression of Bcl-2 and Bcl-xL, in cutaneous and bone marrow lesions of mastocytosis" *AJP*, 2003; 163: 819-826.
- 16) Horny H.P ., Sotlar K., Valent P. Mastocytosis: state of the art. *Pathobiology* 2007;74:121-132.
- 17) Valent P, Sperr W R, Schwartz LB, Horny HP.: Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic disease and non mast cell hematopoietic neoplasm. *J Allergy Clin Immunol.*, 2004; 114:3-12.
- 18) Fitzpatrick, Wolff k., Johnson R, A. Suurmond: Mastocitosi. *Atlante di Dermatopatologia clinica*, 5<sup>a</sup> ed. Mc Graw Hill, Milano, 2006.
- 19) Gruchalla RS: "Southwestern International Medical Conference: mastocytosis: development during the past decade ". *Am. J. Med. Sci*, 1995; 309: 328-38.
- 20) Van Gysel D, Van Shaik RHN., Oranje AP: Mastocytosis. *Textbook of pediatric dermatology*, 2<sup>a</sup> ed. Blackwell, Cambridge, 2006.
- 21) Akay BN, Kittler H, Sanli H, Harmankaya K, Anadolu R.: "Dermatoscopic findings of cutaneous mastocytosis" *Dermatology*, 2009; 218(3): 226-30.
- 22) Brockow K. " Urticaria pigmentosa", *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2004; 24:287-316.
- 23) Ristau et al.: *European competence network on mastocytosis*. 2006.
- 24) Leaf FA, Jaecks EP, Rodriguez DR.: "Bollous urticaria pigmentosa", *Cutis*, 1996; 58: 358-60.

- 25) Brockow K. et al. "Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, triptase levels and bone marrow pathology", *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003; 48: 508-16.
- 26) Slavkovic-Jovanovic M, Jovanovic D, Petrovic A, Mihailovic D.: "Urticaria pigmentosa. A case report" *Acta Dermatoven APA*, 2008; 17(2): 79-82.
- 27) Alto WA, Clarcq L.: "Cutaneous and sistemic manifestations of mastocytosis" *American family physician*, 1999, 59(11):3047-54, 3059-60.
- 28) Cohn MS, Mahon MS.: "Teleangectasia macularis eruptiva perstans" *J. AM Osteopath Assoc.*, 1994; 94(3): 246-48.
- 29) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue* IARC Press, Lyon, 2001.
- 30) Valent P, Horny H P, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz L B, Marone G, Nunez R, Akin C, Sotlar K, Sperr WR, Wolff K, Brunning RD, Parwaresh RM, Austen KF, Lennert K, Metcalfe DD, Vardiman JW, Bennet J M.: "Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensual propose" *Leukemia Research*, 2001; 25(7):603-25.
- 31) Sperr WR, Escribano L, Jordan JH, Scherthaner GH, Kundi M, Horny HP, Valent P: "Morphologic properties of neoplastic mast cell: delineation of stage of maturation and implication for cytological grading of mastocytosis" *Leukemia Research*, 2001; 25(7): 529-36.
- 32) Soter NA.: "The skin in mastocytosis" *J Invest Dermatol*, 1991; 96(3 suppl): 32S-38S; discussion 38S-39S, 60S-65S
- 33) Metcalfe D.: "Regulation of Normal and Neoplastic Human mast cell Development in Mastocytosis" *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, 2005; 116: 185-204..

- 34) Escribano L, Orfao A, Diaz-Augustin B, et al.: "Indolent system mast cell disease in adult: immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells and its diagnostic implication" *Blood*, 1998; 91:2731-2736.
- 35) Maluf LC, Jefferson A de Barros, D'Aparecida C dos Santos Machado Filho: "Mastocytosis", *An. Bras Dermatol.*, 2009; 84(3), Rio de Janeiro.
- 36) Heide R., van Doorn K., Mulder P.G., van Toorenenbergen A. W., Beishuizen A, de Groot H, Tank B, Oranje AP.: "Serum tryptase and SCORMA (SCORing MASTocytosis) index as disease severity parameters in childhood and adult cutaneous mastocytosis" *Clinical and Experimental Dermatology*, 2008.
- 37) Carter MC, Metcalfe DD: "Paediatric Mastocytosis" *Dis. Child*, 2002; 86: 315-319.
- 38) Ben Amitai D, Metzker A, Cohen HA: "Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients" *Isr. Med. Assoc J.*, 2005; 7: 320-2.
- 39) Diana L, Marquardt and Wassermann S I.: "Mast cells in Allergic Disease and mastocytosis" *West J. Med.*, 1982; 137(3): 195-212.
- 40) Barton J., Lavker RM., Schechter NM., et al. Treatment of urticaria pigmentosa with corticosteroids. *Arch Dermatol.* 1985;121:1516-23.
- 41) Gonzales OD, de la Hoz CB et al.: "Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis." *Clin Exp Allergy*, 2007; 37:1547-55.
- 42) Hartmann K., Siebenhaar F., Belloni B., Brockow K., Eben R., Hartmann B., Rueff F., Schoepke N., Staubach P., Weber A., Maurer M. Effects of topical treatment with the raft modulator miltefosine and clobetasol in cutaneous mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2010;162:185-90.

- 43) Heide R, de Waard-van der Spek FB, den Hollander JC, Tank B, Orajé AP:  
“Efficacy of 25% diluted fluticasone propionate 0.05% cream as wet-drap  
treatment in cutaneous mastocytosis“ *Dermatology*, 2007; 214: 333-5
- 44) Bukhari IA. Solitary mastocytoma successfully treated with a moderate  
potency topical steroid. *J Drugs Dermatol*. 2004 May-Jun;3 (3):309-10.
- 45) Mateo JR. Mastocytoma: topical corticosteroid treatment. *J Eur Acad  
Dermatol Venereol*. 2001 Sep;15(5):492-4.