

# Mastocytose

Sigurd Broesby-Olsen<sup>1,2</sup>, Thomas Kielsgaard Kristensen<sup>2,3</sup>, Lone Agertoft<sup>2,4</sup>, Michael Boe Møller<sup>2,3</sup>, Anne Pernille Hermann<sup>2,5</sup>, Trine Torfing<sup>2,6</sup>, Troels Havelund<sup>2,7</sup>, Charlotte G. Mørtz<sup>1,2</sup>, Carsten Bindslev-Jensen<sup>1,2</sup> & Hanne Vestergaard<sup>2,8</sup>

## STATUSARTIKEL

- 1) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital
- 2) Mastocytosecentret, Odense Universitetshospital
- 3) Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital
- 4) H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital
- 5) Endokrinologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 6) Radiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 7) Afdeling for Medicinske Mave-tarm-sygdomme, Odense Universitetshospital
- 8) Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2016;178:V10150854

Mastocytose er en gruppe af sygdomme, der er karakteriseret ved et øget antal og aktivering af mastceller. Subtyperne spænder bredt fra fredelige indolente typer til sjældne aggressive former [1, 2]. Mastocytose kan ramme både voksne og børn og har været betragtet som sjælden, men er formentligt betydeligt underdiagnosticeret med potentielt alvorlige konsekvenser. Symptomer på mastocytose kan være mangeartede, og patienterne kan mødes i mange forskellige specialer. Diagnosen kan være svær at stille, og i denne artikel beskrives nogle praktisk-kliniske diagnostiske værktøjer, og der gives en generel vejledning i håndtering og behandling af patienter med mastocytose, hvilket bør foregå i et koordineret, multidisciplinært samarbejde.

## PATOGENESE

Hos hovedparten af voksne med mastocytose findes der en somatisk mutation i genet, der koder for KIT-receptoren – *KIT D816V*-mutationen – som medfører vækst og akkumulering af klonale mastceller. Denne mutation kan påvises hos mere end 90% af de voksne med mastocytose [3, 4] i modsætning til hos pædiatriske patienter med mastocytose, hvor *KIT D816V*-mutationen kun findes hos 25-35%, og hvor andre *KIT*-mutationer er hyppigere [5, 6]. Ud over *KIT*-genet spiller andre patogenetiske faktorer ind i det ret komplekse sygdomsbillede. Mastcellerne er bedst kendt for deres rolle i den klassiske type I allergiske immunglobulin (Ig) E-medierede reaktion, men cellerne har grundlæggende en kompleks fysiologi og kan aktiveres af non-IgE-medierede mekanismer med frisættelse af en lang række mediatorer ud over histamin. En af disse mediatorer er tryptase, som anvendes i diagnosticering og kontrol af

## FAKTABOKS

- ▶ Mastocytose er en overset sygdom med abnorm ophobning og aktivering af mastceller.
- ▶ Sygdommen kan ramme såvel børn som voksne og opfattes som sjælden, men er formentlig betydeligt underdiagnosticeret.
- ▶ Symptomerne på mastocytose er mangeartede og spænder fra fredelige til svært indgribende og evt. livstruende.
- ▶ Anafylaksi, gradvist indsættende hudforandringer, osteoporotisk fraktur, mavesmerter, diarré, koncentrationsbesvær, depression, væggtab og træthed er eksempler på debutsymptomer.
- ▶ Patienterne kan ses i mange forskellige specialer, og diagnosen kan være svær at stille.
- ▶ Udredning, behandling og opfølgning bør foregå i et multidisciplinært team.

## TABEL 1

WHO-klassifikation af mastocytose [8].

Kutan mastocytose
Indolent systemisk mastocytose
Systemisk mastocytose med associeret hæmatologisk neoplasi
Aggressiv systemisk mastocytose
Mastcelleleukæmi
Mastcellesarkom
Ekstrakutant mastocytom

mastocytose foruden ved diagnosticering af anafylaksi [7].

## WHO-KLASSIFIKATION OG SUBTYPER

WHO inddeler mastocytose i syv subtyper, hvoraf kutan mastocytose (CM) og systemisk mastocytose (SM) er hovedgrupperne (Tabel 1). Ved CM er mastcelleinfiltration og symptomer begrænset til huden, mens der ved SM er involvering af andre organer og dermed mere omfattende symptomer [2, 8, 9]. Stort set alle voksne (> 95%) med mastocytose har SM, mens børn langt overvejende har CM. Hos omkring fire femtedele af børnene med mastocytose indtræder der en spontan bedring eller remission omkring puberteten, mens tilstanden er blivende hos voksne [5, 10].

SM inddeles i flere subtyper, hvoraf indolent SM (ISM) er klart den hyppigst forekommende. ISM er karakteriseret ved et benignt forløb med normal, forventet livslængde, hvor opgaven især består i at kontrollere patientens mastcellemediatorsymptomer [11, 12]. Undertyper af ISM er *bone marrow SM*, hvor der er fravær af hudelementer (se nedenfor), og *smouldering SM*, hvor mængden af klonale mastceller er høj [2].

Aggressive SM-typer er sjældne og omfatter aggressiv SM (ASM), SM med en associeret hæmatologisk neoplasi (SM-AHNMD) og mastcelleleukæmi (MCL). I modsætning til ved ISM er sigtet med behandling ved disse lidelser desuden at forlænge overlevelsen.

## EPIDEMIOLOGI

I et nyligt publiceret dansk registerstudie med voksne fandt man en prævalens af mastocytose på 10 pr. 100.000 med let overrepræsentation af kvinder [12]. De benigne, indolente former (ISM og CM) var langt de

hyppigste og udgjorde 92%, mens de aggressive former var meget sjældnere (SM-AHNMD 5%, ASM 2% og MCL under 1%). En lignende prævalens for ISM er set i andre studier [13]. Prævalensen af pædiatrisk mastocytose er ikke kendt, men antages at være lig med eller højere end prævalensen af SM. Generelt må mastocytose antages at være underdiagnosticeret, dels pga. manglende kendskab hos sundhedspersonale, dels som følge af de mangeartede kliniske fremtrædelsesformer.

### SYMPTOMER

Mastocytose kan vise sig ved mangeartede symptomer, såsom anafylaksi, kløende hudelementer, uforklaret diarré og mavesmerter, tidligt indsættende osteoporose, bevægeapparatsmerter, koncentrationsbesvær, depression samt træthed og vægttab, og dermed indgå som differentialdiagnose til mange tilstande (Figur 1).

### Hudmanifestationer

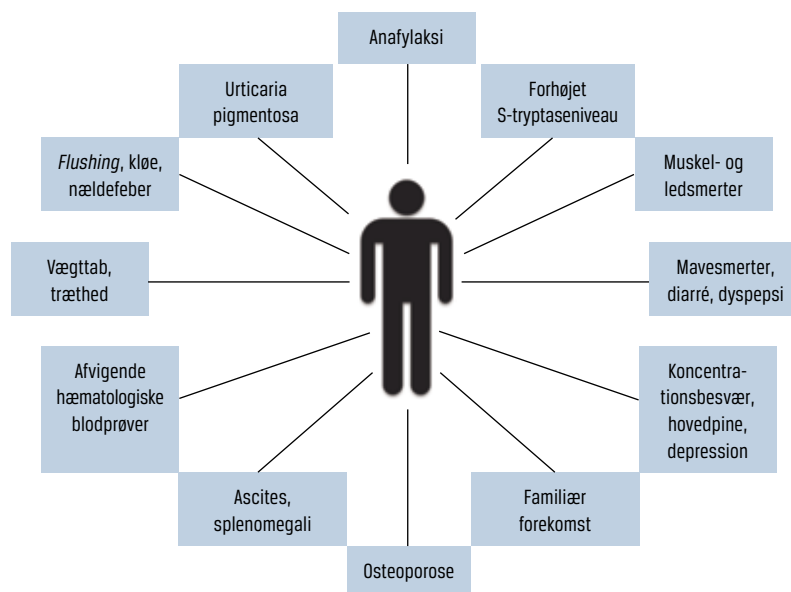
Det hyppigste debutsymptom er gradvist indsættende, rødbrune, flade eller lidt eleverede, velafgrænsede elementer i huden. Disse elementer betegnes traditionelt urticaria pigmentosa (UP) (Figur 2). Hos børn er dette det klart hyppigste debutsymptom, og lidelsen begynder da langt oftest før toårsalderen og er sjældent til stede ved fødslen. Hos voksne kan hudforandringer mangle, hvilket ikke er beskrevet hos børn. Dermed kan mastocytose i praksis udelukkes hos børn, hvis der ved grundig hudundersøgelse ikke kan påvises forandringer [14]. Antallet af hudelementer kan variere fra ganske få (< 5), som ikke altid bemærkes, til udbredt evt. konfluerende hudinvolvering. Hos voksne er hudelementerne typisk små, < 5 mm, og monomorfe, mens de hos børn ofte er større og mere polymorfe (Figur 3) [15]. Typisk hæver hudelementerne op med omgivende rødme og kløe, når de gnubbes eller udsættes for friktion – det såkaldte Dariers tegn, som i klinikken bedst undersøges ved at stryge en tungespatel fem gange med moderat tryk hen over hudlementet og vente 3-5 minutter. Andre typer af hudlæsioner er solitære mastocytomer og diffus CM, mens betegnelsen telangiectasia macularis eruptiva perstans ikke anvendes længere [15].

### Anafylaksi

Anafylaksi forekommer hos 35-50% af de voksne og 5-10% af børnene med mastocytose [16, 17]. Typiske triggere for anafylaksi ved mastocytose er hvepse-/bistik (omkring 50%), lægemidler (opioider, røntgenkontraststoffer, nonsteroid antiinflammatoriske midler og muskelrelaksantia) mens IgE-medierede reaktioner på fødevarer, antibiotika og latex er sjældnere. Andre faktorer såsom fysisk anstrengelse, feber, alkohol, kulde/varme og stærkt krydret mad kan nogle gange være medvirkende. Grundig allergologisk udredning er af stor vigtighed, men hos op mod en tredjedel

**FIGUR 1**

Mastocytose kan have mangeartede symptomer og vise sig på mange måder og i mange lægelige specialer. Sygdommen kræver en multidisciplinær tilgang.



af patienterne kan årsagen ikke identificeres, hvilket betegnes spontan eller idiopatisk anafylaksi og kan forekomme hos både voksne og børn [17, 18].

### Osteoporose

Voksne med mastocytose har lavere knoglemineraltæthed (BMD) end raske, og dertil kommer en øget forekomst af frakturer også hos patienter, der har mastocytose og normal BMD. En osteoporotisk fraktur kan således være debutsymptom på mastocytose [19]. Patogenesen er ikke fuldt klarlagt, men knoglemetabolismen påvirkes formentligt negativt af mastcellens mange mediatorer og cytokiner [16, 20, 21]. Bisfosfonater er påvist at have effekt på knogletabet hos patienter

**FIGUR 2**



Voksen med systemisk mastocytose. I huden ses symmetrisk udbredte, små, monomorfe, rødbrune, makulære hudlementer traditionelt betegnet urticaria pigmentosa.



FIGUR 3

Barn med svær kutan mastocytose. Hos børn er hudelementerne typisk større og mere polymorfe end hos voksne med sygdommen.



ter med mastocytose [19, 22]. Da denne komplikation kan forekomme allerede i en ung alder og ikke på nuværende tidspunkt er mulig at prædiktere, tilrådes det, at alle voksne med mastocytose rutinemæssigt får målt BMD.

#### Øvrige symptomer

Ved mastocytose forekommer der hos især voksne en del andre, mere diffuse, symptomer, der er betinget af

mastcellernes mediatorer. Symptomerne kan være gastrointestinale (kolikagtige mavesmerter, diarré og dyspepsi), neuropsykiatriske (hovedpine, depression, koncentrations- og hukommelsesbesvær) og reumatiske (muskel- og ledsmerter). Fælles for disse er, at der er symptomæssigt overlap med andre sygdomme, og patienter, der har mastocytose og sådanne symptomer, bør udredes koordineret og multidisciplinært for differentialdiagnoser [23]. Omvendt er de ikke typiske debutsymptomer på mastocytose uden andre samtidigt forekommende typiske symptomer såsom UP eller anafylaksi. Mastocytose må dog som anført opfattes som underdiagnosticeret, og den reelle forekomst af sygdommen hos patienter med f.eks. langvarig, uforklaret diarré og uforklarede kognitive eller reumatiske symptomer er ikke belyst. Det må derfor anbefales, at mastocytose her indgår tidligt i de klinisk-differentialdiagnostiske overvejelser.

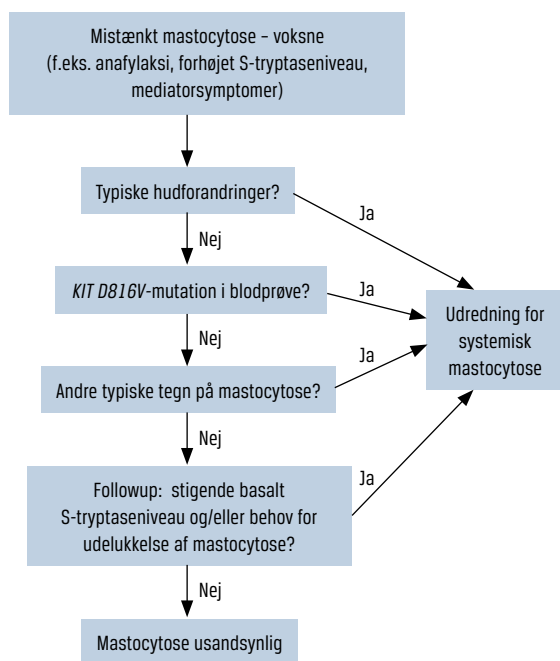
#### AGGRESSIVE SUBTYPER

ASM er kendetegnet ved en så massiv mastcelleinfiltration, at det påvirker organfunktionen og resulterer i symptomer som vægttab, træthed, påvirket almentilstand, anæmi, trombocytopeni, neutropeni, ascites, hypoalbuminæmi og sjældnere hypersplenisme samt osteolytiske knoglelæsioner [2]. MCL kan vise sig på samme måde og er kendetegnet ved et ofte hurtigt forløb med en dårlig prognose. Ved SM-AHNMD er den samtidigt forekommende hæmatologiske sygdom oftest af myeloid type: myelodysplastisk syndrom, kronisk myelomonocytær leukæmi, kronisk myeloproliferativ neoplasie eller akut myeloid leukæmi. SM-AHNMD viser sig hyppigst ved afvigende perifer hæmatologi og kan forudgå såvel som udvikles fra SM. De aggressive former for mastocytose er ikke relevante at tænke på hos børn med mastocytose ud over i meget sjældne tilfælde, hvor barnet ikke trives, og hvor S-tryptaseniveauet vedvarende er meget højt (> 100 ng/ml) og stigende, og der er hepato/splenomegali og/eller abnorm perifer hæmatologi.



FIGUR 4

Diagnostisk algoritme hos voksne, hvor man har mistanke om mastocytose. Videre udredning for systemisk mastocytose er en specialistopgave. Børn med mastocytose vil altid have hudforandringer, og her er en grundig klinisk hudundersøgelse det afgørende primære diagnostiske værktøj.



#### DIAGNOSTIK OG UDREDNING

Pædiatrisk mastocytose viser sig langt overvejende ved gradvist indsættende hudforandringer, hvor diagnosen stilles klinisk [24]. Som anført er hudforandringerne obligat til stede hos børn med mastocytose, og konstateret fravær heraf efter grundig hudundersøgelse udelukker i praksis mastocytose. Dermed er blodprøver af beskeden diagnostisk værdi ved pædiatrisk mastocytose, hvor S-tryptaseniveauet i tillæg næsten altid er normalt og *KIT D816V*-mutationen som anført kun findes hos 25-35% [5]. Screening for andre *KIT*-mutationer end *D816V* kan foretages på læderet hud med *next generation sequencing*, mens det diagnostiske udbytte af blodprøvescreening vil være minimalt [25]. Sympto-

merne hos børn er ofte fredelige og begrænset til huden, og knoglemarvsundersøgelse er ikke indiceret ud over i helt exceptionelle tilfælde, som ovenfor beskrevet. Børn med mastocytose bør dog i alle tilfælde tilbydes henvisning til vurdering i et center med specialkompetence inden for tilstanden.

Hos voksne, hvor sygdomsbilledet ofte er langt mere komplekst, anbefales en trinvis, initial udredning ved mistanke om mastocytose (**Figur 4**). Primært efterses huden grundigt for de typiske hudelementer (UP), som kan være diskrete. Hvis disse er til stede, anbefales patienten henvist til nærmere udredning på et center med specialkompetence i mastocytose. Typisk gennemføres der knoglemarvsundersøgelse til afklaring af diagnosen SM, vurdering af mastcellebyrde og afklaring af evt. associeret hæmatologisk neoplasi. Hvis der ikke er hudforandringer, anbefales det at foretage *KIT D816V*-mutationsundersøgelse med højsensitiv teknik af en blodprøve [4, 26]. Hvis denne er positiv bør patienten viderehenvises til nærmere udredning som ovenfor anført. Hvis mutationsundersøgelsen af blod er negativ, er yderligere udredning for mastocytose ikke indiceret, medmindre der er meget stærk klinisk mistanke om mastocytose, og/eller S-tryptaseniveauet vedvarende er over 20 ng/ml og stigende. Det bør bemærkes, at forhøjet S-tryptaseniveau i sig selv ikke er specifikt for mastocytose, men kan ses ved andre tilstande som kronisk urticaria, nyreinsufficiens, kronisk parasitær infestation eller myeloid hæmatologisk sygdom.

Når mastocytose er diagnosticeret, bør patienten videreudredes og behandles i et koordineret, multidisciplinært team, herunder undersøges for osteoporose samt vurderes og udredes allergologisk og gastroenterologisk mv., afhængigt af symptomerne.

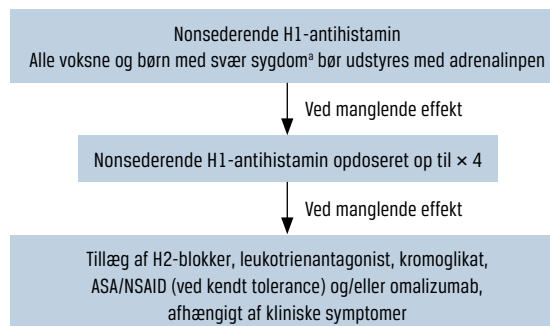
## BEHANDLING OG HÅNDBLING

Generelt anbefales det, at patienter med mastocytose håndteres i et multidisciplinært center med specialkompetence i tilstanden. Patienterne bør informeres og rådgives grundigt om tilstanden, og der bør informeres om typiske triggere og risikosituationer i forhold til anafylaksi. Alle voksne med mastocytose bør udstyres med en adrenalinpen og instrueres i brugen heraf. Hos børn anbefales dette alene i de sjældne tilfælde med meget udbredte og svære hudforandringer, svære bulløse hudreaktioner, persisterende høj basal S-tryptaseniveau (> 100 ng/ml) eller tidligere anafylaksi [17, 27, 28].

Behandling og opfølgning bør individualiseres afhængigt af sygdomsmanifestationerne og forløbet hos den enkelte patient. Overordnet inddeles behandlingsstrategien i antimediatorbehandling rettet mod mastcellens mediatorer og cytoreduktiv behandling rettet mod nedbringelse af antallet af neoplastiske mastcel-

## FIGUR 5

Behandlingsalgoritme for antimediatorbehandling.



ASA = acetylsalicylsyre; NSAID = nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler.

a) Hos børn med mastocytose anbefales adrenalinpen alene i de sjældne tilfælde, hvor barnet har meget udbredte og svære hudforandringer, svære bulløse hudreaktioner, persisterende højt basalt S-tryptaseniveau (> 100 ng/ml) eller tidligere anafylaksi.

ler. Et forslag til en behandlingsalgoritme for lægemidler rettet mod mastcellens mediatorer er anført i **Figur 5**. Non-sederende H1-blokkere, evt. opdoseret, vil oftest være tilstrækkeligt til at kontrollere symptomerne [23].

Mens en effektiv antimediatorbehandling er påkrævet hos langt de fleste patienter, anvendes cytoreduktive stoffer pga. bivirkningerne alene ved de aggressive typer af mastocytose. Stoffer i denne gruppe omfatter interferon-alfa, cladribin og tyrosinkinasehæmmeren midostaurin (PKC412). Nilotinib og dasatinib har kun beskeden effekt, og imatinib er af praktiske formål obsolet [29, 30].

## KONTAKT OG YDERLIGERE INFORMATION

Mastocytosecentret på Odense Universitetshospital har eksisteret siden 2010 og er et formaliseret samarbejde på tværs af specialer – herunder dermatologi, allergologi, pædiatri, hæmatologi, klinisk patologi, endokrinologi og gastroenterologi – som varetager diagnostik, behandling, rådgivning og opfølgning hos børn og voksne med mastocytose. Centrets hjemmeside: [www.mastocytose.dk](http://www.mastocytose.dk).

## SUMMARY

Sigurd Broesby-Olsen, Thomas Kielsgaard Kristensen, Lone Agertoft, Michael Boe Møller, Anne Pernille Hermann, Trine Torfing, Troels Havelund, Charlotte G. Mørtz, Carsten Bindsløv-Jensen & Hanne Vestergaard:

Mastocytosis

Ugeskr Læger 2016;178:V10150854

Mastocytosis is a heterogeneous disease with an increased number and activation of mast cells. Subtypes range from benign to rare aggressive forms, and the disease may affect

people of all ages. The pathogenesis involves mutations in the KIT gene in both children and adult patients. Estimated prevalence is one per 10,000, but the disease is very likely underdiagnosed. The diagnosis may be challenging and patients may present to several medical specialties. This article presents an overview of clinical signs and symptoms as well as a diagnostic algorithm and treatment options of mastocytosis.

**KORRESPONDANCE:** Sigurd Broesby-Olsen.

E-mail: sigurd.broesby-olsen@rsyd.dk

**ANTAGET:** 6. januar 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 15. februar 2016

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008;112:946-56.
2. Valent P, Akin C, Escribano L et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007;37:435-53.
3. Kristensen T, Broesby-Olsen S, Vestergaard H et al. Circulating KIT D816V mutation-positive non-mast cells in peripheral blood are characteristic of indolent systemic mastocytosis. *Eur J Haematol* 2012;89:42-6.
4. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C et al. Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol* 2014;89:493-8.
5. Meni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol* 2015;172:642-51.
6. Bodemer C, Hermine O, Palmerini F et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol* 2010;130:804-15.
7. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allerg Clin North Am* 2006;26:451-63.
8. Horny HP, Akin C, Metcalfe DD et al. Mastocytosis (mast cell disease). I: Swerdlow CD, Campo E, Harris NL et al, red. World Health Organization (WHO) classification of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008:54-63.
9. Valent P, Horny HP, Escribano L et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leukemia Res* 2001;25:603-25.
10. Uzzaman A, Maric I, Noel P et al. Pediatric-onset mastocytosis: a long term clinical follow-up and correlation with bone marrow histopathology. *Ped Blood Cancer* 2009;53:629-34.
11. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009;113:5727-36.
12. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol* 2014;166:521-8.
13. van Doormaal JJ, Arends S, Brunekreeft KL et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *J Allerg Clin Immunol* 2013;131:1429-31e1.
14. Carter MC, Metcalfe DD. Paediatric mastocytosis. *Arch Dis Child* 2002;86:315-9.
15. Hartmann K, Escribano L, Grattan C et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allerg Clin Immunol* 2016;137:35-45.
16. Broesby-Olsen S, Kristensen T, Vestergaard H et al. KIT D816V mutation burden does not correlate to clinical manifestations of indolent systemic mastocytosis. *J Allerg Clin Immunol* 2013;132:723-8.
17. Brockow K, Jofer C, Behrendt H et al. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226-32.
18. Gulen T, Haggglund H, Dahlen B et al. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis – a single-centre experience. *Clin Experiment Allerg* 2014;44:121-9.
19. Rossini M, Zanotti R, Viapiana O et al. Bone involvement and osteoporosis in mastocytosis. *Immunol Allerg Clin North Am* 2014;34:383-96.
20. Rossini M, Viapiana O, Zanotti R et al. Dickkopf-1 and sclerostin serum levels in patients with systemic mastocytosis. *Calcif Tissue Int* 2015;96:410-6.
21. Rabenhorst A, Christopeit B, Leja S et al. Serum levels of bone cytokines are increased in indolent systemic mastocytosis associated with osteopenia or osteoporosis. *J Allerg Clin Immunol* 2013;132:1234-7.
22. Rossini M, Zanotti R, Viapiana O et al. Zoledronic acid in osteoporosis secondary to mastocytosis. *Am J Med* 2014;127:1127 e1-e4.
23. Siebenhaar F, Akin C, Bindslev-Jensen C et al. Treatment strategies in mastocytosis. *Immunol Allerg Clin North Am* 2014;34:433-47.
24. Hartmann K, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Hematol/Oncol Clin North Am* 2000;14:625-40.
25. Kristensen T, Broesby-Olsen S, Vestergaard H et al. Targeted ultradeep next-generation sequencing as a method for KIT D816V mutation analysis in mastocytosis. *Eur J Haematol* 10. jun 2015 (epub ahead of print).
26. Broesby-Olsen S, Oropeza AR, Bindslev-Jensen C et al. Recognizing mastocytosis in patients with anaphylaxis: value of KIT D816V mutation analysis of peripheral blood. *J Allerg Clin Immunol* 2015;135:262-4.
27. Alvarez-Twose I, Vano-Galvan S, Sanchez-Munoz L et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy* 2012;67:813-21.
28. Brockow K, Ring J, Alvarez-Twose I et al. Extensive blistering is a predictor for severe complications in children with mastocytosis. *Allergy* 2012;67:1323-4.
29. Gotlib J, Pardanani A, Akin C et al. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2013;121:2393-401.
30. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI et al. Midostaurin (PKC412) demonstrates a high rate of durable responses in patients with advanced systemic mastocytosis: results from the Fully Accrued Global Phase 2 CPKC412D2201 Trial. *Blood* 2014;124:636.