

Mastocitozė – kas tai?

MASTOCYTOSIS – WHAT IS IT?

LAURA MALINAUSKIENĖ^{1,2}, KĘSTUTIS ČERNIAUSKAS^{1,2}, ANŽELIKA CHOMIČIENĖ^{1,2}

¹VU MF Klinikinės medicinos institutas Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

²Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos Pulmonologijos ir alergologijos centras

Santrauka. Mastocitozė yra reta liga, kuriai būdingas patologiinių putliųjų ląstelių kaupimasis audiniuose (dažniausiai odoje, kaulų čiulpuose ir virškinamajame trakte) kartu su putliųjų ląstelių aktyvacijos ir degranuliacijos simptomais. Mastocitozė gali pasireikšti tiek vaikams, tiek suaugusiesiems. Daugiau nei 90 proc. suaugusiųjų ir 80 proc. vaikų, sergančių mastocitoze, nustatomos somatinės c-kit mutacijos. Odos mastocitozės diagnozė įtariama esant būdingiems makulopapuliniais odos išbėrimams ir patvirtinama odos biopsija. Reikia atlikti triptazės ir sisteminį ištyrimą. Sisteminės mastocitozės diagnozė grindžiama Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) kriterijais. Remiantis PSO, mastocitozė yra suskirstyta į kategorijas, turinčias skirtingus klinikinius ir prognostinius savitumus, kuriais vadovaujamosi gydant. Šiame straipsnyje pateikiamos praktinės žinios apie mastocitozės diagnostavimą ir gydymą.

Reikšminiai žodžiai: putlioji ląstelė, mastocitozė, diagnozė, klasifikacija, c-kit, triptazė, diagnostiniai kriterijai.

Summary. Mastocytosis is a rare disorder characterized by accumulation of pathologic mast cells in the tissues (most often skin, bone marrow, and gastrointestinal tract), and accompanied by symptoms of mast cell activation and degranulation. Mastocytosis can affect both children and adults. More than 90 % of adults and 80 % of children with mastocytosis are detected to have the somatic gain of function mutations in the c-kit. The diagnosis of mastocytosis is established by the presence of characteristic maculopapular skin lesions and confirmed by skin biopsy. Tryptase and systemic investigation should be carried out. Diagnosis of systemic mastocytosis is based on World Health Organization (WHO) criteria. According to WHO, mastocytosis is classified into categories, with distinct clinicopathologic and prognostic features that guide the therapy. In this article, current practical knowledge regarding diagnosing and treating mastocytosis is presented.

Keywords: mast cells, mastocytosis, diagnosis, classification, c-kit, tryptase, diagnostic criteria.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1014>

Mastocitozė – tai heterogeniška ligų grupė, kuriai būdinga kloninė pakitusių mastocitų (putliųjų ląstelių (PL) proliferacija ir kaupimasis viename arba keliuose organuose.

EPIDEMIOLOGIJA

Visos mastocitozės formos yra retos, bet nežinomas tikslus paplitimas. Retų ligų tinklalapyje www.orpha.net nurodoma, kad sisteminė mastocitozė (SM) Europoje serga 1–5 iš 10 000, o odos mastocitozė (OM) serga 0,1–0,8 proc. visų dermatologinių pacientų. Vyrų ir moterų serga vienodai dažnai, nors vaikystėje šiek tiek dažniau ja serga berniukai, o suaugus – moterys. 80 proc. vaikų mastocitozės atvejų pasireiškia pirmaisiais gyvenimo metais ir dažniausiai tai OM formos. Didelė dalis odos mastocitozės sergančiųjų pasiekia remisiją arba pasveiksta sulaukę paauklystės. Suaugusieji dažniau serga SM, kuri linkusi persistuoti. OM sudaro iki 5 proc. suaugusiųjų formų.

ETIOLOGIJA IR PATOFIZIOLOGIJA

PL yra imuninės sistemos ląstelės, kurios vystosi iš pluriotentinių hematopoetinių ląstelių ir subręsta audiniuose (odos, plaučių, virškinamojo trakto glei-

vinėje). PL fenotipas priklauso nuo audinio, kuriame jos bręsta, mikroaplinkos. PL augimą, išgyvenamumą, diferenciaciją reguliuoja kamieninių ląstelių faktorius (KLF) arba KIT ligandas, kuris veikia per transmembraninį tirozinkinazės receptorių (arba KIT receptorių, CD117). Ši receptorių koduoja c-kit genas.

PL dalyvauja įgimame (apsaugant organizmą nuo infekcijų, neutralizuojant toksinus) ir įgytame imunitame atsake (pvz., autoimuniniuose ir uždegiminiuose procesuose, alerginėse reakcijose).

Suaktyvintos PL išskiria įvairius mediatorius. Dalis jų yra jau susintetinti ir iš PL degranuliuojant išskiriami per 1–5 min. po stimuliacijos (histaminas, tumor nekrozės faktorius, triptazė ir kitos proteazės). Kiti mediatoriai (fosfolipidų produktai – prostaglandinas D2 ir leukotrienai, įvairūs citokinai ir chemokinai) sintetinami *de novo* ir išskiriami per 6–24 val. Skirtingi mediatoriai ir jų kombinacijos gali lemti įvairius klinikinius simptomus.

Sergant mastocitoze dažniausiai nustatoma somatinė *gain-of-function* taškinė c-kit geno mutacija.

KIT (CD117) yra III tipo tirozinkinazės receptorių, kurį ekspresuoja PL, kraujodaros pirmtakų ląstelėse, lytinių ląstelių, melanocitai ir intersticinės virškinama-

Pulmonologija ir alergologija

jame trakte esančios Cajal ląstelės (jos perduoda lėtus elektrinius impulsus lygiesiems žarnyno raumenims). Šis receptorių funkciškai reikšmingas normaliam PL vystymuisi, hematopoezei, gametogenezei, melanogenezei ir žarnyno peristaltikai. KIT ekspresija nuslopinama kraujodaros kamieninėms ląstelėms diferencijuojantis į brandžias formas, išskyrus PL. KIT ir jo sąveika su ligandu, kamieninių ląstelių faktoriumi (KLF), yra esminis reguliuojant PL dauginimąsi, brandimą, chemotaksį ir gyvavimo trukmę.

Taškinė c-kit mutacija dažniausiai (80–90 proc.) įvyksta c-kit geno 17 egzono 816 kodone (D816V). Ši arba kitos retesnės mutacijos nulemia, kad geno aktyvacija nebepriklauso nuo tirozinkinazės (arba KLF), o tai sukelia nevaldomą PL pirmtakių proliferaciją, prailgina subrendusių PL išgyvenamumą, sustiprina degranuliaciją. Kol kas nežinoma, ar klinikinė mastocitozės raiška priklauso nuo vienos, ar kelių mutacijų kombinacijos.

KLASIFIKACIJA

Pagal organų pažeidimą mastocitozė skirstoma į OM ir SM. Per OM pažeidžiama tik oda, SM atveju pažeidžiami ekstrakutaniniai organai (su arba be odos pažeidimo) (1 lentelė).

1 lentelė. Mastocitozės klasifikacija pagal Pasaulio sveikatos organizaciją (2016)

1. Odos mastocitozė
Makulopapulinė odos mastocitozė (dar žinoma ir kaip pigmentinė dilgėlinė): <ul style="list-style-type: none">• Monomorfinė makulopapulinė odos mastocitozė*• Polimorfinė makulopapulinė odos mastocitozė*• Difuzinė odos mastocitozė• Mastocitoma
2. Sisteminė mastocitozė
<ul style="list-style-type: none">• Indolentinė sisteminė mastocitozė• Rusenanti sisteminė mastocitozė• Agresyvi sisteminė mastocitozė• Sisteminė mastocitozė su susijusia hematologine (ne putliųjų ląstelių) neoplazija• Putliųjų ląstelių leukemija
3. Putliųjų ląstelių sarkoma

*Siūlomas makulopapulinės odos mastocitozės skirstymas į du variantus pagal 2016 m. Europos ir Jungtinių Amerikos Valstijų odos mastocitozės sutarimą (dabartinėje Pasaulio sveikatos organizacijos klasifikacijoje šie variantai neišskirti).

KLINIKA

Odos mastocitozė

Kloninių PL infiltracija odoje, kuri išoriškai pasireiškia įprastu išbėrimu, vadinama OM. OM gali pasireikšti vaikams ir suaugusiesiems. Dažniau izoliuota OM nustatoma vaikams, o suaugusiesiems asmenims – SM su arba be odos išbėrimo. Suaugusiesiems izoliuota OM būna labai reta, visada rekomenduojama atlikti detalų ištyrimą dėl galimos piktybinės hematologinės ligos.

Vaikų difuzinė odos mastocitozė (DOM) yra itin reta, jai būdinga generalizuota odos eritema, odos sustorėjimas (pachidermija), o ne atskiri išbėrimai. DOM gali pasireikšti ir didelėmis skausmingomis pūslėmis, kurias gali išprovokuoti trynimasis, kasymasis, aukšta aplinkos temperatūra, virusinės infekcijos arba dantų dygimas. Polinkis susidaryti pūslėms paprastai mažėja sulaukus 3–4 metų. Neretai vaikams gali pasireikšti raizantys pilvo skausmai arba viduriavimas. Šių pacientų kraujo triptazės kiekis paprastai būna padidėjęs, bet nenustatoma sisteminio organų pažeidimo. Vis dėlto, šie vaikai turi būti reguliariai tiriami vaikų hematologo. Dažniausiai DOM eiga gerybinė, odos pokyčiai regresuoja vaikui lytiškai subrendus.

Mastocitoma apibūdinama kaip vienas, iškilus rusvas, rausvas arba gelsvas odos išbėrimas. Kraujo triptazės kiekis paprastai būna normalus, o sisteminis organų pažeidimas šiai OM formai nebūdingas. Paprastai mastocitomos išnyksta suaugus.

Suaugusiųjų OM dažnai būna susijusi su SM. Ligos eiga dažniausiai yra lėtinė. Apie 50 proc. suaugusiųjų OM sergančiųjų per gyvenimą pasireiškia anafilaksija.

Suaugusiesiems būdingi maži, apvalūs, rusvi arba rausvi monomorfiški odos išbėrimai, kurie seniau literatūroje vadinti pigmentine dilgėline (1 pav.). Naujai atsiradę išbėrimai diferencijuojami su spontanine



1 pav. Difuzinė odos mastocitozė: centre matomas teigiamas Darier simptomas – pūkslė patrynus išbėrimo elementą.

dilgeline. Pagrindinis OM ir ilgėlinės skirtumas tas, kad OM išbėrimai nepraeina per 24 val. kaip įprastos ilgėlinės atveju. Pirmiausia išbėrimai atsiranda pažastyse arba apatinėje liemens srityje, vėliau gali išplisti viršutinėje liemens srityje, kaklo šonuose, rankose ir kojose. Dažniausiai veido odoje išbėrimų nebūna. Dažniausiai OM išsivysto 20–35 metų pacientams, bet pasitaiko atveju, kai pirmieji išbėrimai atsiranda 65–70 metų.

SISTEMINĖ MASTOCITOZĖ

SM būdingi B ir C simptomai (2 lentelė) arba ji gali būti besimptomė ir įtariama arba nustatoma tik kartojantis anafilaksijai, kuri išsivysto dėl PL aktyvacijos (2 lentelė). Sergant SM yra PL sancaupų vidaus organuose (dažniausiai odoje, virškinamajame trakte ir kaulų čiulpuose, rečiau – kepenyse, blužnyje, limfiniuose mazguose arba kauluose, beveik niekada inkstuose arba vidaus sekrecijos liaukose).

2 lentelė. B ir C simptomai

B (angl. burden of disease) simptomai	
1. Padidėjusi putliųjų ląstelių masė	> 30 proc. putliųjų ląstelių agregatų bioplate ir (arba) serumo triptazė > 200 ng/ml
2. Displazijos arba mieloproliferacijos požymiai	Mielodisplastinis sindromas arba mieloproliferacijos požymiai kaulų čiulpuose ir normalūs arba nedaug pakitę periferinio kraujo rodikliai, bet nėra asocijuotos hematologinės neoplazijos
3. Organomegalija	Padidėjusios kepenys be disfunkcijos arba ascito, limfmazgiai > 2 cm, palpuojama padidėjusi blužnis be hipersplenizmo
C (angl. cytoreduction requiring) simptomai	
1. Citopenijos	Absoliutūs neutrofilų skaičius < 1 000/μl, hemoglobio kiekis kraujyje < 100 g/l ir (arba) trombocitų skaičius < 100 000/μl
2. Kepenys	Palpuojama hepatomegalija, kepenų funkcijos nepakankamumas, ascitas ir (arba) portinė hipertenzija
3. Kaulai	Dideli osteolizės židiniai su (be) patologiniais lūžiais
4. Blužnis	Hipersplenizmas ir splenomegalija
5. Virškinamasis traktas	Malabsorbcija su kūno svorio mažėjimu ir hipoalbuminemija
6. Kiti	Gyvybei pavojingas vidaus organų pažeidimas kitose vidaus organų sistemose, kurį sukelia lokali putliųjų ląstelių infiltracija

SIMPTOMUS PROVOKUOJAMIEJI VEIKSNIAI

PL degranuliaciją gali sukelti įvairūs veiksniai, nors ne visi šie veiksniai vienodai ir visą laiką sukelia simptomus mastocitoze sergantiems. Taigi, provokojamuosius veiksnius reikia išsiaiškinti individualiai.

Galimi provokuojamieji veiksniai yra:

- Plėviasparnių vabzdžių arba nuodingų gyvūnų įgėlimas.
- Medikamentai (narkotikai, opioidai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, jodokonstrastinės medžiagos, vankomicinas, miorelaksantai).
- Fiziniai veiksniai (fizinis krūvis, masažas arba odos trynimasis, staigūs aplinkos temperatūros pasikeitimai, labai aštrus maistas).
- Operacijos arba manipuliacijos (pavyzdžiui, endoskopija, biopsija).
- Alkoholio vartojimas.
- Infekcijos (virusinės, bakterinės, parazitinės).
- Emocinis stresas.

Alergija plėviasparnių vabzdžių nuodams ir mastocitozė

Ypač svarbu atkreipti dėmesį į pacientus, kurie yra alergiški plėviasparnių (bičių, širšių, vapsvų) nuodams ir serga mastocitoze, nes jie gali patirti ypač sunkią ir netgi mirtiną anafilaksiją. Šiems pacientams rekomenduojama visą gyvenimą trunkanti specifinė imunoterapija vabzdžių nuodais, taikant didesnes nei įprastai nuodų dozes.

Mastocitozė nustatoma apytiksliai 2 proc. pacientų, alergiškų vabzdžių nuodams, o apie 25 proc. sergančiųjų mastocitoze pasireiškia anafilaksija po vabzdžių įgėlimo.

Nustatyta, kad didžiausia sunkios anafilaksijos rizika yra specifinei pacientų grupei, sergančiai indolentine SM: dažniausiai tai vyrai, be odos mastocitozės požymių, neturintys KIT geno mutacijos, o jų triptazė kraujyje nėra didelė. Esant agresyviai SM arba SM, susijusiai su hematologiniu neoplastiniu susirgimu, alergija vabzdžių nuodams paprastai nepasireiškia.

Įvertinti PL proliferacijos sutrikimą ir (arba) padidėjusį serumo triptazės kiekį įvykus anafilaksijai po vabzdžio įgėlimo svarbu dėl kelių priežasčių:

- Sergantis mastocitoze pacientas greičiau praranda apsaugantį specifinės imunoterapijos poveikį ją nutraukus, o tai susiję su sunkia arba netgi mirtina anafilaksija po pakartotino įgėlimo.
- Šiems pacientams didesnė rizika patirti anafilaksiją dėl specifinės imunoterapijos (leidžiant nuodus arba įgėlus vabzdžiui).
- Įrodžius PL proliferacinį sutrikimą, gydymas specifine nuodų imunoterapija rekomenduojamas visą gyvenimą.
- Sergantysis mastocitoze su savimi turi turėti du automatinius epinefrino švirkštikius.

2 paveiksle pateikiamas klinikinis atvejis.

Padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistus Bendroji nejautra ir mastocitozė

Kadangi kai kurie medikamentai, naudojami periorchirurginiu laikotarpiu, gali sukelti PL degranuliaciją, rekomenduojamos atsargumo priemonės.

Pulmonologija ir alergologija

- 45 metų moteris.
- Nuo 40 metų amžiaus prasidėjo anafilaksinės reakcijos po vapsvų įgėlimo.
- Reakcijos per kelias minutes, „išpila karštis“, didelis bendras silpnumas, pilvo skausmas, vėmimas, netenka sąmonės.
- Pacientė patyrė šešis anafilaksinius šokus.
- Simptomai išsivysto ir nepaisant suleisto adrenalino.
- Tyrimai: triptazė 23,2 ng/ml.
- Teigiami įdiniai mėginiai su skirtingos koncentracijos vapsvų nuodais.



- Specifiniai imunoglobulinai E vapsvai – 1 klasė, bitei – 0 klasė, širšei – 0 klasė.
- Gydytojo hematologo konsultacija – patvirtinta sisteminė mastocitozė.
- Pradėta specifinė imunoterapija vapsvos nuodais. Stebėtos tik vietinės reakcijos.
- Po vienu metų gydymo atliktas vabzdžio įgėlimo mėginys, kad būtų įsitikinta imunoterapijos veiksmingumu.



- Po 5 min. pacientei išsivystė viso kūno paraudimas, atsirado karščio pojūtis, tachikardija, triptazė 31 ng/ml. Provokacinis mėginys su vapsvos nuodais teigiamas, imunoterapijai naudota nuodų dozė per maža.
- Diagnozė: Anafilaksija, sukelta vapsvos nuodų.
- Nuodų dozė specifinei imunoterapijai padvigubinta ir po metų įgėlimo mėginys pakartotas – neigiamas.
- Pacientė apsaugota nuo galimos anafilaksijos.

2 pav. Alergijos plėviasparnių vabzdžių nuodams ir mastocitozės klinikinis atvejis

Prieš anesteziją:

Rekomenduojama aptarti individualią mastocitoze sergančiojo riziką su gydytoju hematologu, gydytoju dermatologu ir gydytoju alergologu ir klinikiniu imunologu.

Per ankstesnes procedūras arba operacijas įvykus nepageidaujamoms reakcijoms arba įtariant alergiją vaistui, būtina tirti pacientą atliekant odos tyrimus, *in vitro* tyrimus ir provokacinius mėginius su vaistais ir (arba) saugia alternatyva.

Operacijos dieną:

- Vengti specifinių vaistų, kurie galėjo sukelti arba sukėlė (patvirtinta tyrimais) padidėjusio jautrumo reakcijas anamnezėje.
- Suplanuoti procedūrą taip, kad būtų vengiama perteklinio šaldymo arba šildymo, spaudimo (pvz., sukeliama arterinio kraujospūdžio matavimo aparato manžetės) arba užtrukusios anestezijos.
- Galima premedikacija H₁ antihistaminiais vaistais, benzodiazepiniais (pagal poreikį) ir gliukokortikoidais.

Premedikacijos schemas pavyzdys: 50 mg prednizolono (arba metilprednizolono 32–48 mg, arba deksametazono 4 mg) 13, 7 ir 1 val. iki procedūros ir klemastino 1 mg/ml 2 ml į raumenis 1 val. iki procedūros.

Nėra tyrimų, patvirtinančių premedikacijos arba kokios nors specifinės premedikacijos schemas veiksmingumą. Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos sutarimu, premedikacijos skyrimo įrodymai yra menki ir jos rekomendacija yra silpna (remiantis ekspertų nuomone).

Radiokontrastiniai tyrimai

Nėra žinoma, ar lyginant su bendrąja populiacija, mastocitoze sergantiesiems yra didesnė anafilaksijos rizika, atliekant tyrimus su radiokontrastinėmis medžiagomis. Neaprašyta mirtinos anafilaksijos atvejų skiriant radiokontrastines medžiagas mastocitoze sergantiesiems. Daugumoje centrų sergantiesiems mastocitoze yra taikomas konservatyvus požiūris: tyrimai atliekami turint reanimacines priemones ir skiriant premedikaciją, nors jos veiksmingumas nežinomas.

Antibiotikai, priešuždegiminiai vaistai ir opioidai

Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos sutarime pateikiama išvada, kad neaišku, ar betalaktaminiai antibiotikai gali sukelti anafilaksiją mastocitoze sergantiesiems dažniau nei nesergantiesiems.

Kai kurios medikamentų molekulės gali jungtis tiesiogiai prie MRGPRX2 receptorių ant PL ir sukelti nuo imunoglobulino E nepriklausomą degranuliaciją, kuri kliniškai pasireiškia sisteminė, į anafilaksiją panašia reakcija (anksčiau vadinta anafilaktoidine arba pseudoalergija).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo kai kuriems pacientams gali sukelti anafilaksiją, bet nežinomi specifiniai rizikingesni preparatai. Galbūt anafilaksijai pasireikšti reikalingi kofaktoriai (pvz., alkoholis, fizinis krūvis ir pan.).

In vitro ir *in vivo* tyrimai rodo, kad opioidai skiriasi pagal sugebėjimą atpalaiduoti histaminą iš PL. Didžiausiu PL degranuliuojamuoju poveikiu pasižymi morfijus, buprenorfinas, kodeinas ir meperidinas. Fentanilis pasižymi mažiausiu arba neturi jokio poveikio PL. Taigi, nors įrodymų lygis nedidelis, mastocitoze sergantiesiems geriau rinktis fentanilį ir jo derivatus.

Teoriškai didesnis PL kiekis ir padidėjęs dirglumas sergant mastocitoze padidina vaistų sukeltos anafilaksijos riziką. Yra aprašyti sunkios anafilaksijos atvejai sergantiesiems kloninėmis PL ligomis, kurias sukėlė nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, jodokonstratinės medžiagos, antibiotikai, vaistai, naudoti periochirurginiu laikotarpiu, ir opioidai. Šiuo metu trūksta perspektyvinių, kontroliuojamųjų tyrimų, kurie tyrinėtų anafilaksijos dažnį ir sunkumą mastocitoze sergantiesiems. Taigi, kol kas negalima teigti, kad egzistuoja ryšys tarp greitojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijų vaistams ir mastocitozės.

Mastocitoze sergantieji, kuriems pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistus, turi būti ištirti alergologiniu požiūriu, kaip ir nesergantys mastocitoze pacientai. Kol bus atliktas ištyrimas, būtina vengti medikamentų, kurie galėjo sukelti simptomus. Nėra jokių duomenų, kad premedikacija prieš skiriant jodokonstratinės medžiagas arba anesteziją yra veiksminga, bet ir neįrodyta, kad ji neveiksminga. Praktikoje premedikacija prieš šias procedūras yra taikoma daugumoje centrų.

DIAGNOSTIKA

Diagnostika remiasi paciento anamneze, apžiūra, laboratoriniais ir histologiniais tyrimais. Mastocitozė turi būti įtariama visiems pacientams, patyrusiems nepaaiškinamą anafilaksiją arba hipotenzinę reakciją be odos simptomų.

Atliekant odos išbėrimų apžiūrą, svarbus teigiamas Darier simptomas. Šį simptomą galima išgauti, kuomet įtariamas mastocitozei būdingas išbėrimas yra vidutinio stiprumo jėga pabraukomas su gerklės apžiūrai naudojama liežuvio mentele. Simptomas teigiamas, jeigu po kelių minučių mechaninio dirginimo vietoje atsiranda pūkslė su aplinkiniu paraudimu. Darier simptomas, skirtingai nei dermatografinė reakcija, pasireiškia tik tame odos plote, kuriame yra išbėrimas. Reiktų atkreipti dėmesį, kad suaugusiems Darier simptomas ne visada būna teigiamas. Be to, blogai atlikus šį mėginį galima išgauti klaidingai teigiamą rezultatą. Darier simptomą slopina sisteminių antihistamininių vaistų vartojimas.

Remiantis paskutiniu Europos ir Jungtinių Amerikos Valstijų ekspertų grupių sutarimu, OM diagnozuojama, jei yra įprastas odos išbėrimas su teigiamu Darier simptomu (didysis kriterijus), kartu su bent vienu iš mažųjų kriterijų: histologiškai patvirtinta PL infiltracija odoje ir (arba) odos išbėrime nustatyta aktyvi KIT mutacija. Suaugusiųjų odos mastocitozė – indikacija hematologiniam ištyrimui. Vaikų amžiuje hematologinis ištyrimas reikalingas tik tada, jeigu aukštas triptazės kiekis (>100 ng/ml).

LABORATORINĖ DIAGNOSTIKA

Per PL aktyvaciją išskiriami ląstelėse esantys mediatoriai ir skatinama naujų mediatorių gamyba, kurie veikia skirtingas ląsteles-taikinius. Kai kurie mediatoriai yra specifiskesni – pavyzdžiui, triptazė yra tiksliausia nustatant įvykusią PL degranuliaciją. Triptazė – tai serino proteazė, esanti PL granulėse. Triptazės koncentracijos kraujyje nustatymas tiksliausias ir patikimiausias pirminis tyrimas, kai įtariama SM (nustatoma padidėjusi bazinė triptazės koncentracija) arba įvykus anafilaksija, bet jos diagnostinis jautrumas mažėja, esant lengvoms reakcijoms arba vėliau paėmus kraują tyrimams.

Serumo triptazės tyrimas atliekamas:

- Įtariant anafilaksinę reakciją (ypač su arterinio kraujospūdžio sumažėjimu) per 15 min.–3 val. nuo reakcijos pradžios.
- Kitą dieną po reakcijos (arba vėliau) turi būti atliekamas triptazės tyrimas baziniam lygiui nustatyti.
- Įtariant sisteminę mastocitozę.
- Esant odos mastocitozei.

Serumo triptazė gali būti padidėjusi sergant ūmine arba lėtine mieloleukemija arba mielodisplastiniu sindromu, taigi, jos diagnostinė vertė kartu esant mieloidinėms neoplazijoms ribota.

Vertinant triptazės kiekį kraujyje, svarbūs keli aspektai:

1. PL aktyvaciją patvirtina epizodinis triptazės koncentracijos padidėjimas, susijęs su klinikiniais simptomais. Rekomenduojama kraują triptazės tyrimui imti po 30 min.–3 val. nuo simptomų pradžios, o praėjus ne mažiau kaip 24–48 val. po simptomų išnykimo pakartotinai tirti jos koncentraciją, siekiant nustatyti individualų bazinį lygį.

2. Sutariama, kad triptazės koncentracijos padidėjimas 20 proc. + 2 ng/ml nuo bazinės triptazės labai būdingas PL aktyvacijai. Tiriama praėjus 30 min.–3 val. nuo anafilaksijos pradžios (didžiausia triptazė) ir praėjus kelioms dienoms po simptomų regresijos (bazinė triptazė). Jei didžiausia triptazė yra daugiau nei 120 proc. bazinės triptazės + 2 μg/l (bazinė triptazė × 1,2 + 2), laikoma, kad įvyko anafilaksija. Jeigu bazinė triptazės koncentracija yra > 20 ng/ml, pacientas turėtų būti tiriamas ir dėl kitų ligų, pavyzdžiui, paveldimos

Pulmonologija ir alergologija

alfa triptazemijos, sisteminės mastocitozės ir nemastocitinių mieloidinių neoplazijų.

Kiti mediatoriai: histaminas (plazmoje, šlapime), histamino metabolitai (šlapime), PGD₂ metabolitas (11β-PGF_{2α}) paros šlapime arba leukotrieno (LT) C₄ metabolitas LTE₄ šlapime taip pat gali būti tiriami, bet jie mažiau specifiški nei triptazė ir nėra pakankamai duomenų, kaip interpretuoti jų kiekių pokyčius.

Galimi ir ląsteliniai bei bazofilų aktyvacijos tyrimai. Patikimas ir patvirtintas PL aktyvacijos kriterijus yra CD63 ir (arba) CD203c ekspresija, bet šie tyrimai rutiniškai neatliekami dėl didelės kainos ir apsunkinto PL prieinamumo (jas galima gauti tik iš biopsinės medžiagos).

Esant triptazės padidėjimui ir įtariant mastocitozę, rekomenduotina atlikti kaulų čiulpų biopsiją, bendrą kraujo, laktatdehidrogenazės tyrimą, viso kūno kompiuterinę tomografiją, cKIT D816V mutacijos tyrimą, tėkmės citometrijos tyrimą, densitometriją, kitų organų biopsiją pagal vyraujančią simptomatiką.

Kai kuriems pacientams pasireiškia PL mediatorių sukelti simptomai, bet jie griežtai neatitinka PSO kriterijų SM, nepaisant nustatytos c-kit mutacijos ir CD25 ekspresijos ant kaulų čiulpų PL. Tokie atvejai klasifikuojami kaip putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromai.

SISTEMINĖS MASTOCITUZĖS DIAGNOSTIKOS ALGORITMAS

SM diagnozuojama, kai yra aptinkamas vienas pagrindinis (didysis) kriterijus ir vienas mažasis, arba bent trys iš keturių mažųjų kriterijų (3 lentelė, 3 pav.).

3 lentelė. Sisteminės mastocitozės kriterijai

Didysis kriterijus	• Histologinis: multifokalinių (mažiausiai 15 putliųjų ląstelių) infiltratų radimas kaulų čiulpuose arba kitame ekstrakutaniniame organe
Mažieji kriterijai	• Nebūdingos (> 25 proc.) putliosios ląstelės kaulų čiulpuose arba šeivos formos putliosios ląstelės (> 25 proc.) ekstrakutaninių organų infiltratuose • Serumo triptazė > 20 ng/ml • CD2 ir (arba) CD25 ekspresija kaulų čiulpų putliosiose ląstelėse • cKIT D816V mutacijos nustatymas kaulų čiulpuose arba kt. ekstrakutaniniuose organuose

DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Paveldima alfa triptazemija yra autosominiu dominantiniu keliu paveldima būklė, kuria sergant aptinkamas TPSAB1 geno, koduojančio alfa triptazę,

4 lentelė. Diferencinė padidėjusios triptazės serume diagnostika

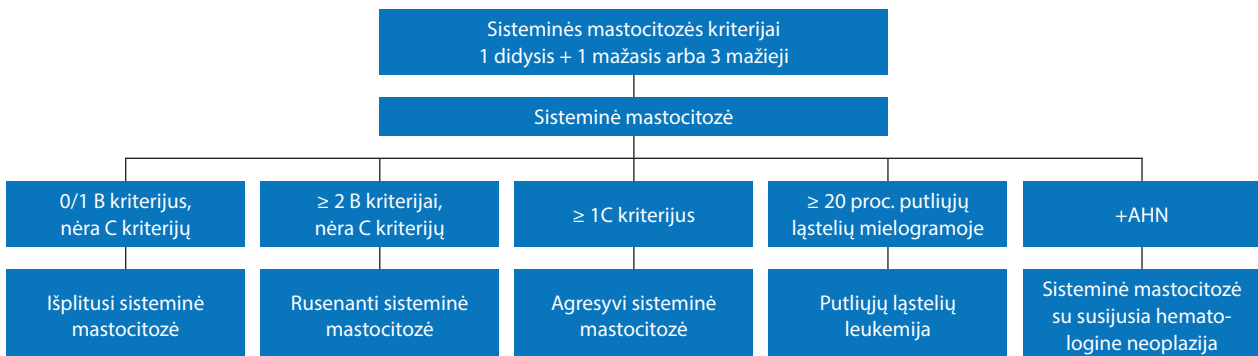
Susirgimas / būklė	Labiausiai tikėtina triptazės kilmė
Sisteminė mastocitozė	Kloninės PL
Mielomastocitinė leukemija	Mieloblastinės, supiktybėjusios PL
Ph+ lėtinė mieloleukemija	Kloniniai nebrandūs bazofilai
Lėtinė bazofilinė leukemija	Kloniniai nebrandūs bazofilai
Ūmi bazofilinė leukemija	Kloniniai nebrandūs bazofilai
Ūmi mieloleukemija	Mieloblastai
Mielodisplastinis sindromas	Mieloblastai, bazofilai, PL
Mieloproliferacinis navikas	Mieloblastai, bazofilai, PL
Mielodisplastinio sindromo / Mieloproliferacinio naviko persidengimo sindromas	Mieloblastai, bazofilai, PL
FIP1L1 / PDGFRA + lėtinė eozinofilinė leukemija	Kloninės PL
Kitos ligos / būklės*	
Alerginės ligos	PL
Lėtinė dilgėlinė	PL
Lėtinės uždegiminės ligos	PL
Lėtinė helmintozė	PL
Šeiminė alfa triptazemija	PL
Sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas	PL
Sveikas individas**	PL
Klaidingai teigiamas tyrimo rezultatas***	–

*Esant šioms ligoms / būklėms, dažniausiai aptinkama normali triptazės koncentracija.

**Retais atvejais, be jokios žinomos priežasties padidėjusi triptazės koncentracija gali būti nustatoma visiškai sveikam asmeniui.

***Klaidingai teigiamas rezultatas galimas esant heterofiliniams antikūnams, bet naujos tyrimo metodikos leidžia išvengti tokio rezultato. Dėl bakterinio užkrato arba mitybos įpročių šlapime gali būti aptinkami padidėję histamino ir jo metabolitų kiekiai.

PL – putlioji ląstelė.



3 pav. Sisteminės mastocitozės diagnostikos algoritmas

+AHN – sisteminė mastocitozė su susijusia hematologine neoplazija.

germinalinės replikacijos sutrikimas. Ši mutacija gali sukelti šeiminį putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromą (PLAS), kurio simptomai gali būti lėtiniai ir (arba) ūminiai. Nėra tiksliai žinoma, kiek sergančiųjų PLAS serga ir paveldima alfa triptazemija, ir atvirkščiai. Be PL sukeltų simptomų gali pasireikšti ir kiti simptomai: disautonomija, lėtinis skausmas ir jungiamojo audinio sutrikimai, pavyzdžiui, sąnarių hiperomobilumas.

Labai retais atvejais padidėjęs triptazės kiekis gali būti nustatomas šeimose be genetinių (molekulinių) sutrikimų. Paprastai tokiu atveju padidėjimas yra nežymus.

Svarbu atkreipti dėmesį, kad triptazės kiekio padidėjimas *per se* nėra PL aktyvacijos rizikos veiksnys. Padidėjęs triptazės kiekis gali būti aptinkamas sergant mieloidiniais ne PL navikais, esant sunkiam inkstų funkcijos nepakankamumui, parazitozėms (4 lentelė).

Dažniausiai nustatomas PL aktyvacijos simptomas, dėl kurio įtariama SM, yra hipotenzija. Putliųjų ląstelių aktyvacijos sukeltų simptomų diferencinė diagnostika pateikiama 5 lentelėje.

PRAKTINIS DIAGNOSTINIS ALGORITMAS

Esant sunkiai paciento būklei ir (arba) vidutiniškai / sunkiai hipotenzijai, būtina kliniškai stabilizuoti pacientą prieš tiriant galimą simptomų etiologiją. Įtariant PL degranuliacijos sukeltą reakciją, apžiūrint pacientą galima pastebėti įprastus mastocitozei odos pažeidimus.

Svarbu atkreipti dėmesį į:

- 1) Reakcijos sunkumą.
- 2) Ar reakcija sisteminė, kartu pasireiškus bent dviejų organų sistemose: širdies ir kraujagyslių, odos, plaučių arba virškinamajame trakte.
- 3) Ar simptomai linkę kartotis.
- 4) Ar simptomai gali būti dėl PL aktyvacijos. Tai galima patvirtinti, kai per 30 min.–3 val. nuo reakcijos pradžios paimamas kraujo triptazės tyrimas, kuris vėliau lyginamas su baziniu triptazės lygiu. Jeigu reakcija nelabai sunki, PL aktyvacija mažai tikėtina.

Mastocitozė įtariama, jei yra įprasti odos pokyčiai, nuolatinis padidėjęs triptazės kiekis kraujyje ir nustatoma KIT D816V mutacija periferinio kraujo leukocituose. Netiesioginiai mastocitozės požymiai yra padidėjusi bazinė triptazė, nustatyta po įvykusios reakcijos, D816V KIT mutacija cirkuliuojamuosiuose kraujo leukocituose arba kraujo formulės pokyčiai (pvz., eozinofilija). Kiti simptomai, leidžiantys įtarti SM: neaiškios kilmės osteoporozė, virškinamojo trakto simptomai (viduriavimas, raizantys pilvo skausmai arba malabsorbcija).

Vienas iš įrankių, padedančių skirti visišką paciento, patyrusio anafilaksinę reakciją, ištyrimą dėl mastocitozės, atsižvelgiant į triptazės kiekį ir simptomus, yra

5 lentelė. Putliųjų ląstelių aktyvacijos sukeltų simptomų diferencinė diagnostika

Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos	<ul style="list-style-type: none"> • Miokardo infarktas • Endokarditas / endomiokarditas • Aortos stenozė su sinkope • Plaučių embolija
Endokrininės ligos	<ul style="list-style-type: none"> • Ūminis hipotiroidizmas • Ūminė hipoglikemija • Antinksčių nepakankamumas • Hipopituitarizmas
Virškinimo sistemos sutrikimai (esant viduriavimui ir dehidratacijai)	<ul style="list-style-type: none"> • Ūminė uždegiminė žarnyno liga • VIP sekretuojantis tumoras (VIPoma) • Krono ligos arba opinio kolito paūmėjimas • Intoksikacija maistu
Infekcinės ligos	<ul style="list-style-type: none"> • Sunki bakterinė arba virusinė infekcija su / be septiniu šoku • Ūminė žarnyno infekcija su dehidratacija • Ūminis encefalitas / meningitas • Ūminė parazitozė
Neurologinės / CNS ligos	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsija • CNS auglys • Kitos CNS ligos • Intoksikacija • Psichiatriniai sutrikimai
Odos ligos	<ul style="list-style-type: none"> • Paveldima arba įgyta angioedema • Paprastoji pūslinė • Ūminė sisteminė raudonoji vilkligė • Ūminės toksinės dermatozės
Kraujo ligos: ūminė anemija su / be hipovoleminiu šoku	<ul style="list-style-type: none"> • Ūminis kraujavimas iš virškinamojo trakto • Metroragija
Nepageidaujamos vaistų sukeltos reakcijos	<ul style="list-style-type: none"> • Vaistų sukelta hipoglikemija • Vaistų sukelta hipotenzija • Vaistų sukeltas viduriavimas • Vaistų sukeltas CNS pažeidimas

CNS – centrinė nervų sistema.

REMA (angl. *Clinical Reference Centre for the Spanish Network on Mastocytosis*) klausimynas (6 lentelė).

6 lentelė. Ispanų mastocitozės tinklo klausimynas kloniniams putliųjų ląstelių aktyvacijos sutrikimams nustatyti

Lytis	Vyras	+1
	Moteris	-1
Klinikiniai simptomai	Dilgėlinės arba angioedemos nebuvimas	+1
	Dilgėlinė ir (arba) angioedema	-2
	Presinkopė ir (arba) sinkopė	+3
Triptazė	< 15 ng/ml	-1
	> 25 ng/ml	+2

Balų suma < 2: putliųjų ląstelių aktyvacijos ligos tikimybė nedidelė.

Balų suma ≥ 2: didelė putliųjų ląstelių aktyvacijos ligos rizika.

MASTOCITOEI BŪDINGI KLINIKINIAI VARIANTAI

Literatūroje pateikiami klinikiniai variantai, kada reikėtų įtarti mastocitozė ir atlikti išsamesnius tyrimus (pvz., Akin C, Valent P, 2014). Ryškesniu šriftu išskiriamos mastocitozei būdingiausios klinikinės situacijos.

Pulmonologija ir alergologija

- Vaikas arba suaugęs pacientas su hiperpigmentinėmis papulėmis. Tai gali būti makulopapulinė odos mastocitozė (vaikams arba suaugusiesiems) arba mastocitoma (vaikams). Taip gali pasireikšti OM arba SM.
- Suaugęs asmuo, kuriam pasikartoja į anafilaksiją arba generalizuotą alerginę reakciją panašūs epizodai – tai yra odos paraudimas, sinkopė arba presinkopė, hipotenzija, pilvo skausmai, viduriavimas. Paprastai nebūna dilgėlinės ir angioedemos. Tyrimais nenustatomas alerginis veiksnys.
- Suaugęs asmuo, kuriam po plėviasparnio vabzdžio įgėlimo pasireiškė anafilaksinė reakcija su hipotenzija.
- Suaugęs asmuo, kuriam yra kraujo formulės pokyčiai, splenomegalija, nuovargis, svorio kritimas, kuriam yra indikacijos hematologiniam ištyrimui.
- Suaugęs asmuo, kuriam yra kaulų sklerotiniai arba liziniai pokyčiai, panašūs į metastazes.
- Suaugęs asmuo, kuriam yra nespecifiniai virškinamojo trakto simptomai, panašūs į kolitą, ir neaiškios kilmės splenomegalija.
- Suaugęs asmuo, kuriam nustatyta kraujo liga (dažniausiai mielodisplastinis sindromas, ūminė mieloleukemija arba lėtinė mielomonocitinė leukemija) ir KIT mutacija.
- Suaugęs asmuo, kuriam nustatyta osteoporozė ir patologiniai kaulų lūžiai, ypač nesant osteoporozės rizikos veiksnių.

GYDYMO PRINCIPAI

Mastocitozės gydymas skiriasi priklausomai nuo ligos formos ir simptomų. Nėra gydymo, kuris pakeistų natūralią OM eigą. Esant OM, rekomenduojama kasmetinė paciento stebėseną, įvertinant paciento nusiskundimus, odos išbėrimų dinamiką, triptazės kiekį, bendrąjį kraujo tyrimą, kepenų fermentus (taip pat ir šarminę fosfatazę) ir elektrolitus. SM – tai hematologinė liga, kurios gydymas ir stebėseną priklauso nuo nustatytos SM formos.

Apibendrinant, mastocitozės gydymas yra pakopinis ir susideda iš:

- Konsultavimo ir mokymo.
- Mastocitų išskiriamų mediatorių sukeltamų simptomų mažinimo.
- Citoredukcinio gydymo.

Jei nėra jokių simptomų, atliekamas paciento artimųjų mokymas, kaip atpažinti simptomus ir kokį gydymą taikyti atsiradus ūminėms būklėms. Be medikamentinio gydymo, simptomų kontrolei pacientai taip pat turėtų būti perspėti vengti simptomus provokuojamųjų veiksnių, kurie nustatomi kiekvienam pacientui individualiai.

Jei vargina odos išbėrimai ir simptomai – rekomen-

duojama tepti drėkinamuosius kremus ir išbėrimų vietoje vidutinio stiprumo gliukokortikoidų kremus. Dažnai išbėrimams sumažinti taikoma lokali arba sisteminė fototerapija – ultravioletiniai B spinduliai 311 nm, taip pat rekomenduojami H₁ antihistamininiai vaistai.

Sergantieji mastocitoze dėl padidėjusios anafilaksijos rizikos su savimi turi nešiotis adrenalino automatinį švirkštiklį ir mokėti juo naudotis. Vienu metu turėtų būti išrašomi du adrenalino automatiniai švirkštikliai. Esant įrodytai alergijai plėviasparnių vabzdžių nuodams, indikuotina specifinė imunoterapija.

SM diagnozę patvirtina ir gydo gydytojai hematologai, odos formas – gydytojai dermatologai ir gydytojai alergologai ir klinikiniai imunologai. Gydytojas alergologas ir klinikinis imunologas visoms mastocitozės formoms gali parinkti optimaliausią PL išskiriamų mediatorių blokavimo strategiją, parengti planą mažinti sisteminių alerginių reakcijų riziką naudojant vaistus arba išvengti letalių reakcijų nuo vabzdžių nuodų.

APIBENDRINIMAS

Mastocitozė yra reta liga, galinti pasireikšti vaikams ir suaugusiesiems asmenims. Priklausomai nuo pasireiškimo amžiaus ir išplitimo, jos prognozė skiriasi.

Esant įprastiems ir pasikartojantiems PL aktyvacijos sukeltiems simptomams nenustačius alerginio veiksnio arba jeigu sisteminės anafilaksinės reakcijos (ypač be odos pažeidimo) buvo po vabzdžio įgėlimo, rekomenduojama tirti dėl mastocitozės.

Atlikus odos biopsiją (esant pažeidimų odoje) ir patvirtinus mastocitozę, suaugusį pacientą siūsti gydytojui alergologui ir klinikiniam imunologui (dėl anafilaksijos rizikos veiksnių išaiškinimo, specifinių alergijų ištyrimo, triptazės tyrimo) ir gydytojui hematologui (dėl sisteminės mastocitozės). Esant odos formai, galimas dermatologinis lokalus gydymas; esant kitiems simptomams, skiriamas gydymas pagal poreikį. Nustačius mastocitozę, pacientui būtina skirti ir apmokyti naudotis adrenalino automatinio švirkštikliu, aptarti ir raštu pateikti pirmosios pagalbos rekomendacijas įvykus anafilaksijai. Pacientus reikia reguliariai konsultuoti ir tirti dėl galimo ligos vystymosi į SM, osteoporozės, alerginių reakcijų arba organų disfunkcijos atsiradimo.

LITERATŪRA

1. Valent P, Akin C, Gleixner KV, Wolfgang R, Sperr WR, Reiter A, et al. Multidisciplinary Challenges in Mastocytosis and How to Address with Personalized Medicine Approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):2976.
2. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157:215–25.
3. Valent P. Mast cell activation syndromes: definition and classification. *Allergy.* 2013;68:417–24.

4. **Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedoszytko M, et al.** Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1125–33.
5. **Valent P.** Mast cell activation syndromes: definition and classification. *Allergy.* 2013;68:417–24.
6. **Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, Bilo MB, Brockow K, Oude Elberink H, et al.** Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy.* 2015;70:755–63.
7. **Stellato C, Cirillo R, Amato P, Casolaro V, Amato P, Casolaro V, Mastronardi P, et al.** Human basophil/mast cell releasability. *Anesthesiology.* 1992;77:932–940.
8. **Blunk JA, Schmelz M, Zeck S, Skov P, Likar R, Koppert W.** Opioid-induced mast cell activation and vascular responses is not mediated by mu-opioid receptor: an in vivo microdialysis study in human skin. *Anesth Analg.* 2004;98:364–70.
9. **Sanchez-Matas I, Matito-Bernechea A, Gonzales de Olano D.** Prevalence of hypersensitivity reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs in 212 patients with mastocytosis in Spain. *Allergy.* 2009;64(90):574–5.
10. **Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A.** Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy.* 2020;75(3):535–45.
11. **Akin C, Valent P.** Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(2):207–14.
12. **Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al.** Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):35–45.
13. **Platzgummer S, Bizzaro N, Bilò MB, Pravettoni V, Cecchi L, Sargentini V, et al.** Recommendations for the Use of Tryptase in the Diagnosis of Anaphylaxis and Clonal Mastcell Disorders. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020;52(2):51–61.
14. **Catherine R.** Weiler. Mast cell activation syndrome: tools for diagnosis and differential diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2): 498–506.
15. **Theoharides TC, Valent P, Akin C.** Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N Eng J Med.* 2015;373;2:163–72.
16. **Theoharides TC, Tsilioni I, Ren H.** Recent advances in our understanding of mast cell activation – or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(6):639–56.
17. **Coltoff A, Mascarenhas J.** Relevant updates in systemic mastocytosis. *Leuk Res.* 2019;81:10–8.
18. **Pardanani A.** Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;1;96(4):508–25.
19. **Gotlib J, George TI, Carter MC, Austen KF, Bochner B, Dwyer DE, et al.** Proceedings from the Inaugural American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM) Investigator Conference. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(6):2043–52.
20. **Weiler CR, Austen KF, Akin C, Barkoff MS, Bernstein JA, Bonadonna P, et al.** AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(4):883–96.
21. **Fuchs D, Kilbertus A, Kofler K, von Bubnoff N, Shoumariyeh K, Zanotti R, et al.** Scoring the Risk of Having Systemic Mastocytosis in Adult Patients with Mastocytosis in the Skin. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1705–12.
22. **Li, Z.** New Insights into the Pathogenesis of Systemic Mastocytosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4900.
23. **Valent P, Akin C, Nedoszytko B, Bonadonna P, Hartmann K, Nedoszytko M, et al.** Diagnosis, Classification and Management of Mast Cell Activation Syndromes (MCAS) in the Era of Personalized Medicine. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9030.
24. **Bonadonna P, Brockow K, Nedoszytko M, Elberink HO, Akin C, Nedoszytko B, et al.** COVID-19 Vaccination in Mastocytosis: Recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) and American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2139–44.
25. **Černiauskas K, Chomičienė A, Linauskienė K, Blažienė A, Malinauskienė L.** Alergija plėviasiarnių vabzdžių nuodams. Paciento ištyrimas ir gydymas. Mokomoji knyga. Vilniaus universitetas, Akademinei leidyba, 2020, 87 psl.
26. **Malinauskienė L, Bylaitė-Bučinskienė M, Žilėnaitė E, Černiauskas K, Chomičienė A, Staikūnienė J, Blažienė A, Gailiūtė N.** Mastocitozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Metodinės rekomendacijos. Vilniaus universitetas, Akademinei leidyba, 2021, 70 psl.