

## Кожна мастоцитоза в детска възраст: клиничен случай и литературен обзор

Полина Костова<sup>1,2</sup>, Мария Стаевска<sup>3,4</sup>,  
Пенка Переновска<sup>1,2</sup>, Гергана Петрова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Клиника по Педиатрия, УМБАЛ „Александровска“, София

<sup>2</sup> Катедра по Педиатрия, Медицински факултет,  
Медицински университет – София

<sup>3</sup> Клиника по Клинична алергология, УМБАЛ „Александровска“

<sup>4</sup> Катедра в Клиничен център по алергология,  
Медицински факултет, Медицински университет – София

### Резюме

Мастоцитозата (М) представлява хетерогенно заболяване, характеризиращо се с повишено натрупване и клонална пролиферация на мастоцити в кожата и/или различни органи. Най-общо М се класифицира в две категории: кожна мастоцитоза (СМ) и системна мастоцитоза (СМ). При деца СМ е най-честата форма, но лезиите се различават според клиничната форма. Представяме клиничен случай на момче на 1 година и 4 месеца, при което на 4-месечна възраст, след тежка алергична реакция е поставена диагноза солитарен мастоцитом, потвърдена от биопсия на кожата. Мастоцитомът е забелязан от родителите 4 дни след раждането. Пациентът има повишени нива на хистамин и серумна триптаза. Генетичният маркер KIT D816V в кръвта е отрицателен.

Деца често страдат от симптоми, свързани с отделянето на медиатори от мастоцитите. Могат да се появят и тежки реакции на свръхчувствителност, най-вече при пациенти с обширни кожни лезии и образуване на мехури. Оценката на педиатричния пациент с СМ обикновено включва лабораторни изследвания, кожна биопсия и обстоен клиничен преглед. Определящо е също така да се прави разлика между СМ и други заболявания с кожно засягане. Лечението на СМ в детска възраст се основава главно на стриктно избягване на тригерите. Наличните лекарства са перорални H1 и/или H2 антихистамини, перорален натриев кромогликат, фотохимиотерапия, мощни дермокортикостероиди, калциневрини инхибитори и обучение на пациентите и техните семейства за приложение на адреналинови автоинжектори при тежки анафилактични реакции. При децата прогнозата за СМ е добра и в повечето случаи кожните лезии регресират спонтанно около пубертета. Хетерогенните симптоми на различните подварианти на мастоцитозата изискват мултидисциплинарно сътрудничество и цялостна грижа.

**Ключови думи:** кожна мастоцитоза, деца, диагностика, лечение

### Кореспонденция:

Доц. г-р Гергана Петрова, гм  
e-mail: gal\_ps@yahoo.co.uk

## Cutaneous mastocytosis in childhood: case report and literature review

Polina Kostova<sup>1,2</sup>, Maria Staevska<sup>3,4</sup>,  
Penka Perenovska<sup>1,2</sup>, Guergana Petrova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Pediatrics, University Hospital „Alexandrovka“

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, Faculty of Medicine,  
Medical University of Sofia

<sup>3</sup> Clinic of Clinical Allergology, University Hospital „Alexandrovka“

<sup>4</sup> Department in Clinical Center of Allergology, Faculty of Medicine,  
Medical University of Sofia

### Abstract

Mastocytosis (M) represents a heterogeneous disease characterized by increased accumulation and clonal proliferation of mast cells in the skin and/or different organs. Broadly, M is classified into two categories: cutaneous mastocytosis (CM) and systemic mastocytosis (SM). In children, CM is the most frequent form, but the lesions differ in clinical forms. We present a clinical case of a boy of 1 year and 4 months, who at 4 months of age after a severe allergic reaction was diagnosed with a solitary mastocytoma, confirmed by skin biopsy. Mastocytoma was noticed by the parents 4 days after birth. The patient has elevated levels of histamine and serum tryptase. Genetic marker KIT D816V in the blood is negative.

Children often suffer from mast cell mediator-related symptoms. Severe hypersensitivity reactions can also occur, mostly in patients with extensive skin lesions and blistering. The evaluation of the pediatric patient with CM usually comprises laboratory exams, a skin biopsy and a complete clinical evaluation. It is also defining to distinguish between CM and other diseases with cutaneous involvement. The management of CM in childhood is mainly based on strict avoidance of triggers. The available cures are oral H1 and/or H2 antihistamines, oral cromolyn sodium, photochemotherapy, potent dermatocorticoid, calcineurin inhibitors and equipment of patients and their families with adrenaline autoinjector for use in severe anaphylactic reactions. In children, the prognosis of CM is excellent and in the majority of the cases the skin lesions regress spontaneously around puberty. The heterogeneous symptoms of the various subvariants of mastocytosis require multidisciplinary cooperation and comprehensive care.

**Keywords:** cutaneous mastocytosis, children, diagnosis, treatment

### Correspondence:

Assoc. Prof. Guergana Petrova, MD, PhD  
e-mail: gal\_ps@yahoo.co.uk

## Въведение

Мастоцитозата (М) представлява хетерогенно заболяване, характеризиращо се с повишено натрупване и клонална пролиферация на мастоцити в кожата и/или различни органи. Най-общо М се класифицира в две категории: кожна мастоцитоза (СМ) и системна мастоцитоза (SM), при която патологичните мастоцити инфилтрират множество висцерални органи, със или без засягане на кожата – далак, черен дроб, костен мозък и лимфни възли [1].

## Клиничен случай

Представяме клиничен случай на момче на 1 година и 4 месеца, при което на четвъртия ден след раждането е установена кожна лезия на палеца на десния крак. Родителите забелязват периодично зачервяване на различни места по тялото, след което (до около 2 часа) върху палеца се появява мехур пълен с течност, който в рамките на 24 часа се пука (Фигура 1). Реакции се предизвикват от по-топла вана и при търкане на палеца. На 4-месечна възраст, след тежка алергична реакция (генерализиран еритем и затруднено дишане) е поставена диагноза солитарен мастоцитом, потвърдена от биопсично изследване.

От проведените лабораторни изследвания: ПКК и биохимия – в норма, базално ниво на серумна триптаза – 5.32 pg/ml, ниво на серумна триптаза – 14.1 pg/ml (референтни стойности < 11.5 pg/ml), хистамин в плазма – 2.4 pg/ml (нормални плазмени нива: 0.3-1.0 pg/ml), генетичен маркер KIT D816V – отрицателен. Абдоминалната ехография е без данни за органомегалия. Алергологичното тестване не показва данни за сенсibiliзация към хранителни алергени. По отношение на лечението се даваха указания за избягване на провокиращи фактори и прием на хистаминолибератори. Започна се перорален прием на антихистамини два пъти дневно и локална терапия с калциневринов инхибитор по схема с добър

ефект. Дадени бяха и указания за приложение на адренаиново автоинжектор при анафилактична реакция.

## Обсъждане

В наличната литература за България има много подробен епидемиологичен анализ на системната форма на мастоцитозата и то при възрастни, но липсват данни за кожната форма, както и данни за честотата на заболяването сред децата [2]. Ето защо всяко съобщение за изява в детска възраст би помогнало за по-доброто познаване и лечение на М при деца. Последната класификация на Световната здравна организация от 2019 г. на мастоцитозата включва:

- Кожна мастоцитоза – със следните форми: дифузна кожна мастоцитоза (DCM), макулопапуларна кожна мастоцитоза (MPCM) / пигментна уртикария (UP) и солитарен мастоцитом на кожата;
- Системна мастоцитоза, свързана чрез клонален механизъм с хематологична неоплазма;
- Индолентна системна мастоцитоза: не се свързва с хематологична неоплазма;
- Системна мастоцитоза – агресивна форма;
- системна мастоцитоза;
- Мастоцитоза с левкемия: дифузна и плътна инфилтрация, атипични, незрели мастоцити при биопсия на костен мозък; при костно-мозъчен аспират > 20% мастоцити; мастоцити > 10% от белите клетки в периферната кръв (класическа форма);
- Мастоцитоза с сарком: локализиран деструктивен модел на растеж; не се свързва със системна мастоцитоза (Фигура 2) [3].

Патогенезата на СМ при деца все още е неясна, за разлика от механизмите, открити при възрастни пациенти със системна форма на заболяването. Смята се, че при възрастните пациенти има мутации на рецепторна тирозин



Фигура 1. Снимки на пациента по време на реакция



Фигура 2. Класификация на мастоцитозата, WHO 2019 (модифицирано по 3.)

киназа (с-KIT), която кодира мембранен рецептор за фактора на стволите клетки, експресиран по повърхностната мембрана на мастоцитите. Мастоцитите произхождат от костния мозък и техните прекурсорни клетки мигрират към съединителната тъкан, където изпълняват много различни функции. Прекурсорите на мастоцитите узряват чрез активиране на рецептора CD117, известен също като KIT [4]. Въпреки че е прието, че има ограничен мутационен спектър на KIT при педиатричната мастоцитоза, това си е клонално заболяване. Мутацията в с-KIT се наблюдава при 90% от възрастните пациенти с мастоцитоза. Съобщава се, че честотата на с-KIT мутация при педиатрични пациенти може да варира в различни съотношения, от 0% до 83% [5]. Някои автори установяват с-KIT мутации при 43% от децата с CM [6]. Спорадични мутации в кодон 816 и 820, както и няколко инактивиращи мутации в кодон 839, са докладвани в някои случаи на CM при деца.

Индукцията на меланоцити определя хиперпигментацията. Сърбежът е свързан с повишени нива на интерлевкин-31 (IL-31). Освен това, IL-6 е маркер за тежест на M [7-8]. Понякога пациентите с M също развиват хранителни алергии. Проучванията показват повишена експресия на гена TRAF4 (член на фамилията на факторите, свързани с тумор некротизиращ фактор (TNF)). Освен това, алергиите към отрова на насекоми са свързани с експресията на гена V3GAT1 (който кодира ензима 3-бета-глюкуронозилтрансфераза 1 и неговата ензимна активност създава CD57 епитоп върху други протеини на клетъчната повърхност). Важен факт е, че понякога (25% от педиатричните пациенти с UP), CM при деца се свързва с D816V. Механизмът на действие се основава на

активирането на тирозин киназата, което води до клетъчна пролиферация [9]. Мастоцитна хиперплазия се открива както при децата с M, така и при други хематологични заболявания. При M, костномозъчните биопсии показват фокални области на хиперплазия, еозинофили, мастоцити и миелоидни прекурсори. Освен това се открива разлика в костномозъчните биопсии при педиатрични и при възрастни пациенти: мастоцитите са малки, периваскуларни, с овални и кръгли ядра. Други автори установяват, че разпределението на мастоцитите също е от съществено значение: мастоцитни агрегати се откриват около кръвоносните съдове и в цялата дерма при деца [10].

Ролята на хистамина е добре известна. При здрави деца плазмените му нива са 0,3–1,0 ng/ml. Нивата на хистамин се увеличават при дифузна кожна мастоцитоза (DCM), а при UP нарастват седем пъти над нормалната стойност. Не е установена обаче абсолютна връзка между нивата на хистамина и мастоцитното натрупване в кожните лезии. Друго проучване демонстрира, че педиатричните пациенти с високи нива на хистамин (плазма и урина) имат по-тежко засягане на костите и промяна в концентрацията на базалната стомашна киселина [8]. Друг ензим, освобождаван от мастоцитите, е триптаза (нормални нива <11,5 ng/ml). Някои автори показват, че нивата на триптаза са по-високи в DCM, отколкото в UP [11]. Серумните нива на триптаза при пациенти с DCM са високи през първите два месеца от живота, но намаляват към 9-12 месечна възраст, когато се наблюдават най-ниските нива. Нивата на триптазата се използват за диагностика и проследяване на пациентите с CM [12].

### Клинична картина на кожна мастоцитоза в детска възраст

Пигментната уртикария (UP) се характеризира с макулопапуларна / плака / нодул / була, относително добре отграничена, с различни размери (1-2 см), като цветът варира от кафяв до жълт, разположен по скалпа, лицето, торса и крайниците. Обикновено тези лезии са сърбящи. Провокиращи фактори, като студена вода, горещи вани или физически упражнения, могат да причинят зачервяване на лезиите. Освен това, педиатричните пациенти понякога имат подлежаща атопична патология [13].

Мастоцитомите се срещат по-рядко от UP при деца (10-35%) и подобно на UP, са единични или множество кафяви възли, но по-големи. Понякога тези лезии могат да образуват везикули и мехури. Трябва да се обърне специално внимание на тези пациенти, тъй като мастоцитомите могат да доведат до артериална хипотония или флъш (зачервяване). В повечето случаи няма системно засягане [14].

Дифузната кожна мастоцитоза (DCM) е рядка при децата (1-3% от формите на CM). Лезиите са подкожни възли или дифузни були, жълто-оранжеви и могат да засегнат цялата кожа. С течение на времето кожата може да стане твърда и удебелена, а също така да персистират хиперпигментация и дермографизъм. DCM понякога се свързва със системни симптоми, като анемия, диария, интестинално кървене, артериална хипотония и хиповолемичен шок. Тези прояви са свързани с увеличаване брой мастоцитни медиатори, освободени и абсорбирани локално и системно. Някои автори съобщават за лимфаденопатия и хепатомегалия [15].

Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) се проявява изключително рядко при деца. Проявата може да бъде свързана с UP и се състои от червени, телеангиектатични макули на кафяв фон. Съществуват обаче малко данни за това заболяване и са необходими допълнителни проучвания [14].

Важно е да се спомене, че педиатричните пациенти с CM могат да развият симптоми, свързани с освобождаването на мастоцитни медиатори. Няма пряка връзка между тежестта на проявите и тежестта на увреждането на кожата. Честите реакции включват флъш; значително по-рядко може да има артериална хипотония, остри епизоди на цианоза и респираторен арест и анафилактични реакции при пациенти с UP.

Освен това, децата с CM могат да имат стомашно-чревни симптоми: диария или коремна болка. Съобщават се и пептични язви или хиперацидитет.

При щателното снемане на анамнеза винаги трябва да се разпитват родителите / децата за системни симптоми, като зачервяване, сърбеж, коремна болка или диария.

От физикалния преглед специфичен белег за CM е знакът на Darier: развитие на локализирана уртикария и еритем (в

рамките на около пет минути) след триене, надраскване или поглаждане на кожата или кожните лезии, които са силно инфилтрирани с мастоцити. Механичното гразнене задейства локализираното освобождаване на медиаторите от мастоцитите. Мастоцитомите не трябва умишлено да се гразнят механично, тъй като това може да предизвика тежки реакции.

Установяването на лимфаденопатия или хепатоспленомегалия при физикалния преглед предполагат SM. Детето трябва да бъде допълнително изследвано с коремна ехография или компютърна томография (за хепатоспленомегалия, лимфаденопатия) и биопсия на костния мозък [10].

Необходимите лабораторни изследвания включват:

- Пълна кръвна картина
- Диференциална кръвна картина
- Биохимични изследвания
- Ниво на серумна триптаза (референтни стойности < 11.5 ng/ml)
- Ниво на хистамин (нормални плазмени нива: 0.3-1.0 ng/ml)

Хистологичното изследване (оцветяване с Giemsa, toluidine blue или Astra blue):

- Хистопатология: изследване на костно-мозъчна биопсия, биопсия на лимфен възел или засегнат орган
  - Имунохистохимия: триптаза и/или KIT (CD117) позитивни мастоцити;
- Молекулярно-генетични изследвания
- за мутацията KIT D816V (в костен мозък и/или периферна кръв и/или тъкан)

Образни методи:

- Абдоминална ехография

В зависимост от вида на кожните лезии, свързани с CM при деца, диференциалната диагноза включва няколко дерматологични патологии, които са подробно описани в Таблица 1.

### Лечение на CM

Повишено внимание се препоръчва при педиатрични пациенти с обширно засягане на кожата или повишени нива на триптаза. Те могат да имат по-нисък праг за алергични реакции. Адреналинов автоинжектор е необходим при случаите с високи изходни нива на серумна триптаза, анамнеза за анафилактични събития и/или обширно засягане на кожата или прояви на системна мастоцитоза [15].

Родителите/пациентите трябва да бъдат информирани за провокиращите фактори: топлина, студ (резки промени на температурата), влажност, триене или натиск върху кожните лезии, травма на скалпа (лезии по скалпа), недоспиване, физически упражнения, емоционален стрес, пикантна храна

**Таблица 1. Диференциална диагноза на кожна мастоцитоза при деца**

Забояване	Кожни прояви	Други прояви
Булозна епидермолиза	Мехури, дистрофични нокти, постинфламаторна хиперпигментация и атрофия	Генните мутации причиняват липсата на компоненти на базалната мембрана
Булозно импетиго	Малки везикули и ненапрегнати мехурчета, разположени върху интертригинозни области	Етиология: <i>Staphylococcus aureus</i> , II група
Неврофиброматоза тип 1	Café-au-lait и аксиларни лунчици	Скелетни дисплазии, тумори на нервната система (често неврофиброми), тумори на зрителния нерв, възли на Лиш, увреждания в обучението и разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност
Хистиоцитоза	40% от пациентите Папули, кафяво/лилав Обрив Пурпурни, везикуларни, пустулозни и папуло-нодуларни кожни лезии	1–3 години Най-често ограничено до 1 орган Костно засягане (често) Диагноза: Оценка на засегнатата тъкан и клинична картина Понякога биопсия на костна лезия
Не-Лангерхансово-клетъчната хистиоцитоза	Глава и шия Полиморфна ерупция в зависимост от формата	Хистопатологично изследване Имунохистохимична диференциация
Ювенилна ксантогранулома	Червеникав до жълто-кафяв	Две годишна възраст Постепенна инволюция
Вроденият меланоцитен невус	Средни, солитарни, географски и неправилни граници	Още при раждането/първите няколко месеца от живота
Постинфламаторната хиперпигментация	Придобита хипермеланоза Макули / петна, разположени в същите области като възпалителния процес	Причина: Възпалителни нарушения и кожни наранявания Свърхпроизводство на меланин Левкотриени (LT): LT-C4 и LT-D4
Линеарна IgA булозна дерматоза	Везикули, мехури и ерозии по кожата и лигавиците	Субепидермален блистер Имунофлуоресцентна микроскопия: Ig A линейни отлагания

и инфекциозни заболявания с фебрилитет. Родителите трябва да знаят лекарствата, които могат да предизвикат активирание на мастоцитите: морфин, кодеин, ванкомицин, аспирин, кеторолак и мускулни релаксанти (Таблица2) [16-17].

При UP се препоръчват перорални H1 антихистамини (неседативни), защото повлияват сърбежа и еритема. H2 антихистамините (фамотидин и ранитидин) могат да помогнат при стомашно-чревни симптоми: коремна болка, спазми и диария. Ако е необходимо към терапията може да се добави инхибитор на протонната помпа [18]. За контрол на стомашно-чревните симптоми може да включи перорален натриев кромогликат (мастоцитен стабилизатор).

Тежките форми на CM, като дифузна булозна болест или животозастрашаващи форми, могат да се повлияят от фотохимиотерапията – орална метоксипсораленова терапия и комбиниране на псорален с ултравиолетови А лъчи [19].

При някои форми на CM, мощен дерматокортикоид може да има благоприятни ефекти. Трябва обаче да се обърне внимание на страничните ефекти на кортикостероидите,

особено при деца: приложението на голямо количество кортикостероиди може да доведе до кожна атрофия и адренокортикална супресия. Калциневриновите инхибитори, (такролимус, пимекролимус) намаляват плътността на кожните мастоцити и намаляват производството на хистамин чрез индуциране на мастоцитна апоптоза. Не са наблюдавани локални или системни усложнения. Що се отнася до системните кортикостероиди, само няколко проучвания са доказали тяхната ефективност при тежки кожни заболявания [18]. Проучванията показват, че терапията с анти-Ig E, омализумаб, намалява острите епизоди при педиатрични пациенти с CM [19].

Преди хирургични процедури се препоръчва намаляване на тревожността или дори предоперативна седация. Пероралните H1-антихистамини могат да се използват като премедикация за 2-3 дни преди анестезията, за да се осигури ефективна блокада на хистаминовите рецептори и може да намали / предотврати реакции, причинени от неспецифично освобождаване на хистамин. В деня на операцията, насоките

**Таблица 2. Примери за потенциални тригери на активиране на мастоцити при пациенти с детска мастоцитоза**

<p style="text-align: center;"><b>Екологични и общи фактори:</b></p> <p style="text-align: center;">Физикални: триене, натиск, студ, топлина, внезапна промяна на температурата Хранене: алкохол, кофеин, люти подправки, рядко също ферментирани и узрели храни (богати на хистамин)* Инфекциозни заболявания и фебрилитет (обикновено вирусни инфекции) Никнене на зъби Емоционален стрес Интензивни физически упражнения</p>
<p style="text-align: center;"><b>Алергени:</b></p> <p style="text-align: center;">Отрови на хименоптери (пчели, оси и др.) и алергени (полени, животински пърхот, плесени, акари, храни и др.)</p>
<p style="text-align: center;"><b>Медикаменти:</b></p> <p style="text-align: center;">Аналгетици (напр. аспирин, НСПВС) Опиоиди (напр. морфин, кодеин) Мускулни релаксанти (напр. тракриум, мивакрон, есмерон) Антитусивни средства (напр. декстрометорфан, кодеин) Контрастни вещества (напр. хиперосмоларни и йодни контрастни вещества) Антибиотици (хинолони) Ваксини</p>
<p style="text-align: center;"><i>* Общи хранителни ограничения не се препоръчват и не са необходими в повечето случаи; НСПВС – нестероидни противовъзпалителни лекарства.</i></p>

предлагат прилагане преди процедурата на преднизолон 1 мг/кг интравенозно. В периоперативния период е важно да има готовност за употреба на адреналин. Постоперативно, с повишено внимание, може да се дава парацетамол [10].

### Заключение

Има ограничени данни относно дългосрочното проследяване на децата с кожна мастоцитоза. Мастоцитозата в детска възраст има добра прогноза: 50–60% от децата се подобряват до юношеството. Проучванията показват, че СМ регресира при 80% от педиатричните пациенти [10, 21]. Ако мастоцитозата продължава след юношеството, 10% от случаите преминават в системно заболяване. Прогнозата при кожната форма е благоприятна, докато тази при пациентите със системна форма на заболяването е променлива, варираща от безсимптомна с нормална продължителност на живота до бързо влошаващо се състояние [20].

Всички пациенти трябва да бъдат изследвани за системно заболяване, в присъствието на следните рискови фактори: мономорфна форма, персистиране на кожните лезии след пубертета, късно начало на кожните лезии (след две годишна възраст), патологични находки от клиничния преглед (лимфаденопатия и хепатоспленомегалия), отклонения при лабораторните изследвания (анемия, левкопения, левкоцитоза и бластни клетки) [22]. За оптимално диагностично и терапевтично поведение при различните подварианти на мастоцитозата се изисква мултидисциплинарен екип и цялостна грижа.

### Библиография

1. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J.* 2012;5(11):125-47.
2. Искров Г, Стефанов Р. Епидемиология на системната мастоцитоза. *Редки болести и лекарства сираци.* 2018;9(1):28-4.
3. Sandru F, Petca RC, Costescu M, et al. Cutaneous Mastocytosis in Childhood – Update from the Literature. *J Clin Med.* 2021;10(7):1474.
4. Torrelo A, Alvarez-Twose I, Escribano L. Childhood mastocytosis. *Curr Opin Pediatr.* 2012 Aug;24(4):480-6.
5. Ertugrul A, Bostanci I, Ozturk Kaymak A, et al. Pediatric cutaneous mastocytosis and c-KIT mutation screening. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Mar 1;40(2):123-8.
6. Sotlar K, Escribano L, Landt O, et al. One-step detection of c-kit point mutations using peptide nucleic acid-mediated polymerase chain reaction clamping and hybridization probes. *Am J Pathol.* 2003;162(3):737-46.
7. Noack F, Escribano L, Sotlar K, et al. Evolution of urticaria pigmentosa into indolent systemic mastocytosis: abnormal immunophenotype of mast cells without evidence of c-kit mutation ASP-816-VAL. *Leuk Lymphoma.* 2003 Feb;44(2):313-9.
8. Brockow K, Akin C, Huber M, et al. IL-6 levels predict disease variant and extent of organ involvement in patients with mastocytosis. *Clin Immunol.* 2005 May;115(2):216-23.
9. Górska A, Gruchala-Niedoszytko M, Niedoszytko M, et al. The Role of TRAF4 and B3GAT1 Gene Expression in the Food Hypersensitivity and Insect Venom Allergy in Mastocytosis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2016 Dec;64(6):497-503.
10. Castells MC, Akin C. Mastocytosis (cutaneous and systemic): Evaluation and diagnosis in children. Uptodate 2018. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/mastocytosis-cutaneous-and-systemic-evaluation-and-diagnosis-in-children>
11. Waterfield T, Dyer E, Wilson K, et al. How to interpret mast cell tests. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2016 Oct;101(5):246-51.
12. Belhocine W, Ibrahim Z, Grandné V, et al. Total serum tryptase levels are higher in young infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 Sep;22(6):600-7.

13. Tamay Z, Özçeker D. Current approach to cutaneous mastocytosis in childhood. *Turk Pediatri Ars.* 2016;51(3):123-7.
14. Leung AKC, Lam JM, Leong KF. Childhood Solitary Cutaneous Mastocytoma: Clinical Manifestations, Diagnosis, Evaluation, and Management. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(1):42-6.
15. Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz 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 Jun;67(6):813-21.
16. Guyer AC, Saff RR, Conroy M, et al. Comprehensive allergy evaluation is useful in the subsequent care of patients with drug hypersensitivity reactions during anesthesia. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015 Jan-Feb;3(1):94-100.
17. Lange M, Hartmann K, Carter MC, et al. Molecular Background, Clinical Features and Management of Pediatric Mastocytosis: Status 2021. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2586.
18. Worobec AS. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000 Jun;14(3):659-87, vii.
19. Escribano L, García-Belmonte D, Hernández-González A, et al. Successful Management of a Case of Diffuse Cutaneous Mastocytosis with Recurrent Anaphylactoid Episodes and Hypertension. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:S335.
20. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2012 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012 Apr;87(4):401-11.
21. Méni C, Bruneau J, Georjin-Lavialle S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol.* 2015 Mar;172(3):642-51.
22. 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 Allergy Clin Immunol.* 2016 Jan;137(1):35-45.