



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2018 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Епидемиология на системната мастоцитоза

Георги Искров^{1,2}, Румен Стефанов^{1,2}

¹ Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив
² Институт по редки болести, Пловдив

Резюме

Мастоцитозата представлява хетерогенна група от заболявания, характеризиращи се с пролиферация и натрупване на неопластични мастоцити в един или повече органи или системи. Актуалната класификация на мастоцитозите на Световната здравна организация от 2016 г. разделя тези заболявания на кожна мастоцитоза, системна мастоцитоза и локализирани мастоцитни тумори. Системната мастоцитоза от своя страна се диференцира на индолентна, тлееща, със свързана хематологична неоплазия (с немастоцитна клетъчна линия), агресивна и мастоклетъчна левкемия.

Изучаването на епидемиологията на системната мастоцитоза и нейните подварианти е изключително трудно поради редица обективни фактори. Това са група от заболявания със сравнително хетерогенна клинична картина. Класификацията на подвариантите на системна мастоцитоза и съответните диагностични алгоритми търпят непрекъснато развитие и допълване. Поставянето на диагноза често изисква мултидисциплинарно сътрудничество между експерти с опит в областта на мастоцитозите. Значителна част от пациентската популация при системната мастоцитоза са възрастни пациенти, при които по презумпция се наблюдават множество коморбидности.

Настоящата публикация има за цел да анализира епидемиологични данни за системната мастоцитоза, както и да представи оценка за разпространението на тази група заболявания в България.

Ключови думи: мастоцитоза, системна мастоцитоза, епидемиология, болестност

Epidemiology of systemic mastocytosis

Georgi Iskrov^{1,2}, Rumen Stefanov^{1,2}

¹ Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv
² Institute of Rare Diseases, Plovdiv

Abstract

Mastocytosis comprises a heterogeneous group of disorders, characterised by proliferation and accumulation of neoplastic mast cells in one or more organs or systems. The 2016 WHO classification of mastocytosis breaks down mastocytosis into subvariants of cutaneous mastocytosis, systemic mastocytosis and localised mast cell tumors. Systemic mastocytosis, in turn, is divided into indolent, smoldering, with an associated hematologic (non-mast cell lineage) neoplasm, aggressive and mast cell leukemia.

The study of systemic mastocytosis epidemiology is extremely difficult due to a number of factors. This is a group of conditions with a relatively heterogeneous clinical picture. The classification of systemic mastocytosis subvariants is continuously evolving. Diagnosis often requires multidisciplinary collaboration of experienced medical professionals. A significant portion of the patient population consists of elderly people with various comorbidities.

This publication aims to analyse epidemiological data on systemic mastocytosis, as well as to provide an insight into systemic mastocytosis prevalence in Bulgaria.

Keywords: mastocytosis, systemic mastocytosis, epidemiology, prevalence

Кореспонденция:

Георги Искров
e-mail: iskrov@raredis.org

Correspondence:

Georgi Iskrov
e-mail: iskrov@raredis.org

Въведение

Мастоцитозата представлява хетерогенна група от заболявания, характеризиращи се с пролиферация и натрупване на неопластични мастоцити в един или повече органи или системи. Състоянието е описано за първи път през 1896 г. като кожно заболяване. Седемдесет години по-късно, през 1949 г. е съобщен първият случай на системна мастоцитоза. През следващите десетилетия са идентифицирани различни варианти на кожна и системна мастоцитоза, отразяващи специфични клинични прояви и резултати [1-2]. Докато прогнозата при кожната форма е благоприятна, тази при пациентите със системна форма на заболяването е променлива, варираща от безсимптомна с нормална продължителност на живота до бързо влошаващо се състояние [3].

Въз основа на тези наблюдения, пациентите със системна мастоцитоза започват да бъдат поставяни в различни прогностични подгрупи. Допълнителни клинични и параклинични параметри с диагностично и терапевтично значение формират основата на първата класификация на Световната здравна организация (СЗО) на мастоцитозите, публикувана през 2001 г. Тази класификация търпи непрестанни усъвършенствания, като последната ѝ актуализация е от 2016 г. Днес, мастоцитозите се диференцират на кожна мастоцитоза, системна мастоцитоза и локализирани мастоцитни тумори [4-5].

В текущата класификация на СЗО от 2016 г. системната мастоцитоза от своя страна е разделена на индолентна, тлееща, със свързана хематологична неоплазия (с немастоцитна клетъчна линия), агресивна и мастоклетъчна левкемия. Опитът е доказал прогностичната стойност

на класификацията на СЗО по отношение на периода без прогресия и общата преживяемост при пациентите с мастоцитоза. По-специално, пациентите с индолентна системна мастоцитоза имат отлична прогноза с нормална или почти нормална продължителност на живота, докато прогнозата и преживяемостта са по-малко благоприятни при напредналите форми на системна мастоцитоза [5-10].

Изучаването на епидемиологията на системната мастоцитоза и нейните подварианти е изключително трудно поради редица обективни фактори (диаграма 1). Това са група от заболявания със сравнително хетерогенна клинична картина. Класификацията на подвариантите на системна мастоцитоза и съответните диагностични алгоритми търпят непрекъснато развитие и допълване. Поставянето на диагноза често изисква мултидисциплинарно сътрудничество между експерти с опит в областта на мастоцитозите. Значителна част от пациентската популация при системната мастоцитоза са възрастни пациенти, при които по презумпция се наблюдават множество коморбидности. Част от подвариантите се характеризират с бързо прогресиране и ниска преживяемост.

Настоящата публикация има за цел да анализира епидемиологични данни за системната мастоцитоза, както и да представи оценка за разпространението на тази група заболявания в България.

Материал и методи

Осъществено е търсене по ключови думи „mastocytosis“, „systemic mastocytosis“, „epidemiology“ и „prevalence“ в PubMed/MEDLINE без ограничения. За идентифициране на опит от



Диаграма 1. Класификация и основни моменти при диагностициране на системната мастоцитоза

България с това заболяване са потърсени публикации на български език в базите данни Google Scholar и Централна медицинска библиотека. Допълнително са прегледани епидемиологичните данни за системната мастоцитоза в европейския референтен портал за редки болести Orphanet.

Резултати и обсъждане

Обобщени епидемиологични данни от Orphanet

Системната мастоцитоза няма самостоятелен код по МКБ-10, тъй като различните подварианти на заболяването са класифицирани в различни раздели на международната класификация [11-12]. Orphanet дава C96.2 като МКБ-10 код, тъй като повече от формите на системната мастоцитоза се кодират по този начин (табл. 1). Заболяването има болестност между 1 на 20 000 и 1 на 40 000, разпространено е сред европейската раса и засяга еднакво мъже и жени. Системната мастоцитоза се наблюдава най-често при възрастни, като средната възраст на поставяне на диагноза е около 60 години. Прогнозата зависи от подварианта на системна мастоцитоза. При индолентната форма развитието на болестта е бавно и бенигнено, продължителността на живота е нормална. При агресивната форма средната преживяемост е от 2 до 4 години [12].

на системна мастоцитоза, като болестността се счита, че е между 1 на 20 000 и 1 на 40 000. В 20-35% от случаите мастоцитозата (предимно индолентната системна форма) може да бъде свързана с друго хематологично заболяване, което определя прогнозата [15].

Агресивната системна мастоцитоза (C96.2) представлява по-малко от 10% от случаите на системна мастоцитоза. Глобалната болестност се оценява в рамките на 1 на 250 000 и 1 на 400 000. Заболяването обикновено не се развива при деца. Най-сериозното усложнение при агресивната системна мастоцитоза е потенциално фатален анафилактичен шок. Прогнозата е неблагоприятна, като средната преживяемост е от 2 до 4 години [16].

Мастоклетъчната левкемия (C94.3) е изключително рядко заболяване, по експертна оценка представлява по-малко от 1% от всички случаи на системна мастоцитоза. Прогнозата е изключително неблагоприятна, преживяемостта е няколко месеца [17].

Епидемиологични данни от клиничната практика

Открити са четири проучвания – от Италия, Франция, Холандия и Унгария, които представят резултати за разпространението на системната мастоцитоза. Тези изследвания позволяват относително сравнение предвид

Таблица 1. Разпространение на системната мастоцитоза по данни на Orphanet

Системна мастоцитоза:				
Болестност: 3.75 на 100 000 души Заболеваемост: 0.9 на 100 000 души на година				
Индолентна:	Тлееща:	Със свързана хематологична неоплазия:	Агресивна:	Мастоклетъчна левкемия:
Болестност: 3.8 на 100 000 души	Няма публикувани епидемиологични данни	Няма публикувани епидемиологични данни	Болестност: 0.33 на 100 000 души	Няма публикувани епидемиологични данни

Индолентната системна мастоцитоза (D47.0) представлява около 90% от случаите на системна мастоцитоза. Глобалната честота се оценява между 1 на 20 000 и 1 на 40 000. Заболяването засяга основно възрастни. Еволюцията е бавна и доброкачествена. Прогнозата е като цяло благоприятна и очакваната продължителност на живота е близка до тази на общата популация [13].

Тлеещата системна мастоцитоза (C96.2) фигурира като самостоятелен подвариант на системната мастоцитоза от 2016 г. Все още няма публикувани епидемиологични данни, за да се направи оценка за разпространението на формата. Прогнозата при пациенти с тлееща системна мастоцитоза е по-малко благоприятна в сравнение с тези с индолентна, но е по-благоприятна в сравнение с тези с агресивна или мастоклетъчна левкемия [14].

Системната мастоцитоза със свързана хематологична неоплазия (C96.2) представлява по-малко от 10% от случаите

сходната методологична постановка – ретроспективен анализ на случаи от експертни центрове и използване на класификацията на СЗО от 2008 г. И четирите проучвания са публикувани през 2016 г.

Проучването на Пиери и съавт. представя клинични и терапевтични данни за 460 пациенти със системна мастоцитоза от Италия [18]. Изследването използва предишната класификация на мастоцитозите на СЗО от 2008 г. и данни от 10 експертни центъра. Авторите обръщат внимание на значителната част от пациентите с нисък товар от неопластични мастоцити. По-специално, 38% от случаите са диагностицирани въз основа само на допълнителните (малки) диагностични критерии на СЗО. Това подчертава трудността на ранната диагноза при системната мастоцитоза, оттук и клиничното значение на превенцията на прояви на анафилаксия, които обикновено са свързани с индолентните форми. При мултивариантен анализ,

най-важните характеристики, свързани с намалена обща преживяемост, са формата на заболяването и възрастта при поставяне на диагноза над 60 г. Проучването акцентира накрая върху съществената роля на мрежата от експертни центрове в Италия за ранната диагностика на системната мастоцитоза и предотвратяване на свързаните с болестта прояви [18].

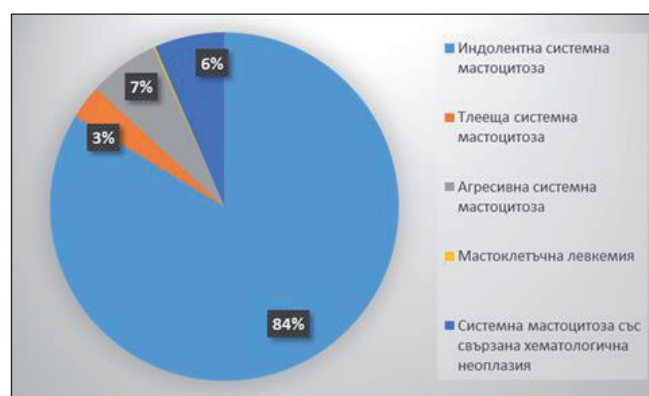
Проучването на Руе и съвт. представя данни от ретроспективен анализ при 53 възрастни пациенти със системна мастоцитоза от Франция [19]. Тези резултати са особено ценни, предвид диагностичните предизвикателства в тази възрастова група. Включените в проучването пациенти са над 69-годишна възраст при поставяне на диагноза, като медианата на възрастта е 75 години. Най-честите клинични прояви включват симптоми, свързани с активация на мастоцитите (75.5%), лош функционален статус (50.9%), хепатоспленомегалия (50.9%), кожно засягане (49.1%), остеопороза (47.2%), портална хипертония и асцит (26.4%). Анемия е отчетена при 79.2% от случаите, тромбозопения при 50.9%, левкопения при 20.8% и аномалии в чернодробните ензими при 32.1%. Летален изход е докладван при 19 (35.8%) пациенти, със средна преживяемост 9 месеца от момента на диагноза. Авторите дискутират, че ранното откриване на системната мастоцитоза при възрастни пациенти остава диагностично предизвикателство. Тази пациентска популация се характеризира с повишена честота на подварианта със свързана хематологична неоплазия и цялостна неблагоприятна прогноза [19].

Проучването на Херманс и съвт. представя данни от кохорта от 136 пациенти със системна мастоцитоза от Холандия [20]. Средното време за диагностициране за цялата популация е 8.1 години (интервал 0-49 години). Най-честите причини за обръщане към лекар – кожно засягане, анафилаксия и остеопороза – се характеризират със забавяне на диагнозата системна мастоцитоза от 10.9, 2.9 и 7.5 години съответно. Общо 32 пациенти (23.5%) са имали серумни нива на триптаза под граничната стойност от 20 pg/mL при поставяне на диагнозата, като тези пациенти обаче не са имали съществено различие в клиничния фенотип. Авторите обръщат внимание, че системната мастоцитоза обхваща широк спектър от признаци и симптоми. Нетипичното представяне често може значително да забави поставянето на диагноза. Кожното засягане, анафилаксията и необяснимата остеопороза следва да бъдат внимателно анализирани като възможно проявление на това заболяване. Нормалната серумна триптаза не изключва диагноза системна мастоцитоза [20].

Публикувано проучване на Мартон и съвт. е особено ценно, защото представя епидемиологични данни от източноевропейска страна – Унгария [21]. Авторите пред-

ставят резултати от кохорта от 35 пациенти, наблюдавана в експертен център за периода 2001-2013 г. Кумулативната заболеваемост от системна мастоцитоза за 13-годишния период е 0.27 на 10 000. Авторите коментират по-ниската заболеваемост с факта, че проучването обхваща само пациенти с костномозъчна биопсия и хистопатологично потвърждение на системната мастоцитоза. Изследователите обръщат също внимание на различието в клиничната картина при индолентната форма (пигментна уртикария, анафилаксия и остеопороза) и агресивната и формата със свързана хематологична неоплазия (цитопения, еозинофилия и спленомегалия) [21].

Анализирайки съвкупно публикуваните резултати от Италия, Холандия и Унгария, индолентната и тлеещата форми на системната мастоцитоза общо допринасят за около 87% от всички случаи на това рядко заболяване (диаграма2). Агресивната системна мастоцитоза и системната мастоцитоза със свързана хематологична неоплазия имат най-вероятно сходна честотата и заедно сформират около 13% от заболялите с системна мастоцитоза. Мастоцитетичната левкемия се потвърждава като най-рядката от формите на системната мастоцитоза. Ниската болестност на тази нозологична единица е очаквана предвид крайно неблагоприятната прогноза и ниска преживяемост при тези пациенти. Резултатите от Франция се различават до известна степен от общата епидемиологична тенденция при системната мастоцитоза. Това е така предвид специфичната кохорта в проучването – пациенти над 69-годишна възраст при поставяне на диагноза.



Диаграма 2. Обобщени данни за разпределението на формите на системната мастоцитоза (по данни на Пиери и съвт., Херманс и съвт., Мартон и съвт., 2016)

Редно е да бъдат споменати и резултатите на Коен и съвт. от Дания, които през 2014 г. публикуват първите изобщо популационно-базирани епидемиологични данни за системна мастоцитоза [22]. Те обаче трудно могат да бъдат съотнесени към горе цитираните източници поради две причини. Проучването обхваща пациенти, диагностицирани

за периода 1997-2010, тоест дори приемането на първата международна класификация на мастоцитозите. И второ, пигментната уртикария (която в актуалната версия на класификацията е синоним и еквивалентна на кожната мастоцитоза) е включена към индолентната форма на системната мастоцитоза [22].

Епидемиологична оценка за България

Трудностите при изучаване и оценяване на епидемиологията на системната мастоцитоза са валидни и за България. Прави впечатление изключително малкият брой научни публикации от български автори за тази група заболявания. При търсене по комбинация от ключови думи “mastocytosis” и “Bulgaria” в PubMed са открити само две публикации [23-24]. Докато втората описва случай на кожна мастоцитоза, първата представя оценка на заболяемостта от вторични солидни тумори при пациенти с мастоцитоза. В случая се касае обаче за проучване с кохорта пациенти от САЩ, а не от България.

Търсенето на публикации на български език в бази данни Google Scholar и Централна медицинска библиотека също не открива данни за епидемиологията на това рядко заболяване в България. Открити са две публикации, които по своята същност представляват обзори, а не докладване на случаи и клиничен опит със системна мастоцитоза у нас [1-2].

Две неща правят впечатление при обзора не само на българската литература, но и на световната. Първо, изследователите в областта на системната мастоцитоза са с разнороден клиничен профил – хематолози, алерголози, дерматолози, онколози, ендокринолози, патологоанатоми. Това несъмнено корелира с хетерогенната симптоматика на различните подварианти мастоцитоза и еволюцията на разбирането за диагностиката и лечението на това заболяване. Тази група заболявания изискват мултидисциплинарно сътрудничество и комплексни грижи. Второ и по-конкретно за България, малкият брой публикации по темата е косвено доказателство както за рядкостта на системната мастоцитоза, така и за малкия на брой клиницисти с експертен опит за това заболяване.

Актуалните достъпни данни от Националния раков регистър (данни за 2013 г., публикувани през 2015 г.) потвърждават хипотезата за очаквания малък брой диагностицирани пациенти със системна мастоцитоза [25]. Броят на новооткритите със заболяване с МКБ-10 код С94 за 2013 г. е 104, което прави фактическа заболяемост от 1.4 на 100 000. Нито един от регистрираните случаи обаче не отговаря на кода за мастоклетъчна левкемия (С94.3). Докладваните пациенти са с кодове С94.0, С94.1, С94.5 и С94.7. При МКБ-10 код С96 броят на новооткритите за 2013 г. е 11, което представлява фактическа заболяемост от 0.2 на 100 000. Един от тези случаи (жена на възраст 75-79 г.) е с МКБ-

10 код С96.2, което съответства на кодирането на част от формите на системна мастоцитоза. Не е ясно обаче за кой точно подвариант става въпрос в случая, тъй като с МКБ-10 код С96.2 се означават тлееща системна мастоцитоза, системна мастоцитоза със свързана хематологична неоплазия, агресивна системна мастоцитоза, мастоклетъчен сарком и екстракутанен мастоцитом.

Липсата на научни публикации с клиничен опит и епидемиологични данни за системна мастоцитоза в България прави екстраполирането на резултати от други страни единствен възможен начин за оценка на разпространението на тази група заболявания у нас. Използвайки данните от Orphanet и извършения обзор на научната литература може да се направят следните изводи (диаграма 3):

- Очакваният общ брой на пациентите със системна мастоцитоза (всички форми) у нас е не повече от 178 (при болестност от 1 на 40 000 и население 7 101 859 души към 31 декември 2016 г.);
- Около 87% от очакваните случаи на системна мастоцитоза или около 155 от тези пациенти би трябвало бъдат с една от двете най-леки форми – индолентна или тлееща. Тази пациентска популация се очаква да бъде съставена почти изцяло от кърмачета и деца. Прогнозата е като цяло благоприятна и очакваната продължителност на живота е близка до тази на общата популация;
- Останалите около 23 случая трябва да бъдат разпределени между по-тежките форми на системна мастоцитоза, основно агресивна и със свързана хематологична неоплазия;
- По отношение на системната мастоцитоза със свързана хематологична неоплазия, литературата показва, че при 20-35% от случаите на системна мастоцитоза (предимно индолентни) може да се очаква развитие на друго хематологично заболяване, най-често остра миелобластна левкемия, миелодиспластични синдроми, миелопролиферативни синдроми, хронична миелоидна левкемия, хронична миеломоноцитна левкемия, по-рядко не-Ходжкинов лимфом. Ако екстраполираме разпределението на случаите от фиг. 2, то очакваният брой на пациентите със системна мастоцитоза със свързана хематологична неоплазия би бил около 10;
- Общият брой на случаите с агресивна системна мастоцитоза се очаква да бъде около 12. Тази пациентска популация най-вероятно ще се състои изцяло от възрастни без кожно засягане. Прогнозата е неблагоприятна и средната преживяемост е от 2 до 4 години;
- Мастоклетъчната левкемия представлява по-малко от 1% от всички случаи на системна мастоцитоза. Прогнозата при този подвариант е изключително неблагоприятна, преживяемостта е няколко месеца. По този начин тук може да се очакват единични случаи на година с бърз летален изход.



Диаграма 3. Епидемиологична оценка за разпространението и разпределението на случаите на системна мастоцитоза в България

Ограничения

Направената косвена оценка за разпространението на системната мастоцитоза в България трябва да бъде интерпретирана при следните ограничения. Данните представляват оценка, прилагайки епидемиологични модели на системната мастоцитоза за европейска популация. Те могат да бъдат считани като своеобразна горна граница, както показва проучването в Унгария. Малкият брой клиницисти с експертен опит за това заболяване у нас е предпоставка за високо ниво на скрита заболяемост. Късното начало, съчетано с неблагоприятна прогноза и коморбидности сред пациентската популация, също допринася за ниското ниво на фактическа заболяемост и болестност. Не на последно място, поставянето на диагноза системна мастоцитоза е свързано със скъпоструващи изследвания, които не винаги са налични и/или достъпни. Това може да създаде финансова бариера пред част от пациентите за навременна и правилна диагноза.

Заклучение

Данните от научната литературата неговусмислено показват, че системната мастоцитоза представлява клиничен и научноизследователски интерес за широк кръг специалисти – хематолози, алерголози, дерматолози, онколози, ендокринолози и други. Малкият брой публикации на български автори показва както рядкостта на тази група заболявания, така и сравнително ограничавания експертен опит у нас. Необходими са допълнителни проучвания и дейности с цел изясняване и разбиране на епидемиологията на системната мастоцитоза в България.

Библиография

1. Попов Д. Системна мастоцитоза. 21-6. Алергии, хиперсензитивност, астма. 2003; 1(2):21-6.
2. Петкова Е, Валериева А, Стаевска М, Лазарова Ц, Димитров В. Определение, критерии и класификация на мастоцитните нарушения. Алергии, хиперсензитивност, астма. 2016; 13(1):94-104.
3. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2012 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012 Apr 1;87(4):401-11.
4. Valent P. Diagnosis and management of mastocytosis: an emerging challenge in applied hematology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015 Dec 5;2015(1):98-105.
5. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017 Mar 16;129(11):1420-7.
6. Escribano L, Álvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, Garcia-Montero A, Núñez R, Almeida J, Jara-Acevedo M, Teodósio C, García-Cosío M, Bellas C, Orfao A. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep 30;124(3):514-21.
7. Jennings S, Russell N, Jennings B, Slee V, Sterling L, Castells M, Valent P, Akin C. The Mastocytosis Society survey on mast cell disorders: patient experiences and perceptions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Feb 28;2(1):70-6.
8. Lange M, Niedoszytko M, Renke J, Gleń J, Nedoszytko B. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Jan 1;27(1):97-102.
9. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, McClure RF, Li CY, Pardanani A. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009 Jun 4;113(23):5727-36.
10. Pardanani A, Lim KH, Lasho TL, Finke C, McClure RF, Li CY, Tefferi A. Prognostically relevant breakdown of 123 patients with systemic mastocytosis associated with other myeloid malignancies. *Blood*. 2009 Oct 29;114(18):3769-72.
11. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data, Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, June 2017, Number 1 : Diseases listed in alphabetical order.
12. Orphanet. Systemic mastocytosis. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=887&disease=Systemic-mastocytosis&search=Disease_Search_Simple
13. Orphanet. Indolent systemic mastocytosis. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13865&disease=Indolent-systemic-mastocytosis&search=Disease_Search_Simple
14. Orphanet. Smouldering systemic mastocytosis. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=17241&disease=Smouldering-systemic-mastocytosis&search=Disease_Search_Simple
15. Orphanet. Systemic mastocytosis with an associated clonal hematologic non-mast cell lineage disease. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13866&disease=Systemic-mastocytosis-with-an-associated-clonal-hematologic-non-mast-cell-lineage-disease&search=Disease_Search_Simple
16. Orphanet. Aggressive systemic mastocytosis. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13867&disease=Aggressive-systemic-mastocytosis&search=Disease_Search_Simple
17. Orphanet. Mast cell leukemia. Available from: <http://www.orpha.net/consor/>

- cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=13868&disease=Mast-cell-leukemia&search=Disease_Search_Simple
18. Pieri L, Bonadonna P, Elena C, Papayannidis C, Grifoni FI, Rondoni M, Girlanda S, Mauro M, Magliacane D, Elli EM, Iorno ML. Clinical presentation and management practice of systemic mastocytosis. A survey on 460 Italian patients. *Am J Hematol*. 2016 Jul 1;91(7):692-9.
 19. Rouet A, Aouba A, Damaj G, Soucié E, Hanssens K, Chandesris MO, Livideanu CB, Dutertre M, Durieu I, Grandpeix-Guyodo C, Barète S. Mastocytosis among elderly patients: A multicenter retrospective French study on 53 patients. *Medicine*. 2016 Jun;95(24).
 20. Hermans MA, Rietveld MJ, van Laar JA, Dalm VA, Verburg M, Pasmans SG, van Wijk RG, van Hagen PM, van Daele PL. Systemic mastocytosis: A cohort study on clinical characteristics of 136 patients in a large tertiary centre. *Eur J Intern Med*. 2016 May 31;30:25-30.
 21. Marton I, Krenács L, Bagdi E, Bakos A, Demeter J, Borbényi Z. Clinical and Molecular Diagnostic Evaluation of Systemic Mastocytosis in the South-Eastern Hungarian Population Between 2001–2013—A Single Centre Experience. *Pathol Oncol Res*. 2016 Apr 1;22(2):293-9.
 22. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, Fryzek JP, Broesby-Olsen S. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014 Aug 1;166(4):521-8.
 23. Shivarov V, Gueorguieva R, Ivanova M, Stoimenov A. Incidence of second solid cancers in mastocytosis patients: a SEER database analysis. *Leuk Lymphoma*. 2017 Sep 27:1-4.
 24. Yankova R, Abadjieva T, Belovezhov V. Cutaneous Mastocytosis with Persistent Blistering: Successful Treatment with Methylprednisolone and 3-Year Follow-Up Management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015 Jun;5(2):145-50.
 25. Валерианова З, Димитрова Н, Вуков М, Аманасов Т (редактори). Заболеваемост от рак в България, 2013. Български национален раков регистър, София, 2015.