

Çocuklarda Kutanöz Mastositoz: Tek Merkez Deneyimi

Pediatric Cutaneous Mastocytosis: Single-Center Experience

¹Süheyla OCAK^a, ²Esra YÜCEL^b, ³Hilal SUSAM ŞEN^c

^aİstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi-Onkolojisi BD, İstanbul, TÜRKİYE

^bİstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Alerjisi-İmmünolojisi BD, İstanbul, TÜRKİYE

^cAfyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Afyonkarahisar, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: Mastositoz, bir veya daha çok organda mast hücrelerinin birikmesi sonucu oluşan bir hastalıktır. Deri, en sık tutulan organdır. Bu çalışmada, kutanöz mastositozu olan çocuk olguların klinik ve izlem bulgularının tanımlanması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2015-Haziran 2019 tarihleri arasında, 0-18 yaş arasında histopatolojik değerlendirme ile mastositoz tanısı alan 27 olgu çalışmaya dâhil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, döküntü süresi, hastalık seyri ve döküntüye ek yakınmaları kaydedildi, ilaç, besin alerjisi, anafilaksi öyküleri sorgulandı. **Bulgular:** Tüm olgularda, ciltte sınırlı döküntü ile seyreden kutanöz mastositoz görüldü. Makülopapüller kutanöz mastositoz ve soliter mastositoma sırasıyla 24 ve 3 olguda görüldü. Ortanca tanı yaşı 11,5 ay (3 ay-12 yaş) olarak bulundu; 26 olguda döküntü 1 yaş altında ortaya çıkmıştı. Üç olguda, doğum anından itibaren döküntü mevcuttu. Döküntüye ek olarak 11 olguda kaşıntı ve 6 olguda atopik dermatit, 2 olguda astım/reaktif havayolu ve birer olguda tekrarlayan ürtiker ve yüzde sıcak basması atakları öyküsü mevcuttu. Olguların hiçbirinde patolojik boyutta lenfadenopati, splenomegali ya da tam kan sayımında anormal bulgu, eozinofil saptanmadı. Sistemik tutulum olmaması nedeni ile olgular tedavisiz izleme alındı; 6 olguda döküntü sayısında belirgin azalma saptandı ancak hiçbir olguda lezyonlar tamamen gerilemedi. Soliter mastositoma tanılı 3 olgunun lezyonu lokal tedavi ile kayboldu. Atak dönemlerinde lokal ve sistemik tedavi ile tüm olgularda semptom kontrolü sağlandı. Takip süresince hiçbir olguda anafilaksi veya sistemik mastositoza ilerleme görülmeydi. **Sonuç:** Bulgularımız pediatrik mastositozun cilt bulgularıyla sınırlı olduğu ve nadiren sistemik mastositoza dönüştüğü bilgisini desteklemektedir.

ABSTRACT Objective: Mastocytosis is a disease characterized by the accumulation of mast cells in one or more organ systems. The skin is the most commonly affected organ. In this study, it is aimed to present the clinical findings and follow-up of pediatric patients with cutaneous mastocytosis. **Material and Methods:** Between January 2015 and June 2019, 27 cases between the ages of 0-18 who were diagnosed as mastocytosis by histopathological evaluation were included in the study. Age, gender, duration of rash, disease course and additional complaints were recorded, drug, food allergy, and anaphylaxis were questioned. **Results:** Cutaneous mastocytosis with limited skin rash was observed in all cases. Maculopapular cutaneous mastocytosis and solitary mastocytoma were seen in 24 and 3 cases, respectively. The median age at diagnosis was 11,5 months (3 months-12 years); the rash occurred in 26 patients under 1 year of age. Three patients had a rash from birth. In addition to the rash, there were pruritus in 11 cases, atopic dermatitis in 6 cases, asthma/reactive airway in 2 cases, recurrent urticaria and flashing attacks in 1 case each. None of the patients had pathological lymphadenopathy, splenomegaly or abnormal findings on complete blood count, and eosinophilia. The cases were monitored without treatment due to the absence of systemic involvement; there was a significant decrease in the number of rashes in 6 cases, but none of the lesions completely regressed in the follow-up period. Lesions of 3 cases with solitary mastocytoma disappeared with local treatment. Symptom control was achieved in all cases with local and systemic treatment during episodes. Anaphylaxis or progression of systemic mastocytosis wasn't observed during the follow-up period. **Conclusion:** Our findings support the knowledge that pediatric mastocytosis is limited to skin findings and rarely progresses to systemic mastocytosis.

Anahtar Kelimeler: Mastositoz; çocukluk çağı; kutanöz

Keywords: Mastocytosis; childhood; cutaneous

Mastositoz, farklı doku ve organlarda klonal mast hücre birikimi ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Primer mast hücre hastalıkları içerisinde en

iyi tanımlanmış başlık olsa da mastositoz nadir bir hastalık olup, insidansının 2-5/1.000.000 kişi civarında olduğu düşünülmektedir.¹ Hastalık, deriye sı-

Correspondence: Hilal SUSAM ŞEN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Afyonkarahisar, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: hilalsusam@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 20 Dec 2019 **Received in revised form:** 01 Jul 2020 **Accepted:** 01 Jul 2020 **Available online:** 17 Sep 2020

2146-8990 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

nırlı (kutanöz) ya da sistemik olarak ortaya çıkabilir. Kutanöz tutulum soliter mastositoma [solitary mastocytoma (SM)], makülopapüler kutanöz mastositoz [maculopapular cutaneous mastocytosis (MCM)] (diğer adıyla urticaria pigmentosa-UP) ve diffüz kutanöz mastositoz [diffuse cutaneous mastocytosis (DCM)] olarak 3 farklı gruba ayrılmıştır (Tablo 1). Tüm yaş gruplarında MCM, en sık kutanöz formdur.^{1,2}

Pediyatrik mastositoz, klinik seyir ve genetik özellikleri ile erişkin mastositozundan farklıdır. Çocuk olguların yaklaşık %90'ı 2 yaş altında ve kutanöz lezyonlar ile tanı alır. Genellikle ilerleyici olan erişkin mastositozdan farklı olarak sınırlı, değişken ve selim bir klinik seyir gösterir.³ Pediyatrik olgularda, izlem ve tedavi yaklaşımların standardizasyonu için bu farklılıkların bilinirliği önemlidir. Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilen pediyatrik kutanöz mastositoz olgularının klinik ve izlem bulgularının tanımlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Ocak 2015-Haziran 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji ve Çocuk Allerji-İmmünoloji polikliniklerine başvuran 0-18 yaş arası çocuk olgular dâhil edildi. Mastositoz ile uyumlu lezyonlara ek olarak histopatolojik tanısı olan olgular değerlendirmeye alındı. Olguların yaş, cinsiyet, döküntü süresi, hastalık seyri ve döküntüye ek yakınmaları kaydedildi, ilaç, besin alerjisi, anafilaksi öyküleri sorgulandı. Başvuru anında tam kan sayımı, periferik

yayma incelemesi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum triptaz düzeyi (kemilüminesans yöntemiyle bakıldı), fizik muayenede organomegali varlığında batın ultrasonografi incelemesi yapıldı. Lezyonlar SM, MCM ve DCM olarak sınıflandırıldı. Tüm olgular, çocuk hematoloji-onkoloji, çocuk allerji-immünoloji ve dermatoloji polikliniklerinde eş zamanlı görüldü ve izlem-tedavi planı belirlendi. Çalışmamız için Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onam alındı (2019/1304). Çalışmamız, Helsinki Bildirgesi 2009 Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireylerin yasal temsilcilerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Verilerin analizinde, SPSS v18 programı kullanıldı. Elde edilen veriler, tanımlayıcı istatistikler (aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma, yüzde dağılımlar) ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma süresince toplam 27 çocuk mastositoz olgusu değerlendirildi. Olguların 12 (%44)'si erkek, 15'i kızdı. Ortanca tanı yaşı 11,5 ay (3 ay-12 yaş) olarak bulundu. Yakınmaları 11 yaşında başlayan 1 olgu dışında döküntü, 26 olguda 12 ay altında ortaya çıkmıştı ve ortalama döküntü başlangıç yaşı $5 \pm 3,8$ ay (0-12) olarak hesaplandı. Üç olguda doğum anından itibaren döküntü mevcuttu.

Olguların tamamında pembe-kahverengi döküntü ilk yakınma olmakla birlikte, 11 (%40) olguda kaşıntı ve 6 (%30) olguda atopik dermatit, 2 (%10) olguda astım/reaktif havayolu ve 1 olguda tekrarlayan ürtiker ve 1 olguda yüzde eritem ve sıcak basması atakları öyküsü mevcuttu. Cilt lezyonları gövde ve/veya ekstremitelerde yaygın olan 24 (%88) olgu MCM ve tek lezyonu olan 3 olgu SM olarak değerlendirildi. DCM ile uyumlu olgu bulunmadı. MCM olgularının tümünde gövdede yaygın ve 6 olguda ek olarak ekstremitelerde ve saçlı deride lezyonlar görüldü. SM olgularında lezyonlar sırt, gövde ve gluteal bölge yerleşimliydi. Hiçbir olguda bül izlenmedi. Olguların klinik özellikleri Tablo 2'de görülmektedir.

Olguların hiçbirinde patolojik boyutta lenfadenopati, splenomegali ya da tam kan sayımında anor-

TABLO 1: Dünya sağlık örgütü mastositoz sınıflaması, 2016.

Kutanöz mastositoz
Makülopapüler kutanöz mastositoz
Diffüz kutanöz mastositoz
Soliter mastositoma
Sistemik mastositoz
İndolan sistemik mastositoz
"Smoldering" sistemik mastositoz
Eşlik eden hematolojik malignite ile birlikte sistemik mastositoz
Agresif sistemik mastositoz
Mast hücreli lösemi
Mast hücreli sarkom

2 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

TABLO 2: Olguların klinik özellikleri.

Belirti ve bulguların başlangıç yaşı	n (%)	
Doğum	3 (11)	
<6 ay	13 (48)	
6 ay-1 yıl	10 (37)	
>1 yıl	1	
Lezyon yerleşimi	MCM	SM
Baş-boyun	0	1
Gövde	12 (44)	1
Gövde+ekstremiteler	3 (11)	1
Gövde+baş boyun+ekstremiteler	6 (22)	

MCM: Makülopapüler kutanöz mastositoz, SM: Soliter mastositoma.

mal bulgu, eozinofil saptanmadı (ortalama $1,91 \pm 0,9 \times 10^3/uL$). Tüm olgularda triptaz normal sınırlarda bulundu (ortalama $5,46 \pm 2,05 \text{ mcg/L}$). Bu nedenlerle hiçbir olguya ileri inceleme ya da kemik iliği örnekleme yapılmadı. Histopatolojik incelemede dermiste diffüz mast hücre infiltrasyonu görüldü, immünohistokimyasal olarak CD68 pozitifliği ile bu bulgu desteklendi. Olguların hiçbirinde sistemik tutulum olmadığı için cilt lezyonlarında alevlenme görülen olgulara verilen semptomatik tedavi dışında (lokal veya sistemik) herhangi bir tedavi verilmedi. Düzenli takipte olan 21 olgunun ortalama izlem süresi $30 \pm 19,6$ ay ve son değerlendirmede ortanca yaş 4,7 yıl (1-12 yıl) bulundu. MCM tanısıyla izlenen 6 olguda döküntü sayısında belirgin azalma saptandı, ancak hiçbir olguda lezyonlar tamamen gerilemedi. SM tanılı 3 olgunun lezyonu lokal tedavi (biyopsi amaçlı eksizyon) ile kayboldu. Kaşınma yakınması olan 11 olguda, lokal kortikosteroid ve oral H1 blokerleri ile semptom kontrolü sağlandı. MCM olgularının izleminde hastalık ve diğer sebeplerle akut alevlenme dönemlerinde, kısa süreli lokal (steroid içeren krem) ve sistemik tedavilere (oral H1 blokerleri) yanıt alındı. Takip süresince hiçbir olguda anafilaksi gelişmedi.

TARTIŞMA

Mastositoz, çocukluk çağında nadir görülen heterojen bir hastalıktır. Erişkin ve çocuk yaş grubunda farklı klinik özelliklerle ortaya çıkar.

Pediyatrik mastositoz yenidoğan döneminde, erken süt çocukluğunda (<6 ay) ya da daha geç ortaya çıka-

bilir (6 ay-16 yaş). Olguların %90'ı ilk 2 yaşta tanı alır ve preadölesan dönemde azalan sıklık 15 yaş sonrası artış gösterir.^{3,4} Çocukluk çağındaki yaş dağılımı, farklı ülke ve merkez çalışmalarında benzer bulunmuştur. Ortanca tanı yaşı; Schena ve ark. tarafından yapılan İtalya merkezli çalışmada 1,4 yıl, Meni ve ark. tarafından yapılan Fransa merkezli çalışmada 1,2 yıl, Tüysüz ve ark. tarafından ülkemizde yapılan çalışmada ise 11 ay olarak bildirilmiştir.⁵⁻⁷ Çalışmamıza dâhil edilen olguların ortanca tanı yaşı, literatürle benzer bulundu.

Pediyatrik mastositoz olgularının %10-20'sinde hastalık başlangıç yaşı 2 yaş üzeri olabilir. İleri yaş başlangıçlı olguların daha uzun süre semptomatik olduğu, daha geç remisyona girdiği ya da erişkin hayatta devam ettiği düşünülmektedir.^{5,8,9} Çalışma grubumuzda da 1 olguda döküntü başlangıç yaşı 11 olup, tanı anında sistemik hastalık lehine bulgusu olmasa da geç tanı yaşı nedeni ile erişkin mastositoz benzeri seyir olasılığı açısından hasta daha yakın izleme alınmıştır.

Erişkin mastositozu, KIT D816V mutasyonu ile ilişkili klonal bir hastalıktır. Geçmişte pediyatrik mastositozun selim ve gerileyici seyri nedeni ile klonal olmadığı düşünülmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, çocuk olguların yaklaşık %40'ında ekzon 8-11 arasında c-KIT mutasyonlarına sahip olabileceği gösterildi. Özellikle bazı mutasyonların persistan ve uzun süreli hastalıkla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir.^{4,5,7} Çalışmamızda, her olguda cilt biyopsi örneği olmakla birlikte, c-KIT mutasyon analizi yapılmaması çalışmamızın kısıtlayıcı özelliğidir.

Mastositodaki klinik bulgular, temel olarak mast hücre mediyatörlerinin salınımı ve lokal/sistemik etkileri nedeni ile ortaya çıkar. Döküntüden sonraki en sık klinik yakınma kaşıntı olarak tanımlanmaktadır (%40-50). Ek olarak "flushing" atakları, baş ağrısı, karın ağrısı, arı-böcek sokması sonrası anafilaksi gibi çok geniş yelpazede belirtiler ortaya çıkabilir.^{1,3,9,10} Çalışmamızda, literatüre benzer şekilde 2. en sık yakınma kaşıntı olarak bulundu (%40).

Pediyatrik mastositozun, literatürde tanımlanan kendini sınırlayıcı ve selim seyri ile paralel şekilde, olgularımızın klinik yakınmaları genel olarak kısa süreli lokal steroid ve sistemik antihistaminik tedavi ile kontrol altına alındı. Hiçbir olgumuzda anafilaksi gelişmemesi de literatüre benzer şekilde pediyatrik mas-

tositozda anafilaksinin nadir geliştiği bilgisini desteklemektedir.

Çocukluk çağında mastositoz olgularının tamamına yakını sınırlı kutanöz tutulumla başvurur ve sistemik tutulum nadirdir. Olguların %70-80'i MCM, %10-20'si SM ve %1-3'ü DCM ile tanı alır.^{9,10} Çalışmamızda, diğer çalışmalara benzer şekilde 3 olgu dışındaki tüm olgularımıza en sık alt grup olan MCM tanısı konuldu. Daha nadir görülen alt grup olan DCM hiçbir olgumuzda görülmedi.

Sistemik tutulum nadir olmakla birlikte tanı anında tüm olgulara sistemik muayeneye ek olarak tam kan sayımı, periferik yayma incelemesi, triptaz düzeyi, cilt biyopsisi ve organomegali ya da kan sayımında patolojik bulgu varlığında kemik iliği aspirasyon/biyopsisi önerilmektedir.⁹⁻¹¹ Yapılan çalışmalarda, özellikle artmış triptaz düzeyinin cilt tutulumunun derecesi ile artmış mutlak eozinofil sayısının ise hem hastalık aktivitesi hem de sistemik tutulum ile ilişki olduğu gösterilmiştir.^{9,12,13} Çalışmamızda, olgularımızın fizik bakı ve laboratuvar incelemelerinin normal sınırlarda olması sistemik hastalığı dışlamamızı sağlamıştır. Sistemik hastalığın, pediatrik olgularda <%1 oranında görüldüğü düşünüldüğünde, sonuçlarımız mevcut verilerle uyumludur.

Çocukluk çağı mastositozlarının gerileyici, kendini sınırlayan bir hastalık olduğunu destekleyen çalışmalarda, 5 yıllık izlemde %29, 20 yıllık izlemde ise %68 oranında tam remisyon bildirilmiştir.^{14,15} Ancak %30-40 olguda da stabil hastalık ya da kısmi gerileme gözlenmiştir. Kısmi yanıtı ya da stabil olguların uzun dönem izlemleri ile ilgili yeterli veri olmaması nedeni ile pediatrik mastositozların tamamen selim seyirli olduğunu kabul etmenin uygun olmadığı öne sürülmektedir. Çalışmamıza dâhil olan olguların sadece 3'ünde kısmi gerileme görülmüş olması çalışmamızın, görece kısa takip süresi ve hasta grubumuzun yaş ortalamasının küçük olması ile açıklanabilir.

Hastalığın ayırıcı tanısında süt çocukluğu döneminde sıklıkla döküntü ile ortaya çıkan süt alerjisi ve atopik dermatit, malign hastalıklar ve ilaca bağlı döküntüler, böcek ısırığı da düşünülmelidir. Akut alevlenme dönemleri dışında da ciltte menekşe rengi lezyonların sebat etmesi, bu lezyonların uzun süreli oluşu ayırıcı tanıda yardımcı olmakla birlikte cilt bi-

yopsinin histopatolojik değerlendirmesinde mast hücre infiltratlarının görülmesi tanı koydurucudur. Ayrıca immünohistokimyasal değerlendirmede c-KIT (CD117), CD68 ve CD2 pozitifliği tanının doğrulanmasında kullanılabilir.

Hastalığın iyi seyirli doğasından dolayı hastalık yönetiminin temel amacı, mast hücre mediyatörlerinin salınımını ve etkilerini engellemektir. Tetikleyici faktörlerden kaçınma ve oral H1 blokerleri tedavide ilk yapılacak yaklaşımlardır. Çalışmamızda, akut alevlenme dönemlerinde lokal kortikosteroidler ve sistemik H1 blokerleri ile semptom kontrolü sağlanmıştır.

SONUÇ

Çalışmamızın kısıtlayıcı özelliği, retrospektif olmasıdır. İzlem süremiz kısa olmakla birlikte; çalışmamızda elde edilen bulguların, verilen literatür bilgileri ile uyumlu olduğu söylenebilir. Çocukluk çağı mastositoz olgularının sıklıkla kutanöz tipte olduğunu, bulgulara yönelik tedavi ile bulguların kontrol altına alınabildiğini ve hastalığın kendini sınırladığını söyleyebiliriz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Süheyla Ocak; **Tasarım:** Süheyla Ocak, Esra Yücel; **Denetleme/Danışmanlık:** Süheyla Ocak, Hilal Susam Şen; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Hilal Susam Şen, Süheyla Ocak, Esra Yücel; **Analiz ve/veya Yorum:** Hilal Susam Şen, Süheyla Ocak; **Kaynak Taraması:** Esra Yücel, Süheyla Ocak; **Makalenin Yazımı:** Süheyla Ocak, Hilal Susam Şen; **Eleştirel İnceleme:** Hilal Susam Şen, Esra Yücel; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Süheyla Ocak.

KAYNAKLAR

1. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(2):283-95. [Crossref] [PubMed]
2. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017;129(11):1420-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. 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. [Crossref] [PubMed]
4. Matito A, Aza-a JM, Torreló A, Alvarez-Twose I. Cutaneous mastocytosis in adults and children: new classification and prognostic factors. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(3):351-63. [Crossref] [PubMed]
5. Schena D, Galvan A, Tessari G, Girolomoni G. Clinical features and course of cutaneous mastocytosis in 133 children. *Br J Dermatol.* 2016;174(2):411-3. [Crossref] [PubMed]
6. Meni C, Georgin-Lavialle S, Le Saché de Peufeilhoux L, Jais JP, Hadj-Rabia S, Bruneau J, et al. Paediatric mastocytosis: long-term follow-up of 53 patients with whole sequencing of KIT. A prospective study. *Br J Dermatol.* 2018;179(4):925-32. [Crossref] [PubMed]
7. Tüysüz G, Özdemir N, Apak H, Kutlubay Z, Demirkesen C, Celkan T. Childhood mastocytosis: results of a single center. *Turk Pediatr Ars.* 2015;50(2):108-13. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Soter NA. The skin in mastocytosis. *J Invest Dermatol.* 1991;96(3 Suppl):32S-38S; discussion 38S-39S, 60S-65S.
9. Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Le Saché de Peufeilhoux L, Damaj G, Hadj-Rabia S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):642-51. [Crossref] [PubMed]
10. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(4):259-70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Klaiber N, Kumar S, Irani AM. Mastocytosis in children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(11):80. [Crossref] [PubMed]
12. Alvarez-Twose I, Va-ó-Galván S, Sánchez-Mu-oz L, Morgado JM, Matito A, Torreló A, et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy.* 2012;67(6):813-21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Kluin-Nelemans HC, Reiter A, Illerhaus A, van Anrooij B, Hartmann K, Span LFR, et al. Prognostic impact of eosinophils in mastocytosis: analysis of 2350 patients collected in the ECRM registry. *Leukemia.* 2020;34(4):1090-101. [Crossref] [PubMed]
14. Uzzaman A, Maric I, Noel P, Kettelhut BV, Metcalfe DD, Carter MC. Pediatric-onset mastocytosis: a long term clinical follow-up and correlation with bone marrow histopathology. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(4):629-34. [Crossref] [PubMed] [PMC]
15. Sotlar K, Escribano L, Landt O, Möhrle S, Herrero S, Torreló A, 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. [Crossref]