

Mastocytos i huden – uppdatering av kunskapsläget och riktlinjer för handläggning

Mastocytos är en heterogen sjukdomsgrupp som orsakas av en ackumulering av klonala mastceller i huden (kutan mastocytos) och/eller interna organ (systemisk mastocytos). Kutan mastocytos kännetecknas av solitära eller multipla, rödbruna, ofta kliande lesioner som debuterar under tidig barndom eller i vuxen ålder. Hudförändringarnas karaktär och förlopp samt eventuella associerade symtom skiljer sig beroende på debutålder, vilket innebär att sjukdomen kan vara svår att känna igen, och därmed fördröjs ofta diagnosen. Hos små barn sker vanligen en spontanläkning, medan en senare debut innebär ett mer kroniskt förlopp, ofta kombinerat med intern mastcellsinfiltration och mediatorrelaterade besvär. Kutan mastocytos i vuxen ålder ska därför alltid utredas med avseende på systemiskt engagemang.

Denna artikel beskriver kutan mastocytos baserat på en uppdaterad sjukdomsklassifikation och föreslår riktlinjer för handläggning enligt internationella konsensusdokument.

Patobiologi

Mastcellen, som först beskrevs 1878 av den tyska läkaren Paul Ehrlich, bildas i benmärgen och mognar under inverkan av lokala tillväxtfaktorer, däribland stamcells faktorn, i flertalet vävnader och inte minst i hud, lungor och mag-tarmkanal. Lokalisationen speglar mastcellens roll som en del i försvaret mot »yttre hot« såsom allergener, patogener och toxiner. Effekten utövas via både IgE-medierad och icke-immunologisk utsöndring av bland annat proteaser och antimikrobiella peptider. Tryptas är det kvantitativt dominerande proteaset i granula och nästan helt mastcellspecifikt, varför S-tryptas används som biomarkör vid mastocytos eller mastcellsaktivering. Aktiverade mastceller producerar en lång rad bioaktiva substanser inklusive den klassiska mediators histamin, central vid urtikaria, astma och anafylaxi. Mastcellen syntetiserar även kemokiner och cytokiner med immunmodulerande funktion i såväl naturliga som patologiska processer som artrit, astma, ateroskleros, osteoporos, cancer och mastocytos [1, 2].

Vid mastocytos sker en klonal expansion av mast-

celler i ett eller flera organ, och vid kutan mastocytos sker specifikt en ackumulering i dermis, sannolikt genom en kombination av ökad proliferation och minskad apoptos [3]. Sjukdomen orsakas av specifika mutationer i tyrosinreceptorn KIT/CD117 på mastcellens yta. Denna receptor stimuleras normalt av stamcells faktorn, men vid muterad KIT sker en ligandoberoende receptorsignalering med oreglerad proliferation, överlevnad och sekretorisk aktivitet hos de muterade mastcellerna [4, 5]. Hos merparten (cirka 80 procent) av vuxna med mastocytos påvisas en specifik KIT D816V-mutation, där en aminosyra bytts ut i kodon 816 [6]. Tidigare antogs att patogenesen hos barn skiljde sig från den hos vuxna, men senare års forskning har visat att barn med mastocytos har identisk KIT-mutation i cirka 35 procent av fallen. Hos ytterligare 40–50 procent av barnen påvisas andra aktiverande KIT-mutationer, medan resterande fall saknar påvisbar mutation [6–8]. Genotypen hos barn tycks inte vara kopplad till klinisk bild, förlopp eller prognos. Mastocytos uppträder oftast sporadiskt, men familjära fall av sjukdomen har rapporterats, liksom en könsbunden variant [9].

Anna Bergström,
specialistläkare
● anna.v.bergstrom@akademiska.se

Ola Rollman, docent,
f.d. överläkare, institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet; båda hudkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Lennart Emtestam,
professor, överläkare, patientområde gastro/hud/reuma, tema inflammation och infektion, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Mattias Mattsson,
överläkare

Hans Hägglund,
professor, verksamhetschef; båda blod- och tumörsjukdomar, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Gunnar Nilsson,
professor; institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet

Maria Karlsson,
överläkare, patientområde gastro/hud/reuma, tema inflammation och infektion, Karolinska universitetssjukhuset; båda institutionen för medicin, Solna, Karolinska institutet, Stockholm

WHO:s klassifikation av mastcellssjukdomar

Enligt WHO:s klassifikation (Fakta 1) indelas primär mastocytos i en kutan och en systemisk form, den senare med/utan hudengagemang [10]. Kutan mastocytos utgör således en separat diagnosgrupp enligt kriterierna i Fakta 2, men kan samvariera med systemiska former. En bred översikt med fokus på systemisk mastocytos har tidigare publicerats i Läkartidningen [11].

Uppdaterad klassifikation av kutan mastocytos

Europeiska och amerikanska experter publicerade 2016 ett konsensusdokument [6], som indelar hudmastocytos i tre subgrupper:

- Kutant mastocytom
- Diffus kutan mastocytos
- Makulopapulös kutan mastocytos
 - Polymorf variant
 - Monomorf variant

Till skillnad från WHO-klassifikationen har konsen-

HUVUDBUDSKAP

- Mastocytos är en ovanlig och heterogen sjukdomsgrupp med makulopapulösa eller nodulära hudförändringar och/eller interna manifestationer.
- Symtomatologi, förlopp och behov av utredning skiljer sig mellan barn och vuxna. Prognosen för barn är god, men debut efter puberteten innebär oftast kroniska besvär och systemiskt engagemang.
- Patienter med adult kutan mastocytos bör utredas multidisciplinärt i samarbete med något av Sveriges två nationella mastocytoscentrum med avseende på eventuell systemisk mastocytos.
- Behandling av mastocytos i huden är symtomatisk. I avvaktan på konklusiva studier av relationen mastocytos–malignt melanom rekommenderas återhållsamhet med ljusterapi.

FAKTA 1. Övergripande klassifikation av mastocytos enligt WHO 2016

KUTAN MASTOCYTOS

- Kutant mastocytom
- Diffus kutan mastocytos
- Makulopapulös kutan mastocytos (urticaria pigmentosa)

SYSTEMISK MASTOCYTOS

- Indolent systemisk mastocytos
- »Smoldering« systemisk mastocytos
- Systemisk mastocytos med associerad klonal hematologisk icke-mastcellsderiverad sjukdom
- Aggressiv systemisk mastocytos
- Mastcellsleukemi

FAKTA 2. Diagnostiska kriterier för mastocytos i huden

HUVUDKRITERIUM

- Typiska hudförändringar associerade med positivt Dariers tecken

BIKRITERIER

- Ökat antal mastceller i lesionell hud
- Detektion av KIT-mutation i lesionell hud

susdokumentet ersatt diagnosen »urticaria pigmentosa« med makulopapulös kutan mastocytos, och diagnosen »telangiectasia macularis eruptiva perstans« (se nedan) har utgått som egen entitet.

Kliniska och laboratoriemässiga särdrag

Typiska fall av kutan mastocytos uppvisar positivt Dariers tecken, det vill säga en urtikariell svullnad och rodnad efter skrapning av en lesion med en träspatel eller öronpinne. Reaktionen ses inom någon minut och uppkommer då hudretningen leder till frisättning av preformerade mastcellsmediatorer, främst histamin. Positivt Dariers tecken är i det närmaste patognomont för kutan mastocytos och skiljer sig från dermatografism genom att reaktionen är begränsad till lesionerna och inte utlöses i frisk hud [6].

Hos vuxna är Dariers tecken ibland svagt eller svårtolkat, varför hudbiopsi bör tas för diagnostik. I första hand rekommenderas immunhistokemi med användning av anti-tryptasantikropp, i andra hand histopatologi efter färgning med Giemsa eller toluidinblått [6]. Förekomsten av dermala mastceller vid kutan mastocytos är i allmänhet 4-10 gånger högre än i normal hud och 2-3 gånger högre än vid inflammatoriska hudsjukdomar. Mängden mastceller kan dock variera kraftigt mellan patienter och olika hudområden [12-14]. Högst antal ses vid mastocytom och diffus kutan mastocytos.

Kutan mastocytos hos barn

Hos barn är mastocytom eller makulopapulös kutan mastocytos av polymorf typ dominerande. Rödbruna utslag debuterar ofta inom de första 6 levnadsmåna-

Figur 1. Kutant mastocytom.



Figur 2. Diffus kutan mastocytos. Utbredd rodnad och blåsbildning.

Figur 3. Makulopapulös kutan mastocytos av polymorf typ. Vanligaste typen hos barn. Lesioner ses framför allt på nacken, skalpen, bålen och proximalt på extremiteterna.



Figur 4. Makulopapulös kutan mastocytos av monomorf typ. Multipla, små brunröda lesioner symmetriskt på bålen.



Figur 5. Makulopapulös kutan mastocytos av kärlrik typ, tidigare benämnd telangiectasia macularis eruptiva perstans.

Figur 6. Makulopapulös kutan mastocytos med positivt Dariers tecken, det vill säga svullnad efter skrapning på hudlesion.

derna eller finns vid födseln. Flertalet barn är helt/relativt symtomfria och saknar internt engagemang [4, 6], men utslagen kan blossa upp och klia i samband med svettning, varma bad eller feber. Vid mekanisk retning av lesionerna, av till exempel tryck från mudrar eller blöjkant, kan en separation mellan epidermis och dermis uppstå, möjligen orsakad av tryptas och andra mastcellsproteinaser, ledande till blåsbildning [15]. Mediatorrelaterade problem i samband med vaccination eller insektsbett är ovanliga, men kan drabba barn med utbredd mastocytos [4].

Mastocytom är vanligast och benignt. I typiska fall ses ett solitärt, ofta flera centimeter stort, välavgränsat gul-röd-brunt infiltrat i huden (Figur 1). I enstaka fall förekommer 2-3 lesioner. Utslaget reagerar med svullnad, och inte sällan med blåsbildning, vid mekanisk retning. Ibland kan barnet få en snabbt övergående generell rodnad av huden (flush). Med tanke på detta bör Dariers tecken provoceras med försiktighet vid stora mastocytom [6].

Diffus kutan mastocytos är en allvarlig men sällsynt diagnos där i stort sett hela hudkostymen är drabbad och kan vara röd (erythrodermisk) eller gulaktigt förtjockad, degig och kullerstensliknande med blåstendens. På grund av den rikliga ansamlingen av mastceller i huden är mediatorrelaterade symtom vanliga. De minsta barnen kan debutera med serösa eller hemorragiska hudblåsor utlösta av friktion, värme, agitation eller infektion (Figur 2). Status kan påminna

om andra blåssjukdomar, till exempel gendermatoser eller bullös impetigo. Trots utbredda hudförändringar med blåsbildning initialt brukar huden med tiden sakta förbättras [16,17].

Makulopapulös kutan mastocytos kännetecknas av olikstora rödbruna makulopapler och plack på halsen och skalpen, bålen och proximalt på extremiteterna, medan ansiktet sällan drabbas (Figur 3). Lesionerna är generellt sett något större och mer polymorfa jämfört med makulopapulös kutan mastocytos hos vuxna. An-

»Förloppet vid kutan mastocytos hos barn är överlag gynnsamt, och successiv regress av hudlesionerna brukar ske vid puberteten.«

talet utslag kan variera från ett fåtal till hundratals [6].

Förloppet vid kutan mastocytos hos barn är överlag gynnsamt, och successiv regress av hudlesionerna brukar ske vid puberteten [18]. Mekanismen för hur detta sker trots förekomsten av aktiverande KIT-mutation är oklart [7, 16]. Engagemang av benmärg eller andra interna organ är ovanligt. I sällsynta fall kvarstår eller progredierar lesionerna i vuxen ålder, vilket kan indikera systemisk mastocytos som motiverar benmärgsundersökning [18, 19]. Prediktiva biomarkörer för övergång i adult typ saknas. Varken tryptasnivå eller påvisad KIT-mutation tycks ha prognostisk betydelse, men barn med makulopapulös kutan mastocytos av monomorf typ kan ha risk för kroniskt förlopp [6].

Kutan mastocytos hos vuxna

Hos vuxna förekommer i stort sett enbart kutan mastocytos av monomorf makulopapulös kutan mastocytos, tidigare benämnd urticaria pigmentosa. Hudlesionerna debuterar ofta på lår eller nedre delen av bålen, från tonåren och upp till 35 års ålder, och breder långsamt ut sig, dock sällan till ansiktet. Kliniskt ses 2-5 mm stora, släta eller lätt upphöjda, brunröda lesioner (Figur 4). Antalet lesioner varierar från 10- till 100-tals eller fler, och kan bli sammanflytande. Hos 10 procent kan utslagen blekna efter 40 års ålder [20].

Hos en del vuxna ses ett kraftigt inslag av telangiectasier, som ger lesionerna en påtagligt röd färgton (Figur 5). Detta benämndes tidigare telangiectasia macularis eruptiva perstans [21]. I dag anser man att detta är en mer vaskulariserad och mastcellsfattig form av makulopapulös kutan mastocytos, utan andra särdrag, varför beteckningen inte längre bör användas [6].

När kutan mastocytos debuterar i vuxen ålder kan systemiskt engagemang påvisas hos fler än 95 procent [22]. Hyperplastiska mastceller finns då både i huden och i ett eller flera extrakutana organ, oftast benmärgen, men ibland också i levern, mjälten, lymfkörtlarna och/eller mag-tarmkanalen. Symtombilden är ofta brokig, svårtolkad och relaterad till grad av mediatorfrisättning samt organpåverkan på grund

av infiltrerande mastceller. Förutom hudbesvär (klåda, flushepisoder) kan många andra symtom uppträda, till exempel bukbesvär, hjärtklappning, huvudvärk, trötthet, andfåddhet, svimning, skelettsmärtor, neuropsykiatriska problem och anafylaxi [23,24]. Monomorf makulopapulös kutan mastocytos är vanligen förenad med indolent typ av systemisk mastocytos, vilket innebär normal förväntad överlevnad och i de flesta fall långsiktigt stabila hud- och benmärgsförändringar [25]. Patienter med både kutan och systemisk mastocytos upplever ofta ett mer aggressivt förlopp än de med enbart hudengagemang [11, 26]. Å andra sidan finns indikationer på att patienter med systemisk mastocytos har en mindre aggressiv form av grundsjukdomen om den är associerad med hudförändringar [6].

Mastocytosnätverk

I dag finns ett svenskt mastocytosnätverk som samarbetar med motsvarande expertgrupper i Norden. Sverige deltar även aktivt i European Competence Network on Mastocytosis (ECNM; www.ecnm.net), som upprätthåller ett mastocytosregister tillgängligt för alla medlemmar. På nationell nivå finns två kliniska »centers of excellence«: det första bildades 2006 vid Karolinska universitetssjukhuset, det andra 2015 vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. År 2016 etablerades Svenska mastocytosgruppen med representanter från alla sjukvårdsregioner och olika specialiteter (www.sfhem.se). Gruppens syfte är att främja utredning, diagnostik och behandling vid misstänkt eller konstaterad mastocytos för att möjliggöra en nationellt jämlik, högkvalitativ vård i multidisciplinär samverkan och för att stödja forskning inom området. En målsättning är att alla patienter med systemisk mastocytos ska registreras i IT-plattformen INCA (informationsnätverket för cancervården). Ett arbete pågår också med att färdigställa nationella riktlinjer vid systemisk sjukdom. Sedan 2014 finns en patientförening (www.mastcellssjukdom.se) som erbjuder stöd och information till patienter och anhöriga.

Riktlinjer för klinisk handläggning

Med utgångspunkt från internationella konsensusdokument [6,19,22,27] och erfarenheter från det svenska mastocytosnätverket vill vi föreslå följande riktlinjer för handläggning vid mastocytos i huden (Tabell 1).

Barn

Utredning. Diagnos ställs utifrån klinisk bild och positivt Darriers tecken (Figur 6). Inga rutinmässiga prov tas. Observera att ett förhöjt S-tryptas hos barn avspeglar mastcellsbördan men inte behöver innebära att barnet har ökad risk att utveckla systemisk mastocytos.

»När kutan mastocytos debuterar i vuxen ålder kan systemiskt engagemang påvisas hos fler än 95 procent.«

Behandling och uppföljning. Föräldrar till barn med symtom råds att försöka undvika kända triggerfaktorer, till exempel gnuggning av huden, varma bad och för varma kläder. Generella eliminationslistor har sällan relevans för barnen. Vid klåda eller blåstendens ges icke-sederande H1-receptorantagonist. Vid sömnproblem ges under kortare perioder. I vissa fall kan lokala steroider lindra [28]. För barn med gastrointestinala besvär kan natriumkromoglikat ges. Risken för anafylaxi hos barn är liten, och rutinmässig förskrivning av adrenalinpenna är inte indicerad. Prognosen är i de flesta fall mycket god, och hudlesionerna försvinner ofta kring puberteten.

Vuxna

Anamnes och status. Symtom på systemengagemang, till exempel viktnedgång, svettningar, anafylaktiska reaktioner efter insektsbett, flush, mag-tarmbesvär, skelettmärtor och neuropsykiatriska symtom efterfrågas. Hudstatus är i regel förenligt med monomorf makulopapulös kutan mastocytos, men Dariers tecken kan saknas. Lymfkörtelstationer och buk palperas för att påvisa eventuell organomegali.

Hudbiopsi. Hudbiopsi är obligatorisk, och diagnosen kutan mastocytos ställs om huvudkriteriet och minst ett bikriterium enligt Fakta 2 uppfylls [6, 27].

Blod- och benmärgsprov. Blodprov och benmärgsprov är obligat. Basalt tryptas <20 ng/ml behöver dock inte utesluta systemisk sjukdom. Om kriterierna för systemisk mastocytos uppfylls [10] görs kompletterande utredningar beroende på aktuellt organengagemang.

Teambedömning. Vid påvisad kutan mastocytos hos vuxna ska patienten remitteras till mastocytoscentrum eller utredas i hemregionen i samråd med ett sådant. Där finns ett multidisciplinärt team som kartlägger eventuellt systemengagemang och tar ställning till behandling och fortsatta kontroller.

Behandling. Hudlesionerna är vanligen stabila över tid, även om det finns risk för progress. Vissa utlösande faktorer är relativt allmänt förekommande (värme, kyla, insektsbett, alkohol, kryddig mat och friktion), men eventuella eliminationsråd i övrigt bör grundas på identifierade faktorer i enskilt fall. Perorala icke-sederande H1-receptorantagonister i upp till fyra gånger normaldos ges vid klåda/flush. Vid sömnproblem kan sederande antihistamin övervägas. Potenta kortisonkrämer kan ge temporär lindring av hudbesvären, men risken för biverkningar måste beaktas [28].

Tidigare har ljusbehandling med UVB eller PUVA (psoralen plus UVA) använts för att temporärt minska besvär av klåda och ojämn pigmentering, men 2014 publicerades data om misstänkt koppling mellan malignt melanom och mastocytos [29]. I en nyligen publicerad registerstudie från Danmark visade man också att patienter med systemisk mastocytos löper ökad risk att utveckla solida tumörer – särskilt UV-relaterade hudtumörer, inklusive melanom [30]. I avvaktan på ytterligare studier rekommenderas försiktighet med ljusterapi vid kutan mastocytos. Hos patienter

TABELL 1. Handläggning och uppföljning av barn och vuxna med kutan mastocytos

| | Barn | Vuxna |
|-------------------------------------|---|---|
| ● Hudbiopsi | Nej, endast vid tveksamhet kring diagnosen. | Ja, rutinmässigt. |
| ● Blodprov | Nej, endast vid uttalade hudbesvär, atypiskt förlopp, allmänsymtom eller organpåverkan; då tas blodstatus med diff, leverstatus och S-tryptas. | Ja, alltid. Bland annat blod- och leverstatus, S-tryptas, eventuell analys av KIT-mutation i perifert blod. |
| ● Benmärgsprov | Nej. | Ja, för morfologisk bedömning, flödescytometri avseende CD2- och CD25-uttryck samt analys av KIT-mutation med högkänslig PCR-teknik. |
| ● Botande behandling | Nej, saknas. | Nej, saknas. |
| ● Symtomlindrande behandling | Ja, peroralt antihistamin, peroralt natriumkromoglikat, lokala steroider. Adrenalinpenna endast vid mycket utbredda eller bullösa lesioner; högt S-tryptas eller anamnes på tidigare anafylaxi. | Ja, peroralt antihistamin, peroralt natriumkromoglikat, lokala steroider. Adrenalin efter bedömning hos allergolog. |
| ● Teambedömning | Nej, inte rutinmässigt. | Ja, alltid. Multidisciplinära team bestående av bland annat hematolog, dermatolog, allergolog, lungmedicinare, gastroenterolog, endokrinolog, patolog, dietist och psykiater bedömer patienterna. |
| ● Uppföljning | Ingen vid mastocytom. Diffus kutan mastocytos och makulopapulös kutan mastocytos bedöms individuellt, men svåra fall handläggs i samråd med mastocytoscentrum. | Kontrolleras med glesa intervall, förslagsvis 1 gång/år. Tätare om stigande tryptasnivåer, avvikande blodparametrar eller progredierande symtom, och då ställningstagande till ny benmärgsundersökning. |

ter med associerade gastrointestinala symtom prövas ofta behandling med H2-receptorantagonist och/eller natriumkromoglikat. Risken för anafylaxi hos vuxna med systemisk mastocytos är upp till 50 procent [26]. Flertalet centrum föreslår individuell riskbedömning hos allergolog och att patienterna utrustas med adrenalinpenna. Vid samtidig systemisk mastocytos kan cytoreduktiv behandling med till exempel alfa-interferon eller tyrosinkinashämmare (midostaurin) övervägas i syfte att minska den totala mastcellsbördan. Midostaurin är nyligen godkänt i Sverige på indikationen avancerad systemisk mastocytos, men har ingen plats i behandlingen av kutan mastocytos eller indolent systemisk mastocytos [31]. Angående behandling av extrakutana problem vid mastocytos hänvisas till råd från Nordiska konsensusgruppen [22] och kommande nationella riktlinjer.

Uppföljning. Vuxna med kutan mastocytos och normalt benmärgsprov behöver bara kontrolleras med glesa intervall [19]. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Anders Hallén har bidragit med flertalet kliniska foton.

Citera som: *Läkartidningen*. 2018;115:FASY

REFERENSER

- Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(7):478-94.
- Pejler G, Nilsson G. Mastcellen - både ond och god. *Läkartidningen.* 2009;106(12):845-9.
- Hartmann K, Hermes B, Rappersberger K, et al. Evidence for altered mast cell proliferation and apoptosis in cutaneous mastocytosis. *Br J Dermatol.* 2003;149(3):554-9.
- Torrelo A, Alvarez-Twose I, Escribano L. Childhood mastocytosis. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(4):480-6.
- Nagata H, Worobec AS, Oh CK, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(23):10560-4.
- Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. cutaneous manifestations in 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.
- Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol.* 2010;130(3):804-15.
- Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):642-51.
- Fett NM, Teng J, Longley BJ. Familial urticaria pigmentosa: a report of a family and review of the role of KIT mutations. *Am J Dermatopathol.* 2013;35(1):113-6.
- Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017;129(11):1420-7.
- Hägglund H, Gülen T, Sääf M, et al. Mastocytosis - en sjukdom med många ansikten. *Läkartidningen.* 2008;105(46):3341-7.
- Garriga MM, Friedman MM, Metcalfe DD. A survey of the number and distribution of mast cells in the skin of patients with mast cell disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82(3 Pt 1):425-32.
- Janssens AS, Heide R, den Hollander JC, et al. Mast cell distribution in normal adult skin. *J Clin Pathol.* 2005;58(3):285-9.
- Olafsson JH, Roupe G, Enerbäck L. Dermal mast cells in mastocytosis: fixation, distribution and quantitation. *Acta Derm Venereol.* 1986; 66:16-22.
- Kaminska R, Helisalmi P, Harvima RJ, et al. Focal dermal-epidermal separation and fibronectin cleavage in basement membrane by human mast cell tryptase. *J Invest Dermatol.* 1999;113(4):567-73.
- Fried AJ, Akin C. Primary mast cell disorders in children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(6):693-701.
- Lange M, Niedoszytko M, Nedoszytko B, et al. Diffuse cutaneous mastocytosis: analysis of 10 cases and a brief review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(12):1565-71.
- Le M, Miedzybrodzki B, Olynych T, et al. Natural history and treatment of cutaneous and systemic mastocytosis. *Postgrad Med.* 2017;129(8):896-901.
- Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, et al; European Competence Network on Mastocytosis. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy.* 2014;69(10):1267-74.
- Brockow K, Scott LM, Worobec AS, et al. Regression of urticaria pigmentosa in adult patients with systemic mastocytosis: correlation with clinical patterns of disease. *Arch Dermatol.* 2002;138(6):785-90.
- Marrouche N, Grattan C. TMPE or not TMPE: that is the question. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):581-2.
- Broesby-Olsen S, Dybedal I, Gülen T, et al. Multidisciplinary management of mastocytosis - Nordic expert group consensus. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(5):602-12.
- Castells M, Austen KF. Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;127(2):147-52.
- Topar G, Staudacher C, Geisen F, et al. Urticaria pigmentosa: a clinical, hematopathologic, and serologic study of 30 adults. *Am J Clin Pathol.* 1998;109(3):279-85.
- Czarnetzki BM, Kolde G, Schoemann A, et al. Bone marrow findings in adult patients with urticaria pigmentosa. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18(1 Pt 1):45-51.
- Gülen T, Gottberg L, Dahlén B, et al. Systemic mastocytosis. *Läkartidningen.* 2012;109(9-10):474-7.
- Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(6):435-53.
- Barton J, Lavker RM, Schechter NM, et al. Treatment of urticaria pigmentosa with corticosteroids. *Arch Dermatol.* 1985;121(12):1516-23.
- Hägglund H, Sander B, Gülen T, et al. Increased risk of malignant melanoma in patients with systemic mastocytosis? *Acta Derm Venereol.* 2014;94(5):583-4.
- Broesby-Olsen S, Farkas DK, Vestergaard H, et al. Risk of solid cancer, cardiovascular disease, anaphylaxis, osteoporosis and fractures in patients with systemic mastocytosis: a nationwide population-based study. *Am J Hematol.* 2016;91(11):1069-75.
- Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2530-41.

SUMMARY

Cutaneous mastocytosis – update and clinical guidelines

Mastocytosis is a rare and multifaceted disease group characterized by mast cell accumulation in the skin and/or internal organs. In its most common form solitary or widespread, often itchy, red-brown skin lesions appear in childhood or during adulthood (cutaneous mastocytosis). The skin lesions are not always easy to recognize by medical professionals; hence, a correct diagnosis is often delayed. In children, the lesions tend to resolve before puberty, whereas most post-adolescent patients experience a chronic course combined with extra-cutaneous mast cell infiltration (systemic mastocytosis). Therefore, adult patients with cutaneous mastocytosis should be examined for signs of systemic involvement. This article describes the symptoms and signs in cutaneous mastocytosis, and provides guidelines based on international consensus documents. In addition, a newly updated classification of different forms of cutaneous mastocytosis is given.