

Je šesť-mesačná liečba chronickej spontánnej urtiky omalizumabom dostatočná?

Is the six Months Lasting Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria sufficient?

Nemilová, Š.

Dermatovenerologická klinika, Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: nemilova@post.sk

Súhrn

Autorka prezentuje prípad rok trvajúcej chronickej spontánnej urtiky (CSU) a angioedému u pacientky s autoimunitnou tyreoiditídou, chronickou atroficou gastritídou s metapláziou sliznice žalúdka, vyliečenou infekciou *Giardia lamblia*, izolovanou zo vzorky duodenálnej šťavy a chronickou alergickou lichenoidnou vulvitídou s leukoplakiou sliznice bez metaplázie epitelu a s ťažkou depresiou, liečenou bez trvalejšieho liečebného efektu methylprednisonom (20 mg denne) a desloratadinom (20 mg denne). Liečbou omalizumabom 300 mg 1-krát mesačne s.c. došlo už po druhom podaní lieku ku kompletnej regresii CSU, ako aj angioedému. Po 6 mesiacoch liečby omalizumabom bolo skóre UAS7 pacientky 0 (pruritus 0, urtika 0) a angioedém 0 s pocitom šťastia a celkového komfortu. Po 8 týždňoch od ukončenia liečby omalizumabom došlo k úplnej recidíve ochorenia s UAS7 skóre 32 a s prejavmi depresie ešte závažnejšími, než ako to bolo pred zahájením liečby omalizumabom.

Na prezentovanom prípade autori upozorňujú, že 6-mesačná liečba CSU a angioedému omalizumabom je nedostatočne krátka a recidíva ochorenia objavujúca sa po ukončení tejto liečby traumatizuje pacientov ešte viac, než ako to bolo pred prvým zahájením liečby omalizumabom.

Kľúčové slová: chronická spontánna urtika, angioedém, omalizumab

Abstract

The author presents the case of one year lasting chronic spontaneous urticaria (CSU) with angioedema in the patient with autoimmune thyroiditis, chronic atrophic gastritis with mucus membranes metaplasia, chronic allergic lichenoid vulvitis with leukoplakia and severe form of depression. In the past, she was treated for *Giardia lamblia* isolated from the duodenal fluid. The CSU has been unsuccessfully treated with methylprednisolone (20 mg daily two months) and later with desloratadine (20 mg daily six months) with UAS7 score 30. After the second application of omalizumab (300 mg 1 x monthly s.c.), lesions of CSU and angioedema disappeared completely with UAS7 score 0 (pruritus 0, urticaria 0) and her quality of life improved significantly with feelings of happiness. 8 weeks after stopping the omalizumab treatment severe remission of CSU developed (UAS7 score 32), also with signs of depression more severe than in the previous period.

In the presented case the authors warn, that the 6 month treatment of CSU with omalizumab is too short and relapse of CSU symptoms and angioedema, which develops after the treatment termination traumatises patients more than before the start of the omalizumab treatment.

Key words: chronic spontaneous urticaria, angioedema, omalizumab

Úvod

Liečba chronickej urtiky je ťažká, lebo veľa pacientov je refraktérnych na konvenčnú liečbu. Ukazuje sa, že v niektorých prípadoch je chronická spontánna urtikária (CSU) celoživotným ochorením rovnako ako ďalšie autoimúnne, imunologicky mediované, alebo alergické ochorenia, ako napríklad asthma bronchiale, a preto si CSU bude vyžadovať dlhodobú až celoživotnú liečbu biologikami, v našom prípade omalizumabom – humanizovanou monoklonálnou protilátkou (IgG1k) cielenou na voľný cirkulujúci imunoglobulín E (IgE) [1].

Prezentujeme prípad pacientky s CSU a angioedémom, u ktorej po ukončení 6-mesačnej úspešnej liečby omalizumabom došlo k úplnej recidíve ochorenia.

Kazuistika

56-ročná pacientka, s ročnými kontinuálnymi prejavmi chronickej urtiky a Quinckeho edému s UAS7 skóre 30 spretvárajúcimi opuchmi pierajúcimi. Pacientka bola kompletne vyšetrená a v minulosti aj liečená na nález *Giardia intestinalis* z obsahu duodena s chronickou atroficou gastritídou s ťažkou

metapláziou sliznice žalúdka (histologicky verifikovanou) a negatívnym nálezom *Helicobacter pylori*, autoimunitnou tyreoiditídou (sledovanou a liečenou endokrinológom), alergickou rinosinuitídou, dokázanou liekovou alergiou na penicilín, ibuprofén, meloxicam, nimesulid, metamizol, z potravín na lieskové orechy, vaječný bielok a tresku. Stolica vyšetrená na prítomnosť parazitov bola opakovane niekoľko krát negatívna.

Biochemický profil vyšetrený zo séra pacientky bol vo väčšine parametrov v rámci referenčných hodnôt (celkové imunoglobulíny E, G, A, M, kreatinín, urea, kyselina močová, glykémia, lipidogram, mineralogram vrátane magnézia a sérového železa, pečenej enzýmy, laktikodehydrogenáza, CRP, anti-streptolýzín O, reumatoidný faktor, inhibitor C1 esterázy aj diaminooxidáza, krvný obraz diferenciál aj parametre základnej koagulácie, sedimentácia erytrocytov). Rovnako v rámci referenčných hodnôt boli aj parametre autoimunitného panelu (celkové ANA, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Sm, anti-RNP 70, anti-centromera, anti-histon, anti-Scl-70). Hranične pozitívne boli iba protilátky proti dvojvláknovej DNA - 50,0 (norma do 20,0) s následnou negativizáciou. Kolonoskopia, okrem divertikulózy sigmy, bola bez ďalších patologických zmien, rovnako ako aj RTG hrudníka a ultrasonografia orgánov abdomenu. Fokálny infek v orofaryngu, ako aj v stomatologickej lokalizácii bol vylúčený. Gynekológom bola histologicky verifikovaná chronická alergická lichenoidná vulvitída s prítomnosťou eozinofilov, ako aj leukoplakia bez dysplázie epitelu.

Pacientka v priebehu posledného roka užívala 20 mg desloratadínu denne, methylprednisolon v dennej dávke 20 mg s postupnou detrakciou pre gastrointestinálny diskomfort. V poslednom období u pacientky okrem permanentných výsevov urtik a Quinckeho edému dominovala ťažká depresia s lakrimozitou, záchvatmi hnevu a nespavosťou, čo si vyžadovalo liečenie hydroxyzínom a pravidelné sledovanie psychického stavu pacientky psychiatrom. Opakované podania methylprednisolonu zhoršovali závažný psychický diskomfort pacientky.

Po zahájení liečby chronickej spontánnej urtiky omalizumabom v dávke 300 mg s.c. 1-krát mesačne, došlo už po prvom podaní ku výraznej regresii prejavov urtiky, ako aj Quinckeho edému, s úplnou sanáciou prejavov po druhej dávke omalizumabu s pocitom nesmiernej úľavy a šťastia. Po 6 mesiacoch liečby omalizumabom boli UAS7 skóre 0 (bez klinických prejavov urtiky a bez pruritu), angioedém 0. Pacientka sa cítila vynikajúco už bez akýchkoľvek psychických problémov. Asi 8 týždňov po poslednom podaní omalizumabu došlo ku kompletnej recidíve CSU s UAS7 skóre 32 (generalizácia urtik, neznesiteľný pruritus), čo nútilo opakovane zahájiť liečbu methylprednisolonom v dennej dávke 16 mg v kombinácii s 20 mg desloratadínu denne. Pre výrazný gastrointestinálny diskomfort a návrat ťažkej depresie boli kortikosteroidy detrahované a následne bola liečba nimi ukončená. V súčasnosti je pacientka liečená iba desloratadínom v dennej dávke 20 mg s permanentnými výsevmi urtik a angioedému a pokračujúcou depresiou.



Obr. 1 • Prejavy CSU pred zahájením liečby omalizumabom UAS7 skóre 30



Obr. 2 • Prejavy angioedému pred zahájením liečby omalizumabom

Diskusia

Chronická spontánna (idiopatická) urtikária (ďalej CSU) je charakterizovaná ako ochorenie manifestujúce sa povrchovými svrbivými jasnočerveno inflamovanými papulami, často tvaru kolies, s maximom prejavov na periférii ložísk. Morfy v konečnom dôsledku vznikajú edémom horného kória dermis na ktorejkoľvek časti tela, majú prchavý charakter, niekedy vznikajú súčasne s angioedémom. Pretrvávajú každodenná erupcia urtikariálnych pomfův, trvajúca viac ako 6 týždňov. Urtikária a angioedém sú identické ochorenia. Angioedém sa manifestuje edémom hlbších častí dermis alebo submukózy. Pre morfy je charakteristické, že

vznikajú spontánne a do 24 hodín zanikajú, na rozdiel od angioedému, ktorý môže pretrvávajú niekoľko málo dní [2]. Spontánny charakter a nepredvídateľnosť CSU sú príčinou, že ide o frustrujúce ochorenie nielen pre pacientov, ale aj pre lekárov [3]. Ochorenie psychicky traumatizuje pacienta, navodzuje stavy anxiety a depresie a má v negatívnom zmysle významný vplyv na kvalitu života [4].

Chronická spontánna urtika sa vyskytuje asi v 0,5 – 1 % populácie [5]. Asi 50 % prípadov CSU vymizne s liečbou alebo bez nej v priebehu prvých 6 mesiacov od vzniku, ďalších 20 % vymizne v priebehu 3 rokov, ďalších 20 % v priebehu 5 rokov a menej ako 2 % v priebehu 25 rokov. Rozhodne by mal byť braný zreteľ aj na kvalitu života pacientov s CSU, nakoľko ochorenie veľmi významne negatívne ovplyvňuje všetky činnosti existencie pacienta. Významne obmedzuje sociálne funkcie pacienta, jeho vitalitu, mentálne zdravie. CSU spôsobuje pacientovi telesnú bolesť, ovplyvňuje jeho spánok, pacienti majú pocit hanby, ťažkosti v práci alebo pri štúdiu, problém koncentrácie. Inými slovami CSU mimoriadne negatívne zasahuje do rodinného života pacienta a sťažuje mu uplatnenie vo všetkých oblastiach existencie. V rámci viacerých klinických štúdií bolo publikovaných viac ako 1000 pacientov s CSU liečených

omalizumbom [6]. Veľa týchto pacientov po veľkom benefite liečby po jej ukončení kompletne recidivovalo [7]. Metz a spol. [8] na základe retrospektívnej štúdie 25 pacientov s CSU liečených omalizumabom došli k dvom záverom: omalizumab je bezpečná molekula, bez vedľajších účinkov liečby s viac ako 90 % liečebným efektom, ktorá po ukončení liečby recidivuje. Song a spol. [9] v niektorých prípadoch, na základe retrospektívnej štúdie, pozorovali po liečbe omalizumabom dlhé obdobie remisie CSU, čo si bude vyžadovať individuálny prístup ku pacientom liečených omalizumabom. Z uvedených literárnych údajov, ako aj z našej kazuistiky, síce iba jednej pacientky, jednoznačne vyplýva, že liečba CSU omalizumabom je vysoko efektívna, bezpečná a nemala by byť časovo ohraničená.

Záver

Jednoznačne možno konštatovať, že liečba CSU rovnako ako asthma bronchiale je dlhodobá, v niektorých prípadoch celoživotná, a preto by nemala byť časovo limitovaná a mala by zohľadňovať každého konkrétného pacienta, tak ako si to jeho zdravotný stav a priebeh ochorenia vyžaduje.

Publikácia tejto práce bola podporená spoločnosťou Novartis Slovakia s.r.o.

Literatúra

1. Carillo, D.C., Borges, M.S., Garcia, E., Egea, E., Serrano, C.D.: Omalizumab vs. Placebo in the management of chronic idiopathic urticaria: a systemic review. *World Allergy Organization Journal* 2014;7:72.
2. Powell, R.J., Leech, S.C., Till, S., Huber, P.A.J., Nasser, S.M., Clark, A.T.: BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 547 – 565.
3. Maurer, M. et al.: Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy* 2011;66: 17 – 330.
4. Altman, K., Chang, Ch.: Patogenetic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 47 – 62.
5. Greaves, M.V., Tan, K.T.: Chronic urticaria: recent advances. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33: 134 – 143.
6. Maurer, M., Rosén, K., Hsieh, H.J. et al.: Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368(10): 924 – 935.
7. Metz, M., Maurer, M.: Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(4): 406 – 411.
8. Metz, M., Ohanian, T., Church, M.K., Maurer, M.: Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatology* 2014;150(3): 288 – 290.
9. Song, Ch.H., Stern, S., Giruparajah, M., Berlin, N., Sussman, G.L.: Long-term efficacy of fixed-dose omalizumab for patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110: 113 – 117.

Urticaria pigmentosa a rakovina testes u jednovajcových dvojčiat, dvoch bratov

Urticaria Pigmentosa and Testicular Cancer in Identical Twin Brothers

Nemilová, S.¹, Péčová, K., jr.¹, Péč, J.¹, Péčová, T.¹, Vorčáková, K.¹,
Plank, L.², Adamicová, K.², Péč, M.³, Martinásková, K.⁴

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná Nemocnica Martin

²Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná Nemocnica Martin

³Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná Nemocnica Martin

⁴Dermatovenerologické oddelenie, Fakultná nemocnica A. Reimana, Prešov

korešpondencia: jpec@jfm.uniba.sk

Súhrn

Autori prezentujú raritný prípad jednovajcových dvojčiat – dvoch bratov, vo veku 43 rokov. Prvé lézie urticaria pigmentosa sa objavili vo veku 4 mesiacov. Vo veku 31 resp. 32 rokov obidvaja absolvovali orchiektómiu pre carcinoma testes s následnou chemoterapiou, počas ktorej u jedného z nich došlo k úplnej regresii urticaria pigmentosa. Po skončení chemoterapie urticaria pigmentosa recidivovala.

Vyšetreniami, vrátane biochemického profilu pacientov, trepanobiopsie kostnej drene, nebola dokázaná systémová mastocytóza a nebola ani potvrdená mutácia KIT D816V. V rámci referenčných hodnôt boli aj hladiny sérovej tryptázy. Obidve dvojčatá sú v ďalšom sledovaní dermatológa, urológa a onkológa.

Kľúčové slová: jednovajcové dvojčatá, urticaria pigmentosa, rakovina testes

Abstract

The authors present a rare case of monozygotic twin brothers 43 years old. First lesions of urticaria pigmentosa (UP) developed at the age of 4 months. Both of them had orchietomy due to the testicular cancer at 31 resp. 32 years of age with subsequent chemotherapy, during which one of them had complete regression of UP. After the withdrawal of chemotherapy UP reappeared.

The examinations including biochemical profile and bone marrow trepanobiopsy didn't confirm systemic mastocytosis, or mutation KIT D816V; also the serum tryptase was within reference levels. Both twins are in the observation of dermatology, urology and oncology specialists.

Key words: monozygotic identical twins, urticaria pigmentosa, cancer of testes

Úvod

Urticaria pigmentosa (UP) je najčastejšou variantou kutánnej mastocytózy. Výskyt UP u dvojčiat je raritný [1]. V minulosti sme popísali prípad monozygotných dvojčiat, bratov, s prvými prejavmi UP vo veku 4 mesiacov [2]. Prezentujeme tých istých bratov s UP a ich ďalší zdravotný stav v priebehu 43 rokov.

Kazuistika

Klinické prejavy UP počas 43 rokov života dvojčiek pretrvávali v klinicky nezmenenej podobe, čo viedlo k rezignácii pacientov s negovaním kontrolných dermatologických vyšetrení. Jeden z dvojčiek má syna, u ktorého sa až doteraz nevyskytli žiadne prejavy masto-

cytózy. Druhý je bezdetný. V roku 2003 bola vykonaná orchiektómia ľavého testes prvého z dvojčiat a v roku 2004 orchiektómia pravého testes druhého z dvojčiat pre seminóm. Nasledovali 4 opakujúce sa cykly chemoterapie, vždy v mesačných intervaloch (bleomycín, etoposid, cysplatina v dávkach prepočítaných na m² povrchu tela), doteraz bez recidívy nádorového ochorenia. U jedného z dvojčiat už po prvom cykle chemoterapie došlo k prechodnému vymiznutiu UP, aby po ukončení chemoterapie UP recidivovala. U druhého z dvojčiat napriek chemoterapii lézie UP pretrvávali bez zmeny.

V roku 2015 dermatologické vyšetrenie u obidvoch dvojčiat potvrdilo prejavy UP, ktoré difúzne postihovali hrudník, chrbát, horné končatiny predovšetkým ramená a dolné končatiny (Obr. 1, 2), s vynechaním tváre. U obidvoch dvojčiek boli v rámci referenčných hodnôt

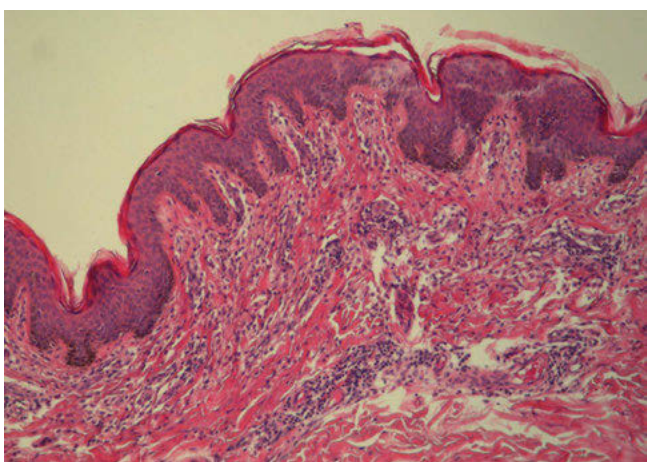
všetky biochemické parametre ako sérové imunoglobulíny (IgG, IgA, IgM, IgE), hodnoty mineralogramu vrátane fosforu, kalcia, magnézia, zinku, sérového železa, hepatálnych enzýmov, laktikodehydrogenézy, kreatinín fosfokinázy, beta-2 mikroglobulínu, kreatinínu, urey, glukózy, bielkovín, albumínu, lipidogramu, vitamínu B12, vitamínu D, ako aj parametre krvného obrazu, koagulácie, zápalu (CRP, reumatoidný faktor, sedimentácia erytrocytov).



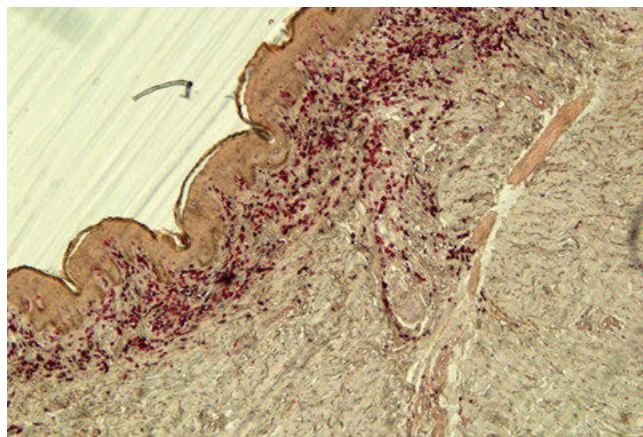
Obr. 1 • Urticaria pigmentosa u prvého z dvojčiat (vek 43 rokov), difúzne postihujúca celý hrudník aj brucho. Detail lézií UP (pravé rameno).



Obr. 2 • Prejavy UP na chrbte druhého z dvojčiat (vek 43 rokov). Detail lézií UP na koži chrbta.

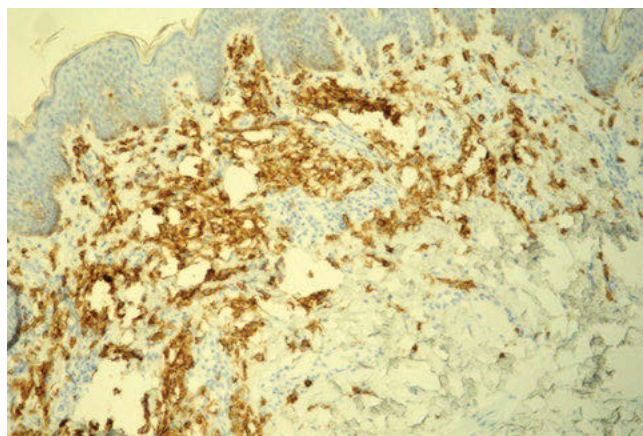


Obr. 3 • Prehľad histologického obrazu kože UP. Pod epidermou sú akumuláty buniek uložené prevažne perivaskulárne (farbenie hematoxylin-eozín, 60 x).

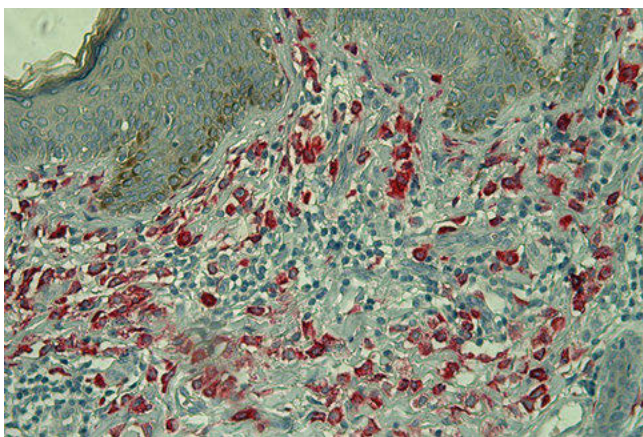


Obr. 4 • UP, infiltrácia mastocytov v derme (farbenie CHAE, 60 x)

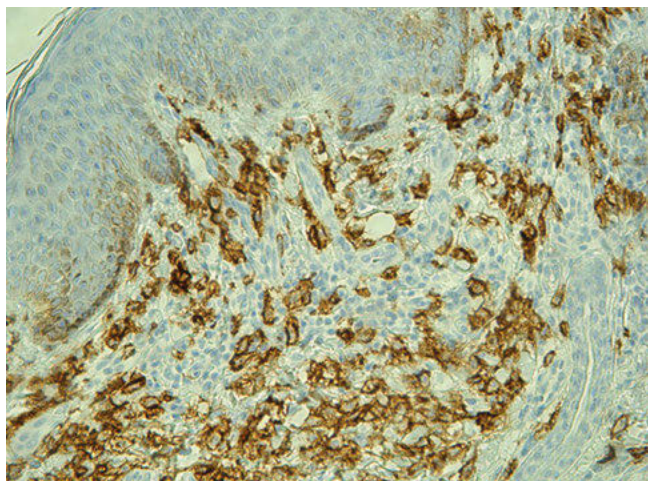
Fyziologický bol aj nález ultrasonografie orgánov abdomenu a RTG hrudníka. Biopsia kože z lézií chrbta u obidvoch dvojčiat potvrdila histologický obraz UP s intaktnou epidermis, v hornom kóriu s ložiskami pleomorfných, avšak prevažne granulovaných mastocytov s profilom positivity chlóracetát esterázy (CHAE), ako aj CD117 – (c-kit protoonkogénu) (Obr. 3, 4, 5, 6, 7).



Obr. 5 • UP, mastocyty – detail (CHAE, 240 x)



Obr. 6 • UP, mastocyty v hornej dermis (pozitivita CD117, 120 x)



Obr. 7 • UP, mastocyty – detail (CD117, 240 x)

Trepanobiopsia kostnej drene bola identická u obidvoch dvojčiat s proporcionálnym zastúpením prekursorov všetkých troch radov krvotvorby, maturácia trilineárne vyznačená bez zmnoženia blastov s prítomnosťou ojedinelých disperzne situovaných granulovaných mastocytov (CD117+, CD25-), bez známk infiltrácie mastocytárnou populáciou a bez známk primárneho alebo sekundárneho postihnutia kostnej drene.

Výšetrenie molekulárnej genetiky metodikou PCR nepotvrdilo mutáciu C-KIT (D816V) v obidvoch vzorkách (koža, kostná dreň). Scintigrafia skeletu nezobrazila nijakú expanziu ako akumuláciu radiofarmaka v kostnom systéme pacientov.

Diskusia

Familiálna kutánna mastocytóza špeciálne u jednovajcových dvojčiat je raritná, hoci sporadicky sa opisujú nové prípady [3]. Opísané prípady familiálnej mastocytózy (monozygotné, dizygotné dvojčky) vedú k úvahám o mastocytóze ako geneticky determinovanom, snád' autozomálne dominantnom ochorení [4, 5]. Sato-Matsumura a spol. [6] u jednovajcových dvojčiat s UP však nenašli mutácie génov na exone 11 alebo 17 c-kit. Za mastocytózu detského veku sa považujú prípady, kedy ochorenie začalo pred 15-tym rokom veku [4] a obyčajne postihuje iba kožu, snád' ako klonálna proliferácia benígnej prognózy [7], v kontraste so začiatkom ochorenia po 15-tom roku veku s chronickou progresiou, vývojom hematologických malignít [8], ako aj navodenie potenciálne onkogénnych somatických c-kit mutácií [5, 9, 10]. Hodnoty sérovej tryptázy obyčajne korelujú s proliferáciou mastocytov a s mastocytárnou infiltráciou kostnej drene [7, 8, 11]. Elevácia sérovej tryptázy nad 20 ng/dL je indikáciou na vykonanie trepanobiopsie kostnej drene.

U našich prezentovaných jednovajcových dvojčiat s UP išlo iba o postihnutie kože bez mutácie c-kit (D816V) a bez mastocytárnej infiltrácie kostnej drene pri referenčných hodnotách sérovej tryptázy, a to aj napriek tomu, že postihnutie kože typu UP je rozsiahle a trvá kontinuálne od 4 mesiacov veku. Raritný je aj súčasný výskyt rakoviny testes u obidvoch bratov, čo všetko dáva do popredia genetickú genézu ochorenia. V rámci našich obmedzených možností sme však nemali v súčasnosti možnosť realizovať bližšie a dokonalejšie genetické vyšetrenie obidvoch jednovajcových dvojčiat.

Literatúra

- Quaglino, P., Mola, F., Peroni, A., Ortocelli, M., Di Bello, C., Savoia, P., Bernengo, M.G.: Adult onset cutaneous mastocytosis in monozygotic twins. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(3): 680 – 681.
- Pec, J., Palencarova, E., Malisova, S., Dobrota, D., Hajtman, A., Pec, M., Lepej, J.: Urticaria pigmentosa in identical twins. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995;75: 244 – 252.
- De La Sotta, P., Romero, W.A., Kramer, D., Cárdenas, C., Gonzáles, S.: Cutaneous mastocytosis in twins: Multiple mastocytomas and urticaria pigmentosa in two pairs of monozygotic twins. *Pediatr Dermatol* 2011;28(5): 585 – 587.
- Heide, R., Tank, B., Oranje, A.P.: Mastocytosis in childhood. *Pediatr Dermatol* 2002;19: 375 – 381.
- Duckworth, A.K., Bhatti, A., Barnes, Ch.: Diffuse cutaneous mastocytosis in fraternal twins. *Int J Dermatol* 2009;48: 170 – 172.
- Sato-Matsumura, K.C., Matsumura, T., Koizumi, H., Sato, H., Nagashima, K., Ohkawara, A.: Analysis of c-kit exon 11 and exon 17 of urticaria pigmentosa occurred in monozygotic twin sisters. *Br J Dermatol* 1999;140: 1130 – 1132.
- Kiszeowski, A.E., Duran-McKinster, C., Orozco-Covarrubias, L. et al.: Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:285 D2290.
- Shaffer, H.C., Parsons, D.J., Peden, D.B. et al.: Recurrent syncope and anaphylaxis as presentation of systemic mastocytosis in a pediatric patient. Case report and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2006;54: 210 – 213.
- Zanotti, R., Simioni, L., Garcia-Montero, A.C., Perbellini, O., Bonadonna, P., Caruso, B., Jara Acevedo, M., Bonifacio, M., De Matteis, G.: Somatic D816V KIT mutation in a case of adult-onset familial mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(2): 605 – 607.
- Brosby-Olsen, S., Kristensen, T.K., Moller, M.B., Bindslev-Jensen, C., Vestergaard, H.: Adult-onset systemic mastocytosis in monozygotic twins with KIT D816V and JAK2 V617F mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(3): 806 – 808.
- Valent, P., Akin, C., Sperr, W.R. et al.: Mastocytosis: pathology, genetics, and current opinion for therapy. *Leukemia Lymphoma* 2005;46: 35 – 48.