



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική:
Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**“ Κλινικά- εργαστηριακά ευρήματα και πρόγνωση, σε
παιδιά με μαστοκυττάρωση ”**

Αλεξία Ελευθερία Παλιούρα
Α.Μ.: 20180314

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ευαγγελία Χαρμανδάρη (Επιβλέπων)

*Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Παιδιατρικής και Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, ΄
Παιδιατρική Κλινική Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία
Σοφία»*

Αθανάσιος Μίχος

*Καθηγητής Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Ιατρική
Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»*

Μανθούλα Βαλάρη

*Παιδίατρος MD, PhD / Διευθύντρια ΕΣΥ, Μονάδα Παιδιατρικής
Δερματολογίας Α΄Παιδιατρική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία
Σοφία"*

ΑΘΗΝΑ
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2024



HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian
University of Athens**

— EST. 1837 —

**School of Health Sciences
Department of Medicine**

MASTER PROGRAM IN

***“General Pediatrics and Pediatric Subspecialties:
Clinical Practice and Research”***

MASTER THESIS

***“Clinical-laboratory findings and prognosis in children
with mastocytosis”***

Alexia Eleftheria Palioura

Register Number: 20180314

Examining Board Members

Evangelia Charmandari (Supervisor)

*Professor of Pediatrics – Pediatric and Adolescent Endocrinology,
National and Kapodistrian University of Athens Medical School
First Department of Pediatrics, ‘Aghia Sophia’ Children’s Hospital*

Athanasios Michos

*Professor of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, National and
Kapodistrian University of Athens, School of Medicine First Department of
Pediatrics, ‘Aghia Sophia’ Children’s Hospital*

Manthoula Valari

*Pediatrician, MD, PhD / Director, Pediatric Dermatology Unit, First Pediatric
Clinic, National and Kapodistrian University of Athens, “Aghia Sophia”
Children’s Hospital*

**Athens
September, 2024**

©2024

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)

ΠΑΛΙΟΥΡΑ ΑΛΕΞΙΑ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ, ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, η οποία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. "ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ" αποτελεί συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και του/της φοιτητή/τριας, ο/η καθένας/μία από τους/τις οποίους/ες έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και τον/την συγγραφέα και το ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε η Διπλωματική Εργασία καθώς και τον Επιβλέποντα και την άλλα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία με τίτλο:

Κλινικά- εργαστηριακά ευρήματα και πρόγνωση, σε παιδιά με μαστοκυττάρωση για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών του Π.Μ.Σ. **“ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ”**, της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, έχει συγγραφεί από εμένα προσωπικά και δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό.

Η εργασία αυτή αντιπροσωπεύει τις προσωπικές μου απόψεις επί του θέματος.

Κατά τη συγγραφή, ακολούθησα την πρόπτουσα ακαδημαϊκή δεοντολογία. Οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής αναφέρονται στο σύνολό τους, δίνοντας πλήρεις αναφορές στους συγγραφείς, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Σε κάθε περίπτωση, αναληθούς ή ανακριβούς δηλώσεως, υπόκειμαι στις συνέπειες που προβλέπονται στον Κανονισμό Σπουδών του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα, και στις διατάξεις που προβλέπει η Ελληνική και Κοινοτική Νομοθεσία περί πνευματικής ιδιοκτησίας».

Η ΔΗΛΟΥΣΑ

Υπογραφή:

Όνοματεπώνυμο: Αλεξία Ελευθερία Παλιούρα

Αριθμός Μητρώου: 20180314

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσοι με στήριξαν κατά τη διάρκεια της διπλωματικής μου εργασίας. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην κυρία Μανθούλα Βαλάρη. Η πολύτιμη υποστήριξη, οι γνώσεις και η καθοδήγησή της υπήρξαν πηγή έμπνευσης και ενίσχυσαν καθοριστικά την πορεία μου κατά τη διάρκεια της διπλωματικής μου εργασίας. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια και τους φίλους μου για την αμέριστη συμπαράσταση και ενθάρρυνση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κλινικά-εργαστηριακά ευρήματα και πρόγνωση, σε παιδιά με μαστοκυττάρωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η μαστοκυττάρωση χαρακτηρίζεται από την συσσώρευση μαστοκυττάρων στο δέρμα και άλλα όργανα. Στα παιδιά εντοπίζεται κυρίως στο δέρμα και συνήθως υποχωρεί αυτόματα έως την εφηβεία

ΣΚΟΠΟΣ: Να μελετήσει την φυσική πορεία, τα εκλυτικά αίτια, τους προγνωστικούς παράγοντες, τις επιπλοκές της δερματικής μαστοκυττάρωσης στα παιδιά και την επίδραση στην ποιότητα ζωής τους.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Ασθενείς ηλικίας κάτω των 15 ετών που διαγνώστηκαν με μαστοκυττάρωση στο δέρμα, το χρονικό διάστημα 2004-2009 συμπεριελήφθησαν στην μελέτη. Συγκεντρώθηκαν πληροφορίες σχετικά με τα συμπτώματα, τις κλινικές εκδηλώσεις, την ηλικία έναρξης, τα εργαστηριακά ευρήματα και την επίδραση στην ποιότητα ζωής των παιδιών, με την βοήθεια ερωτηματολογίου για γονείς.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Συνολικά 35 ασθενείς παρακολούθηθηκαν μακροχρόνια για 10 έτη. Η αναλογία αρρένων: θηλέων ήταν 2:1. Στο 82,8% των περιπτώσεων η ηλικία έναρξης της νόσου ήταν κάτω του έτους. 20 ασθενείς παρουσίαζαν μελαγχρωματική κνίδωση (ΜΚ) (57%), 12 μονήρες μαστοκύττωμα (ΜΜ) (34,2%) και 2 διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση (ΔΔΜ) (5,7%). Σημαντική βελτίωση ή ύφεση μετά 10 έτη, παρατηρήθηκε στο 83% των ασθενών με ΜΜ και σε όλους τους ασθενείς με ΜΚ και ΔΔΜ. Μεγαλύτερος αριθμός δερματικών βλαβών, εντονότερα συμπτώματα και αυξημένες τιμές τρυπτάσης συσχετίστηκαν με επιμένουσα νόσο. Κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε συστηματική μορφή μαστοκυττάρωσης. Αλλεργίες αναφέρθηκαν σε 9 ασθενείς (25,7%) και σε ένα σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι. Για κανέναν ασθενή δεν αναφέρθηκε ότι η μαστοκυττάρωση είχε σοβαρή επίδραση στην ποιότητα ζωής του.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα περισσότερα παιδιά με μαστοκυττάρωση παρουσιάζουν μερική ή πλήρη ύφεση του εξανθήματος πριν την εφηβεία. Η μαστοκυττάρωση έχει ελάχιστη επίδραση στην ποιότητα ζωής των μικρών ασθενών.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Δερματική μαστοκυττάρωση σε παιδιά

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: δερματική μαστοκυττάρωση, μελαγχρωματική κνίδωση, πρόγνωση, παιδιά

ABSTRACT

Clinical-laboratory findings and prognosis in children with mastocytosis

BACKGROUND: Mastocytosis is characterized by the accumulation of mast cells in the skin and other organs. In children, it is mainly located in the skin and usually resolves spontaneously by adolescence.

AIM: To study the natural course, causative factors, prognostic factors, complications of cutaneous mastocytosis in children, and its impact on their quality of life.

METHODOLOGY: Patients under the age of 15 who were diagnosed with cutaneous mastocytosis between 2004 and 2009 were included in the study. Information was collected regarding symptoms, clinical manifestations, age of onset, laboratory findings, and the impact on the quality of life of children, with the assistance of a questionnaire for parents.

RESULTS: A total of 35 patients were followed up for 10 years. The male-to-female ratio was 2:1. In 82.8% of cases, the onset of the disease occurred before the age of one. Twenty patients had maculopapular cutaneous mastocytosis (MCM) (57%), 12 had solitary mastocytomas (SM) (34.2%), and 2 had diffuse cutaneous mastocytosis (DCM) (5.7%). Significant improvement or resolution after 10 years was observed in 83% of patients with SM and in all patients with MCM and DCM. A greater number of skin lesions, more pronounced symptoms, and elevated tryptase levels were associated with persistent disease. None of the patients developed systemic mastocytosis. Allergies were reported in 9 patients (25.7%), and one had type I diabetes mellitus. No patient reported a significant impact of mastocytosis on their quality of life.

CONCLUSIONS: Most children with mastocytosis experience partial or complete resolution of the rash before adolescence. Mastocytosis has minimal impact on the quality of life of young patients.

SUBJECT AREA: Cutaneous mastocytosis in children

KEYWORDS: cutaneous mastocytosis, urticaria pigmentosa, prognosis, children

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	(6)
ABSTRACT.....	(7)
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	(8)
ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ.....	(12)
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.....	(13)
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	(14)
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	(15)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ.....	(16)
1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	(16)
1.2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	(16)
1.3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	(17)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ.....	(19)
2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	(19)
2.2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ.....	(21)
2.2.1. Εισαγωγή.....	(21)
2.2.2 Ο ρόλος των μεταλλάξεων του KIT γονιδίου.....	(21)
2.2.3. Ο ρόλος του βλαστοκυτταρικού παράγοντα.....	(22)
2.2.4 Η παθογένεση της μαστοκυττάρωσης.....	(22)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ.....	(24)
3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	(24)
3.2 ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΤΗΣ.....	(24)
3.2.1 Κηλιδιβλατιδώδης δερματική μαστοκυττάρωση- Μελαγχρωματική κνίδωση (MK).....	(24)
3.2.2 Μονήρες Μαστοκύττωμα (MM).....	(26)
3.2.3. Διάχυτη Δερματική Μαστοκυττάρωση (ΔΔΜ).....	(27)
3.2.4 Κληρονομική μαστοκυττάρωση.....	(28)
3.3 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΤΗΣ.....	(28)
3.3.1 Μη προχωρημένες μορφές μαστοκυττάρωσης.....	(29)
3.3.1.1 Ασυμπτωματική συστηματική μαστοκυττάρωση (<i>Indolent systemic mastocytosis</i>).....	(29)
3.3.1.2 Λανθάνουσα συστηματική μαστοκυττάρωση (<i>Systemic smoldering mastocytosis</i>).....	(30)

3.3.2 Προχωρημένες μορφές μαστοκυττάρωσης	(30)
3.3.2.1. Συστηματική Μαστοκυττάρωση με συνοδό αιματολογικό νόσημα κλωνικού τύπου μη μαστοκυτταρικής σειράς.....	(30)
3.3.2.2. <i>Επιθετική Συστηματική Μαστοκυττάρωση</i>	(31)
3.3.2.3. <i>Λευχαιμία εκ μαστοκυττάρων (Mast cell leukemia)</i>	(31)
3.3.2.4. <i>Σάρκωμα εκ μαστοκυττάρων (Mast cell sarcoma)</i>	(31)
3.4 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΑΛΦΑ ΤΡΥΠΤΑΣΑΙΜΙΑ.....	(31)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ.....	(33)
4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	(33)
4.1.1. Συμπτώματα που οφείλονται στα προϊόντα απελευθέρωσης των μαστοκυττάρων.....	(33)
4.1.2. Εκλυτικοί παράγοντες.....	(34)
4.1.3. Εκδηλώσεις κατά συστήματα.....	(35)
4.1.3.1. <i>Δερματικές εκδηλώσεις</i>	(35)
4.1.3.2. <i>Εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα</i>	(36)
4.1.3.3 <i>Εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα</i>	(36)
4.1.3.4 <i>Εκδηλώσεις από το ήπαρ, το σπλήνα και τους λεμφαδένες</i>	(37)
4.2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ.....	(37)
4.2.1. Σημείο Darier.....	(37)
4.2.2. Προσδιορισμός επιπέδων τρυπτάσης.....	(38)
4.2.3. Ανίχνευση μεταλλάξεων c- kit.....	(40)
4.2.4. Βιοψία δερματικής βλάβης.....	(41)
4.2.5 Βιοψία μυελού των οστών.....	(42)
4.3. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΤΑ WHO ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ.....	(43)
4.3.1. Κριτήρια διάγνωσης της Δερματικής Μαστοκυττάρωσης.....	(43)
4.3.2. Κριτήρια διάγνωσης Συστηματικής Μαστοκυττάρωσης.....	(43)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ.....	(45)
5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	(45)
5.2. ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ.....	(45)
5.2.1 Αποφυγή εκλυτικών παραγόντων.....	(45)
5.2.2 Αντιμετώπιση αναφυλαξίας.....	(47)
5.2.3 Φάρμακα που πρέπει να αποφεύγονται.....	(47)
5.2.4 Φαρμακευτική προετοιμασία πριν την πιθανή έκθεση σε εκλυτικούς παράγοντες.....	(48)
5.2.5 Θεραπεία συνοδών αλλεργιών που μπορεί να συνυπάρχουν.....	(49)

5.2.6. Αντιμετώπιση υπερευαισθησίας σε δηλητήριο υμενόπτερον	(49)
5.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	(49)
5.3.1 Αντιισταμινικά φάρμακα.....	(49)
5.3.2 Κορτικοστεροειδή.....	(50)
5.3.3 Χρωμογλυκικό οξύ.....	(50)
5.3.4 Αντιλευκοτριένια.....	(51)
5.3.5 Φωτοθεραπεία.....	(51)
5.3.6 Ανοσοθεραπεία.....	(51)
5.3.7 Αναστολείς τυροσινικής κινάσης.....	(52)
5.3.8 Αναστολείς καλσινευρίνης.....	(53)
5.4 ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ.....	(54)
5.4.1 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).....	(54)
5.4.2 Εμβολιασμοί.....	(54)
5.4.3 Διατροφή.....	(55)
5.5 ΠΡΟΓΝΩΣΗ.....	(55)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	(57)
6.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΕΝΟ.....	(57)
6.2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	(57)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	(59)
7.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	(59)
7.2. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.....	(59)
7.3. ΣΥΛΛΟΓΗ ΥΛΙΚΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	(60)
7.4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	(61)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	(64)
8.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	(64)
8.2. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ.....	(64)
8.3. ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΥΧΕΤΙΣΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ.....	(67)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	(69)
9.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	(69)
9.2. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	(69)
9.3. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	(73)
9.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	(73)
9.4.1 Συμπεράσματα.....	(73)
9.4.2 Προτάσεις	(73)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	(75)
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	(84)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α: ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΗΘΙΚΗΣ & ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ.....	(84)
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β: ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ.....	(86)
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ: ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ	(88)

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Ελληνικός Όρος

Μονήρες Μαστοκύττωμα

Διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση

Μελαγχρωματική κνίδωση

Κληρονομική α τρυπτασαιμία

Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

Ξενόγλωσσος όρος

Solitary Mastocytoma

Diffuse cutaneous mastocytosis

Urticaria pigmentosa

Hereditary α tryptasemia

World Health Organization

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Ελληνικοί όροι

ΠΟΥ	ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΔΜ	ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ
ΣΜ	ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ
ΜΚ	ΜΕΛΑΓΧΡΩΜΑΤΙΚΗ ΚΝΙΔΩΣΗ
ΜΜ	ΜΟΝΗΡΕΣ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΩΜΑ
ΔΔΜ	ΔΙΑΧΥΤΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ
ΜΣΑΦ	ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

Ξενόγλωσσοι όροι

SCF	Stem Cell Factor
LTC4	Leukotriene C4
LTB4	Leukotriene B4
PGD2	Prostaglandin D2
PGE2	Prostaglandin E2
PAF	Platelet activating factor
PCR	Polymerase Chain Reaction
MPCM	Maculopapularcutaneousmastocytosis
UP	Urticaria Pigmentosa
DM	Diffuse mastocytosis
WHO	World Health Organization

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Ταξινόμηση της μαστοκυττάρωσης κατά τον ΠΟΥ.....	(16)
Πίνακας 2. Προσχηματισμένοι και εκ νέου συντιθέμενοι μεσολαβητές των μαστοκυττάρων.....	(19)
Πίνακας 3. Παράγοντες που προκαλούν την απελευθέρωση μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα.....	(46)
Πίνακας 4. Επιδημιολογικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά ασθενών με δερματική μαστοκυττάρωση.....	(65)
Πίνακας 5. Πίνακας κλινικών συμπτωμάτων από το δέρμα και από άλλα συστήματα των ασθενών με δερματική μαστοκυττάρωση.....	(66)
Πίνακας 6. Συσχέτιση της τιμής της τρυπτάσης με τον αριθμό των βλαβών.....	(67)
Πίνακας 7. Πίνακας συσχέτισης του αριθμού, του μεγέθους και της μορφολογίας των βλαβών, στους ασθενείς με μελαγχρωματική κνίδωση και διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση, με την παραμονή ή όχι του εξανθήματος.....	(67)

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 1 Γράφημα συσχέτισης του αριθμού των βλαβών με την παραμονή ή όχι του εξανθήματος στους ασθενείς με μελαγχρωματική κνίδωση και διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση.....(68)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος μαστοκυττάρωση περιγράφει μία ομάδα νοσημάτων στην οποία υπάρχει παθολογική συσσώρευση μαστοκυττάρων σε διάφορους ιστούς και όργανα. Η μαστοκυττάρωση μπορεί να εντοπίζεται μόνο στο δέρμα (δερματική μαστοκυττάρωση) ή να προσβάλλει και άλλους ιστούς και όργανα επιπρόσθετα με το δέρμα (συστηματική μαστοκυττάρωση). Τα περισσότερα βρέφη και παιδιά εμφανίζουν την δερματική μορφή της μαστοκυττάρωσης. (Georgin-Lavialle et al., 2014) Στη παρούσα μελέτη ανασκοπήθηκαν τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα και η πρόγνωση παιδιών με μαστοκυττάρωση, τα οποία εξετάστηκαν και μακροχρόνια παρακολούθηθηκαν στο Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»

1.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) κατατάσσει την μαστοκυττάρωση σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Η πρώτη μεγάλη κατηγορία είναι η δερματική μαστοκυττάρωση, που χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση μαστοκυττάρων στο δέρμα και την εκδήλωση εξανθήματος. Ανάλογα με τη μορφή του εξανθήματος, η δερματική μαστοκυττάρωση χωρίζεται σε τρεις υποκατηγορίες. Η συχνότερη μορφή είναι η μελαγχρωματική κνίδωση (ΜΚ) και ακολουθούν το μονήρες μαστοκύτωμα (ΜΜ) και η διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση (ΔΔΜ) (Fried & Akin, 2013). Η δεύτερη μεγάλη κατηγορία είναι η συστηματική μαστοκυττάρωση, η οποία χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση μαστοκυττάρων τόσο στο δέρμα όσο και σε άλλα όργανα, όπως το γαστρεντερικό σύστημα, το λεμφικό σύστημα, το μυοσκελετικό σύστημα και ο μυελός των οστών (Wiechers et al., 2015). Η συστηματική μορφή μαστοκυττάρωσης είναι σπάνια στα παιδιά και αποτελεί κυρίως νόσημα των ενηλίκων.

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ το 2016 και σε αναθεώρηση που έγινε το 2019, η ταξινόμηση της παιδιατρικής μαστοκυττάρωσης γίνεται σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα (Hussain, 2020; Nemat & Abraham, 2022) :

Πίνακας 1. Ταξινόμηση της μαστοκυττάρωσης κατά τον Π.Ο.Υ.

Δερματική μαστοκυττάρωση
1. Μελαγχρωματική κνίδωση: α. Μονομορφικός τύπος και β. Πολυμορφικός τύπος

2. Διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση

3. Μονήρες μαστοκύττωμα

Συστηματική μαστοκυττάρωση

1. Ασυμπτωματική συστηματική μαστοκυττάρωση.

2. Λανθάνουσα συστηματική μαστοκυττάρωση.

3. Λανθάνουσα συστηματική μαστοκυττάρωση με συνοδό αιματολογικό νόσημα κλονικού τύπου μη μαστοκυτταρικής σειράς

4. Επιθετική Συστηματική Μαστοκυττάρωση

5. Λευχαιμία εκ μαστοκυττάρων

6. Σάρκωμα εκ μαστοκυττάρων

1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η μαστοκυττάρωση, σε όλες τις μορφές της, είναι μια σπάνια νόσος. Ο επιπολασμός της έχει εκτιμηθεί σε 1 ανά 10.000 άτομα (Carter et al., 2015). Στον παιδιατρικό πληθυσμό, η μαστοκυττάρωση εκδηλώνεται συνήθως πριν από την ηλικία των 2 ετών. Είναι μια αυτοπεριοριζόμενη νόσος που συνήθως υποστρέφει αυτόματα πριν την εφηβεία (Meni et al., 2014). Η έναρξη της μαστοκυττάρωσης στα παιδιά ακολουθεί μια διφασική κατανομή με κορύφωση στα πρώτα τρία χρόνια της ζωής, επακόλουθη πτώση, και μια δεύτερη, πολύ μικρότερη κορύφωση μετά την ηλικία των 15 ετών (Klaber, Kumar, & Irani, 2017). Υπάρχουν περιπτώσεις όπου η μαστοκυττάρωση παραμένει και στην ενήλικη ζωή. Αν και σπάνιες, έχουν αναφερθεί οικογενείς περιπτώσεις μαστοκυττάρωσης (Piqueres-Zubiaurre et al., 2017).

Όσον αφορά την ηλικία εμφάνισης της παιδιατρικής μαστοκυττάρωσης, το 55% των περιπτώσεων διαγιγνώσκεται μεταξύ γέννησης και 2 ετών, συνήθως στους πρώτους έξι μήνες της ζωής, το 35% σε ηλικία άνω των 15 ετών, και το υπόλοιπο 10% των περιπτώσεων σε ηλικίες κάτω των 15 ετών (Giona, 2021).

Αναφέρεται ότι ανάλογα με τον τύπο της δερματικής μαστοκυττάρωσης, τόσο η ηλικία εμφάνισης όσο και η διάρκεια της νόσου διαφέρουν. Συγκεκριμένα, παρατηρείται μικρότερη ηλικία εμφάνισης (<6 μήνες) και μικρότερη διάρκεια νόσου (<7-10 έτη) στους ασθενείς με πολυμορφικό τύπο μελαγχρωματικής κνίδωσης, μαστοκυττώματα και διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έχουν μονομορφικό τύπο μελαγχρωματικής κνίδωσης οι οποίοι παρουσιάζουν μεγαλύτερη ηλικία εμφάνισης (>2 ετών) και διάρκεια νόσου (>10-14 έτη) (Schaffer, 2021).

Στα παιδιά, η μαστοκυττάρωση επηρεάζει και τα δύο φύλα, ωστόσο υπάρχει μια μικρή υπεροχή στα αγόρια. Μετά την εφηβεία, παρατηρείται επικράτηση της νόσου στις γυναίκες (Meni et al., 2015).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ

2.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΟΥ ΣΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Τα μαστοκύτταρα είναι κύτταρα του ανοσοποιητικού μας συστήματος που ανήκουν στην οικογένεια των λευκών αιμοσφαιρίων και χαρακτηρίζονται μορφολογικά από την παρουσία πολλαπλών κοκκίων στο κυτταρόπλασμά τους. Ανακαλύφθηκαν και περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον Paul Ehrlich το 1876. Προέρχονται από προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα που βρίσκονται στον μυελό των οστών, τα οποία χαρακτηρίζονται από το επιφανειακό αντιγόνο CD34+. Τα ώριμα μαστοκύτταρα εντοπίζονται στον συνδετικό ιστό και συμμετέχουν σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας και φλεγμονής. Κατά τη διαφοροποίησή τους, τα προγονικά CD34+ αιμοποιητικά κύτταρα μεταναστεύουν σε περιφερικούς ιστούς, όπως το χόριο της επιδερμίδας, οι πνεύμονες, καθώς και ο βλεννογόνος και ο υποβλεννογόνιος χιτώνας του γαστρεντερικού σωλήνα. Εκεί ωριμάζουν σε μαστοκύτταρα υπό την επίδραση του αυξητικού παράγοντα Stem Cell Factor (SCF), ο οποίος συνδέεται με τον κυτταροπλασματικό υποδοχέα των μαστοκυττάρων, c-kit (Payne & Kam, 2004).

Τα μαστοκύτταρα ως μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος ανταποκρίνονται άμεσα στην εισβολή μικροβίων, απελευθερώνοντας τοπικά στους ιστούς, τις ουσίες που εμπεριέχονται στα κοκκία τους. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται αποκοκκίωση και οδηγεί στην απελευθέρωση ουσιών όπως ισταμίνη, πρωτεάσες (όπως η τρυπτάση), προσταγλανδίνες και άλλες προσχηματισμένες και νεοσυντιθέμενες ουσίες (πίνακας 1). Αυτές οι ουσίες αποτελούν μεσολαβητές φλεγμονής, που επιδρούν στους γύρω ιστούς και συμμετέχουν σε αντιμικροβιακές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις του οργανισμού.

**Πίνακας 2. Προσχηματισμένοι και εκ νέου συντιθέμενοι μεσολαβητές των
μαστοκυττάρων**

ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ	ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ
Προσχηματισμένα	
Ισταμίνη	Αγγειοδιαστολή, ενεργοποίηση ενδοθηλίου, πνευμονική ίνωση, χημειοταξία ηωσινόφιλων

Ηπαρίνη	Αντιθρομβωτικό, αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων, ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων
Θειική χονδροϊτίνη Ε	Δέσμευση λιποπρωτεϊνών
Τρυπτάση	Ενεργοποίηση ενδοθηλίου, διάσπαση ινοδωγόνου, μιτογόνο για λεία μυϊκά κύτταρα
Χυμάση	Μετατροπή αγγιοτενσίνης I σε αγγιοτενσίνη II, αναδιαμόρφωση ιστών, διάσπαση λιποπρωτεϊνών
Καρβοξυπεπτιδάση ΚαθεψίνηG	Μεταλλοπρωτεϊνάση, αναδιαμόρφωση ιστών Διάσπαση πρωτεϊνών, αναδιαμόρφωση ιστών/ αγγείων, μετατροπή αγγιοτενσίνης I σε αγγιοτενσίνη II
Ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου	Διάσπαση θρόμβων
Εκ νέου συντεθειμένα	
LTC4, LTB4	Χημειοταξία λεμφοκυττάρων, σύσπαση λείων μυϊκών ινών
PGD2, PGE2	Χημειοταξία λεμφοκυττάρων, αγγειοδιαστολή, αποτροπή συσσώρευσης αιμοπεταλίων
Παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF)	Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, αγγειοσύσπαση
Θρομβοξάνες	Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, θρόμβωση

Πηγή: Krishnaswamy G, Hall K, Youngberg G, Hossler F, Johnson D, Block WA, Huang SK, Kelley J, Chi DS.(2002) Regulation of eosinophil-active cytokine production from human cord blood-derived mast cells. J Interferon Cytokine Res. 22(3):379-88.

Η αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων μπορεί να προκληθεί μέσω ποικίλων μηχανισμών. Αρχικά, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι στην κυτταρική μεμβράνη των μαστοκυττάρων εκφράζονται υποδοχείς IgE, γνωστοί ως FCεRI (υποδοχείς Fc επιφανειακής μεμβράνης της IgE). Όταν ένα σύμπλεγμα IgE-αντιγόνου προσδεθεί στον επιφανειακό υποδοχέα FCεRI, ενεργοποιείται μια σειρά αντιδράσεων που οδηγεί στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων (Krishnaswamy, Ajitawi, & Chi, 2002).

Επιπλέον, τα μαστοκύτταρα ανταποκρίνονται σε φυσικούς παράγοντες, όπως μηχανικό τραύμα, υψηλή θερμοκρασία και άλλους ερεθιστικούς παράγοντες. Τοξικές ουσίες, όπως δηλητήρια από δήγματα εντόμων, μπορούν επίσης να προκαλέσουν την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων. Τέλος, ενδογενείς παράγοντες, όπως μηχανισμοί ανοσίας που δεν βασίζονται σε IgE-μεσολαβούμενη αντίδραση, μπορούν επίσης να οδηγήσουν στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων (Payne & Kam, 2004).

Αρχικά υπήρχε η αντίληψη ότι τα μαστοκύτταρα συμμετέχουν κυρίως σε αλλεργικές αντιδράσεις (Krishnaswamy, Ajitawi, & Chi, 2002). Πλέον έχει διαπιστωθεί ότι, με την αποκοκκίωση τους και την απελευθέρωση των ενδοκυττάρων προϊόντων τους, τα μαστοκύτταρα έχουν έναν πιο πολύπλοκο και ευρύ ρόλο στην ανοσολογική απάντηση του οργανισμού. Αυτό περιλαμβάνει τόσο την αντιμετώπιση αλλεργικών αντιδράσεων όσο και τη συμμετοχή στην αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων (Payne & Kam, 2004). Επομένως, τα μαστοκύτταρα συμβάλλουν σε διάφορες πτυχές της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού.

2.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ

2.2.1 Εισαγωγή

Η μαστοκυττάρωση χαρακτηρίζεται από την υπερβολική αύξηση και ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων, τα οποία συσσωρεύονται σε διάφορα όργανα του σώματος επηρεάζοντας την λειτουργία τους. Ποικίλοι μοριακοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην παθογένεια της, οι οποίοι διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και τον τύπο της μαστοκυττάρωσης που έχει. Η παθογένεια της παιδιατρικής μαστοκυττάρωσης δεν είναι ακόμα εντελώς κατανοητή, αλλά συσχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο KIT που κωδικοποιεί τον υποδοχέα KIT (CD117) που εντοπίζεται στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων (Giona, 2021). Ο υποδοχέας KIT, που συνδέεται με τον αυξητικό παράγοντα των μαστοκυττάρων (SCF), παίζει κεντρικό ρόλο. Η κατανόηση των μοριακών μονοπατιών και των διαδικασιών που εμπλέκονται στη μαστοκυττάρωση είναι σημαντική για την ανάπτυξη νέων θεραπειών και τη βελτίωση της διαχείρισης της.

2.2.2 Ο ρόλος των μεταλλάξεων του KIT γονιδίου

Τα μαστοκύτταρα εκφράζουν στην επιφάνειά τους έναν διαμεμβρανικό υποδοχέα που συνδέεται με τον αυξητικό παράγοντα των μαστοκυττάρων (Stem Cell Factor - SCF), ο οποίος ονομάζεται KIT. Ο υποδοχέας KIT παίζει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη, διαφοροποίηση και επιβίωση των μαστοκυττάρων. Η δέσμευση του SCF στον υποδοχέα KIT ενεργοποιεί σημαντικά μοριακά μονοπάτια που επηρεάζουν τη λειτουργία των

μαστοκυττάρων. Οι διαταραχές στην αλληλεπίδραση μεταξύ του SCF και του KIT παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση της μαστοκυττάρωσης (Carter, M., Metcalfe, D., & Komarow, H., 2014). Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο KIT οδηγούν τα μαστοκύτταρα σε κλωνικό πολλαπλασιασμό, ανεξάρτητα από την αλληλεπίδραση μεταξύ αυξητικού παράγοντα και υποδοχέα. Συγκεκριμένα, αυτές οι μεταλλάξεις ενισχύουν το σήμα που προκαλεί τον κλωνικό πολλαπλασιασμό των μαστοκυττάρων τόσο μέσω της αυτόνομης ενεργοποίησης του υποδοχέα KIT, όσο και μέσω διαταραχών στην απόπτωση των μεταλλαγμένων μαστοκυττάρων. Οι διεργασίες αυτές αποτελούν τη βάση για την παθολογική συσσώρευση των μαστοκυττάρων στους ιστούς (Jennings et al., 2013).

2.2.3 Ο ρόλος του βλαστοκυτταρικού παράγοντα

Η αυξημένη παραγωγή του βλαστοκυτταρικού παράγοντα των μαστοκυττάρων (SCF), ο οποίος συνδέεται με τον διαμεμβρανικό υποδοχέα KIT στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων, έχει συσχετιστεί με τη μαστοκυττάρωση, και πιο συγκεκριμένα με την δερματική μορφή της νόσου. Σε βιοψίες προσβεβλημένου δέρματος έχει βρεθεί ότι η τοπική υπερπλασία των μαστοκυττάρων συνδέεται με την αυξημένη συγκέντρωση του SCF τόσο στην επιδερμίδα όσο και μεταξύ των κερατινοκυττάρων. Ενδεχομένως, η αυξημένη συγκέντρωση του SCF να οφείλεται στην αυτοκρινή έκκριση του παράγοντα από τα μαστοκύτταρα, αν και χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να διευκρινιστεί ο ακριβής μηχανισμός αυτής της διαδικασίας (Jennings et al., 2013).

2.2.4 Η παθογένεση της μαστοκυττάρωσης στην παιδική ηλικία

Η παθογένεση της μαστοκυττάρωσης στην παιδική ηλικία παραμένει μερικώς ανεξερεύνητη και δεν έχει κατανοηθεί πλήρως (Castells et al., 2011). Γνωρίζουμε ότι τα παιδιά παρουσιάζουν συχνότερα τη δερματική μορφή της μαστοκυττάρωσης και ότι η επίδραση των γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση της νόσου δεν έχει ερευνηθεί επαρκώς. Μέχρι στιγμής, είναι γνωστό ότι στην δερματική μαστοκυττάρωση δεν συναντάται συχνά η μετάλλαξη D816, και τα μαστοκύτταρα εμφανίζουν συνήθως άλλες μορφές μεταλλάξεων του γονιδίου KIT (Carter, Metcalfe, & Komarow, 2014).

Στην δερματική μαστοκυττάρωση των παιδιών η συσσώρευση μαστοκυττάρων συνήθως περιορίζεται στο δέρμα και η μετάλλαξη KIT δεν έχει τόσο κεντρικό ρόλο στη μετέπειτα κλινική διαχείριση όσο στη συστηματική μαστοκυττάρωση. Η σημειακή μετάλλαξη KIT D816V είναι ανιχνεύσιμη σε περίπου 90% των ενηλίκων με συστηματική

μαστοκυττάρωση, αλλά μόνο σε περίπου 35% των παιδιών με παιδιατρική μαστοκυττάρωση. Στα παιδιά, οι μεταλλάξεις του γονιδίου KIT εντοπίζονται συχνότερα σε άλλα εξώνια του γονιδίου (8, 9, 11), ενώ περίπου το 25% των περιπτώσεων δεν ανιχνεύουν καμία μετάλλαξη (αγρίου τύπου KIT) (Nemat & Abraham, 2022). Ο ακριβής ρόλος αυτών των μεταλλάξεων δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, αλλά πιθανολογείται ότι είτε ευνοούν τον πολλαπλασιασμό των μαστοκυττάρων είτε αναστέλλουν την απόπτωσή τους (Carter, Metcalfe, & Komarow, 2014). Αξίζει να σημειωθεί ότι σε μία μελέτη των Melody C. Carter et al, (2018), η μετάλλαξη KIT D816V δεν ανιχνεύθηκε στο περιφερικό αίμα των παιδιών που ήταν γνωστό ότι έχουν μόνο δερματική νόσο (ειδικότητα 100%), αλλά βρέθηκε σε εκείνα τα παιδιά που ήταν γνωστό ότι έχουν τόσο δερματική όσο και συστηματική/πιθανή συστηματική νόσο (ευαισθησία 85,2%). Επομένως, η παρουσία της μετάλλαξης KIT D816V στο περιφερικό αίμα παιδιών με δερματική μαστοκυττάρωση θα πρέπει να υποδεικνύει τη διενέργεια βιοψίας μυελού των οστών, η οποία είναι χρήσιμη για την ταυτοποίηση παιδιών που διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης συστηματικής μαστοκυττάρωσης.

Η επίδραση γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση της δερματικής μαστοκυττάρωσης συνεχίζει να ερευνάται για να κατανοηθούν καλύτερα οι μηχανισμοί που την προκαλούν.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ

3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μαστοκυττάρωση είναι μια ετερογενής ομάδα ασθενειών οι οποίες χαρακτηρίζονται από τη συσσώρευση κλωνικών μαστοκυττάρων στους ιστούς. Διακρίνεται σε δερματική μαστοκυττάρωση οι οποία επηρεάζει αποκλειστικά το δέρμα, και στην συστηματική μορφή, στην οποία επηρεάζεται επίσης ο μυελός των οστών καθώς και άλλα όργανα και ιστοί (Nemat & Abraham, 2022).

3.2 ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΤΗΣ

Βάση της μορφολογίας των δερματικών βλαβών, η δερματική μαστοκυττάρωση διακρίνεται σε τρεις υποκατηγορίες: α. Μελαγχρωματική Κνίδωση (ΜΚ), β. Μονήρες Μαστοκύτωμα (ΜΜ) και γ. Διάχυτη Δερματική Μαστοκυττάρωση (ΔΔΜ) (Schaffer, 2021). Οι δύο πρώτες κατηγορίες εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα και ακολουθεί η ΔΔΜ η οποία είναι σπανιότερη αλλά έχει δυσμενέστερη κλινική πορεία (Hussain, 2020).

3.2.1 Κηλιδοβλατιδώδης δερματική μαστοκυττάρωση – Μελαγχρωματική κνίδωση (ΜΚ)

Η τυπική εικόνα της κηλιδοβλατιδώδους δερματικής μαστοκυττάρωσης περιλαμβάνει δερματικές κηλίδες και βλατίδες οι οποίες έχουν κίτρινο, ερυθρό ή καφέ χρώμα και κατανέμονται κυρίως στον κορμό στα άνω και τα κάτω άκρα με αριθμό βλαβών που κυμαίνεται από <10 έως >100 (Schaffer, 2021). Δερματικές βλάβες στις παλάμες και στα πέλματα είναι σπάνιες, αλλά μπορούν να εμφανιστούν σε ορισμένες περιπτώσεις, ανάλογα με τη σοβαρότητα και την έκταση της νόσου, οπότε παρατηρούνται κηλίδες ή ουλές στις περιοχές αυτές. Ορισμένες δερματικές βλάβες μπορεί να εξελιχθούν σε φυσαλίδες. Η δημιουργία φυσαλίδων εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά, μικρότερα των 4 ετών. Η έντονη παρουσία φυσαλίδων αποτελεί δείκτη μαζικής ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων και δυσμενής προγνωστικός παράγοντας για σοβαρές επιπλοκές σε παιδιά με μαστοκυττάρωση (Matito & Carter, 2015).

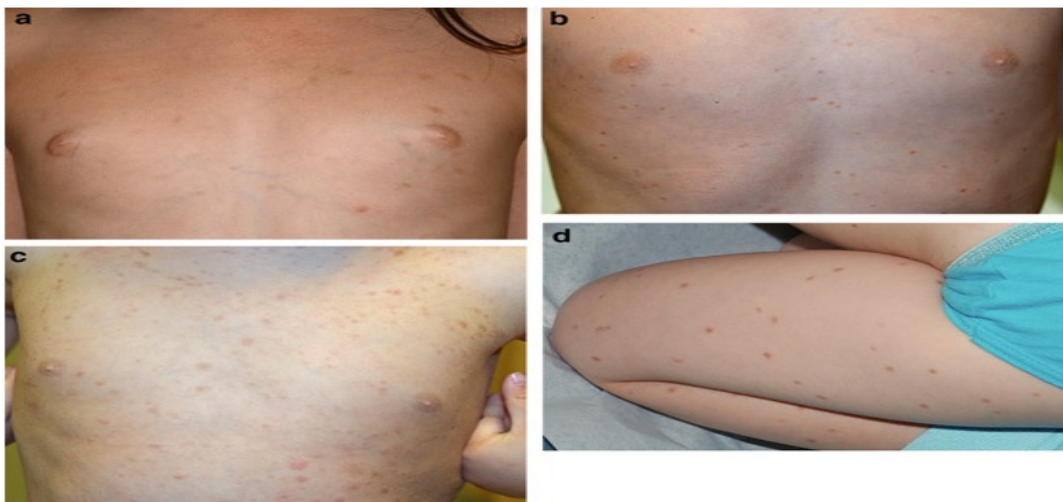
Η ΜΚ διαχωρίζεται βάσει της μορφολογίας των δερματικών βλαβών σε δύο υποτύπους: τον μονομορφικό και τον πολυμορφικό. Κάθε ένας από τους οποίους έχει διαφορετική πορεία και πρόγνωση, καθώς και διαφορετική ηλικία εμφάνισης (Giona, 2021).

Ο μονομορφικός τύπος δερματικής μαστοκυττάρωσης χαρακτηρίζεται από μικρές, ομοιογενείς βλάβες που ποικίλουν σε αριθμό και εντοπίζονται κυρίως στον κορμό, με τάση να εξαπλώνονται από το κέντρο προς τα άκρα (εικόνα 1). Το μέγεθος των βλαβών κυμαίνεται μεταξύ 1-3 mm και προσομοιάζουν με εκείνες που παρατηρούνται σε ενήλικες με μαστοκυττάρωση. Τα παιδιά που παρουσιάζουν μονομορφικές βλάβες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συστηματικής μαστοκυττάρωσης, ιδίως όταν οι βλάβες εμφανίζονται σε μεγαλύτερη ηλικία ή αυξάνονται σε αριθμό μετά την εφηβεία (Schaffer, 2021).

Στον πολυμορφικό τύπο ΜΚ, οι δερματικές βλάβες παρουσιάζουν μεγαλύτερη ετερογένεια ως προς το σχήμα και το μέγεθος και είναι πιο μεγάλες σε σύγκριση με τον μονομορφικό τύπο (εικόνα 2) (Matitoet al., 2018). Αυτός ο τύπος ΜΚ έχει συνήθως καλοήγη πορεία και υποστρέφει με την πάροδο του χρόνου.

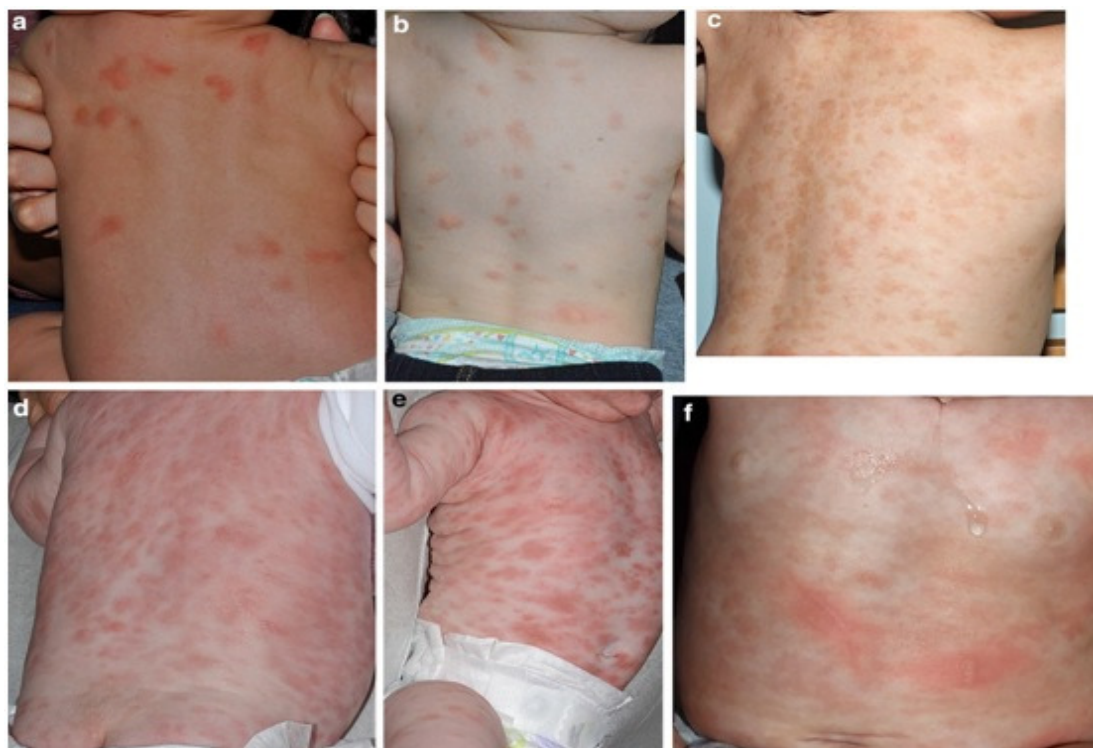
Τα παιδιά συνήθως εμφανίζουν τον πολυμορφικό τύπο ΜΚ, ο οποίος έχει ευνοϊκότερη κλινική πορεία, έχοντας φυσιολογικές τιμές τρυπτάσης και νόσο περιορισμένη στο δέρμα ενώ παρουσιάζουν αυτόματα ύφεση μέχρι την εφηβεία. Αντίθετα με τα παιδιά που εμφανίζουν μονομορφικές βλάβες συνήθως έχουν και συστηματική συμμετοχή. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν εξαιρέσεις και στις δύο περιπτώσεις, και η αξιολόγηση για συστηματική νόσο δεν πρέπει να περιορίζεται μόνο στην εμφάνιση των δερματικών βλαβών, αλλά εξαρτάται επίσης από τα επίπεδα τρυπτάσης, τις αναλύσεις για μεταλλάξεις του γονιδίου ΚΙΤ και τα σημεία και συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς (Matitoet al., 2018).

Εικόνα 1 :Μονομορφικός τύπος ΜΚ.



Πηγή : Schaffer JV. (2021) *Pediatric Mastocytosis: Recognition and Management*. *Am J Clin Dermatol*. 22(2):205-220.

Εικόνα 2: Πολυμορφικός τύπος ΜΚ



Πηγή : Schaffer JV. (2021) *Pediatric Mastocytosis: Recognition and Management. Am J Clin Dermatol. 22(2):205-220.*

3.2.2 Μονήρες Μαστοκύττωμα (MM)

Το MM χαρακτηρίζεται από μονήρες δερματικές βλάβες, έως 3 σε αριθμό, οι οποίες εμφανίζονται έως την ηλικία των 3 μηνών, αλλά μπορούν να υπάρχουν και από τη γέννηση (Hussain, 2020).

Τα μονήρη μαστοκυττώματα έχουν τη μορφή βλατίδων και με την πάροδο του χρόνου μπορεί να εξελιχθούν σε πλάκες μεγέθους 1-5 εκατοστά αλλά, παραμένουν σταθερές σε αριθμό (Matito et al., 2018). Οι πλάκες έχουν ροδαλή, κίτρινη ή σκουρόχρωμη απόχρωση και μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε σημείο πάνω στο σώμα. (Εικόνα 3). Η περιοχή της δερματικής βλάβης μπορεί να παρουσιάζει φυσαλίδες, κυρίως στα σημεία που υπόκεινται συχνά σε τριβή, τα πρώτα 2-3 έτη (Schaffer, 2021). Συνήθως τα μονήρη μαστοκυττώματα έχουν καλοήγη πορεία και υποστρέφουν μέχρι την εφηβεία (Giona, 2021).

Εικόνα 3. Μονήρες μαστοκύττωμα

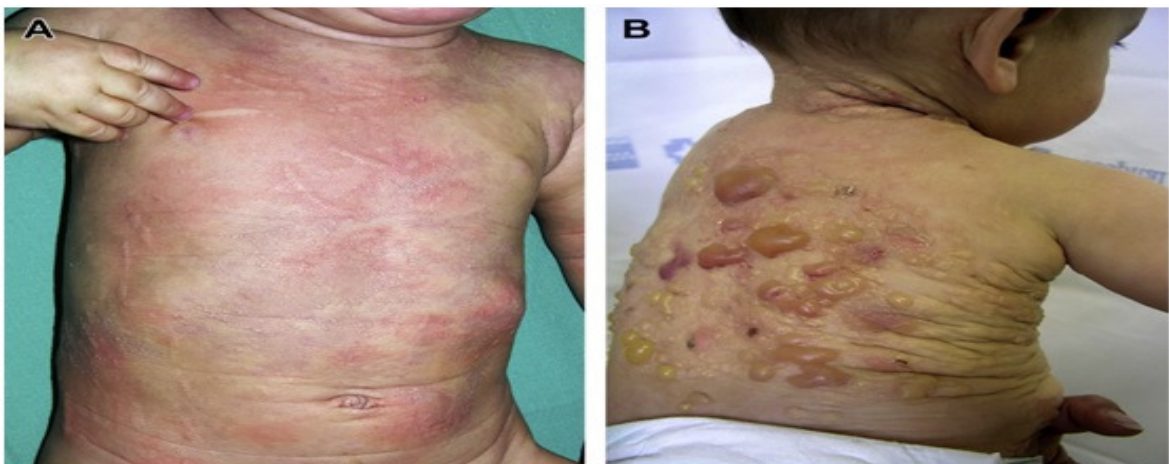


Πηγή: Matito, A., Azaña, J.M., Torrelo, A. & Alvarez-Twose, I. (2018) 'Cutaneous mastocytosis in adults and children: New classification and prognostic factors', *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 38(3), pp 351–363

3.2.3 Διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση (ΔΔΜ)

Η ΔΔΜ είναι η πιο βαριά μορφή της δερματικής μαστοκυττάρωσης. Το δέρμα γίνεται παχύ και τραχύ, αποκτά βοτσαλοειδή μορφή σαν φλοιό πορτοκαλιού και συχνά δημιουργούνται μεγάλες φυσαλίδες ενώ παρατηρείται υπερμελάγχρωση των δερματικών βλαβών (Nemat & Abraham, 2022). Οι ασθενείς με διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση, πλην του χαρακτηριστικού δερματικού εξανθήματος, παρουσιάζουν συστηματικά συμπτώματα, όπως κνησμό, υπόταση, διάρροιες και άλλες διαταραχές από το πεπτικό σύστημα, εξάψεις και αλλεργικές αντιδράσεις, τα οποία οφείλονται στην αποκοκκίωση του μεγάλου αριθμού μαστοκυττάρων και την συστηματική δράση των προϊόντων τους (Schaffer, 2021).

Εικόνα 4:(Α): Διάχυτη διήθηση του δέρματος (φαίνεται η παχιά και τραχιά υφή του δέρματος), (Β) Μεγάλες και πολλαπλές φυσαλίδες.



Πηγή: Matito, A., Azaña, J.M., Torrelo, A. & Alvarez-Twose, I. (2018) 'Cutaneous mastocytosis in adults and children: New classification and prognostic factors', *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 38(3), pp 351–363

3.2.4 Κληρονομική μαστοκυττάρωση

Η κληρονομική δερματική μαστοκυττάρωση είναι μια σπάνια παραλλαγή της μαστοκυττάρωσης, η οποία χαρακτηρίζεται από ανώμαλη συσσώρευση μαστοκυττάρων στο δέρμα. Κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατή τρόπο και παρουσιάζει ατελή διεισδυτικότητα, που σημαίνει ότι όχι όλα τα άτομα που φέρουν το γονίδιο θα αναπτύξουν συμπτώματα. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν δερματικές βλάβες, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν και γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους (GIST). Σε αντίθεση με τις σποραδικές περιπτώσεις δερματικής μαστοκυττάρωσης, η κληρονομική μαστοκυττάρωση συνδέεται με συγκεκριμένες γενετικές μεταλλάξεις βλαστικής σειράς στο γονίδιο KIT, όπως η μετάλλαξη V560G, η οποία διαταράσσει τις φυσιολογικές ανασταλτικές λειτουργίες του γονιδίου (Fett, Longley, & Teng, 2009).

3.3 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΤΗΣ

Η συστηματική μαστοκυττάρωση (ΣΜ) σπάνια εμφανίζεται στα παιδιά. Ωστόσο, πολλές πρόσφατες μελέτες που βασίζονται σε ομάδες παιδιών με εκδηλώσεις δερματικής μαστοκυττάρωσης δείχνουν ότι η ΣΜ διαγιγνώσκεται όλο και πιο συχνά από ότι στην αρχή της προηγούμενης δεκαετίας. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στις εξελίξεις που έχουν σημειωθεί τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερα όσον αφορά την ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση της μετάλλαξης KITD816V στο περιφερικό αίμα που έχουν ως αποτέλεσμα την έγκαιρη και σωστή διάγνωση της συστηματικής μαστοκυττάρωσης (Lange et al., 2021). Κλινικά, παρουσιάζεται με πολυάριθμες δερματικές βλάβες που προσομοιάζουν με εκείνες που εμφανίζονται στον μονομορφικό τύπο μελαγχρωματικής κνίδωσης. Τα ευρήματα από το δέρμα συνοδεύονται από συστηματικά συμπτώματα, όπως επεισόδια έξαψης, ναυτία, εμέτους και διάρροιας (Klaiber, Kumar, & Irani, 2017).

Τα παιδιά με ΣΜ διαφέρουν από τους ενήλικες σε επίπεδο ιστολογικών δεικτών. Στα παιδιά με ΣΜ, τα μαστοκύτταρα δεν εκφράζουν τους αναμενόμενους παθολογικούς κυτταρικούς δείκτες CD2 και CD25 που συνήθως παρατηρούνται στους ενήλικες. Επιπλέον, στην ΣΜ με έναρξη στην παιδική ηλικία μπορεί να μην παρουσιάζει πυκνές αθροίσεις μαστοκυττάρων στον μυελό των οστών (>15 μαστοκύτταρα), το οποίο αποτελεί

ένα από τα κύρια κριτήρια για την ταξινόμηση της νόσου στους ενήλικες. Με την πάροδο του καιρού, διαγιγνώσκονται όλο και περισσότερες περιπτώσεις συστηματικής μαστοκυττάρωση με έναρξη στην παιδική ηλικία και σταδιακά αποκαλύπτονται τα μοριακά της μονοπάτια. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην καλύτερη κατανόησή της συστηματικής μαστοκυττάρωσης στα παιδιά, επιτρέποντας την καλύτερη ταξινόμηση και διαχείριση της (Fried & Akin, 2013).

Η αναγνώριση ότι πολλά παιδιά με ΣΜ δεν πληρούν τα κλασσικά κριτήρια ταξινόμησης που ισχύουν για τους ενήλικες υπογραμμίζει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και τη δημιουργία ειδικών κριτηρίων για τη διάγνωση και τη διαχείριση της συστηματικής μαστοκυττάρωσης στην παιδική ηλικία (Klaiber, Kumar, & Irani, 2017).

Η έρευνα και η δημιουργία ενημερωμένων κριτηρίων είναι σημαντικό για να διασφαλίσουμε την κατάλληλη προσέγγιση και περίθαλψη των παιδιών που πάσχουν από ΣΜ. Η διάγνωση παιδιών με ΣΜ και η γνωστοποίηση της κλινικής προσέγγισης τους, είναι κρίσιμη για την εξέλιξη της γνώσης μας σχετικά με τα χαρακτηριστικά, τη διάγνωση και τη διαχείριση της νόσου σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Η ευρύτερη κατανόηση της συστηματικής μαστοκυττάρωσης στην παιδική ηλικία θα συμβάλει στην αναπροσαρμογή των θεραπευτικών προσεγγίσεων και στη βελτίωση των αποτελεσμάτων για τους ασθενείς (Fried & Akin, 2013).

3.3.1 Μη προχωρημένες μορφές συστηματικής μαστοκυττάρωσης

Μη προχωρημένες μορφές μαστοκυττάρωσης αποτελούν οι εξής μορφές:

1. Ασυμπτωματική συστηματική μαστοκυττάρωση (Indolent systemic mastocytosis)
2. Λανθάνουσα συστηματική μαστοκυττάρωση (Systemic smoldering mastocytosis)

3.3.1.1 Ασυμπτωματική συστηματική μαστοκυττάρωση (Indolent systemic mastocytosis)

Η ασυμπτωματική ΣΜ χαρακτηρίζεται συνήθως από χαμηλό αριθμό μαστοκυττάρων και είναι γνωστή για την παρουσία συμπτωμάτων που οφείλονται στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και την απελευθέρωση των προϊόντων τους, όπως η ισταμίνη. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα από το δέρμα με την εμφάνιση εξανθήματος, που πολλές φορές προσομοιάζει εκείνο της ΜΚ. Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να έχουν ηπατομεγαλία χωρίς διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας και σπληνομεγαλία χωρίς υπερσπληνισμό (Falchi & Verstovsek, 2018). Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχές από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως διάρροιες,

ναυτία, εμέτους και κοιλιακό άλγος, τα οποία οφείλονται στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και την απελευθέρωση των προϊόντων τους στην συστηματική κυκλοφορία (Carter et al., 2014). Τέλος, οι ασθενείς με ανώδυνη ΣΜ μπορεί να εμφανίσουν διήθηση του μυελού των οστών, χωρίς ωστόσο να επηρεάζεται η αιμοποίηση, και επομένως έχουν φυσιολογικές κυτταρικές σειρές (Falchi & Verstovsek, 2018).

Η πρόγνωση της ανώδυνης συστηματικής μαστοκυττάρωσης είναι ευνοϊκή και η πιθανότητα εξέλιξης σε πιο επιθετική μορφή νόσου είναι μικρή. Το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών είναι παρόμοιο με εκείνο του γενικού πληθυσμού (Klaiber, Kumar, & Irani, 2017).

3.3.1.2 Λανθάνουσα Συστηματική Μαστοκυττάρωση (Systemic smoldering mastocytosis)

Η λανθάνουσα ΣΜ χαρακτηρίζεται από υψηλό αριθμό μαστοκυττάρων, με το οποίο συνάδουν η υψηλή τιμή τρυπτάσης στον ορό των ασθενών (>200 ng/ml) και η διήθηση του μυελού των οστών από μαστοκύτταρα (>30% σε βιοψία μυελού των οστών). Συχνά παρατηρείται ηπατομεγαλία και σπληνομεγαλία, καθώς και ήπιες διαταραχές στα κύτταρα των υπόλοιπων αιμοποιητικών σειρών, πλην των μαστοκυττάρων. Οι ασθενείς με λανθάνουσα ΣΜ έχουν περισσότερες πιθανότητες εξέλιξης της νόσου σε πιο προχωρημένη μορφή (Klaiber, Kumar, Irani, 2017).

3.3.2 Προχωρημένες μορφές μαστοκυττάρωσης

Προχωρημένες μορφές μαστοκυττάρωσης είναι οι εξής:

1. Συστηματική Μαστοκυττάρωση με συνοδό αιματολογικό νόσημα κλωνικού τύπου μη μαστοκυτταρικής σειράς
2. Επιθετική Συστηματική Μαστοκυττάρωση
3. Λευχαιμία εκ μαστοκυττάρων
4. Σάρκωμα εκ μαστοκυττάρων

3.3.2.1. Συστηματική Μαστοκυττάρωση με συνοδό αιματολογικό νόσημα κλωνικού τύπου μη μαστοκυτταρικής σειράς

Η Συστηματική Μαστοκυττάρωση με συνοδό αιματολογικό νόσημα κλωνικού τύπου μη μαστοκυτταρικής σειράς εμφανίζεται σε περίπου ένα πέμπτο όλων των ασθενών με ΣΜ και παρουσιάζεται με τη μορφή μυελοϋπερπλαστικού ή μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (Klaiber, Kumar, & Irani, 2017).

3.3.2.2. Επιθετική Συστηματική Μαστοκυττάρωση

Η Επιθετική Συστηματική Μαστοκυττάρωση χαρακτηρίζεται από τη δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια οργάνων λόγω της διήθησης τους από μαστοκύτταρα. Συχνότερα προσβάλλονται το γαστρεντερικό σύστημα και ο μυελός των οστών (Klaiber, Kumar, & Irani, 2017). Επομένως, οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν διαταραχές στην αιμοποίηση (λεμφοπενία, αναιμία, θρομβοπενία) και παθολογικά κατάγματα λόγω διήθησης του μυελού των οστών από μαστοκύτταρα. Επίσης παρουσιάζουν διαταραχές στην ηπατική λειτουργία και στη λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος, η οποία εκδηλώνεται συνήθως ως σύνδρομο δυσαπορρόφησης (Carter et al., 2014).

3.3.2.3. Λευχαιμία εκ μαστοκυττάρων (Mastcell leukemia) (MCL)

Η Λευχαιμία εκ μαστοκυττάρων είναι μια επιθετική αιματολογική κακοήθεια που χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεγάλου αριθμού κυκλοφορούντων μαστοκυττάρων στο αίμα και τη διήθηση του μυελού των οστών από ανώριμα μαστοκύτταρα. Είναι σπάνια νόσος και έχει τη χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με τους υπόλοιπους υποτύπους συστηματικής μαστοκυττάρωσης (Klaiber, Kumar, & Irani, 2017).

3.3.2.4. Σάρκωμα εκ μαστοκυττάρων (Mastcell sarcoma) (MCS)

Το σάρκωμα εκ μαστοκυττάρων είναι ένας σπάνιος συμπαγής όγκος αποτελούμενος από παθολογικά μαστοκύτταρα. Η συμμετοχή του δέρματος είναι σπάνια (Klaiber, Kumar, & Irani, 2017).

3.4 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΑΛΦΑ ΤΡΥΠΤΑΣΑΙΜΙΑ

Η κληρονομική άλφα-τρυπτασαιμία (HaT) είναι ένα αυτοσωματικό επικρατές νόσημα που αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 2016. Η HaT χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό αντιγράφων του γονιδίου TPSAB1, το οποίο κωδικοποιεί την άλφα-τρυπτάση, και από αυξημένα επίπεδα ολικής τρυπτάσης στον ορό. Η HaT είναι η πιο κοινή αιτία αυξημένων επιπέδων ολικής τρυπτάσης στον ορό. Η διαταραχή με τη σημαντικότερη συσχέτιση με την HaT μέχρι σήμερα είναι η ΣΜ. Τα άτομα με ΣΜ έχουν περίπου τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν HaT σε σύγκριση με υγιή άτομα (Lyons et al., 2022).

Σε μια πρόσφατη μελέτη των Greiner et al.(2022), παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερη επικράτηση γονοτύπων που συσχετίζονται με την HaT σε μια ομάδα ασθενών με μαστοκυττάρωση, σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου αντιστοιχισμένη ως προς το φύλο, καθώς και σε σύγκριση με μια άλλη μεγάλη ομάδα ασθενών με άλλα νεοπλάσματα του μυελού των οστών. Ανέφεραν επίσης ότι η μαστοκυττάρωση ήταν η μόνη ασθένεια στην

οποία παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός αντιγράφων του γονιδίου TPSAB1, γεγονός που υποδεικνύει με σαφήνεια ότι η HaT είναι ένας νέος, αναδυόμενος και αρκετά συγκεκριμένος γενετικός δείκτης της συμπτωματικής μαστοκυττάρωσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ

4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα συμπτώματα της μαστοκυττάρωσης είναι αποτέλεσμα τόσο της διήθησης των ιστών από μαστοκύτταρα τα οποία δρουν χωροκατακτητικά, όσο και της επίδρασης των προϊόντων της αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων που απελευθερώνονται στην συστηματική κυκλοφορία. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι μεταξύ άλλων οι εξάψεις, ο κνησμός, οι φυσαλιδώδεις δερματικές βλάβες, διαταραχές από το γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία, κοιλιακό άλγος, κολικοί, διάρροιες), επεισόδια δύσπνοιας ακόμα και αναφυλακτικές αντιδράσεις (Matito & Carter, 2015). Παρόλο που τα συστηματικά συμπτώματα είναι πιο συχνά σε ενήλικους ασθενείς ως αποτέλεσμα της αυξημένης επίπτωσης της συστηματικής μαστοκυττάρωσης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, μπορούν ωστόσο να παρουσιαστούν και σε παιδιατρικούς ασθενείς στους οποίους η νόσος συνήθως εντοπίζεται μόνο στο δέρμα (Matito et al., 2018). Συνεπώς ασθενείς με εκτεταμένες δερματικές βλάβες και μεγάλο αριθμό μαστοκυττάρων όπως εκείνοι με ΔΔΜ, εμφανίζουν έντονα συστηματικά συμπτώματα (Matito et al., 2018). Έχει παρατηρηθεί ότι τα συστηματικά συμπτώματα είναι πιο έντονα τους πρώτους 6 με 18 μήνες από την έναρξη της νόσου και σταδιακά η ένταση τους μειώνεται με σταθερό ρυθμό με την πάροδο των χρόνων (Matito & Carter, 2015).

4.1.1 Συμπτώματα που οφείλονται στα προϊόντα απελευθέρωσης των μαστοκυττάρων

Τα συμπτώματα της μαστοκυττάρωσης οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στην απελευθέρωση των προϊόντων των μαστοκυττάρων. Τα μαστοκύτταρα απελευθερώνουν από τα ενδοκυττάρια κοκκία τους ισταμίνη, προσταγλανδίνες, κυτοκίνες και αγγειοδραστικούς μεσολαβητές μετά την ενεργοποίησή τους. Η απελευθέρωση των μεσολαβητών φλεγμονής από τα μαστοκύτταρα μπορεί είτε να προκαλέσει οξεία επεισόδια που προσομοιάζουν με αλλεργικές αντιδράσεις και αναφυλακτική καταπληξία (shock), είτε να οδηγήσει στην εκδήλωση συμπτωμάτων που εξελίσσονται σε χρόνια βάση, προκαλώντας προβλήματα όπως χρόνια ενοχλήματα από το γαστρεντερικό σύστημα. Πιο συγκεκριμένα, η ισταμίνη (που δρα μέσω των υποδοχέων H1–H4) προκαλεί αγγειοδιαστολή,

βρογχόσπασμο, υπερκινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος και αυξημένη παραγωγή γαστρικού οξέος, τα οποία οδηγούν στην εκδήλωση οξέων επεισοδίων με συμπτώματα όπως πονοκέφαλος, υπόταση, κνησμός, κνίδωση, αγγειοοίδημα, κράμπες, διάρροια και αναφυλαξία. Η χυμάση είναι υπεύθυνη για τα καρδιαγγειακά συμπτώματα όπως αρρυθμίες, ισχαιμία του μυοκαρδίου και υπόταση. Άλλοι μεσολαβητές που απελευθερώνονται κατά την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων, περιλαμβάνουν τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, την προσταγλανδίνη D2, τη σεροτονίνη και την ουσία P. Σπάνιες εκδηλώσεις της μαστοκυττάρωσης περιλαμβάνουν τη διήθηση των ιστών από ηωσινόφιλα κύτταρα (λόγω παραγωγής της ιντερλευκίνης [IL]-5) και την διαταραχή της δομής των οστών λόγω της χωροκατακτιπικής επιβάρυνσης από τα μαστοκύτταρα, καθώς και λόγω της δράσης της IL-1β και της IL-6 που εκκρίνονται από αυτά (Falchi, Srdan, & Verstovsek, 2018).

4.1.2 Εκλυτικοί παράγοντες

Η απελευθέρωση των μεσολαβητών των μαστοκυττάρων σε ασθενείς με δερματική και συστηματική μαστοκυττάρωση μπορεί να προκληθεί από διάφορα ερεθίσματα, αν και δεν προκαλούν όλοι οι παράγοντες αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων σε όλους τους ασθενείς. Μια προσεκτική ανασκόπηση του ιστορικού μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό των ερεθισμάτων που είναι ή όχι ανεκτά από κάθε ασθενή.

Πιθανοί επιβαρυντικοί παράγοντες αποτελούν φυσικοί παράγοντες, όπως η άσκηση, η τριβή στο δέρμα, οι ακραίες θερμοκρασίες, οι απότομες μεταβολές της θερμοκρασίας και οι καυτερές τροφές. Το συναισθηματικό στρες, η οδοντοφυΐα και ο πυρετός είτε στα πλαίσια λοίμωξης είτε στα πλαίσια αντίδρασης σε εμβολιασμούς έχουν επίσης ενοχοποιηθεί ως ερεθιστικοί παράγοντες (Matito et al., 2018). Φάρμακα, όπως τα οπιοειδή, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά μέσα, η βανκομυκίνη, τα μυοχαλαρωτικά που χρησιμοποιούνται στην αναισθησία καθώς και το αλκοόλ που υπάρχει στα φαρμακευτικά σκευάσματα, έχουν ενοχοποιηθεί ότι προκαλούν αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (Matito & Carter, 2015). Επίσης οι λοιμώξεις, τόσο οι ιογενείς όσο και οι βακτηριακές αποτελούν ερεθιστικό παράγοντα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η νόσος του κορονοϊού 2019 (COVID-19) δεν αύξησε τα συμπτώματα ενεργοποίησης μαστοκυττάρων στους περισσότερους ασθενείς (Giannetti et al., 2021). Σημειώνεται ότι τα περισσότερα παιδιά με ΜΚ ανέχονται τους εμβολιασμούς χωρίς πρόβλημα, αλλά τα παιδιά με ΔΔΜ μπορεί να εμφανίσουν φυσαλίδες στο δέρμα ως αντίδραση στον πυρετό που ακολουθεί τους εμβολιασμούς. Τα παιδιά με μαστοκυττάρωση πρέπει να εμβολιάζονται κανονικά, σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα

Εμβολισμού Παιδιών και Εφήβων, αλλά καλό θα ήταν να λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή με αντιισταμινικά και παρακεταμόλη για την μείωση της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον, σε παιδιά που έχουν παρουσιάσει σοβαρές αντιδράσεις, είναι συνετό να εμβολιάζονται με ένα εμβόλιο κάθε φορά (Bankova LG et al., 2013). Οι χειρουργικές επεμβάσεις και οι ελάχιστα επεμβατικές διαδικασίες όπως οι βιοψίες και οι ενδοσκοπήσεις, δύνανται να προκαλέσουν αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, αν και πολλά παιδιά με ΜΚ, τις ανέχονται χωρίς δυσκολία. Τέλος ερεθιστικοί παράγοντες που παρατηρούνται λιγότερο συχνά στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες περιλαμβάνουν δήγματα εντόμων και αλλεργίες IgE μεσολαβούμενες.

4.1.3 Εκδηλώσεις κατά συστήματα

4.1.3.1 Δερματικές εκδηλώσεις

Οι δερματικές εκδηλώσεις της μαστοκυττάρωσης οφείλονται στην τοπική και συστηματική δράση των μεσολαβητών των μαστοκυττάρων. Συχνά συμπτώματα περιλαμβάνουν τον κνησμό και την ερυθρότητα του δέρματος, καθώς και την δημιουργία φυσαλίδων στο δέρμα. Η δημιουργία φυσαλίδων είναι χαρακτηριστικό εύρημα στις μικρότερες ηλικίες (κάτω των 2 ετών) και σε ασθενείς με ΔΔΜ. Η παρουσία μεγάλου αριθμού φυσαλίδων αποτελεί ένδειξη μαζικής ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων και θεωρείται προγνωστικός δείκτης σοβαρών επιπλοκών σε παιδιά με μαστοκυττάρωση (Matito et al., 2018).

Οι εξάψεις είναι επίσης ένα σύνηθες σύμπτωμα σε ασθενείς με δερματική μαστοκυττάρωση. Παρότι θεωρούνται δερματικό σύμπτωμα, στην πραγματικότητα προκαλούνται από την αυξημένη ροή του αίματος στο δέρμα, η οποία είναι αποτέλεσμα της συστηματικής δράσης αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, όπως η ισταμίνη, που εκκρίνονται από τα μαστοκύτταρα. Συχνά προηγούνται υποτασικών επεισοδίων, για αυτό το λόγο η εμφάνιση έξαψης σε ασθενή με μαστοκυττάρωση πρέπει να προκαλεί την υποψία για επακόλουθο υποτασικό επεισόδιο, το οποίο μπορεί να αποβεί επικίνδυνο για τη ζωή του ασθενούς (Matito et al., 2018).

Σε σπάνιες περιπτώσεις δερματικής μαστοκυττάρωσης στα παιδιά, μπορεί να εκδηλωθεί επεισόδιο μαζικής ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων, το οποίο παρουσιάζεται με γενικευμένα συμπτώματα που επηρεάζουν όλα τα συστήματα. Η οξεία ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων εκδηλώνεται με κλινική εικόνα που προσομοιάζει με αλλεργική αντίδραση και αναφυλακτική καταπληξία (shock). Σε πάνω από τα δύο τρίτα των παιδιών με ΜΚ, η απελευθέρωση μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση

συμπτωμάτων σε πολλαπλά συστήματα, παρα το γεγονός ότι η νόσος περιορίζεται στο δέρμα. Η οξεία απελευθέρωση μεσολαβητών μπορεί να προκαλέσει επεισόδια έξαψης, κνησμού, αγγειοδιαστολής, κοιλιακού άλγους, ναυτίας, εμέτου, διάρροιας, κόπωσης και κεφαλαλγίας. Μερικά παιδιά εμφανίζουν επεισόδια άπνοιας και κυάνωσης (Castells et al., 2011).

Τα βρέφη και τα παιδιά συνήθως δεν εμφανίζουν υπόταση και συγκοπικά επεισόδια, τα οποία είναι χαρακτηριστικά συμπτώματα στους ενήλικες με ΣΜ. Ωστόσο, σοβαρά επεισόδια ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων παρατηρούνται σε παιδιά με εκτεταμένη δερματική εμπλοκή και αυξημένες τιμές της τρυπτάσης ορού. Αναφυλακτική καταπληξία (shock) μπορεί να παρατηρηθεί τόσο στη δερματική όσο και στη ΣΜ και μπορεί να οφείλεται είτε σε IgE μεσολαβούμενη αντίδραση υπερευαισθησίας είτε σε μη ειδική ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων. Οι ενήλικες μπορεί να παρουσιάσουν σοβαρή υπόταση μετά από τσιμπήματα εντόμων, κάτι που είναι σπάνιο σε βρέφη και παιδιά (Schaffer, 2021).

4.1.3.2 Εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα

Η χρόνια απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής από τα μαστοκύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές από το γαστρεντερικό σύστημα και την πρόκληση συμπτωμάτων όπως ο μετεωρισμός και το κοιλιακό άλγος. Στα μεγαλύτερα παιδιά, η διάρροια, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και το γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος είναι συνήθη προβλήματα. Τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα μπορούν να επιδεινωθούν από την βρώση καυτερών και έντονα καρυκευμένων τροφών. Επίσης, κυρίως τα βρέφη και τα μικρά παιδιά, παρουσιάζουν επιλεκτικότητα ως προς το είδος των τροφών που καταναλώνουν. Η διάρροια μπορεί να προκύψει από την αυξημένη κινητικότητα που προκαλείται από την απελευθέρωση προσταγλανδίνης D (PGD). Η ισταμίνη και άλλοι μεσολαβητές που απελευθερώνονται από τα μαστοκύτταρα αυξάνουν την έκκριση γαστρικού οξέος. Οι συγκεντρώσεις της ισταμίνης στον είναι αυξημένες, ιδίως στους ασθενείς που παρουσιάζουν γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη, υποδηλώνοντας ότι η κυκλοφορούσα ισταμίνη αυξάνει την έκκριση γαστρικού οξέος (Carter, Metcalfe, Komarow, 2014).

4.1.3.3 Εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα

Εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα είναι πολύ σπάνιες σε παιδιά με μαστοκυττάρωση. Ωστόσο στη σπάνια περίπτωση που προσβληθεί το μυοσκελετικό σύστημα των παιδιών αυτό είναι αποτέλεσμα της διήθησής των οστών από τα μαστοκύτταρα καθώς και της επίδρασης των προϊόντων τους σε αυτά. Έτσι, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν οστεοπόρωση, οστεοπενία, οστεολυτικές και οστεοσκληρυντικές

βλάβες, κυρίως στον αξονικό σκελετό και στις επιφύσεις των μακρών οστών, καθώς και παθολογικά κατάγματα. Κύριο σύμπτωμα που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς είναι το μυοσκελετικό άλγος το οποίο πολλές φορές αποδίδεται λανθασμένα σε άγλη ανάπτυξης¹ (Carter, Metcalfe, & Komarow, 2014).

4.1.3.4 Εκδηλώσεις από το ήπαρ, το σπλήνα και τους λεμφαδένες

Το ήπαρ, ο σπλήνας και οι λεμφαδένες αποτελούν όργανα που προσβάλλονται συχνά στη ΣΜ, κυρίως σε ασθενείς που έχουν επιθετικές μορφές της νόσου, οι οποίες σπάνια παρουσιάζονται στα παιδιά. Η προσβολή των ανωτέρω οργάνων εκδηλώνεται με ηπατοσπληνομεγαλία και διογκωμένους λεμφαδένες, με ή χωρίς διαταραχή της λειτουργίας τους (Carter, Metcalfe, & Komarow, 2014).

4.2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Η διαγνωστική προσέγγιση της μαστοκυττάρωσης, ιδιαίτερα στους παιδιατρικούς ασθενείς, δεν απαιτεί εκτενείς εργαστηριακές ή ακτινολογικές εξετάσεις, ούτε επεμβατικές διαγνωστικές διαδικασίες στις περισσότερες περιπτώσεις. Ωστόσο, σε περιπτώσεις εκτεταμένης νόσου, όπως η ΔΔΜ, είναι απαραίτητος ο περιοδικός έλεγχος με γενική εξέταση αίματος, περιφερικό επίχρισμα αίματος και βιοχημικές εργαστηριακές εξετάσεις. Περαιτέρω διαγνωστικές διαδικασίες, όπως υπερηχογράφημα κοιλίας, ενδοσκόπηση, σπινθηρογράφημα οστών ή βιοψία μυελού των οστών, πραγματοποιούνται μόνο όταν τα συμπτώματα υποδηλώνουν την παρουσία συστηματικής νόσου. Παρακάτω αναλύονται τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα που χρησιμοποιούνται στην μαστοκυττάρωση.

4.2.1 Σημείο Darier

Η διάγνωση όλων των μορφών δερματικής μαστοκυττάρωσης υποβοηθείται από ένα κλινικό σημείο το οποίο είναι γνωστό ως σημείο Darier. Το σημείο Darier είναι ένα χρήσιμο εργαλείο στη διάγνωση της δερματικής μαστοκυττάρωσης, και αποτελεί κριτήριο για τη διάγνωση της. (Schaffer, 2021). Το εύρημα αυτό αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της διαταραχής, παρατηρείται στο 90% των ασθενών με δερματική μαστοκυττάρωση και παρουσιάζεται κλινικά με την εμφάνιση τοπικού ερυθήματος του δέρματος και πομφών μετά από ήπιο μηχανικό ερεθισμό δερματικής βλάβης, όπως μπορεί να προκληθεί μετά από τριβή με γλωσσοπίεστρο ή το αμβλύ άκρο ενός στυλό ή μολυβιού. Το ερύθημα και οι πομποί εκθύνονται μέσα σε λίγα λεπτά μετά την εφαρμογή του ερεθίσματος και μπορεί να παραμείνουν από 30 λεπτά έως αρκετές ώρες. Περιστασιακά, μπορεί να προκύψει σχηματισμός φυσαλίδων (Hartmann et al., 2016). Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι το σημείο

Darier μπορεί να μην εκθύεται σε ασθενείς με επίπεδες βλάβες. Επίσης, η χρήση αντιισταμινικών φαρμάκων μπορεί να μειώσει την ένταση της δερματικής αντίδρασης όπως επίσης η κακή τεχνική έκλυσης του σημείου Darier οδηγώντας των εξεταστή σε ψευδώς αρνητικά ή ψευδώς θετικά αποτελέσματα (Hartmann et al., 2016). Σημαντικό είναι να τονιστεί ότι τα μαστοκυττώματα και οι δερματικές βλάβες ασθενών με ΔΔΜ δεν πρέπει να τρίβονται σκόπιμα, καθώς υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης υποτασικού επεισοδίου λόγω της μαζικής αποκοκκίωσης μεγάλου αριθμού μαστοκυττάρων που εμπεριέχονται σε αυτού του τύπου δερματικές βλάβες (Klaiber, Kumar, Irani, 2017).

Εικόνα 5: Σημείο Darier



Πηγή : Schaffer JV. (2021) *Pediatric Mastocytosis: Recognition and Management. Am J Clin Dermatol. 22(2):205-220.*

4.2.2 Προσδιορισμός επιπέδων τρυπτάσης

Η τρυπτάση είναι μια τετραμερής πρωτεάση που παράγεται κυρίως από τα μαστοκύτταρα, αν και μια μικρή ποσότητα της παράγεται από τα βασεόφιλα και τα πρόδρομα μυελοειδή κύτταρα (Klaiber, Kumar & Irani, 2017). Η τρυπτάση ορού μπορεί να μετρηθεί με μια εμπορικά διαθέσιμη μέθοδο (ImmunoCAP tryptase). Οι φυσιολογικές τιμές τρυπτάσης κυμαίνονται μεταξύ 1 και 11,4 ng/mL, αν και ορισμένα εργαστήρια θεωρούν ως ανώτατο φυσιολογικό όριο τα 15 ng/mL. Η τιμή της τρυπτάσης ορού μετρείται κατά τη διάγνωση της νόσου ώστε να υπάρχει μία αρχική βασική τιμή. Η τρυπτάση είναι συνήθως φυσιολογική στα παιδιά με δερματική μαστοκυττάρωση και αυξημένη σε εκείνα με ΣΜ (Sandru et al., 2021).

Η τιμή τρυπτάσης ορού >20 ng/mL αποτελεί ένα από τα ελάχιστα κριτήρια για τη διάγνωση της ΣΜ (Giona, 2021). Ωστόσο, η τρυπτάση μπορεί να είναι αυξημένη και στη δερματική μαστοκυττάρωση όταν προσβάλλεται μεγάλη επιφάνεια δέρματος, όπως στη ΔΔΜ και σε βαριές μορφές ΜΚ, ακόμη και χωρίς παρουσία συστηματικής νόσου (Carter et al., 2015; Heide et al., 2009; Walker et al., 2006; Sheridan, Liu & Anupindi, 2005). Επίπεδα άνω των 100 ng/mL μπορούν να παρατηρηθούν στα πρώιμα στάδια της ΔΔΜ και συνήθως παρουσιάζουν σταδιακή μείωση με την πάροδο του χρόνου (Carter et al., 2015; Hartmann et al., 2016; Alvarez-Twose et al., 2012). Η τρυπτάση μπορεί επίσης να είναι αυξημένη σε ασθενείς με HaT, η οποία εκδηλώνεται τόσο σε άτομα που πάσχουν από μαστοκυττάρωση όσο και ασθενείς ανεξαρτήτως εάν πάσχουν ή όχι από μαστοκυττάρωση.

Η αυξημένη τιμή τρυπτάσης, ως μεμονωμένο εργαστηριακό εύρημα δεν συσχετίζεται απαραίτητα με την παρουσία συστηματικών συμπτωμάτων ή με εμπλοκή του μυελού των οστών (Seth et al., 2020). Σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης, χωρίς άλλα συνοδά σημεία συστηματικής νόσου, συστήνεται να παρακολουθούνται ανά εξάμηνο ή ετησίως ώστε να διασφαλιστεί ότι τα επίπεδα παραμένουν σταθερά ή μειώνονται με την πάροδο του χρόνου. Αντίθετα, η παρουσία αυξημένης τιμής τρυπτάσης σε συνδυασμό με ηπατομεγαλία ή σπληνομεγαλία, χρήζει περαιτέρω διερεύνησης για την ανεύρεση της μετάλλαξης KIT στο περιφερικό αίμα ή με βιοψία μυελού των οστών.

Η ΣΜ θα πρέπει να υποψιάζεται σε ασθενείς με βασικά επίπεδα τρυπτάσης >20 ng/mL σε τουλάχιστον δύο διαδοχικές μετρήσεις στους οποίους έχει αποκλειστεί η HaT καθώς και σε ασθενείς με συνοδή ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, ή ανωμαλίες στη γενική αίματος (Schwartz & Irani, 2000).

Τα ανώτερα φυσιολογικά όρια της τρυπτάσης μεταβάλλονται. Τα διαγνωστικά κριτήρια του ΠΟΥ για τη ΣΜ ορίζουν την τιμή τρυπτάσης άνω των 20 ng/mL ως δευτερεύον κριτήριο για την διάγνωση της ΣΜ. Διάφορα εμπορικά εργαστήρια ορίζουν το ανώτατο φυσιολογικό όριο είτε στα 11,4 είτε στα 15 ng/mL. Τα άτομα με HaT έχουν επίπεδα πάνω από 7,5 ή 8 ng/mL, φτάνοντας μέχρι και τα 60 ng/mL. Η παρουσία ατόμων με HaT στον γενικό πληθυσμό μπορεί να έχει αυξήσει πλασματικά τους έως τώρα ορισμούς του ανώτερου φυσιολογικού ορίου της τρυπτάσης. Ωστόσο, καθώς τα περισσότερα άτομα με HaT είναι ασυμπτωματικά, αποδεχόμαστε ως φυσιολογικές τιμές τρυπτάσης έως 15 ng/mL (Valent et al., 2023).

4.2.3 Ανίχνευση μεταλλάξεων c- kit

Η ανίχνευση των μεταλλάξεων του γονιδίου KIT γίνεται μέσω αναλύσεων είτε σε δείγματα αίματος είτε σε βιοψίες δέρματος ή μυελού των οστών και η συχνότερη μετάλλαξη που ανιχνεύεται είναι η D816V στο χρωμόσωμα 17 (Klaiber, Kumar & Irani 2017). Η μαστοκυττάρωση είναι μια κλωνική νόσος και η παρουσία μετάλλαξης στο γονίδιο KIT αποτελεί ένα από τα ελάχιστο διαγνωστικά κριτήρια της συστηματικής μαστοκυττάρωσης. Όλα τα παιδιά στα οποία υπάρχει υποψία ότι πάσχουν από ΣΜ θα πρέπει να υποβάλλονται σε εξέταση για την ανίχνευση μεταλλάξεων του KIT, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί σε λευκοκύτταρα του περιφερικού αίματος ή σε δείγμα βιοψίας μυελού των οστών (και περιστασιακά σε άλλους ιστούς) (Kristensen T et al., 2014; Arock M et al., 2015). Ο ρόλος της ανεύρεσης και ανάλυσης των μεταλλάξεων του γονιδίου KIT σε κύτταρα του περιφερικού αίματος βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση η οποία εξελίσσεται ραγδαία (Carter et al., 2018). Ήδη στις ΗΠΑ η εξέταση πραγματοποιείται πλέον ως ρουτίνα σε ορισμένα εξειδικευμένα κέντρα. Υπάρχουν διάφορες δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της μετάλλαξης οι οποίες διαφέρουν ως προς την ευαισθησία τους, και οι λιγότερο ευαίσθητες δοκιμασίες ενδέχεται να μην ανιχνεύσουν μεταλλάξεις που υπάρχουν σε χαμηλά επίπεδα. Εκτός από τις διαφορές στην ευαισθησία τους, οι εξετάσεις με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) που εκτελούνται από ιδιωτικά εργαστήρια για τη διάγνωση της μαστοκυττάρωσης ανιχνεύουν μόνο τη συχνότερη μετάλλαξη του KIT (D816V) και παραλείπουν τις λιγότερο συχνές μεταλλάξεις. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η εξέταση είναι διαθέσιμη μέσω του Quest Diagnostics (CPT κωδικός 81402) και των Mayo Clinic Laboratories (Κωδικός εξέτασης KITB).

Η ανάλυση των μαστοκυττάρων, που εντοπίζονται σε βιοψίες δέρματος, για την παρουσία μεταλλάξεων στο γονίδιο KIT δεν αποτελεί βασικό μέρος της διαγνωστικής προσέγγισης της δερματικής μαστοκυττάρωσης (Hartmann et al., 2016). Αρκετές μελέτες έχουν βρει υψηλό ποσοστό (έως και 80%) μεταλλάξεων στο γονίδιο KIT σε δείγματα δέρματος που λήφθηκαν από παιδιά με δερματική μαστοκυττάρωση. Η προγνωστική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι σαφής. Κάποιες από τις μεταλλάξεις που ανιχνεύονται, εντοπίζονται στο εξώνιο 17 (συμπεριλαμβανομένης της D816V, όπως παρατηρείται στη νόσο ενηλίκων) ενώ οι υπόλοιπες μεταλλάξεις εντοπίζονται σε άλλα εξώνια. Μία μελέτη πρότεινε ότι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο KIT στη θέση 816 (στο εξώνιο 17) μπορεί να σχετίζονται με παραμονή της νόσου στην ενήλικη ζωή και την εκδήλωση ΣΜ, ενώ μεταλλάξεις στα εξώνια 8 και 9 συσχετίστηκαν με ευνοϊκότερη πορεία και ύφεση της δερματικής νόσου κατά την εφηβεία (Bodemer et al., 2010). Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν βρήκαν συσχετισμούς μεταξύ συγκεκριμένων μεταλλάξεων και πρόγνωσης, και απαιτείται

περαιτέρω έρευνα για να διευκρινιστεί η προγνωστική σημασία των συγκεκριμένων μεταλλάξεων (Méni et al., 2015; Sotlar et al., 2003).

4.2.4 Βιοψία δερματικής βλάβης

Στις περισσότερες περιπτώσεις, για την διάγνωση της δερματικής μαστοκυττάρωσης επαρκεί η προσεκτική επισκόπηση και κλινική εξέταση του δέρματος του ασθενούς. Η διενέργεια βιοψίας του δέρματος δεν είναι απαραίτητη, ιδιαίτερα εφόσον ο κλινικός ιατρός είναι εξοικειωμένος με την κλινική εικόνα της μαστοκυττάρωσης. Ωστόσο, σε περιπτώσεις που υπάρχει αμφιβολία ενδείκνυται η διενέργεια βιοψία δέρματος. Η βιοψία δερματικής βλάβης επιτρέπει μέσω της παθολογοανατομικής εξέτασης και της εφαρμογής ειδικών ανοσοϊστοχημικών δεικτών, την αναγνώριση του αριθμού, της μορφολογίας και των επιφανειακών δεικτών των μαστοκυττάρων στο δέρμα. Πριν από την διενέργεια της βιοψίας συστήνεται η χορήγηση ενός Η1 αντιισταμινικού φαρμάκου προκειμένου να μειωθεί η ένταση των συμπτωμάτων που προκαλούνται από την απελευθέρωση των μεσολαβητών των μαστοκυττάρων κατά τη διάρκεια της επεμβατικής διαδικασίας. Επίσης, κατά την εκτέλεση της βιοψίας δέρματος, είναι κρίσιμο να αποφεύγεται η αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, καθώς αυτό μπορεί να αλλοιώσει την μορφή τους και να εμποδίσει την αναγνώριση τους. Για τον λόγο αυτό, οι τοπικές αναισθητικές ενέσεις πρέπει να χορηγούνται περιφερειακά και όχι απευθείας στην περιοχή της βλάβης (Klaiber, Kumar & Irani, 2017).

Λαμβάνεται ιστοτεμάχιο πάχους 3mm. Τα δείγματα που λαμβάνονται σταθεροποιούνται σε φορμόλη και υποβάλλονται σε ιστοπαθολογική χρώση με Giemsa και/ή ανοσοϊστοχημική χρώση για την τρυπτάση και τον KIT (τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των βλαστικών κυττάρων, γνωστός και ως CD117) καθώς και ανάλυση για μεταλλάξεις του KIT γονιδίου. Αυτές οι χρώσεις εντοπίζουν τόσο τα φυσιολογικά όσο και τα ανώμαλα μαστοκύτταρα (Klaiber, Kumar & Irani, 2017). Σημειώνεται ότι τα ευρήματα της βιοψίας από μόνα τους δεν είναι αρκετά για τη διάγνωση της μαστοκυττάρωσης, καθώς τα μαστοκύτταρα μπορεί να συσσωρεύονται στο δέρμα και σε άλλες διαταραχές. Επίσης, η βιοψία δέρματος δεν παρέχει πληροφορίες για τη συστηματική εμπλοκή της νόσου. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη τιμή για τον αριθμό των μαστοκυττάρων στο δέρμα που να θεωρείται χαρακτηριστική της νόσου.

Τα μαστοκύτταρα που ανευρίσκονται στις βλάβες της ΜΚ μπορεί να έχουν δίλοβο πυρήνα. Ορισμένοι ερευνητές έχουν παρατηρήσει ότι ο πολυμορφικός τύπος ΜΚ, τείνει να έχει μεγάλο αριθμό μαστοκυττάρων με στρογγυλό ή κυβοειδές σχήμα. Αντίθετα, ο

μονομορφικός τύπος ΜΚ παρουσιάζει χαμηλότερο αριθμό μαστοκυττάρων τα οποία έχουν ατρακτοειδές σχήμα. Πέραν των μαστοκυττάρων δεν παρατηρούνται συνήθως άλλοι τύποι φλεγμονωδών κυττάρων. Χρώσεις με μπλε τολουιδίνη, Giemsa, και αντισώματα που αναγνωρίζουν το CD117 (KIT) ή την τρυπτάση μπορούν να βοηθήσουν στον εντοπισμό λιγότερο εμφανών διηθήσεων μαστοκυττάρων στο δέρμα και σε άλλους ιστούς (Schaffer, 2021). Υπάρχουν τέσσερα μοτίβα διηθήσεων μαστοκυττάρων: περιαγγειακές διηθήσεις, διηθήσεις σε μορφή φύλλων, διάμεσες διηθήσεις και οζώδεις διηθήσεις. Αυτά τα μοτίβα σχετίζονται με τον τύπο των κλινικών βλαβών και βοηθούν στη διάγνωση (Schaffer, 2021).

4.2.5 Βιοψία μυελού των οστών

Ένδειξη για την διενέργεια εξέτασης του μυελού των οστών αποτελεί η κλινική υποψία ΣΜ για να διαπιστωθεί αν υπάρχει ανώμαλος αριθμός και τύπος μαστοκυττάρων. Ορισμένα από τα ευρήματα από την εξέταση του μυελού των οστών αποτελούν διαγνωστικό κριτήριο της ΣΜ. Τα περισσότερα παιδιά με ΔΜ δεν χρειάζονται εξέταση του μυελού των οστών. Ωστόσο, οι ενδείξεις για εξέταση του μυελού των οστών διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία του παιδιού (Hartmann & Metcalfe, 2000).

Η βιοψία μυελού των οστών δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας σε βρέφη και παιδιά με δερματική μαστοκυττάρωση, καθώς είναι σπάνιο σε αυτή την ηλικιακή ομάδα να υπάρχει εμπλοκή του μυελού των οστών. Συγκεκριμένα, τα παιδιά με MM δεν διατρέχουν κίνδυνο για ΣΜ. Ωστόσο, σε παιδιά με ΜΚ ή ΔΔΜ, η βιοψία του μυελού των οστών ενδείκνυται εάν υπάρχουν συγκεκριμένα ευρήματα που υποδεικνύουν εμπλοκή οργάνων εκτός του δέρματος (Castells, Metcalfe & Escibano, 2011; Carter et al., 2015). Τα ευρήματα αυτά περιλαμβάνουν ανωμαλίες στις αιματολογικές εξετάσεις ή στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, όπως ανεξήγητες κυτταροπενίες ή αύξηση των ανώριμων κυτταρικών μορφών, η ηπατομεγαλία, η σπληνομεγαλία ή η ανεξήγητη και επίμονη λεμφαδενοπάθεια (Carter et al., 2015), σοβαρά συστηματικά συμπτώματα που συνδέονται με την απελευθέρωση μεσολαβητών των μαστοκυττάρων που δεν ελέγχονται επαρκώς με φαρμακευτική αγωγή και τέλος, η ανίχνευση της μετάλλαξης KIT D816V στο περιφερικό αίμα.

Μια επιπλέον πιθανή ένδειξη για βιοψία μυελού των οστών είναι η αυξημένη τιμή τρυπτάσης η οποία δεν συνοδεύεται από άλλες ανωμαλίες που να υποδηλώνουν ΣΜ, σε παιδί με εκτεταμένη δερματική εμπλοκή. Σε αυτήν την περίπτωση, η αυξημένη τρυπτάση μπορεί να αποδίδεται είτε στον μεγάλο αριθμό των μαστοκυττάρων στο δέρμα είτε το παιδί μπορεί πιθανά να πάσχει από HaT. Τα παιδιά με μεμονωμένο εύρημα την αυξημένη τιμή της τρυπτάσης πρέπει να παρακολουθούνται μακροχρόνια. Εάν η τρυπτάση

παρουσιάσει ανοδική τάση ή δεν σταθεροποιηθεί μετά την εφηβεία, τότε θα πρέπει να πραγματοποιηθεί εξέταση του μυελού των οστών (Klaiber, Kumar, Irani, 2017). Αν η τρυπτάση παρουσιάσει καθοδική πορεία με την πάροδο του χρόνου και οι δερματικές βλάβες υποχωρούν, η διενέργεια βιοψίας μυελού των οστών δεν είναι απαραίτητη.

4.3 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΤΑ WHO ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ

4.3.1 Κριτήρια διάγνωσης της Δερματικής Μαστοκυττάρωσης

Η διάγνωση της δερματικής μαστοκυττάρωσης, βασίζεται στην παρουσία ενός μείζονος και ενός ελάσσονος κριτηρίου (Matitoet al., 2018; Schaffer 2021).

Ως μείζον κριτήριο χαρακτηρίζεται η παρουσία τυπικής δερματικής βλάβης που συνοδεύεται από την έκχυση του σημείου Darier.

Τα ελάσσονα κριτήρια περιλαμβάνουν τα εξής:

1. Αυξημένος αριθμός μαστοκυττάρων σε βιοψία δέρματος. Τα μαστοκύτταρα που συσσωρεύονται στο δέρμα μπορούν να ταυτοποιηθούν με ανοσοϊστοχημικούς δείκτες (π.χ. τρυπτάση, c-kit-CD117), έχουν άτυπη μορφολογία (ατρακτοειδή ή επιμήκη) και κατανέμονται περίξ των αγγείων, στο διάμεσο ιστό ή διάχυτα στο δέρμα.
2. Ανίχνευση της μετάλλαξης του c-KITγονιδίου στους ιστούς των βλαβών
3. Απουσία σημείων υπέρ συστηματικής μαστοκυττάρωσης.

4.3.2 Κριτήρια διάγνωσης Συστηματικής Μαστοκυττάρωσης

Η διάγνωση της συστηματικής μαστοκυττάρωσης τίθεται σε ασθενείς των οποίων η βιοψία ενός εσωτερικού οργάνου (συνήθως μυελού των οστών) πληροί τουλάχιστον ένα μείζον και ένα ελάσσον κριτήριο ή τουλάχιστον τρία ελάσσονα κριτήρια (Klaiber, Kumar, & Irani 2017; Falchi & Verstovsek 2018; Schaffer, 2021).

Μείζον κριτήριο:

Πολυεστιακή πυκνή μαστοκυτταρική διήθηση (> 15 μαστοκύτταρα ανά άθροιση) σε βιοψία μυελού των οστών ή άλλου οργάνου εκτός του δέρματος.

Ελάσσονα κριτήρια:

1. περισσότερο από το 25% των μαστοκυττάρων δείχνουν μια άτυπη μορφολογία (ατρακτοειδή ή επιμήκη)
2. ανίχνευση *KIT* μετάλλαξης στο κωδικόνιο 816 στο μυελό των οστών, στο περιφερικό αίμα ή σε άλλο όργανο εκτός του δέρματος
3. μαστοκύτταρα στο μυελό των οστών, στο περιφερικό αίμα ή άλλο εξωδερματικό όργανο που εκφράζουν CD2 και / ή CD25 σε συνδυασμό με φυσιολογικούς κυτταρικούς δείκτες μαστοκυττάρων
4. τρυπτάση ορού > 20ng/ml (με εξαίρεση την περίπτωση όπου συνυπάρχει κλωνικήμυελοειδή δυσπλασία οπότε η παράμετρος αυτή είναι άκυρη)

B ευρήματα (Klaiber, Kumar, & Irani 2017; Falchi& Verstovsek 2018; Schaffer, 2021)

Τα Β-ευρήματα υποδηλώνουν συμμετοχή των οργάνων στη νόσο χωρίς διαταραχή της λειτουργίας τους και περιλαμβάνουν τα εξής:

- 1.Υψηλή διήθηση μαστοκυττάρων, η οποία ορίζεται ως διήθηση του μυελού >30% ή/και τρυπτάση ορού >200 ng/ml.
- 2.Σημεία δυσπλασίας ή πολλαπλασιασμού μη μαστοκυτταρικώνκλωνικών σειρών, τα οποία ωστόσο δεν πληρούν τα κριτήρια για αιματολογική κακοήθεια, με φυσιολογική ή ελάχιστα επηρεασμένη γενική αίματος.
- 3.Ηπατομεγαλία ή/και σπληνομεγαλία χωρίς διαταραχή της λειτουργίας τους

C ευρήματα (Klaiber, Kumar, & Irani 2017; Falchi& Verstovsek 2018; Schaffer, 2021)

Τα C-ευρήματα υποδηλώνουν δυσλειτουργία οργάνων:

- 1.Κυτταροπενία χωρίς εμφανή μη μαστοκυτταρική αιματολογική κακοήθεια, αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του μυελού των οστών
- 2.Ηπατομεγαλία με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, ασκίτη, πυλαία υπέρταση
- 3.Οστεολυτικές βλάβες ή/και παθολογικά κατάγματα
- 4.Σπληνομεγαλία με υπερσπληνισμό
- 5.Δυσασπορρόφηση με απώλεια βάρους λόγω διήθησης του γαστρεντερικού σωλήνα από μαστοκύτταρα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ

5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αντιμετώπιση της μαστοκυττάρωσης βασίζεται κυρίως στον έλεγχο των συμπτωμάτων καθώς προς το παρόν δεν υπάρχει κάποια ειδική θεραπεία ή ίαση. Λαμβάνοντας υπόψη τη συνήθως καλοήγη κλινική πορεία και την τάση της να υποχωρεί αυτόματα, η θεραπευτική προσέγγιση της παιδικής μαστοκυττάρωσης επικεντρώνεται κυρίως στη διαχείριση των συμπτωμάτων και την πρόληψη των επιπλοκών. Περιλαμβάνει τη χρήση φαρμάκων που δρουν συστηματικά και ανταγωνίζονται τις δράσεις των ουσιών που εκκρίνονται κατά την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων. Επιπλέον, δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στη φροντίδα των δερματικών βλαβών, η οποία αποτελεί ουσιαστικό κομμάτι της θεραπευτικής διαδικασίας και της συνολικής φροντίδας του ασθενούς. Ωστόσο, σε σπάνιες περιπτώσεις επιθετικών παραλλαγών της νόσου, απαιτούνται πιο εξειδικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις (Brockow & Metcalfe, 2010; Fried & Akin, 2013).

Ένα από τα σημαντικότερα μέτρα στην αντιμετώπιση των παιδιών με μαστοκυττάρωση είναι η λεπτομερής ενημέρωση τόσο των ασθενών όσο και των φροντιστών τους, σχετικά με την κλινική εικόνα της μαστοκυττάρωσης, την καλοήγη πορεία των δερματικών συμπτωμάτων και την ευνοϊκή πρόγνωση της νόσου. Η πρώτη συνάντηση με εξειδικευμένο ιατρό και η συμβουλευτική καθοδήγηση, θα πρέπει να πραγματοποιείται λίγο μετά τη διάγνωση και να μην καθυστερεί. Διαφορετικά, υπάρχει σχετικά υψηλός κίνδυνος οι οικογένειες να λάβουν λανθασμένες πληροφορίες από το διαδίκτυο ή από ιατρικό προσωπικό που δεν είναι εξοικειωμένο με τη μαστοκυττάρωση στην παιδική ηλικία. Επιπλέον, η προφυλακτική συνταγογράφηση από του στόματος μη κατασταλτικών αντιισταμινικών φαρμάκων, όπως είναι η σετιριζίνη, μπορεί επίσης να θεωρηθεί χρήσιμη στο πλαίσιο της συμβουλευτικής καθοδήγησης για την πρόληψη και την αντιμετώπιση συμπτωμάτων (Nemat & Abraham, 2022).

5.2. ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

5.2.1 Αποφυγή εκλυτικών παραγόντων

Ένα από τα βασικά μέτρα στην αντιμετώπιση της μαστοκυττάρωσης είναι η αποφυγή των εκλυτικών παραγόντων που μπορεί να προκαλέσουν την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων. Επομένως οι ασθενείς και οι φροντιστές τους πρέπει να ενημερώνονται για τους παράγοντες αυτούς (Sandru et al., 2021). Οι εκλυτικοί παράγοντες μπορεί να διαφέρουν ανάμεσα στους ασθενείς και συμπεριλαμβάνουν τόσο περιβαλλοντικούς (π.χ. τριβή, ζέστη) όσο και διαιτητικούς παράγοντες (ζεστά ροφήματα, καυτερά φαγητά) καθώς και φάρμακα τα οποία προκαλούν την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων. Απλά μέτρα, όπως για παράδειγμα η αποφυγή της τριβής των δερματικών βλαβών, η αποφυγή της έκθεσης σε υψηλές θερμοκρασίες ή σε απότομες αλλαγές θερμοκρασίας, μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στην μείωση των εξάρσεων της νόσου (Schaffer, 2021). Επιπλέον εκλυτικοί παράγοντες που πρέπει να αποφεύγονται αποτελούν η έντονη υγρασία, ο μηχανικός ερεθισμός του τριχωτού της κεφαλής, η στέρηση ύπνου, η έντονη άσκηση, το συναισθηματικό στρες, τα πικάντικα φαγητά, και τα οξέα εμπύρετα νοσήματα (Sandru et al., 2021).

Πίνακας 3. Παράγοντες που προκαλούν την απελευθέρωση μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα*

Μηχανικός ερεθισμός του δέρματος(τριβή, πίεση)
Ζέστη (π.χ. ζεστό μπάνιο), κρύο, απότομες αλλαγές θερμοκρασίας
Αθλητική δραστηριότητα
Δήγματα εντόμων (π.χ. δήγμα σφήκας ή μέλισσας)
Φάρμακα (σκιαγραφικές ουσίες, αναισθητικά φάρμακα, κωδεΐνη, μορφίνη, δεξτρομεθορφάνη, ασπιρίνη και άλλα αναλγητικά)
Λοιμώξεις
Αλκοόλη

*Σημειώστε ότι δεν έχουν όλοι οι ασθενείς με μαστοκυττάρωση αντιδράσεις που προκαλούνται από όλους τους παράγοντες. Για παράδειγμα, πολλοί ασθενείς με μαστοκυττάρωση ανέχονται σκιαγραφικές ουσίες, αναισθησία, μορφίνη, δεξτρομεθορφάνη, ασπιρίνη και άλλα αναλγητικά. Όταν πρόκειται, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε διαβαθμισμένες προκλήσεις για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας.

Πηγή: Brockow, K. & Metcalfe, D.D. (2010) 'Mastocytosis', *Chemistry and Immunology Allergy*, 95, pp. 110–124

5.2.2 Αντιμετώπιση αναφυλαξίας

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε παιδιατρικούς ασθενείς με εκτεταμένη δερματική προσβολή καθώς και σε εκείνους που έχουν αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης στον ορό καθώς παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση αναφυλακτικών αντιδράσεων (Sandru et al.,2021). Η οικογένεια του ασθενούς πρέπει να είναι εφοδιασμένη με αδρεναλίνη, η οποία αποτελεί φάρμακο πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της αναφυλακτικής αντίδρασης, και στις περισσότερες περιπτώσεις χορηγείται υπό την μορφή μιας προγεμισμένης σύριγγας ενέσιμου διαλύματος επινεφρίνης (EPIPEN,ANAPEN) αυτόχορηγούμενη από τον ίδιο τον ασθενή ή χορηγούμενη από τους γονείς ή τον φροντιστή του παιδιού. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι απαραίτητη η εκπαίδευση τόσο του ασθενή όσο και του περιβάλλοντος φροντίδας του στην αντιμετώπιση της αναφυλαξίας (Nemat & Abraham 2022). Σημαντικό είναι να σημειωθεί ότι η χορήγηση αδρεναλίνης πρέπει να περιορίζεται στις περιπτώσεις εκείνες ασθενών με υψηλά βασικά επίπεδα τρυπτάσης ορού, ιστορικό αναφυλακτικών επεισοδίων, και/ή εκτεταμένη δερματική προσβολή ή που παρουσιάζουν κλινικά σημεία ΣΜ (Sandru et al., 2021). Επομένως, η απόφαση για τη συνταγογράφηση αδρεναλίνης εναπόκειται στη διακριτική ευχέρεια του ιατρού που έχει αναλάβει των ασθενή και συστήνεται σε ασθενείς με πιο έντονα συμπτώματα, μεγαλύτερες προσβεβλημένες επιφάνειες σώματος και πιο επιθετικούς τύπους δερματικής μαστοκυττάρωσης όπως η ΔΔΜ (Hussain, 2020). Η ενδεδειγμένη δόση επινεφρίνης υπολογίζεται ανάλογα με το βάρος του ασθενούς (0,1 mg για 7,5–15 kg, 0,15 mg για 15–30 kg, 0,3 mg για >35 kg).

5.2.3 Φάρμακα που πρέπει να αποφεύγονται

Ορισμένα φάρμακα έχουν ως παρενέργεια την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και πρέπει να αποφεύγεται η χρήση τους σε παιδιά με μαστοκυττάρωση. Αυτά περιλαμβάνουν ΜΣΑΦ, οπιοειδή φάρμακα (όπως μορφίνη και κωδεΐνη), δεξτρομεθορφάνη και μυοχαλαρωτικά φάρμακα. Στο διαδίκτυο υπάρχει πληθώρα πληροφοριών για φάρμακα τα οποία αντενδείκνυται η χορήγηση τους σε παιδιά με μαστοκυττάρωση, συχνά βασισμένες σε μη αξιόπιστα δεδομένα. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την λανθασμένη πληροφόρηση και την υπερβολική ανησυχία των γονέων και των παιδιών με μαστοκυττάρωση (Schaffer, 2021).

Μια πρόσφατη έκθεση της Ομάδας Εργασίας της Επιτροπής Διαταραχών Μαστοκυττάρων της Αμερικανικής Ακαδημίας Αλλεργίας, Άσθματος και Ανοσολογίας κατέληξε στην απόφαση ότι η αποφυγή των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων

στους ασθενείς με μαστοκυττάρωση μπορεί να είναι αδικαιολόγητη και πρέπει να προσεγγίζεται ατομικά, λαμβάνοντας υπόψη τις προηγούμενες εμπειρίες των ασθενών με αυτά τα φάρμακα (Schaffer, 2021). Οι ασθενείς με μαστοκυττάρωση (κυρίως ενήλικες, σε σχέση με τα παιδιά) αναπτύσσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ίδια φάρμακα (όπως τα αντιβιοτικά β-λακτάμης και τα σκιαγραφικά μέσα) με τον γενικό πληθυσμό. Εφόσον δεν υπάρχει ιστορικό υπερευαισθησίας, δεν απαιτείται αποφυγή αυτών των φαρμάκων (Schaffer, 2021).

Όσον αφορά τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αναισθησία, είναι γνωστό ότι δύναται να προκαλέσουν την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων με αποτέλεσμα οι γονείς και οι ιατροί των παιδιών με μαστοκυττάρωση συχνά ανησυχούν για την διενέργεια επεμβάσεων που απαιτούν καταστολή ή γενική αναισθησία. Η τοπική αναισθησία, όπως η ένεση λιδοκαΐνης, θεωρείται ασφαλής για άτομα με μαστοκυττάρωση. Τα παιδιά με πιο εκτεταμένη δερματική μαστοκυττάρωση και αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης στον ορό γενικά έχουν υψηλότερο κίνδυνο αναφυλαξίας, αν και η περιεγχειρητική αναφυλαξία έχει αναφερθεί και σε παιδιά με μεγάλα δερματικά μαστοκύττωμα. Οι παράγοντες κινδύνου για περιεγχειρητική αναφυλαξία σε ενήλικες με μαστοκυττάρωση περιλαμβάνουν τη γενική αναισθησία, τις μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις, την έλλειψη προθεραπείας και το ιστορικό αναφυλαξίας. Επιπλέον, παράγοντες όπως η τριβή, η πίεση (π.χ., από περιχειρίδα), η έγχυση ψυχρών διαλυμάτων, οι απότομες αλλαγές θερμοκρασίας και το συναισθηματικό στρες μπορεί επίσης να συμβάλουν στην ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων κατά τη διάρκεια της εγχείρησης (Schaffer, 2021).

5.2.4 Φαρμακευτική προετοιμασία πριν την πιθανή έκθεση σε εκλυτικούς παράγοντες

Γενικά πριν από μια χειρουργική επέμβαση, συστήνεται η μείωση του άγχους ή ακόμη και η προεγχειρητική καταστολή των ασθενών με μαστοκυττάρωση (από του στόματος διαζεπάμη). Πριν το χειρουργείο, θα πρέπει να γίνεται ενδοδερμική δερματική δοκιμή των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην αναισθησία και την μυοχάλαση (Sandru et al, 2021). Έτσι επιλέγονται τα φάρμακα εκείνα με την χαμηλότερη ικανότητα να προκαλέσουν αποκοκκίωση μαστοκυττάρων (Schaffer, 2021). Επιπλέον, την ημέρα της επέμβασης, συστήνεται η προφυλακτική χορήγηση από του στόματος αντιισταμινικού φαρμάκου σε δόση 0,05 mg/kg ανά δόση σε 3 δόσεις καθώς και ενδοφλέβιας πρεδνιζολόνης 2 mg/kg άπαξ. Κατά την περιεγχειρητική περίοδο, είναι σημαντικό να υπάρχει έτοιμη αδρεναλίνη

για χορήγηση σε περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης ενώ μετεγχειρητικά, χρησιμοποιείται παρακεταμόλη ως αντιαλγική αγωγή (Sandru et al., 2021).

5.2.5 Θεραπεία συνοδών αλλεργιών που μπορεί να συνυπάρχουν.

Η επίπτωση της αλλεργίας στα παιδιά με μαστοκυττάρωση είναι παρόμοια με εκείνη του γενικού παιδιατρικού πληθυσμού. Παρόλο που οι τροφική αλλεργία είναι η συχνότερη μορφή αλλεργίας στους ασθενείς με μαστοκυττάρωση, η μειονότητα αυτών των ασθενών διαθέτει ειδικά IgE αντισώματα προς το ύποπτο αλλεργιογόνο. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η μαστοκυττάρωση δεν προκαλεί τροφικές ή φαρμακευτικές αλλεργίες, αλλά λόγω του υψηλότερου συνολικού αριθμού μαστοκυττάρων που έχουν, μπορεί να παρουσιαστεί πιο σοβαρή αλλεργική αντίδραση σε περίπτωση υπερευαισθησίας (Schaffer, 2021).

5.2.6 Αντιμετώπιση υπερευαισθησίας σε δηλητήριο υμενόπτερων.

Τα δήγματα από Υμενόπτερα είναι σπάνια αιτία αναφυλαξίας στα παιδιά με δερματική μαστοκυττάρωση, αλλά αποτελούν την πιο συχνή αιτία αναφυλαξίας στους ενήλικες με ΣΜ. Παρατηρείται κυρίως σε άνδρες με ΣΜ οι οποίοι στην περίπτωση δήγματος, παρουσιάζουν άτυπη κλινική εικόνα με υπόταση και συγκοπή χωρίς απαραίτητα να εμφανίσουν κνίδωση ή αγγειοοίδημα. Αξίζει να σημειωθεί ότι έως και το 7% των ενηλίκων στο γενικό πληθυσμό που παρουσιάζουν αλλεργική αντίδραση μετά από δήγμα και έκθεση στο δηλητήριο Υμενόπτερων έχουν υποκείμενη διαταραχή των μαστοκυττάρων. Στην παιδιατρική μαστοκυττάρωση, η συχνότητα και η σοβαρότητα της αλλεργίας σε Υμενόπτερα είναι μεγαλύτερη σε αγόρια σε σύγκριση με τα κορίτσια. Γενικά, τα υψηλότερα επίπεδα τρυπάσης στον ορό του ασθενούς σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών αντιδράσεων σε παιδιά με υπερευαισθησία στο δηλητήριο εντόμων. Η ανοσοθεραπεία πρέπει να χρησιμοποιείται για ασθενείς με συστηματικές αντιδράσεις στα δήγματα υμενόπτερων και συνήθως απαιτείται δια βίου θεραπεία για ενήλικες με ΣΜ (Schaffer, 2021).

5.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

5.3.1 Αντιισταμινικά φάρμακα

Τα φάρμακα πρώτης γραμμής για ασθενείς μαστοκυττάρωση με συχνά συμπτώματα, είναι τα δεύτερης γενιάς, μη κατασταλτικά H1-αντιισταμινικά (Schaffer, 2021). Η ελεγχόμενη βραχυπρόθεσμη χορήγηση κατασταλτικών αντιισταμινικών δικαιολογείται μόνο όταν

διαταράσσεται ο ύπνος των ασθενών λόγω των επίμονων συμπτωμάτων (Nemat & Abraham, 2022). Επιπλέον, τα H2 αντισταμινικά μπορεί να βοηθήσουν, ιδιαίτερα στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό σύστημα όπως είναι το κοιλιακό άλγος και οι διάρροιες. Τα H1 αντισταμινικά που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη περιλαμβάνουν την διφαινυδραμίνη, την υδροξυζίνη, και την σετιριζίνη. Τα H2 αντισταμινικά φάρμακα επιλογής αποτελούν την φαμοτιδίνη και την ρανιτιδίνη και ελέγχουν την υπερέκκριση του γαστρικού οξέος στο στομάχι που οδηγεί στην δημιουργία γαστρικών ελκών. Στην περίπτωση επίμονων συμπτωμάτων, στην θεραπεία συμπεριλαμβάνονται και αναστολείς αντλίας πρωτονίων (Sandru et al., 2021).

5.3.2 Κορτικοστεροειδή

Σε ορισμένες περιπτώσεις μαστοκυττάρωσης, η χρήση κορτικοστεροειδών φαρμάκων, κυρίως με την μορφή αλοιφής ή κρέμας έχει ευεργετικά αποτελέσματα. Ωστόσο, η χρήση πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω των παρενεργειών που έχουν τα κορτικοστεροειδών φάρμακα. Αυτά περιλαμβάνουν την ατροφία του δέρματος και την καταστολή του φλοιού των επινεφριδίων, ειδικά σε περιπτώσεις που εφαρμόζεται μακροχρόνια μεγάλη ποσότητα κορτικοστεροειδούς. Όσον αφορά την χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών φαρμάκων, μόνο λίγες μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους οι οποίες αφορούν περιπτώσεις βαριών μορφών μαστοκυττάρωσης (Sandru et al., 2021).

Ωστόσο η βραχυπρόθεσμη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών φαρμάκων είναι μερικές φορές ωφέλιμη σε παιδιά με δερματική μαστοκυττάρωση και εκτεταμένες βλάβες που σχετίζονται με εξαιρετικά σοβαρά συμπτώματα, τα οποία οφείλονται στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και την απελευθέρωση των προϊόντων τους, και έντονες φουσαλίδες. Επίσης, ένα σχήμα πρεδνιζόνης διάρκειας 2–4 ημερών μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη επαναλαμβανόμενων αντιδράσεων μετά από αναφυλακτική αντίδραση (Schaffer, 2021).

Για την αντιμετώπιση του επίμονου κνησμού σε μαστοκυττάρωμα, η τοπική εφαρμογή ισχυρού κορτικοστεροειδούς μπορεί να είναι χρήσιμη, καθώς όχι μόνο μειώνει τα συμπτώματα, αλλά συμβάλλει και στη βελτίωση της όψης του δέρματος στην περιοχή της βλάβης (Nemat & Abraham 2022).

5.3.3 Χρωμογλυκικό οξύ

Το χρωμογλυκικό οξύ δρα αναστέλλοντας την απελευθέρωση της ισταμίνης και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής που εμπεριέχονται στα μαστοκύτταρα, λειτουργώντας με αυτόν τον τρόπο ως σταθεροποιητής μαστοκυττάρων. Χρησιμοποιείται σε επιλεγμένες περιπτώσεις, κυρίως για τον έλεγχο επίμονων συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό σύστημα (Nemat & Abraham, 2022). Επιπρόσθετα, βοηθάει στην αντιμετώπιση του έντονου κνησμού. Η χορήγηση χρωμογλυκικού οξέος από το στόμα (15–20 mg/kg/ημέρα στα παιδιά, με μέγιστη δόση τα 800 mg/ημέρα) αποτελεί θεραπεία για τη διαχείριση των γαστρεντερικών διαταραχών. Το χρωμογλυκικό οξύ διατίθεται επίσης σε μορφή κρέμας ή λοσιόν με περιεκτικότητα 4%, το οποίο εφαρμόζεται τοπικά στις δερματικές βλάβες (Schaffer, 2021). Ωστόσο το φάρμακο έχει κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως είναι η διάρροια και η κεφαλαλγία, οι οποίες γίνονται καλύτερα ανεκτές με την σταδιακή και προσεκτική αύξηση της δόσης του κατά την έναρξη της θεραπείας (Sandru et al., 2021).

5.3.4 Αντιλευκοτριένια

Τα αντιλευκοτριενικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συμπληρωματική θεραπεία με τα αντιισταμινικά, προσφέροντας επιπλέον οφέλη σε περιπτώσεις επίμονων συμπτωμάτων (Nemat & Abraham, 2022). Η προσθήκη ενός αντιλευκοτριενικού παράγοντα, όπως η μονοτελουκάστη, μπορεί να ενισχύσει τη συνολική αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

5.3.5 Φωτοθεραπεία

Η θεραπεία PUVA αποτελεί συνδυασμό ψωραλένιου (P) και υπεριώδους ακτινοβολίας μακρού κύματος (UVA) και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μαστοκυττάρωσης και άλλων σοβαρών δερματικών παθήσεων. Το ψωραλένιο είναι φάρμακο που λαμβάνεται από το στόμα και αυξάνει την ευαισθησία του δέρματος στην υπεριώδη ακτινοβολία. Αυτό επιτρέπει στην UVA ακτινοβολία, η οποία διεισδύει βαθύτερα στο δέρμα, να δράσει πιο αποτελεσματικά στις δερματικές βλάβες. Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση βαριών μορφών μαστοκυττάρωσης όπως η ΔΔΜ με εκτεταμένες δερματικές βλάβες και φυσαλίδες ή άλλες απειλητικές για τη ζωή μορφές (Sandru et al., 2021). Παρόλο που η φωτοθεραπεία με UVA1, UVB στενού φάσματος ή PUVA μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση των δερματικών αλλοιώσεων, η χρήση της θα πρέπει να περιορίζεται σε επιλεγμένες περιπτώσεις, λόγω του πιθανού κινδύνου καρκινογένεσης. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, δεδομένης της συχνά αυτοπεριοριζόμενης φύσης της μαστοκυττάρωσης στην παιδική ηλικία (Nemat & Abraham, 2022).

5.3.6 Ανοσοθεραπεία

Μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με αντι-IgE μονοκλωνικό αντίσωμα, την ομαλιζουμάμπη, μειώνει τις εξάρσεις της νόσου σε παιδιατρικούς ασθενείς με μαστοκυττάρωση (Sandru et al., 2021). Η ομαλιζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό IgG αντίσωμα το οποίο δρα εμποδίζοντας την δέσμευση της IgE σε υποδοχείς υψηλής συγγένειας στα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα, μειώνοντας έτσι την ενεργοποίησή τους. Η χρήση της σε παιδιά με δερματική μαστοκυττάρωση που δεν ανταποκρίνονται σε συμβατικές συστηματικές θεραπείες έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική, με το κλινικό όφελος να διατηρείται για αρκετούς μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (Hussain, 2020).

Ενώ η ομαλιζουμάμπη χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της χρόνιας ιδιοπαθούς κνίδωσης (σε ηλικίες ≥ 12 ετών) και του άσθματος (σε ηλικίες ≥ 6 ετών) με χορήγηση μέσω υποδόριας ένεσης, έχουν καταγραφεί περιπτώσεις επιτυχούς χρήσης της σε παιδιά με σοβαρή ΔΔΜ. Ενδεικτικά, σε παιδιά ηλικίας μόλις 2 ετών, η χορήγηση ομαλιζουμάμπης σε δόσεις 150–300 mg κάθε 2–4 εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την απελευθέρωση των μεσολαβητών των μαστοκυττάρων, ενώ τα επίπεδα τρυπάσης παρέμειναν σταθερά (Schaffer, 2021).

5.3.7 Αναστολείς τυροσινικής κινάσης

Η ιματινίμπη είναι ένας αναστολέας τυροσινικής κινάσης που χορηγείται από το στόμα και έχει εγκριθεί η χρήση της, στις ΗΠΑ, για τη θεραπεία της επιθετικής συστηματικής μαστοκυττάρωσης, μόνο σε ασθενείς που δεν φέρουν την μετάλλαξη D816V του γονιδίου KIT. Οι ρυθμιστικού τύπου μεταλλάξεις του KIT γονιδίου, που επηρεάζουν περιοχές που εντοπίζονται στα εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια τμήματα της μεμβράνης του υποδοχέα KIT, είναι ευαίσθητες στην ιματινίμπη, ενώ οι μεταλλάξεις στον ενζυμικό τομέα της τυροσινικής κινάσης δεν είναι (Lange et al., 2017). Επομένως, αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση παιδιών με μαστοκυττάρωση που φέρουν ρυθμιστικού τύπου μεταλλάξεις του KIT. Ωστόσο, η χρήση της ιματινίμπης περιορίζεται λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί καθώς είναι καρδιοτοξικό φάρμακο και προκαλεί καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά (Czarny et al., 2018).

Η μιντοσταυρίνη είναι ένας άλλος αναστολέας τυροσινικής κινάσης που έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση βαριών περιστατικών μαστοκυττάρωσης σε παιδιά. Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκε σε ένα βρέφος με συγγενή μαστοκυττάρωση. Το βρέφος παρουσίαζε έντονη κλινική εικόνα με εκτεταμένες φυσαλίδες και μετά από τον απαραίτητο εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε ότι έφερε τη μετάλλαξη D816V του

γονιδίου KIT. Μετά την αποτυχία των συμβατικών τοπικών θεραπειών και της χρήσης κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση του, αποφασίστηκε η έναρξη θεραπείας με μιντοσταυρίνη, σε δόση 60 mg/m². Τρεις μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, η τιμή της τρυπάσης έπεσε σε φυσιολογικά επίπεδα και οι φυσαλίδες που είχε υποχώρησαν. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, διάρροια και θρομβοπενία. Παρόλα αυτά η θεραπεία έγινε καλά ανεκτή και το βρέφος παρουσίασε μόνο ήπιο έμετο (Liu et al., 2019).

Τέλος, η μαστινίμπη, είναι ένας αναστολέας τυροσινικής κινάσης, η χημική σύνθεση του οποίου βασίζεται στην ιματινίμπη. Έχει μεγαλύτερη συγγένεια για υποδοχείς c-KIT σε σύγκριση με άλλους αναστολείς τυροσινικής κινάσης, γεγονός που την καθιστά κλινικά πιο αποτελεσματική με λιγότερες τοξικές επιδράσεις. Μέχρι στιγμής, δεν έχει χρησιμοποιηθεί στην παιδιατρική μαστοκυττάρωση, αλλά ενδέχεται να αποτελέσει μελλοντική θεραπευτική επιλογή για περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται σε άλλες θεραπείες και φέρουν ρυθμιστικού τύπου μεταλλάξεις του KIT (Laforgia et al., 2019).

5.3.8 Αναστολείς καλσινευρίνης

Το πιμεκρόλιμους έχει αποδειχθεί σε πειραματικά μοντέλα σε ποντίκια ότι οδηγεί στην απόπτωση των μαστοκυττάρων (Ma et al., 2010). Σε μια μελέτη των Mashiah et al., (2018) που περιελάμβανε 18 παιδιατρικούς ασθενείς με μαστοκυττάρωση, εφαρμόστηκε τοπικά κρέμα πιμεκρόλιμους 1% δύο φορές την ημέρα σε 146 δερματικές βλάβες. Από τις βλάβες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, το 26,7% εξαφανίστηκαν και το 67% παρουσίασαν βελτίωση. Το σημείο του Darier έγινε αρνητικό στο 82% των περιπτώσεων. Σε τρεις ασθενείς με πολυάριθμες βλάβες, οι αθεράπευτες περιοχές παρέμειναν αμετάβλητες. Με τη νέα κατανόηση ότι οι δερματικές βλάβες μπορεί να παραμείνουν για πολλά χρόνια καθώς και να μην υποχωρήσουν πλήρως, η κρέμα πιμεκρόλιμους 1% θεωρείται μια αποτελεσματική τοπική θεραπεία για τη δερματική μαστοκυττάρωση, ειδικά σε βλάβες που είναι συμπτωματικές ή για λόγους καλαισθησίας (Hussain, 2020). Ελεγχόμενες μελέτες είναι απαραίτητες για να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα της τοπικής θεραπείας με αναστολείς καλσινευρίνης για τη δερματική μαστοκυττάρωση (Schaffer, 2021).

Οι αναστολείς καλσινευρίνης μπορούν επίσης να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση μεγάλων MM που είναι ευαίσθητα σε μηχανικά ερεθίσματα, συμβάλλοντας έτσι στη μείωση της

έντασης των συμπτωμάτων που προκαλούν. Ο κνησμός συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα IL-31 στον ορό των ασθενών, και καθώς το νεμολίζουμαμπ, ένα ειδικό αντίσωμα κατά της IL-31, βρίσκεται υπό ανάπτυξη, η χρήση του ως θεραπευτική επιλογή για σοβαρές μορφές μαστοκυττάρωσης θα μπορούσε να γίνει εφικτή στο μέλλον, εφόσον το φάρμακο καταστεί διαθέσιμο (Nemat & Abraham, 2022). Μέχρι στιγμής, δεν έχουν αναφερθεί τοπικές ή συστηματικές επιπλοκές (Sandru et al., 2021).

5.4 ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

5.4.1 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Τα ΜΣΑΦ αποτελούν την πιο συχνή αιτία φαρμακευτικών αναφυλακτικών αντιδράσεων στα παιδιά με μαστοκυττάρωση. Παρόλα αυτά, μόνο το 0-2% των παιδιών εμφανίζουν τέτοιες αντιδράσεις, καθώς οι αναφυλακτικές αντιδράσεις σε αυτή την ομάδα είναι κυρίως ιδιοπαθούς αιτιολογίας. Ωστόσο, ο αυξημένος αριθμός μαστοκυττάρων και τα υψηλά επίπεδα τρυπτάσης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο (Carter et al., 2015). Επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις τα ΜΣΑΦ έχουν ωφέλιμη δράση στο έλεγχο των συστηματικών συμπτωμάτων των ασθενών με μαστοκυττάρωση, αναστέλλοντας τις επιδράσεις των προσταγλανδινών (Hussain, 2020).

5.4.2 Εμβολιασμοί

Ο εμβολιασμός παιδιών με μαστοκυττάρωση δύναται να προκαλέσει την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, αλλά τα ποσοστά εμφάνισης τέτοιων αντιδράσεων παραμένουν άγνωστα. Η συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων στα εμβόλια μπορεί να είναι ελαφρώς υψηλότερος σε παιδιά με μαστοκυττάρωση από το ποσοστό 3–6% που παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό (Carter et al., 2019). Σε μια αναδρομική μελέτη των Parente et al. (2017), 4 από τα 75 παιδιά με μαστοκυττάρωση (6%) παρουσίασαν αντίδραση μετά την πρώτη δόση του εξαδύναμου εμβολίου, με συμπτώματα όπως κνίδωση εντός 1–4 ωρών, εμφάνιση φυσαλίδων και ήπιο βρογχόσπασμο. Ωστόσο, κανένα από τα παιδιά δεν παρουσίασε αντιδράσεις σε επόμενους εμβολιασμούς, περιλαμβανομένων των αναμνηστικών δόσεων του ίδιου εμβολίου (Hussain, 2020). Επιπλέον, σε μια έκθεση ομάδας εργασίας που αξιολόγησε 634 παιδιά με μαστοκυττάρωση, καταγράφηκε ποσοστό ανεπιθύμητων αντιδράσεων 0,6%. Οι συχνότερες αντιδράσεις αφορούσαν εκτεταμένες τοπικές δερματικές αντιδράσεις, ενώ υπήρξε και μία αναφορά αναφυλακτικής αντίδρασης. Αντιδράσεις παρατηρήθηκαν τόσο με ζωντανά όσο και με αδρανοποιημένα εμβόλια, ενώ

συνήθως δεν υποτροπιάζαν με επαναληπτικές δόσεις (Carter et al., 2015). Σε περίπτωση παιδιού με ιστορικό προηγούμενης αντίδρασης, μια προσαρμοσμένη σειρά εμβολιασμών μπορεί να συμβάλλει στον εντοπισμό του υπεύθυνου αντιγόνου (Clark et al., 2015).

Η ενημέρωση των γονέων θα πρέπει να δίνει έμφαση στο γεγονός ότι ο κίνδυνος σοβαρής, απειλητικής για τη ζωή αντίδρασης μετά τον εμβολιασμό σε παιδί με μαστοκυττάρωση είναι χαμηλός και ότι τα παιδιά πρέπει να εμβολιάζονται σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού Παιδιών και Εφήβων, εκτός εάν έχει παρουσιαστεί προηγούμενη αντίδραση. Για παιδιά με εκτεταμένες δερματικές βλάβες ή με ΔΔΜ μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση μεμονωμένων εμβολίων. Επίσης, είναι συνετό να παρακολουθείται το παιδί στο ιατρείο για 2 ώρες μετά τον εμβολιασμό και να εκπαιδευτούν οι γονείς στην αναγνώριση και στην αρχική αντιμετώπιση έντονων αντιδράσεων που οφείλονται σε μαζική αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων (Hussain, 2020).

5.4.3 Διατροφή

Η διαιτητική πρόσληψη ισταμίνης/βιογενών αμινών και «τροφών που απελευθερώνουν ισταμίνη» έχει θεωρηθεί πιθανός παράγοντας επιδείνωσης των συμπτωμάτων της μαστοκυττάρωσης. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, καμία μελέτη δεν έχει αποδείξει όφελος από την εφαρμογή μιας δίαιτας «χαμηλή σε ισταμίνη» (Vlieg-Boerstra et al., 2005). Εκτενείς λίστες τροφίμων που περιέχουν ισταμίνη (όπως επεξεργασμένα κρέατα, καπνιστά ψάρια, παλαιωμένα τυριά, ζυμωμένα τρόφιμα, μελιτζάνα, σπανάκι) καθώς και τροφίμων που απελευθερώνουν ισταμίνη (όπως εσπεριδοειδή, φράουλες, ανανάς, ντομάτες, ξηροί καρποί, οστρακοειδή, σοκολάτα, πρόσθετα) είναι διαθέσιμες στο διαδίκτυο. Ωστόσο, υπάρχει ελάχιστη επιστημονική τεκμηρίωση που να υποστηρίζει αυτές τις κατηγοριοποιήσεις (Maintz & Novak, 2007). Παρ' όλα αυτά, μια πρόσφατη έρευνα από την ομάδα υποστήριξης της Εταιρείας Μαστοκυττάρωσης βρήκε ότι το 25% (94/382) και το 35% (132/382) των ασθενών με μαστοκυττάρωση (συμπεριλαμβανομένων ενηλίκων και παιδιών) είχαν δοκιμάσει μια δίαιτα «χαμηλής ισταμίνης» ή «δίαιτα αποκλεισμού», αντίστοιχα, με μόνο το 50-60% αυτών να θεωρούν ότι είχαν επαρκή θρέψη (Russell et al., 2019).

5.5 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση της μαστοκυττάρωσης στα παιδιά επηρεάζεται σημαντικά από την ηλικία εκδήλωσης της νόσου. Τα παιδιά που παρουσιάζουν δερματικές βλάβες εντός των

πρώτων δύο ετών της ζωής τους έχουν συνήθως εξαιρετική πρόγνωση, καθώς η αυθόρμητη υποχώρηση είναι συχνή με την πάροδο του χρόνου. Περισσότερο από το 80% των παιδιών με δερματική μαστοκυττάρωση εμφανίζουν αυθόρμητη υποχώρηση της νόσου, γεγονός που προσφέρει μια θετική προοπτική για τη διαχείριση της κατάστασης (Uzzaman et al., 2009; Meni et al., 2015).

Αντίθετα, η πρόγνωση είναι λιγότερο ευνοϊκή για τα παιδιά που εκδηλώνουν δερματικές βλάβες σε μεγαλύτερη ηλικία, ειδικότερα μετά την ηλικία των δύο ετών. Η παρουσία του μονομορφικού τύπου ΜΚ έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για εξέλιξη σε ΣΜ, καθιστώντας τη συνεχή παρακολούθηση και αξιολόγηση αυτών των παιδιών απαραίτητη. (Hartmann et al., 2016). Επιπλέον, οι επίμονες δερματικές βλάβες πέρα από την εφηβεία ενδέχεται να υποδεικνύουν μια πιο σοβαρή πορεία της νόσου.

Τέλος, η παρουσία συγκεκριμένων κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων, όπως η ανεξήγητη ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία ή λεμφαδενοπάθεια, καθώς και παθολογικές αιματολογικές εξετάσεις, μπορεί να επισημάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης συστηματικής μορφής της μαστοκυττάρωσης. Η αναγνώριση αυτών των παραγόντων κινδύνου είναι κρίσιμη για την πρώιμη διάγνωση και παρέμβαση, προκειμένου να βελτιωθεί η κλινική έκβαση και η ποιότητα ζωής των παιδιών που πλήττονται (Bodemmer et al., 2010; Hartmann et al., 2016).

Συνοψίζοντας, η δερματική μαστοκυττάρωση στα παιδιά συνήθως έχει ευνοϊκή πρόγνωση, ιδιαίτερα για εκείνα που εμφανίζουν δερματικές βλάβες κατά τα πρώτα δύο έτη της ζωής τους. Η υψηλή συχνότητα αυθόρμητης υποχώρησης, που ξεπερνά το 80%, δείχνει ότι τα περισσότερα παιδιά μπορούν να ανακτήσουν πλήρως την υγεία τους με την πάροδο του χρόνου. Ενώ υπάρχουν παράγοντες κινδύνου που μπορεί να υποδεικνύουν πιθανή εξέλιξη σε συστηματικές μορφές της νόσου, η έγκαιρη διάγνωση και η συνεχής παρακολούθηση μπορούν να συμβάλλουν στη διαχείριση της κατάστασης και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Έτσι, η καλή πρόγνωση για τη δερματική μαστοκυττάρωση ενισχύει την ανάγκη για ενημέρωση και υποστήριξη των οικογενειών των παιδιών που πλήττονται από αυτήν την κατάσταση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

6.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΕΝΟ

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες παγκοσμίως που έχουν συνεισφέρει σημαντικά στην κατανόηση της μαστοκυττάρωσης, κυρίως όσον αφορά τους ενήλικους ασθενείς. Παρόλα αυτά, παραμένουν ανοικτά πολλά ερωτήματα όσον αφορά την παιδιατρική μαστοκυττάρωση, τα οποία απαιτούν περαιτέρω έρευνα.

Αυτά τα ερωτήματα περιλαμβάνουν την ακριβή αιτία της παιδιατρικής μαστοκυττάρωσης, τις επιπτώσεις της στην υγεία των παιδιών, τις διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές που είναι κατάλληλες για αυτήν την ηλικιακή ομάδα, τα πιθανά προβλήματα υγείας που μπορεί να συνοδεύουν τα παιδιά στην ενήλικη ζωή, καθώς και τις επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των παιδιατρικών ασθενών που έχουν διαγνωστεί με μαστοκυττάρωση.

Σημαντικό είναι να σημειωθεί ότι, μέχρι στιγμής, δεν έχει πραγματοποιηθεί ανάλογη έρευνα στην Ελλάδα, γεγονός που προβάλλει την ανάγκη για τοπική προσέγγιση και κατανόηση των ιδιαιτεροτήτων που ενδέχεται να υπάρχουν στον παιδιατρικό πληθυσμό σχετικά με τη μαστοκυττάρωση.

6.2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο στόχος της παρούσας ερευνητικής μελέτης είναι να εξετάσει τη φυσική πορεία, τα αίτια, τους προγνωστικούς παράγοντες και τις δυνητικές επιπλοκές που σχετίζονται με τη δερματική μαστοκυττάρωση στον παιδικό πληθυσμό. Επιπλέον, αποσκοπούμε στην αξιολόγηση της επιρροής αυτής της πάθησης στην ποιότητα ζωής των παιδιών στην Ελλάδα. Με την ανάλυση αυτών των παραμέτρων, στοχεύουμε στην πλήρη κατανόηση της νόσου στην παιδική ηλικία.

Κατά τη διάρκεια της έρευνας, καταγράψαμε την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με μαστοκυττάρωση και μετρήσαμε δείκτες που θα βοηθήσουν στον εντοπισμό πιθανών προγνωστικών παραγόντων. Η αναγνώριση αυτών των παραγόντων θα επιτρέψει τον πρόωρο εντοπισμό περιστατικών που ενδέχεται να είναι ανθεκτικά και να μην υποχωρούν μετά την εφηβεία.

Επιπλέον, η αναγνώριση χαρακτηριστικών που προβλέπουν την πορεία της νόσου θα δώσει τη δυνατότητα για έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση, με σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής των παιδιών με μαστοκυττάρωση, καθώς και στην κατανόηση της συσχέτισής της με συνοδά προβλήματα υγείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

7.1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 35 παιδιά με δερματική μαστοκυττάρωση που επισκέφθηκαν το Παιδοδερματολογικό Εξωτερικό Ιατρείο του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» κατά το χρονικό διάστημα 2004-2009. Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν αφορούν διάφορες πτυχές της πάθησης, όπως τα συμπτώματα, οι κλινικές εκδηλώσεις, η ηλικία έναρξης, τα εργαστηριακά ευρήματα και η επίδραση της νόσου στην ποιότητα ζωής των παιδιών.

Για τη συλλογή αυτών των πληροφοριών, πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση των δεδομένων από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε ένα ειδικά διαμορφωμένο ερωτηματολόγιο, σχεδιασμένο να καλύψει εκτενώς τα ποικίλα ζητήματα που αφορούν τη μαστοκυττάρωση στον παιδικό πληθυσμό. Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν παρέχουν μια ολοκληρωμένη εικόνα των διαφόρων πτυχών της νόσου σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα, επιτρέποντας έτσι την περαιτέρω κατανόηση της παιδιατρικής μαστοκυττάρωσης και την αξιολόγηση της επιρροής της στην ποιότητα ζωής των παιδιών.

7.2. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε μια εκτενής ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας με στόχο τη συγκέντρωση και καταγραφή των γενικών πληροφοριών που αφορούν τη δερματική και τη ΣΜ. Η επιλογή των άρθρων που μελετήθηκαν έγινε με τη βοήθεια της μηχανής αναζήτησης PubMed. Επίσης, μελετήθηκαν πληροφορίες που παρέχονται από την ιατρική πλατφόρμα UpToDate καθώς και βιβλία Παιδιατρικής. Αυτή η ανασκόπηση επικεντρώθηκε σε βασικά θέματα που αφορούν την παθολογία της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων που συμβάλλουν στην αιτιοπαθογένεια, της διάγνωσης και των επιλογών θεραπείας.

Η συνολική μελέτη της βιβλιογραφίας παρείχε μια ενδελεχή επισκόπηση του ερευνητικού πεδίου, προσφέροντας εκτενή γνώση και προοπτικές σχετικά με τη μαστοκυττάρωση. Κατά την εξέταση των σχετικών μελετών, δόθηκε έμφαση στις διάφορες μορφές της νόσου, στους παθογενετικούς παράγοντες που σχετίζονται με αυτήν, στις μεθόδους διάγνωσης και στις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Η επεξεργασία αυτής της βιβλιογραφίας αποτέλεσε τη βάση για την περαιτέρω κατανόηση της συγκεκριμένης

πάθησης και τον σχηματισμό ενός ολοκληρωμένου πλαισίου κατανόησης για τη μαστοκυττάρωση.

7.3. ΣΥΛΛΟΓΗ ΥΛΙΚΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 35 παιδιά με δερματική μαστοκυττάρωση, τα οποία επισκέφθηκαν το Παιδοδερματολογικό Εξωτερικό Ιατρείο του Νοσοκομείου Παίδων η Αγία Σοφία το χρονικό διάστημα 2004-2009.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή του Γ.Ν. Παίδων η Αγία Σοφία και οι γονείς των ασθενών έδωσαν την συγκατάθεση τους. Το έντυπο της συγκατάθεσης παρατίθεται στο Παράρτημα Α.

Αρχικά, βασιζόμενοι στα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τη μελέτη της βιβλιογραφίας, συντάχθηκε ένα ερωτηματολόγιο πολλαπλών επιλογών, με τη βοήθεια του οποίου συγκεντρώθηκαν πληροφορίες σχετικές με τους μικρούς ασθενείς μας. Πιο συγκεκριμένα, οι ερωτήσεις αφορούσαν δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης, την ηλικία έναρξης της νόσου τα συμπτώματα και τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, τους επιβαρυντικούς παράγοντες, τα εργαστηριακά ευρήματα, τον εμβολιασμό, την φαρμακευτική αγωγή που λήφθηκε από τα παιδιά, τα συνοδά προβλήματα υγείας και πιθανές αλλεργίες, την επίδραση της νόσου στην ποιότητα ζωής των παιδιών καθώς και την παραμονή ή όχι ενεργής νόσου, και αν όχι, η ηλικία ύφεσης της.

Το ερωτηματολόγιο σχεδιάστηκε με σκοπό να αναδείξει πλήρως τα χαρακτηριστικά και τις επιπτώσεις της νόσου στα παιδιά, προκειμένου να παράσχει πολύτιμες πληροφορίες για τη διαχείριση της. Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη παρατίθεται στο παράρτημα Β.

Επιπλέον, εξετάστηκαν πληροφορίες που υπήρχαν στους ιατρικούς φακέλους ασθενών κάτω των 15 ετών που επισκέφθηκαν το παιδοδερματολογικό ιατρείο του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων "Η Αγία Σοφία" και έλαβαν τη διάγνωση της δερματικής μαστοκυττάρωσης κατά το χρονικό διάστημα 2004-2009.

Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν τα εξής:

1. Ηλικία διάγνωσης της νόσου κάτω των 15 ετών.
2. Κλινική εικόνα συμβατή με δερματική μαστοκυττάρωση.

- 3.Θετικό σημείο Darier.
- 4.Επιβεβαίωση της διάγνωσης της μαστοκυττάρωσης με βιοψία, κυρίως σε παιδιά με ΜΚ και ΔΔΜ.
- 5.Παρακολούθηση για τουλάχιστον 10 χρόνια.
- 6.Δεν έπασχαν από ΣΜ βάσει εργαστηριακών εξετάσεων (γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος, υπέρηχος κοιλίας και τιμή τρυπτάσης).

Η μελέτη των ιατρικών φακέλων των παιδιών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη παρείχε πληροφορίες σχετικά με τον τύπο της μαστοκυττάρωσης από τον οποίο έπασχαν, καθώς και δεδομένα που αφορούσαν τον αριθμό, το μέγεθος και τη μορφολογία των δερματικών βλαβών. Επιπλέον, καταγράφηκε η τιμή της τρυπτάσης στην αρχική εξέταση καθώς και η διενέργεια ή όχι βιοψίας δέρματος, καθώς και δεδομένα από τυχόν επανεξετάσεις.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε τηλεφωνική επικοινωνία με τους γονείς των ασθενών που πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια, οι οποίοι, αφού ενημερώθηκαν για τη μελέτη, κλήθηκαν, κατόπιν συναίνεσης, να απαντήσουν στο ερωτηματολόγιο. Μετά την ολοκλήρωση της συνέντευξης, απεστάλη είτε μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου είτε ταχυδρομικώς το έντυπο συγκατάθεσης προκειμένου να υπογραφεί από τον γονέα ή τον ίδιο τον ασθενή. Με αυτόν τον τρόπο, συγκεντρώθηκαν δεδομένα για 35 ασθενείς. Δυστυχώς, υπήρξαν απώλειες από το αρχικό δείγμα μελέτης. Ο βασικός λόγος ήταν η αδυναμία ανεύρεσης του ασθενούς και ο δεύτερος λόγος ήταν η άρνηση συμμετοχής στην έρευνα από 2 ασθενείς.

7.4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Αρχικά, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν για τους 35 ασθενείς μας, τόσο από τα ιστορικά των ασθενών όσο και από τη συνέντευξη με το ερωτηματολόγιο, καταγράφηκαν και κωδικοποιήθηκαν σε έναν πίνακα Microsoft Excel. Ο πληθυσμός της μελέτης καταγράφηκε στο πρόγραμμα Excel σε τυχαία σειρά με αύξοντα αριθμό από το 1 έως το 35. Σχετικά με την παράμετρο φύλο, τα θήλεα κωδικοποιήθηκαν με το νούμερο 1 και τα αρρενα με το νούμερο 2. Η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων και η ηλικία διάγνωσης της νόσου καταγράφηκαν σε μήνες. Ο τόπος διαμονής (επαρχία ή πόλη), το εκπαιδευτικό επίπεδο των ασθενών, η συχνότητα άθλησης/φυσικής δραστηριότητας, οι ώρες ύπνου, η εμβολιαστική κάλυψη, η παραμονή ή μη του εξανθήματος, η φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν οι ασθενείς καταγράφηκαν και κωδικοποιήθηκαν με βάση την αρίθμηση που είχαν στο ερωτηματολόγιο πολλαπλών επιλογών. Με τον ίδιο τρόπο καταγράφηκαν και

κωδικοποιήθηκαν τα συνοδά συμπτώματα (εξάψεις, κνησμός, δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, ναυτία/έμετοι, διάρροιες, μυοσκελετικό άλγος, λιποθυμικό επεισόδιο) και τα συνοδά προβλήματα υγείας και οι αλλεργίες που είχαν οι ασθενείς.

Από τη μελέτη των πληροφοριών που συλλέχθηκαν από τους ιατρικούς φακέλους, καταγράφηκε ο αριθμός και ο τύπος των δερματικών βλαβών. Η παράμετρος "δερματικές βλάβες" κατηγοριοποιήθηκε σε μια κλίμακα από 1 έως 3 βάσει του μεγέθους των βλαβών (1: μικρές, 2: μεγάλες, 3: μικτές βλάβες) και σε μία δεύτερη κλίμακα από 1 έως 2 ανάλογα με τη μορφολογία τους (1: επίπεδες βλάβες και 2: υπερυψωμένες βλάβες). Η τιμή της τρυπτάσης καταγράφηκε σε μονάδες μέτρησης microgram ανά λίτρο (μg/L). Η διενέργεια βιοψίας δέρματος κωδικοποιήθηκε με τον αριθμό 1 και η μη διενέργεια με τον αριθμό 0.

Με βάση τις κλινικές πληροφορίες που συλλέχθηκαν, τα παιδιά με δερματική μαστοκυττάρωση ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες: 1. Μελαγχρωματική κνίδωση, 2. Διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση, 3. Μονήρες μαστοκύττωμα.

Στη συνέχεια, τα στοιχεία αναλύθηκαν στο στατιστικό πρόγραμμα SPSS (έκδοση 25). Ένα p-value μικρότερο από 0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητες και ποσοστά (N, %). Αρχικά, έγινε περιγραφική ανάλυση των δεδομένων. Με τον τρόπο αυτό υπολογίστηκε το ποσοστό των ασθενών που έχουν τον κάθε τύπο μαστοκυττάρωσης (Μελαγχρωματική κνίδωση, Διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση, Μονήρες μαστοκύττωμα), η αναλογία θηλέων και αρρένων, και το ποσοστό των ασθενών με ηλικία έναρξης της νόσου κάτω των 2 ετών ανάλογα με τον τύπο δερματικής μαστοκυττάρωσης με τον οποίο έχουν διαγνωστεί. Επιπλέον, υπολογίστηκε η μέση τιμή και το εύρος της τιμής της τρυπτάσης, καθώς και η μέση τιμή και το εύρος του αριθμού των δερματικών βλαβών. Επίσης, υπολογίστηκε το ποσοστό των επιβαρυντικών παραγόντων, των αλλεργιών και των συνοδών προβλημάτων υγείας, καθώς και των συμπτωμάτων που εμφανίζουν οι ασθενείς τόσο από το δέρμα όσο και συστηματικά. Τέλος, υπολογίστηκε το ποσοστό των ασθενών που έχουν παρουσιάσει ύφεση του εξανθήματος και συσχετίστηκε ο αριθμός, το μέγεθος και η μορφολογία των δερματικών βλαβών με την ύφεση ή μη του εξανθήματος. Όλοι οι ανωτέρω υπολογισμοί έγιναν τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και σε κάθε τύπο δερματικής μαστοκυττάρωσης ξεχωριστά.

Στη συνέχεια, έγινε ανάλυση συσχέτισης Spearman ανάμεσα στην τιμή της τρυπτάσης και τον αριθμό των βλαβών. Τέλος, έγινε συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των δερματικών βλαβών και την παραμονή ή μη του εξανθήματος, η οποία παρουσιάζεται σε γράφημα boxplot.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

8.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Συνολικά 35 ασθενείς παρακολουθήθηκαν μακροχρόνια για 10 έτη. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν στατιστικά, αφορούν δημογραφικά στοιχεία του πληθυσμού μελέτης, σημεία και συμπτώματα που παρουσίαζαν οι ασθενείς κατά την διάγνωση της νόσου καθώς επίσης και εργαστηριακά ευρήματα που είχαν οι ασθενείς κατά την διάγνωση της νόσου.

8.2. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ

Συνολικά μελετήσαμε 35 παιδιά με δερματική μαστοκυττάρωση, από τους οποίους 21 ασθενείς παρουσίαζαν μελαγχρωματική κνίδωση (ΜΚ) (60%), 2 διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση (ΔΔΜ) (5,7%) και 12 μονήρες μαστοκύττωμα (ΜΜ) (34,2%). Η αναλογία αρρένων: θηλέων ήταν 2:1. Στο 82,8% των περιπτώσεων, η ηλικία έναρξης της νόσου ήταν κάτω του έτους, ενώ η μέση ηλικία έναρξης της νόσου ήταν οι 8 μήνες.

Καταγεγραμμένη τιμή τρυπτάσης είχαμε συνολικά σε 23 παιδιά. Σε 17 (από τα 21) παιδιά με ΜΚ, η μέση τιμή τρυπτάσης ήταν 5,1 μg/l (εύρος 5-13 μg/l), στα 2 παιδιά με ΔΔΜ η μέση τιμή τρυπτάσης ήταν 15 μg/l (εύρος 15-25 μg/l) και στα 4 (από τα 12) παιδιά με ΜΜ η μέση τιμή τρυπτάσης ήταν 4,25 μg/l (εύρος 3-7 μg/l). Βιοψία δέρματος διενεργήθηκε συνολικά σε 19 ασθενείς, εκ των οποίων οι 15 είχαν ΜΚ, 2 ΔΔΜ και 2 ΜΜ.

Ο αριθμός των δερματικών βλαβών μετρήθηκε στους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με μελαγχρωματική κνίδωση και διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση. Οι ασθενείς με ΜΚ είχαν από 5 έως 250 βλάβες στο δέρμα τους, ενώ οι 2 ασθενείς με ΔΔΜ είχαν περίπου 150 βλάβες στο δέρμα τους.

Οι πιο συχνοί επιβαρυντικοί παράγοντες που καταγράφηκαν ήταν η τριβή και η ζέστη, οι οποίοι εμφανίζονταν στο 57,1% και στο 48,5% των ασθενών αντίστοιχα.

Αλλεργίες αναφέρθηκαν σε 9 (25,7%) ασθενείς, εκ των οποίων οι 4 είχαν μελαγχρωματική κνίδωση (44,4%) και οι 5 μονήρες μαστοκύττωμα (55,5%).

Συνοδά προβλήματα υγείας παρουσίασαν 6 ασθενείς (17,1%). Ένας ασθενής είχε αιμορροφιλία, ένας εμφάνισε σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι, δύο παρουσίασαν θυρεοειδοπάθεια και δύο ατοπική δερματίτιδα.

Ύφεση του εξανθήματος μετά τα 10 έτη παρατηρήθηκε στο 47% των ασθενών με ΜΚ και στο 50% των ασθενών με ΜΜ, ενώ το 100% των ασθενών με ΔΔΜ ανέφερε ότι το εξάνθημα παρέμενε έως και σήμερα. Στους ασθενείς που παρέμεινε το εξάνθημα, το 88,2% ανέφερε σημαντική βελτίωση της εικόνας του εξανθήματος (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Επιδημιολογικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά ασθενών με δερματική μαστοκυτάρωση.

Παράμετροι	Σύνολο	ΜΚ	ΔΔΜ	ΜΜ
Συνολικός αριθμός Νο. (%)	35	21 (60%)	2 (5,7)	12 (34,2)
Φύλο N, (%)				
Νο.	35	21	2	12
Θήλυ	13 (37,1)	9 (42,8)	0	4 (33,3)
Άρρεν	22 (62,9)	12 (57,1)	2 (100)	8 (66,6)
Ηλικία έναρξης νόσου N, (%) (μήνες)				
Νο.	35	21	2	12
Μέση τιμή	8	8,7	6,5	8,75
Εύρος	1-48	1-36	1-12	1-48
Τρυπτάση(μg/ l)				
Νο.	23	17	2	4
Μέση τιμή	5,68	5,1	15	4,25
Εύρος	2-25	2-13	5-25	3-7
Βιοψία (N,%)				
Νο	19	15	2	2
Αριθμός βλαβών				
Νο.	23	21	2	
Μέση τιμή	76,2	69,1	150	
Εύρος	5-250	5-250		
Αλλεργίες (N,%)				
Νο.	35	21	2	12
Ναι	9 (25,7)	4 (19,1)	0	5 (41,6)

Όχι	26 (74,2)	17 (80,9)	0	7 (58,3)
Συνοδά προβλήματα υγείας (N, %)				
No.	35	21	2	12
Ναι	6 (17)	5 (28,5)	0 (0)	1 (8,3)
Όχι	27 (82,8)	15 (42,8)	0 (0)	11 (91,6)
Παραμονή ή όχι εξανθήματος N,(%)				
No.	35	21	2	12
Ναι	17 (48,7)	11 (52,3)	2 (100)	4 (33,3)
Όχι	18 (51,4)	10 (47)	0 (0)	8 (66,6)
Αν ναι , N(%)				
Σταθερό	2 (12,5)	0	0	2 (50)
Βελτιωμένο	15 (88,2)	11 (100)	2 (100)	2 (50)

Πίνακας 5. Πίνακας κλινικών συμπτωμάτων από το δέρμα και από άλλα συστήματα των ασθενών με δερματική μαστοκυττάρωση.

	Σύνολο	ΜΚ	ΔΔΜ	ΜΜ
Δερματικά σημεία και συμπτώματα (N,%)				
No	35	21	2	12
Εξάψεις	13 (37,1)	9 (42,8)	2 (100)	2 (16,6)
Κνησμός	9 (25,7)	5 (23,8)	2 (100)	2 (16,6)
Σημείο Darier	35 (100)	21 (100)	2 (100)	12 (100)
Πομφόλυγες	2 (5,7)	1(2,8)	1 (50)	0 (0)
Συστηματικά συμπτώματα (N,%)				
No.	35	21	2	12
Αναφυλαξία	1 (2,8)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
Δύσπνοια	3 (8,5)	1 (4,7)	2 (100)	0 (0)
Λιποθυμία	5 (14,2)	3 (14,28)	2 (100)	0 (0)
Κοιλιακό Άλγος	6 (17,1)	3 (14,28)	2 (100)	1 (8,3)
Διάρροια	4 (11,4)	1 (4,7)	2 (100)	1 (8,3)
Ναυτία & Εμέτους	1 (2,8)	1 (4,7)	0 (0)	0 (0)
Κεφαλαλγία	4 (11,4)	3 (14,28)	0 (0)	1 (8,3)
Οστικά άλγη	6 (17,1)	6 (28,5)	0 (0)	0 (0)

Τα σημεία και τα συμπτώματα της μαστοκυττάρωσης χωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες: δερματικά και συστηματικά. Το σημείο Darier παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς, καθώς χρησιμεύει ως κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη. Όσον αφορά τα δερματικά συμπτώματα, το ποσοστό εκδήλωσης εξάψεων είναι 37,1%, ο κνησμός ανέρχεται στο 25,7%, ενώ οι πομφόλυγες παρατηρούνται σε 5,7% των περιστατικών.

Στη συνέχεια, εξετάστηκε η συχνότητα των συστηματικών συμπτωμάτων. Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν το κοιλιακό άλγος και τα οστικά άλγη, τα οποία αναφέρθηκαν στο 17,1% των ασθενών έκαστο. Ακολούθησαν τα λιποθυμικά επεισόδια με 14,2%, ενώ το 11,4% είχε κεφαλαλγία και διαρροϊκά επεισόδια. Τέλος, το 8,5% ανέφερε δύσπνοια, ενώ μόνο ένας ασθενής είχε αναφυλαξία και είχε λάβει τη διάγνωση της ΔΔΜ (πίνακας 7)

8.3. ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΥΧΕΤΙΣΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ

Αρχικά συσχετίσαμε τον αριθμό των δερματικών βλαβών που είχαν οι ασθενείς μας με την τιμή της τρυπτάσης που είχε μετρηθεί και βρέθηκε θετική (Spearman's ρ =0,539) και στατιστικά σημαντική (P=0,001) συσχέτιση μεταξύ της τρυπτάσης και του αριθμού βλαβών. (πίνακας 6)

Πίνακας 6. Συσχέτιση της τιμής της τρυπτάσης με τον αριθμό των βλαβών

	Αριθμός βλαβών	P
Τρυπτάση	0,539*	0,001

*συντελεστής συσχέτισης Spearman

Στην συνέχεια συσχετίσαμε τον αριθμό το μέγεθος και την μορφολογία των βλαβών με την δεκαετή παραμονή του εξανθήματος στους ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με μελαγχρωματική κνίδωση και διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση. Συμπεράναμε ότι το 53,6% των ασθενών στους οποίους το εξάνθημα παρέμενε είχαν υπερυψωμένες βλάβες (οζίδια και πομφόλυγες) ενώ όλα τα παιδιά στα οποία το εξάνθημα είχε υποχωρήσει μετά την δεκαετία, είχαν επίπεδες βλάβες. (πίνακας 7)

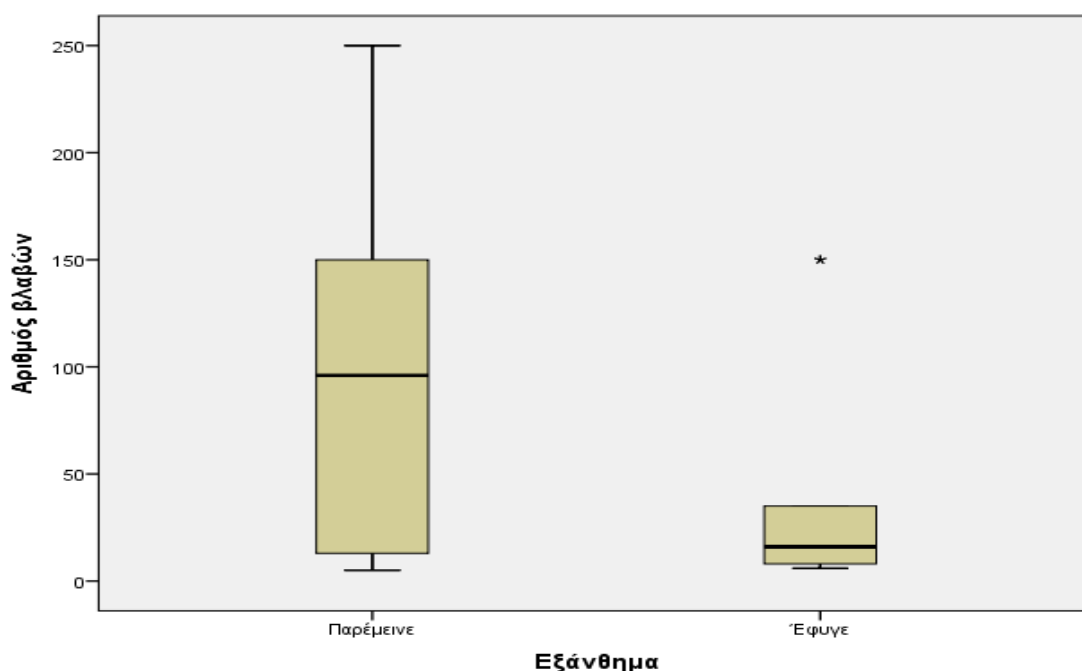
Πίνακας 7. Πίνακας συσχέτισης του αριθμού, του μεγέθους και της μορφολογίας των βλαβών, στους ασθενείς με μελαγχρωματική κνίδωση και διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση, με την παραμονή ή όχι του εξανθήματος

	Αριθμός βλαβών	Μέγεθος			Μορφολογία	
		Μικρές	Μεγάλες	Μικτές	Επίπεδες	Υπερυψωμένες
Παραμονή Εξανθήματος						
Ναι	96(5-250)*	7 (53,8)	2 (15,4)	4 (30,8)	6 (46,2)	7 (53,8)
Όχι	16(6-150)*	4 (40)	5 (50)	1 (10)	10 (100)	0 (0)

*Διάμεσος (εύρος)

Υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στην μορφολογία των βλαβών και την παραμονή ή όχι του εξανθήματος. Το εξάνθημα παραμένει μετά τα 10 έτη στα παιδιά με πομφολυγώδεις και οζώδεις δερματικές βλάβες.

Γράφημα 1 Γράφημα συσχέτισης του αριθμού των βλαβών με την παραμονή ή όχι του εξανθήματος στους ασθενείς με μελαγχρωματική κνίδωση και διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση.



Τέλος οι ασθενείς στους οποίους το εξάνθημα παρέμεινε μετά τα 10 έτη, φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο αριθμό δερματικών βλαβών, με μια μέση τιμή των 96 βλαβών και εύρος από 5 έως 250 δερματικές βλάβες. Αντίθετα, στους ασθενείς που το εξάνθημα παρέμεινε φαίνεται να έχουν μικρότερο αριθμό βλαβών, με μια μέση τιμή των 16 βλαβών και ένα εύρος τιμών από 6 έως 150 βλάβες όπως παρουσιάζεται ανωτέρω στο γράφημα 1.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

9.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μαστοκυττάρωση με έναρξη στην παιδική ηλικία θεωρείται μια σπάνια αλλά καλοήθης νόσος, η οποία τείνει να υποχωρεί αυτόματα περίπου κατά την εφηβεία. Στην μελέτη μας προσπαθήσαμε να αναδείξουμε τα χαρακτηριστικά της νόσου σε ένα δείγμα παιδιών στην Ελλάδα, τους πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες καθώς και την επίδραση που έχει η νόσος στην ζωή τους.

9.2. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μαστοκυττάρωση είναι μια σπάνια νόσος που χαρακτηρίζεται από την υπερβολική συσσώρευση μαστοκυττάρων σε διάφορους ιστούς του σώματος, συχνότερα στο δέρμα. Πραγματοποιήσαμε μία μελέτη κατά την οποία συλλέξαμε δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς που διαγνώστηκαν με δερματική μαστοκυττάρωση στο Παιδοδερματολογικό Εξωτερικό Ιατρείο του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» κατά το χρονικό διάστημα 2004-2009.

Σύμφωνα με τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από τους 35 παιδιατρικούς ασθενείς με μαστοκυττάρωση που συμμετείχαν στην μελέτη μας, η πιο κοινή μορφή της δερματικής μαστοκυττάρωσης ήταν η μελαγχρωματική κνίδωση (ΜΚ), η οποία αντιπροσωπεύει το 60% των περιπτώσεων. Η διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση (ΔΔΜ) και το μονήρες μαστοκύτωμα (ΜΜ), είναι λιγότερο συχνές, εμφανιζόμενες στο 5,7% και στο 34,2% των περιπτώσεων αντίστοιχα. Τα ανωτέρω αποτελέσματα συμφωνούν με τα δεδομένα της *Fiorina Giona, 2021* η οποία ανέδειξε στην μελέτη της, ότι μεταξύ των διαφόρων δερματικών βλαβών, η ΜΚ είναι η πιο συχνή μορφή, η οποία ανιχνεύεται σε περίπου 70% των παιδιών με μαστοκυττάρωση. Το μονήρες μαστοκύτωμα, διαγιγνώσκεται σε περίπου 15% των παιδιών με μαστοκυττάρωση. Τέλος, η ΔΔΜ είναι λιγότερο συχνή, αλλά είναι η πιο σοβαρή κλινική εκδήλωση της δερματικής μαστοκυττάρωσης.

Η ηλικία έναρξης της νόσου ποικίλει ευρέως από 1 έως 48 μήνες, με μέση ηλικία έναρξης τους 8 μήνες. Είναι γνωστό ότι η παιδιατρική μαστοκυττάρωση συχνά εμφανίζεται κατά τα πρώτα δύο χρόνια της ζωής, με την πλειονότητα των περιπτώσεων να διαγιγνώσκονται πριν την ηλικία των 6 μηνών. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα συμπτώματα εμφανίζονται πριν την ηλικία των 2 ετών (*Lange M et al., 2013*). Αυτό υποδεικνύει ότι η μαστοκυττάρωση μπορεί να εμφανιστεί πολύ νωρίς στη ζωή των παιδιών, κάτι που

απαιτεί την προσοχή των παιδίατρων και των γονέων για έγκαιρη διάγνωση. Επιπλέον παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου στα άρρενα (62,9%) σε σχέση με τα θήλεα (37,1%). Αυτή η διαφοροποίηση ανά φύλο μπορεί να υποδεικνύει γενετικούς ή άλλους βιολογικούς παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη της νόσου. Η ελαφριά υπεροχή των αρρένων και η έναρξη των συμπτωμάτων πριν από την ηλικία του 1 έτους που ανευρέθηκε στη μελέτη μας ταιριάζει με τα δημογραφικά στοιχεία που αναφέρονται σε άλλες μελέτες, όπως των Gurnee et al. (2020) και Czarny et al. (2021).

Βιοψία δέρματος πραγματοποιήθηκε σε περίπου 54,2% των περιπτώσεων, και βρέθηκε θετική στο μεγαλύτερο ποσοστό, κάτι που δείχνει ότι είναι ένα σημαντικό εργαλείο για τη διάγνωση της νόσου. Οι Nemat K., Abraham S., (2022) αναφέρουν ότι σε ασαφείς περιπτώσεις, ειδικά όταν τα κλινικά ευρήματα δεν είναι πειστικά, μπορεί να γίνει βιοψία της βλάβης του δέρματος για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ωστόσο, δεν είναι απαραίτητη η ιστολογική επιβεβαίωση, καθώς η κλινική εικόνα είναι σαφής.

Στη μελέτη μας, τα παιδιά παρουσίασαν δερματικές βλάβες με εύρος από 5 έως 250 σε αριθμό, με μέσο όρο 76,2 βλάβες. Η σημαντική αυτή διακύμανση στον αριθμό των βλαβών υπογραμμίζει την ετερογένεια της νόσου και αναδεικνύει την ανάγκη για εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση. Σύμφωνα με τους Barnes et al., ο αριθμός των δερματικών βλαβών και η παρουσία συμπτωμάτων από το δέρμα σχετίζονται με τη σοβαρότητα των συστηματικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΜΚ. Ως εκ τούτου, ο αριθμός των βλαβών μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης για την εξέλιξη της νόσου, συμβάλλοντας στη βελτίωση της διαχείρισης των ασθενών.

Σε συνάρτηση με τους Wiechers et al. (2015), τα επίπεδα τρυπτάσης στον ορό των ασθενών μας ήταν σημαντικά αυξημένα στα άτομα με ΔΔΜ, σε σύγκριση με εκείνα που είχαν διαγνωστεί με ΜΚ ή ΜΜ. Επιπλέον, στη μελέτη μας βρέθηκε θετική (Spearman's $\rho=0,539$) και στατιστικά σημαντική ($P=0,001$) συσχέτιση μεταξύ της τιμής τρυπτάσης και του αριθμού βλαβών. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τη μελέτη των Wiechers et al. (2015), οι οποίοι παρατήρησαν ελαφρώς αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης σε παιδιά με περισσότερες από 100 δερματικές βλάβες, σε σύγκριση με παιδιά που είχαν μόνο 2 έως 50 βλάβες. Αντίστοιχα, οι Czarny et al. (2021), οι οποίοι παρακολούθησαν μία ομάδα παιδιών με μαστοκυττάρωση σε βάθος δεκαετίας, περιγράφουν ότι τα επίπεδα της τρυπτάσης ορού ήταν σημαντικά υψηλότερα στα παιδιά με ΔΔΜ από ό,τι στα παιδιά με ΜΚ καθ' όλη τη δεκαετή περίοδο παρακολούθησης. Κατά τη διάρκεια της περιόδου

παρατήρησης, τα παιδιά με ΔΔΜ παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα τρυπτάσης ορού σε σύγκριση με τα παιδιά με ΜΚ. Επιπλέον, όπως και στη δική μας μελέτη, υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της έκτασης των δερματικών βλαβών και της συγκέντρωσης της τρυπτάσης ορού. Η συγκέντρωση της τρυπτάσης στον ορό συχνά χρησιμοποιείται ως δείκτης πρόγνωσης και παρακολούθησης της νόσου (Carter MC, Metcalfe DD, Komarow H, 2014).

Ένα μικρό ποσοστό των παιδιών (17%) παρουσίασε συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας. Αυτό δείχνει ότι οι παιδίατροι πρέπει να είναι προσεκτικοί και να εξετάζουν συνολικά την υγεία του παιδιού. Η μαστοκυττάρωση στα παιδιά σπάνια συνδέεται με σοβαρά συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας. Ωστόσο, κάποιες περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχουν με άλλες διαταραχές, όπως τροφικές αλλεργίες ή γαστρεντερικά προβλήματα (Valent P, Akin C, Metcalfe DD. 2017).

Όπως παρατηρήθηκε και στις περισσότερες διαχρονικές σειρές, έτσι και στην δική μας μελέτη, παρατηρήθηκε υποχώρηση του εξανθήματος με την πάροδο του χρόνου. Σε 48,7% των περιπτώσεων, τα εξανθήματα παρέμειναν, ενώ σε 51,4% εξαφανίστηκαν. Αυτό δείχνει την αυθόρμητη ύφεση της νόσου σε κάποια παιδιά, κάτι που είναι ελπιδοφόρο για τους γονείς και τους γιατρούς. Επιπλέον, στους ασθενείς στους οποίους παραμένουν οι δερματικές βλάβες, οι περισσότεροι παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση με την πάροδο του χρόνου (Gurnee et al. 2020). Η παραμονή των εξανθημάτων, ωστόσο, μπορεί να υποδεικνύει μια πιο ανθεκτική μορφή της νόσου (Heide R, Beishuizen A, De Groot K, et al. 2008).

Αντίστοιχα με τους Gurnee et al. (2020), έτσι και στην δική μας μελέτη το σημείο Darier ήταν από τα πιο συχνά δερματικά συμπτώματα. Συγκεκριμένα ήταν παρόν σε όλους τους ασθενείς (100%) και αποτελεί διαγνωστικό σημάδι της νόσου. Οι εξάψεις, οι οποίες εμφανίζονται στο 37,1% των παιδιών, είναι ένα συχνό σύμπτωμα, ιδιαίτερα στη ΜΚ (42,8%) και στη ΔΔΜ (100%). Ο κνησμός παρατηρήθηκε στο 25,7% των περιπτώσεων και ήταν ιδιαίτερα έντονος στους ασθενείς με ΔΔΜ. Οι Czarny et al. (2021) ανέφεραν ότι ο κνησμός ήταν το πιο συχνό δερματικό σύμπτωμα, με τις πομφόλυγες να είναι το δεύτερο πιο συχνό σύμπτωμα και τις εξάψεις να είναι το λιγότερο συχνά παρατηρούμενο. Αντιθέτως, στην παρούσα μελέτη παρατηρήσαμε ότι οι εξάψεις ήταν το δεύτερο συχνότερο δερματικό σύμπτωμα σε όλους τους ασθενείς, με τον κνησμό και τις πομφόλυγες να ακολουθούν σε συχνότητα. Όσον αφορά τα συστηματικά συμπτώματα, σε αντιστοιχία με τους Gurnee et al. (2020) και Czarny et al. (2021), το κοιλιακό άλγος ήταν από τα συχνότερα, ενώ η αναφυλαξία ήταν το σπανιότερο συστηματικό σύμπτωμα. Η μελέτη των Méni et al. (2014) έδειξε ότι το πιο συχνό σύμπτωμα ήταν ο κνησμός, ο οποίος παρατηρήθηκε στο 48% των περιπτώσεων, χωρίς να γίνεται διάκριση μεταξύ των

διαφορετικών παραλλαγών της νόσου. Πομφόλυγες εμφανίστηκαν στο ένα τρίτο των παιδιών και οι εξάψεις στο 25% (K. Nemat&S. Abraham, 2022).

Όσον αφορά τις αλλεργικές αντιδράσεις, στην μελέτη μας παρουσιάστηκαν στο 25,7% των παιδιών, υποδεικνύοντας ότι η μαστοκυττάρωση μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία σε αλλεργιογόνα. Η συχνότητα των αλλεργικών αντιδράσεων στα παιδιά με μαστοκυττάρωση μπορεί να είναι αυξημένη, καθώς τα μαστοκύτταρα παίζουν κεντρικό ρόλο στις αλλεργικές αντιδράσεις. Αυτό συνδέεται με τον αυξημένο αριθμό ενεργών μαστοκυττάρων που απελευθερώνουν μεσολαβητές όπως η ισταμίνη (Castells M, Akin, 2006). Ειδικότερα, στην μελέτη μας, αναφυλαξία παρατηρήθηκε στο 2,8% των περιπτώσεων και εμφανίζεται κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με ΔΔΜ. Αντίστοιχα με μία μελέτη των K. Brockow et al., (2008), αναφυλαξία αναφέρθηκε σε ένα παιδί με διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση και σε τρία παιδιά με εκτεταμένη ΜΚ, που παρουσίαζαν ψηλαφητές ή διηθημένες διηθημένες βλάβες. Αυτές οι βλάβες χαρακτηρίζονταν από έκταση που κάλυπτε πάνω από το 45% του δέρματος ($P < 0.01$) και από πυκνότητα $\geq 15\%$. Σύμφωνα με τους Meni et al, 2014, οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων και την εμφάνιση αναφυλαξίας στην παιδιατρική δερματική μαστοκυττάρωση περιλαμβάνουν τα αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης στον ορό, την παρουσία ΔΔΜ και τις εκτεταμένες δερματικές βλάβες. Αντίθετα, για άλλες μορφές της νόσου, όπως η απλή ΜΚ μέτριας σοβαρότητας, ο κίνδυνος αναφυλαξίας δεν φαίνεται να είναι σημαντικά αυξημένος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (K. Nemat&S. Abraham, 2022).

Παρόλο που η μαστοκυττάρωση συχνά περιορίζεται στο δέρμα, μπορεί να επηρεάσει και άλλα συστήματα του σώματος. Στα παιδιά, τα συστηματικά συμπτώματα είναι λιγότερο συχνά αλλά μπορεί να είναι σοβαρά. Παρατηρήσαμε ότι δύσπνοια και λιποθυμία παρουσιάστηκαν στο 8,5% και 14,2% των παιδιών αντίστοιχα, και είναι πιο συχνές σε ασθενείς με ΔΔΜ και ΜΚ. Απομονωμένα αναπνευστικά συμπτώματα, όπως ρινόρροια ή βρογχόσπασμος που προκαλούνται από μαστοκυτταρικούς μεσολαβητές, σπάνια περιγράφονται σε παιδιά με δερματική μαστοκυττάρωση (K. Nemat&S. Abraham, 2022).

Συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως κοιλιακό άλγος (17,1% των περιπτώσεων), διάρροια (11,4%), ναυτία και έμετος (2,8%) είναι επίσης παρόντα και αναδεικνύουν τη συστηματική φύση της νόσου σε κάποιες περιπτώσεις. Στην μελέτη των K. Nemat & S. Abraham (2022) περιγράφεται ότι γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως κοιλιακό άλγος, διάρροια και ναυτία, καταγράφηκαν στο 20% των περιπτώσεων.

Τέλος, παρατηρήσαμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στη μορφολογία των βλαβών και την παραμονή ή όχι του εξανθήματος. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς στους οποίους το εξάνθημα παραμένει μετά την ηλικία των 10 ετών παρουσιάζουν αυξημένο αριθμό βλαβών, με τη μέση τιμή να ανέρχεται σε 96 βλάβες και το εύρος να κυμαίνεται από 5 έως 250 βλάβες. Αντίθετα, σε ασθενείς όπου το εξάνθημα δεν παραμένει, ο αριθμός των βλαβών είναι σημαντικά μικρότερος, με μέση τιμή 16 βλάβες και εύρος από 6 έως 150 βλάβες. Επίσης το εξάνθημα παραμένει μετά τα 10 έτη στα παιδιά με πομφολυγώδεις και οζώδεις δερματικές βλάβες. Τέτοιου είδους βλάβες παρατηρούνται κυρίως σε άτομα με ΔΔΜ. Αντίστοιχα, οι Wiechers et al. (2015) αναφέρουν ότι η διάρκεια της νόσου ήταν αυξημένη σε ασθενείς με ΜΚ-μικρές βλάβες και ΔΔΜ σε σύγκριση με εκείνους με άλλες υποκατηγορίες. Επιπλέον, οι Le et al. έδειξαν ότι μόνο οι ομάδες με ΜΚ και μαστοκύττωμα παρουσίασαν ύφεση, χωρίς τάση ύφεσης στην ομάδα με ΔΔΜ (Czarny et al. 2021).

9.3. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στους περιορισμούς της μελέτης περιλαμβάνονται ο αναδρομικός χαρακτήρας και ο μικρός πληθυσμός της μελέτης.

9.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

9.4.1. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η δερματική μαστοκυττάρωση που εμφανίζεται στην παιδική ηλικία είναι μια νόσος με καλοήγη πορεία και έχει ελάχιστη επίδραση στην ποιότητα ζωής των μικρών ασθενών στην Ελλάδα. Τα περισσότερα παιδιά με μαστοκυττάρωση παρουσιάζουν μερική ή πλήρη ύφεση του εξανθήματος πριν από την εφηβεία. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι ο μεγαλύτερος αριθμός δερματικών βλαβών, η μορφολογία τους (οζίδια, πομφόλυγες) και οι αυξημένες τιμές τρυπτάσης συσχετίζονται με επιμένουσα νόσο. Παρόλο που η μαστοκυττάρωση είναι μια σπάνια νόσος, είναι απαραίτητο να διεξαχθεί περαιτέρω έρευνα για την καλύτερη κατανόηση και διαχείρισή της.

9.4.2. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η πρώιμη διάγνωση της μαστοκυττάρωσης και η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων τρυπτάσης είναι κρίσιμες για την πρόληψη επιπλοκών και την εκτίμηση της πορείας της νόσου. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε παιδιά με πομφολυγώδεις και οζώδεις βλάβες,

Η θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται στις ανάγκες κάθε παιδιού, λαμβάνοντας υπόψη τη μορφολογία των δερματικών βλαβών και τα επίπεδα τρυπτάσης. Τα παιδιά με επιμένουσα νόσο ενδέχεται να χρειάζονται εντατικότερη θεραπευτική παρέμβαση και παρακολούθηση.

Είναι πολύ σημαντική η παροχή υποστήριξης και εκπαίδευσης στους ασθενείς και τις οικογένειές τους σχετικά με την καθημερινή διαχείριση των συμπτωμάτων και των πιθανών επιπλοκών. Εκπαίδευση σχετικά με τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν για την αποφυγή αναφυλακτικών επεισοδίων και άλλων σοβαρών συστηματικών συμπτωμάτων.

Τέλος, απαιτείται περισσότερη έρευνα για την κατανόηση της φυσικής ιστορίας της μαστοκυττάρωσης, της απάντησης στις διάφορες θεραπείες και της ανάπτυξης νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δοθεί στην έρευνα για τους παράγοντες που επηρεάζουν την ύφεση και την επιμονή της νόσου.

Με την υιοθέτηση αυτών των προτάσεων, η διαχείριση της μαστοκυττάρωσης μπορεί να γίνει πιο αποτελεσματική, προσφέροντας καλύτερη ποιότητα ζωής στους ασθενείς και μειώνοντας τις επιπλοκές της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aberer E, Sperr WR, Bretterklieber A, Avian A, Hadzijusufovic E, Kluin-Nelemans HC, Oude Elberink H, van Anrooij B, Niedoszytko M, Lange M, Górska A, Elena C, Brazzelli V, Belloni Fortina A, Caroppo F, Hartmann K, Illerhaus A, Reiter A, Jawhar M, Bonadonna P, Zanotti R, Triggiani M, Parente R, Gotlib J, Doubek M, von Bubnoff N, Fuchs D, Sabato V, Brockow K, Jäkel N, Panse J, Valent P.(2021) Clinical Impact of Skin Lesions in Mastocytosis: A Multicenter Study of the European Competence Network on Mastocytosis. *J Invest Dermatol.* 141(7):1719-1727. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.12.030>.
2. Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torrelo A, Jaén P, Schwartz LB, Orfao A, Escribano L. (2012) Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy.* 67(6):813-21. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02812.x>.
3. Álvarez-Twose, I., Jara-Acevedo, M., Morgado, J. M., García-Montero, A., Sánchez-Muñoz, L., Teodosio, C., Matito, A., Mayado, A., Caldas, C., Mollejo, M., Orfao, A., & Escribano, L. (2016). Clinical, immunophenotypic, and molecular characteristics of well-differentiated systemic mastocytosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(1), 168-178.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.008>
4. Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L, Kristensen TK, Kluin-Nelemans HC, Hermine O, Dubreuil P, Sperr WR, Hartmann K, Gotlib J, Cross NC, Haferlach T, Garcia-Montero A, Orfao A, Schwaab J, Triggiani M, Horny HP, Metcalfe DD, Reiter A, Valent P. (2015) KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia.* 29(6):1223-32. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.24>
5. Azaña JM, Torrelo A, Matito A. (2016) Update on Mastocytosis (Part 2): Categories, Prognosis, and Treatment. *Actas Dermosifiliogr.* 107(1):15-22. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2015.09.009>.
6. Bankova LG, Walter JE, Iyengar SR, Lorenzo ME, Hornick JL, Castells MC. (2013) Generalized bullous eruption after routine vaccination in a child with diffuse cutaneous mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.*1(1):94-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2012.08.008>.
7. Barnes, M., Van, L., DeLong, L., & Lawley, L. P. (2021). Severity of cutaneous findings predict the presence of systemic symptoms in pediatric maculopapular cutaneous

- mastocytosis. *Pediatric Dermatology*, 38(5), 1031-1037.
<https://doi.org/10.1111/pde.14651>
8. Ben-Amitai, D., Metzker, A., & Cohen, H. A. (2005). Pediatric cutaneous mastocytosis: A review of 180 patients. *Israel Medical Association Journal*, 7(5), 320-322.
 9. Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, Yang Y, Grandpeix-Guyodo C, Leventhal PS, Hadj-Rabia S, Nasca L, Georgin-Lavialle S, Cohen-Akenine A, Launay JM, Barete S, Feger F, Arock M, Catteau B, Sans B, Stalder JF, Skowron F, Thomas L, Lorette G, Plantin P, Bordigoni P, Lortholary O, de Prost Y, Moussy A, Sobol H, Dubreuil P. (2010) Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol.*130(3):804-15.
<https://doi.org/10.1038/jid.2009.281>.
 10. Brockow, K. & Metcalfe, D.D. (2010) 'Mastocytosis', *Chemistry and Immunology Allergy*, 95, pp. 110–124. <https://doi.org/10.1159/000315946>
 11. Brockow, K., Jofer, C., Behrendt, H., & Ring, J. (2008). Anaphylaxis in patients with mastocytosis: A study on history, clinical features, and risk factors in 120 patients. *Allergy*, 63(2):226-32. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x>.
 12. Carter M. C., Bai, Y., Ruiz-Esteves, K. N., Scott, L. M., Cantave, D., Bolan, H., Eisch, R., Sun, X., Hahn, J., Maric, I., & Metcalfe, D. D. (2018). Detection of KIT D816V in peripheral blood of children with manifestations of cutaneous mastocytosis suggests systemic disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(6), 2226-2229.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.043>
 13. Carter MC, Clayton ST, Komarow HD, Brittain EH, Scott LM, Cantave D, Gaskins DM, Maric I, Metcalfe DD.(2015) Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 136(6):1673-1679.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.024>.
 14. Carter MC, Metcalfe DD, Clark AS, Wayne AS, Maric I. (2015) Abnormal bone marrow histopathology in paediatric mastocytosis. *Br J Haematol.* 168(6):865-73.
<https://doi.org/10.1111/bjh.13231>.
 15. Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis.(2014) *Immunol Allergy Clin North Am.* 34(1):181-96. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2013.09.001>.
 16. Carter MC, Metcalfe DD, Matito A, Escribano L, Butterfield JH, Schwartz LB, Bonadonna P, Zanotti R, Triggiani M, Castells M, Brockow K. (2019) Adverse reactions to drugs and biologics in patients with clonal mast cell disorders: A Work Group Report of the Mast Cells Disorder Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 143(3):880-893
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.063>.

17. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. (2011) Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol.* 12(4):259-70. <https://doi.org/10.2165/11588890-000000000-00000>.
18. Castells, M., & Butterfield, J. (2019). Mast cell activation syndrome and mastocytosis: Initial treatment options and long-term management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(4), 1097-1106. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.002>
19. Clark A, Metcalfe D, Scott L, Carter M. (2015) Adverse vaccine reactions in children with pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 135:AB266 doi: [10.1016/j.jaci.2014.12.1809](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1809)
20. Czarny J, Lange M, Ługowska-Umer H, Nowicki RJ. (2018) Cutaneous mastocytosis treatment: strategies, limitations and perspectives. *Postepy Dermatol Alergol.* 35(6):541-545. <https://doi.org/10.5114/ada.2018.77605>.
21. Czarny J, Renke J, Żawrocki A, Nowicki RJ, Lange M. (2021) Natural evolution in pediatric cutaneous mastocytosis: 10-year follow-up. *Int J Dermatol.* 60(10):1253-1257. <https://doi.org/10.1111/ijd.15542>.
22. El Hussein S, Chifotides HT, Khoury JD, Verstovsek S, Thakral B. (2022) Systemic Mastocytosis and Other Entities Involving Mast Cells: A Practical Review and Update. *Cancers (Basel).* 14(14):3474. <https://doi.org/10.3390/cancers14143474>.
23. Falchi, L., & Verstovsek, S. (2018). *KIT mutations: New insights and diagnostic value. Immunology and Allergy Clinics of North America*, 38(3), 527-540. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.03.005>
24. Fried AJ, Akin C. (2013) Primary mast cell disorders in children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 13(6):693-701. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0392-6>.
25. Georgin-Lavialle S, Le Saché-de Peuffeilhoux L, Martin L, Soucie E, Bruneau J, Barete S, Dubreuil P, Bodemer C, Hermine O, Lhermitte L. (2014) Absence of circulating mast cell precursors in paediatric mastocytosis: could it reflect a different pathophysiology between adults and children with mastocytosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 28(7):967-71. <https://doi.org/10.1111/jdv.12182>.
26. Giannetti MP, Weller E, Alvarez-Twose I, Torrado I, Bonadonna P, Zanotti R, Dwyer DF, Foer D, Akin C, Hartmann K, Rama TA, Sperr WR, Valent P, Teodosio C, Orfao A, Castells M. (2021) COVID-19 infection in patients with mast cell disorders including mastocytosis does not impact mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 9(5):2083-2086. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.023
27. Giona F. (2021) Pediatric Mastocytosis: An Update. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 13(1):e2021069. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2021.069>

28. Greenberger S, Landov H, Confino Y, Vaknine H, Avivi C, Baum S, Barzilai A. (2019) Immunophenotype of pediatric-onset mastocytosis does not correlate with clinical course. *Pediatr Dermatol.* 36(4):477-481. <https://doi.org/10.1111/pde.13850>.
29. Greiner G, Sprinzl B, Górska A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N, Schmetterer KG, Gisslinger B, Uyanik G, Hadzijusufovic E, Esterbauer H, Gleixner KV, Krauth MT, Pfeilstöcker M, Keil F, Gisslinger H, Nedoszytko B, Nedoszytko M, Sperr WR, Valent P, Hoermann G. (2021) Hereditary α tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood.*137(2):238-247. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006157>.
30. Gurnee EA, Johansen ML, Phung TL, Guo EL, Fong A, Tollefson M, Nguyen H, Brandling-Bennett H, Moriarty N, Paller AS, Huynh TN, Lawley LP. (2021) Pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis: Retrospective review of signs, symptoms, and associated conditions. *Pediatr Dermatol.* 2021 Jan;38(1):159-163. <https://doi.org/10.1111/pde.14399>.
31. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, Matito A, Broesby-Olsen S, Siebenhaar F, Lange M, Nedoszytko M, Castells M, Oude Elberink JNG, Bonadonna P, Zanotti R, Hornick JL, Torrelo A, Grabbe J, Rabenhorst A, Nedoszytko B, Butterfield JH, Gotlib J, Reiter A, Radia D, Hermine O, Sotlar K, George TI, Kristensen TK, Kluin-Nelemans HC, Yavuz S, Häggglund H, Sperr WR, Schwartz LB, Triggiani M, Maurer M, Nilsson G, Horny HP, Arock M, Orfao A, Metcalfe DD, Akin C, Valent P. (2016) 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.* 137(1):35-45. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.034>.
32. Hartmann K, Metcalfe DD. (2000) Pediatric mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 14(3):625-40. [https://doi.org/10.1016/s0889-8588\(05\)70299-9](https://doi.org/10.1016/s0889-8588(05)70299-9).
33. Heide R, Beishuizen A, De Groot H, Den Hollander JC, Van Doormaal JJ, De Monchy JG, Pasmans SG, Van Gysel D, Oranje AP; Dutch National Mastocytosis Work Group. (2008) Mastocytosis in children: a protocol for management. *Pediatr Dermatol.* 25(4):493-500. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2008.00738.x>.
34. Heide R, Zuidema E, Beishuizen A, Den Hollander JC, Van Gysel D, Seyger MM, Pasmans SG, Kakourou T, Oranje AP. (2009) Clinical aspects of diffuse cutaneous mastocytosis in children: two variants. *Dermatology.* 219(4):309-15 <https://doi.org/10.1159/000243808>.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63870-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63870-9)

35. Hussain SH. (2020) Pediatric mastocytosis. *Curr Opin Pediatr.* 32(4):531-538. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000922>.
36. Johansen ML, Lawley LP. (2021) Assessing vaccination reactions in pediatric patients with maculopapular cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol.* 38(2):502-503. <https://doi.org/10.1111/pde.14492>.
37. Kirshenbaum AS, Abuhay H, Bolan H, Metcalfe DD, Carter MC. (2019) Maculopapular Cutaneous Mastocytosis in a Diverse Population. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 7(8):2845-2847. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.04.003>.
38. Klaiber N, Kumar S, Irani AM. (2017) Mastocytosis in Children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 17(11):80. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0748-4>.
39. Krishnaswamy G, Ajitawi O, Chi DS. (2006) The human mast cell: an overview. *Methods Mol Biol.* 315:13-34. <https://doi.org/10.1385/1-59259-967-2:013>.
40. Krishnaswamy G, Hall K, Youngberg G, Hossler F, Johnson D, Block WA, Huang SK, Kelley J, Chi DS. (2002) Regulation of eosinophil-active cytokine production from human cord blood-derived mast cells. *J Interferon Cytokine Res.* 22(3):379-88. <https://doi.org/10.1089/107999002753675811>.
41. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Møller MB, Broesby-Olsen S; Mastocytosis Centre, Odense University Hospital (MastOUH). (2014) Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol.* 89(5):493-8. <https://doi.org/10.1002/ajh.23672>
42. Laforgia M, Marech I, Nardulli P, Calabrò C, Gadaleta CD, Ranieri G. An evaluation of masitinib for treating systemic mastocytosis. (2019) *Expert Opin Pharmacother.* 20(13):1539-1550. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1645121>.
43. Lange M, Hartmann K, Carter MC, Siebenhaar F, Alvarez-Twose I, Torrado I, Brockow K, Renke J, Irga-Jaworska N, Plata-Nazar K, Ługowska-Umer H, Czarny J, Belloni Fortina A, Caroppo F, Nowicki RJ, Nedoszytko B, Niedoszytko M, Valent P. (2021) Molecular Background, Clinical Features and Management of Pediatric Mastocytosis. *Int J Mol Sci.* 22(5):2586. <https://doi.org/10.3390/ijms22052586>
44. Lange M, Nedoszytko M, Renke J, Gleń J, Nedoszytko B. (2013) Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 27(1):97-102. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04365.x>.
45. Lange M, Zawadzka A, Schrörs S, Słomka J, Ługowska-Umer H, Nedoszytko B, Nowicki R. (2017) The role of serum tryptase in the diagnosis and monitoring of pediatric mastocytosis: a single-center experience. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017 Aug;34(4):306-312. <https://doi.org/10.5114/ada.2017.69308>

46. Liu MM, Kohn LA, Roach GD, Sun G, Garcia-Lloret MI, Butte MJ.(2019) Treatment of systemic mastocytosis in an infant with midostaurin. J Allergy Clin Immunol Pract. 7(8):2929-2931.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.032>.
47. Lyons JJ, Greiner G, Hoermann G, Metcalfe DD.(2022) Incorporating Tryptase Genotyping Into the Workup and Diagnosis of Mast Cell Diseases and Reactions. J Allergy Clin Immunol Pract. 10(8):1964-1973. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.003>.
48. Ma Z, Tovar JP, Kwong KY, Paek D. (2010) Pimecrolimus induces apoptosis of mast cells in a murine model of cutaneous mastocytosis. Int Arch Allergy Immunol. 153(4):413-8. <https://doi.org/10.1159/000316353>.
49. Maintz L, Novak N. (2007) Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr. 85(5):1185-96 <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.5.1185>.
50. Mashiah J, Harel A, Bodemer C, Hadj-Rabia S, Goldberg I, Sprecher E, Kutz A. (2018) Topical pimecrolimus for paediatric cutaneous mastocytosis. Clin Exp Dermatol. 43(5):559-565. <https://doi.org/10.1111/ced.13391>.
51. Matito, A., Azaña, J.M., Torrelo, A. & Alvarez-Twose, I. (2018) 'Cutaneous mastocytosis in adults and children: New classification and prognostic factors', Immunology and Allergy Clinics of North America, 38(3), pp. 351–363. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.04.001>
52. Matito, A., Carter, M. Cutaneous and Systemic Mastocytosis in Children: A Risk Factor for Anaphylaxis?. Curr Allergy Asthma Rep 15, 22 (2015). doi.org/10.1007/s11882-015-0525-1
53. Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Le Saché de Peuffeilhoux L, Damaj G, Hadj-Rabia S, Fraitag S, Dubreuil P, Hermine O, Bodemer C. (2015) Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. Br J Dermatol. 172(3):642-51. <https://doi.org/10.1111/bjd.13567>.
54. Nemat K, Abraham S. Cutaneous mastocytosis in childhood. Allergol Select. (2022) ;6:1-10. <https://doi.org/10.5414/ALX02304E>.
55. Nicole Fett, Jack Longley, Joyce Teng, (2009), Hereditary cutaneous mastocytosis, Journal of the American Academy of Dermatology, 60 (3): AB61-AB62. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.11.282>
56. Parente R, Pucino V, Magliacane D, Petraroli A, Loffredo S, Marone G, Triggiani M. (2017) Evaluation of vaccination safety in children with mastocytosis. Pediatr Allergy Immunol. 28(1):93-95. <https://doi.org/10.1111/pai.12647>.

57. Payne V, Kam PC. (2004) Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia*. 59(7):695-703. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2004.03757.x>
58. Piqueres-Zubiaurre T, Martínez de Lagrán Z, González-Pérez R, Urtaran-Ibarzabal A, Perez de Nanclares G. (2017) Familial Progressive Hyperpigmentation, Cutaneous Mastocytosis, and Gastrointestinal Stromal Tumor as Clinical Manifestations of Mutations in the c-KIT Receptor Gene. *Pediatr Dermatol*. 34(1):84-89 <https://doi.org/10.1111/pde.13040>.
59. Russell N, Jennings S, Jennings B, Slee V, Sterling L, Castells M, Valent P, Akin C. (2019) The Mastocytosis Society Survey on Mast Cell Disorders: Part 2-Patient Clinical Experiences and Beyond. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 7(4):1157-1165.e6 <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.032>.
60. Sandru F, Petca RC, Costescu M, Dumitrașcu MC, Popa A, Petca A, Miulescu RG. (2021) Cutaneous Mastocytosis in Childhood-Update from the Literature. *J Clin Med*.10(7):1474. <https://doi.org/10.3390/jcm10071474>.
61. Schaffer JV. (2021) Pediatric Mastocytosis: Recognition and Management. *Am J Clin Dermatol*. 22(2):205-220. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00581-5>.
62. Schena D, Galvan A, Tessari G, Girolomoni G. (2016) Clinical features and course of cutaneous mastocytosis in 133 children. *Br J Dermatol*.174(2):411-3. <https://doi.org/10.1111/bjd.14004>.
63. Schwartz LB, Irani AM. (2000) Serum tryptase and the laboratory diagnosis of systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*.14(3):641-57 [https://doi.org/10.1016/s0889-8588\(05\)70300-2](https://doi.org/10.1016/s0889-8588(05)70300-2).
64. Seth N, Tuano KT, Buheis M, Chan A, Chinen J. (2020) Serum tryptase levels in pediatric mastocytosis and association with systemic symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 125(2):219-221. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.04.021>.
65. Sheridan RL, Liu V, Anupindi S.(2005) Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 34-2005. A 10-year-old girl with a bullous skin eruption and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 353(19):2057-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp059029>
66. Soter NA. (2000) Mastocytosis and the skin. *Hematol Oncol Clin North Am*. 14(3):537-55, vi. [https://doi.org/10.1016/s0889-8588\(05\)70295-1](https://doi.org/10.1016/s0889-8588(05)70295-1)
67. Sotlar K, Escribano L, Landt O, Möhrle S, Herrero S, Torrelo A, Lass U, Horny HP, Bültmann B. (2003) One-step detection of c-kit point mutations using peptide nucleic acid-mediated polymerase chain reaction clamping and hybridization probes. *Am J Pathol*. 162(3):737-46.

68. Uzzaman A, Maric I, Noel P, Kettelhut BV, Metcalfe DD, Carter MC. (2009) Pediatric-onset mastocytosis: a long term clinical follow-up and correlation with bone marrow histopathology. *Pediatr Blood Cancer.* 53(4):629-34. <https://doi.org/10.1002/pbc.22125>.
69. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, Castells M, Escribano L, Hartmann K, Lieberman P, Nedoszytko B, Orfao A, Schwartz LB, Sotlar K, Sperr WR, Triggiani M, Valenta R, Horny HP, Metcalfe DD. (2012) Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol.* 157(3):215-25. <https://doi.org/10.1159/000328760>.
70. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O, Sotlar K, Sperr WR, Escribano L, George TI, Kluijn-Nelemans HC, Ustun C, Triggiani M, Brockow K, Gotlib J, Orfao A, Kovanen PT, Hadzijusufovic E, Sadovnik I, Horny HP, Arock M, Schwartz LB, Austen KF, Metcalfe DD, Galli SJ. (2020) Mast cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: From Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts. *Theranostics.* 10(23):10743-10768. <https://doi.org/10.7150/thno.46719>.
71. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. (2017) Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 1129(11):1420-1427 <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-731893>
72. Valent P, Hoermann G, Bonadonna P, Hartmann K, Sperr WR, Broesby-Olsen S, Brockow K, Nidoszytko M, Hermine O, Chantran Y, Butterfield JH, Greiner G, Carter MC, Sabato V, Radia DH, Siebenhaar F, Triggiani M, Gülen T, Alvarez-Twose I, Staudinger T, Traby L, Sotlar K, Reiter A, Horny HP, Orfao A, Galli SJ, Schwartz LB, Lyons JJ, Gotlib J, Metcalfe DD, Arock M, Akin C. (2023) The Normal Range of Baseline Tryptase Should Be 1 to 15 ng/mL and Covers Healthy Individuals With HcT. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 11(10):3010-3020. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.08.008>.
73. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Oude Elberink JN, Kluijn-Nelemans JC, Dubois AE. (2005) Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *Neth J Med.*63(7):244-9.
74. Walker T, von Komorowski G, Scheurlen W, Dorn-Beineke A, Back W, Bayerl C.(2006) Neonatal mastocytosis with pachydermic bullous skin without c-Kit 816 mutation. *Dermatology.* 212(1):70-2. <https://doi.org/10.1159/000089026>.
75. Wiechers T, Rabenhorst A, Schick T, Preussner LM, Förster A, Valent P, Horny HP, Sotlar K, Hartmann K. (2015) Large maculopapular cutaneous lesions are associated

with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. J Allergy Clin Immunol. 136(6):1581-1590.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.034>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

ΕΘΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΥΓΕΙΑΣ
Α' ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ « Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ »

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΠΡΟΣ: κ. ΑΛΕΞΙΑ-ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ ΠΑΛΙΟΥΡΑ

ΑΠΟΣΠΑΣΜΑ ΠΡΑΚΤΙΚΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΕΩΣ 06-02-20

ΠΑΡΟΝΤΕΣ :

ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΚΑΝΑΚΑ-GANTENBEIN, ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ,
Καθηγήτρια-Διευθύντρια Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών
ΘΕΩΝΗ ΠΕΤΡΟΠΟΥΛΟΥ, ΜΕΛΟΣ, Δ/ντρια ΕΣΥ Παιδιατρικής
ΕΥΘΥΜΙΑ ΤΣΙΝΑ, ΜΕΛΟΣ, Επιμελήτρια Α' Οφθαλμολογίας
ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΠΗΛΙΧΟΥ, ΜΕΛΟΣ, Επιμελήτρια Β' Ορθοπαιδικής
ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ, ΜΕΛΟΣ, Ειδικευόμενος Χειρουργικής Παιδών
ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΠΑΣΩΤΗΡΙΟΥ, ΜΕΛΟΣ, Δ/ντής Βιοχημικού Εργαστηρίου
ΕΥΦΡΟΣΥΝΗ ΒΛΑΧΙΩΤΗ, ΜΕΛΟΣ, ΠΕ Νοσηλευτικής
ΣΤΑΥΡΟΣ ΚΑΛΛΙΒΩΚΑΣ, ΜΕΛΟΣ, ΤΕ Ραδιολογίας-Ακτινολογίας

ΘΕΜΑ : Έγκριση διεξαγωγής ερευνητικού πρωτοκόλλου με τίτλο «Κλινικά-εργαστηριακά ευρήματα και πρόγνωση σε παιδιά με μαστοκυττάρωση»
Επιστημονικά Υπεύθυνος: κ.κ. ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΧΑΡΜΑΝΔΑΡΗ, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών και ΜΑΝΘΟΥΛΑ ΒΑΛΑΡΗ, Παιδιάτρος, Διευθύντρια Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

ΣΧΕΤ. : Αρ.πρωτ. 1952/29.01.2020

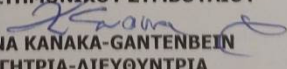
Το Επιστημονικό Συμβούλιο κατά την συνεδρίασή του στις 06 Φεβρουαρίου 2020 έλαβε υπόψη του την ανωτέρω αίτηση της μεταπτυχιακής φοιτήτριας στο ΠΜΣ «Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα» της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ κ. Αλεξίας-Ελευθερίας Παλιούρα, που αφορά στην έγκριση διεξαγωγής ερευνητικού πρωτοκόλλου με τίτλο «Κλινικά-εργαστηριακά ευρήματα και πρόγνωση σε παιδιά με μαστοκυττάρωση».

Ύστερα από μελέτη και αναλυτική συζήτηση, διαπιστώθηκε ότι η ανωτέρω μελέτη, η οποία εκπονείται στα πλαίσια της πτυχιακής της εργασίας, πληροί όλες τις προϋποθέσεις για τη διεξαγωγή της και όπως αναφέρεται δεν θα υπάρξει καμία οικονομική επιβάρυνση για το νοσοκομείο.

Κατόπιν τούτων, ομόφωνα το Επιστημονικό Συμβούλιο εισηγείται την έγκριση διεξαγωγής της ανωτέρω μελέτης, για καθώς και την έγκριση των συνοδευτικών εγγράφων. Συγκεκριμένα:

1. Πρωτόκολλο μελέτης
2. Έντυπο συγκατάθεσης
3. Ερωτηματολόγιο μελέτης

Η ΠΡΟΕΔΡΟΣ
ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ


ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΚΑΝΑΚΑ-GANTENBEIN
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ

Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

Σκοπός της διπλωματικής έρευνας είναι να αξιολογηθούν τα συμπτώματα, τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα και η πορεία νόσου των ασθενών που πάσχουν από μαστοκυτάρωση και παρακολουθούνται στο Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία". Θα γίνει καταγραφή των κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων από το ιστορικό των ασθενών που υπάρχει στο αρχείο του νοσοκομείου Παίδων "Η Αγία Σοφία" και συνέντευξη με την βοήθεια ερωτηματολογίου. Η συμμετοχή στην έρευνα είναι ανώνυμη και το σύνολο των στοιχείων που θα συλλεχθούν θα είναι εμπιστευτικά και δεν θα γίνει ποτέ δημοσιοποίηση των ονομαστικών αποτελεσμάτων. Επισημαίνεται τέλος, η επιλογή τερματισμού συμμετοχής των ασθενών στην έρευνα οποιαδήποτε στιγμή κατά την διεξαγωγή της .

Ημερομηνία.....

Τόπος

ΥΠΟΓΡΑΦΕΣ

Ο/Η ΣΥΜΜΕΤΕΧΩΝ/ΟΥΣΑ

(άνω των 12 ετών)

Ο ΝΟΜΙΜΟΣ ΚΗΔΕΜΟΝΑΣ

(ανήλικοι ασθενείς)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Το ερωτηματολόγιο αυτό συντάχθηκε στα πλαίσια εκπόνησης μιας μελέτης για την διπλωματικής μου εργασία. Σκοπός της εργασίας είναι να μελετηθεί η πορεία νόσου των ασθενών που πάσχουν από μαστοκυτάρωση, οι οποίοι διαγνώστηκαν στο νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία» από το 2000 έως σήμερα. Παρακαλώ να απαντήσετε με ειλικρίνεια σε όλες τις παρακάτω ερωτήσεις .

ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΗΣ :

- Ο χρόνος συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου είναι περίπου 10 min.
- Σε περίπτωση που ο ασθενής είναι ανήλικος παρακαλώ το ερωτηματολόγιο να απαντηθεί από τον κηδεμόνα.
- Εάν ο ασθενής είναι άνω των 12 ετών μπορεί να απαντήσει ο ίδιος με την βοήθεια του κηδεμόνα του.

Είναι σημαντικό να διευκρινιστεί ότι ερωτηματολόγιο είναι ανώνυμο, και τα στοιχεία που δίνονται, θα χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά για τους σκοπούς της μελέτης.

Για οποιαδήποτε διευκρίνηση μην διστάσετε να επικοινωνήσετε μαζί μου στα παρακάτω στοιχεία:

Παλιούρα Αλεξία Ελευθερία

Τηλέφωνο: 6972850303

Email: al.palioura@gmail.com

Σας ευχαριστώ για τη συνεργασία σας.

Ημερομηνία συμπλήρωσης ερωτηματολογίου: / /20

A.K. :

- | | | |
|--|--|---|
| 1. Ποιο είναι το φύλο του ασθενούς; | A. Θήλυ | B. Άρρεν |
| 2. Πόσο χρονών είναι ο ασθενής; | | |
| 3. Ποια ήταν η ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων; | | |
| 4. Ποιά ήταν η ηλικία διάγνωσης; | | |
| 5. Η διάγνωση της μαστοκυττάρωσης είναι. | 1. Δερματική | 2. Συστηματική |
| 6. Σε ποια περιοχή κατοικεί ο ασθενής; | | |
| 7. Ποιο είναι το εκπαιδευτικό επίπεδο του ασθενούς; | 1. Δημοτικό
2. Γυμνάσιο
3. Λύκειο | 4. Πανεπιστήμιο
5. Άλλο |
| 6. Άθληση/ Φυσική Δραστηριότητα | 1. Καμία
2. 1-2 φορές την εβδομάδα | 3. 3-4 φορές την εβδομάδα
4. >=5 φορές την εβδομάδα |
| 7. Είναι το ίδιο δραστήριος/α με τα αντίστοιχα παιδιά της ηλικίας του/της; | 1. ΝΑΙ | 2. ΟΧΙ |
| 8. Ώρες ανάπαυσης | 1. 6-7 ώρες | 3. 10-11 ώρες
4. >=12 ώρες |

2.8-9 ώρες

9.Α. Είναι πλήρης η εμβολιαστική κάλυψη για την ηλικία του/της ασθενούς;

1.ΝΑΙ

2.ΟΧΙ

Β. Εάν όχι για ποιο λόγο;

.....

10. Α. Παραμένει το εξάνθημα;

1.ΝΑΙ

2.ΟΧΙ

Β. Εάν ναι, είναι:

1.Σταθερό

3.Χειρότερο

2.Βελτιωμένο

11. Α. Λαμβάνει φαρμακευτική αγωγήγια την μαστοκυττάρωση;

1. ΝΑΙ

2. ΟΧΙ

Β. Εάν ναι τί φάρμακο/α παίρνει;

1.

3.....

2.....

4.....

12. Ο/Η ασθενής εμφανίζει εξάψεις;

1. ΝΑΙ

2. ΟΧΙ

13. Ο/Η ασθενής εμφανίζει φαγούρα;

1. ΝΑΙ

2. ΟΧΙ

14. Ποιοι παράγοντες επιδεινώνουν την νόσο;

1.Ζέστη

5. Φαρμακευτική αγωγή

2.Στρες

6. Φαγητό

3. Άσκηση

7. Άλλο

4. Δήγμα εντόμου

15. Α. Ο/Η ασθενής έχει αλλεργίες;

1. ΝΑΙ

2. ΟΧΙ

Β. Εάν ναι σε τί έχει αλλεργία;

1. Τροφή

4. Δήγμα εντόμου

2. Φάρμακο

5. Άλλο

3. Εμβολιασμός

16. Α. Ο/Η ασθενής έχει πάθει αναφυλακτικό σοκ;

1. ΝΑΙ

2. ΟΧΙ

Β. Εάν ναι, ποιός ήταν ο εκλυτικός παράγοντας;

.....

17. Α. Έχει συνοδά προβλήματα υγείας;

1. ΝΑΙ

2. ΟΧΙ

Β. Εάν ναι τί πρόβλημα υγείας έχει;

.....

Γ. Τί αγωγή λαμβάνει;

18. Α.Ο/Η ασθενής έχει άσθμα; 1.ΝΑΙ 2.ΟΧΙ

Β. Εάν ναι τι αγωγή παίρνει λαμβάνει;

19. Ο/Η ασθενής έχει εμφανίσει επεισόδια δύσπνοιας; 1.ΝΑΙ 2.ΟΧΙ

20. Ο/Η ασθενής έχει εμφανίσει λιποθυμικό επεισόδιο; 1.ΝΑΙ 2.ΟΧΙ

21. Ο/Η ασθενής υποφέρει από κοιλιακό άλγος; 1.ΝΑΙ 2.ΟΧΙ

22. Α. Ο/Η ασθενής εμφανίζει διαρροϊκές κενώσεις; 1.ΝΑΙ 2.ΟΧΙ

Β. Εάν ναι πόσες την εβδομάδα;

23. Ο/Η ασθενής εμφανίζει ναυτία/εμέτους; 1.ΝΑΙ 2.ΟΧΙ

24. Ο/Η ασθενής υποφέρει από κεφαλαγία; 1.ΝΑΙ 2.ΟΧΙ

25. Ο/Η ασθενής υποφέρει από
μυοσκελετικό άλγος;

1. ΝΑΙ

2. ΟΧΙ

26. Α. Έχει μετρηθεί η τιμή της τρυπτάσης;

1. ΝΑΙ

2. ΟΧΙ

Β. Ποια ήταν η τελευταία τιμή της;

.....