



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Oddělení alergologie a klinické imunologie FNKV

Jitka Košnerová

Systemová mastocytóza

Systemic mastocytosis

Diplomová práce

Praha, květen 2010

Autor práce: Jitka Košnerová

Studijní obor: Všeobecné lékařství

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Milada Cvačková**

Pracoviště vedoucího práce: **Oddělení alergologie a
klinické imunologie**

Rok obhajoby: 2010

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 28. května 2010

Jitka Košnerová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucí svojí diplomové práce MUDr. Miladě Cvačkové a sestřičkám Oddělení alergologie a klinické imunologie FNKV za ochotu při poskytování dat z dokumentace pacientů a za získané informace.

Obsah

OBSAH	5
ÚVOD	6
1 MASTOCYTY	7
1.1 FUNKCE MASTOCYTŮ	7
1.2 RECEPTORY NA POVRCHU MASTOCYTŮ	8
1.3 DEGRANULACE MASTOCYTŮ	9
1.4 SEKREČNÍ PRODUKTY ŽÍRNÝCH BUNĚK	9
2 MASTOCYTÓZA	11
2.1 KLASIFIKACE MASTOCYTÓZ	11
2.2 KLINICKÁ MANIFESTACE SYSTÉMOVÉ MASTOCYTÓZY	13
2.2.1 <i>Kostní dřev</i>	13
2.2.2 <i>Gastrointestinální trakt</i>	13
2.2.3 <i>Další postižené orgány</i>	14
2.3 ANAFYLAXE U SYSTÉMOVÉ MASTOCYTÓZY	15
2.4 DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA	16
3 TERAPIE	17
3.1 LÉČBA AKUTNÍHO A CHRONICKÉHO UVOLNĚNÍ MEDIÁTORŮ	17
3.1.1 <i>Adrenalin</i>	17
3.1.2 <i>Blokátory histaminových receptorů</i>	18
3.1.3 <i>Kromony</i>	18
3.1.4 <i>Kyselina acetylsalicylová a jiná NSAID (nesteroidní antiflogistika)</i>	18
3.1.5 <i>Antagonisté leukotrienu</i>	19
3.1.6 <i>Ultrafialové záření, PUVA (psoralen plus UV-A záření)</i>	19
3.1.7 <i>Splenektomie</i>	19
3.1.8 <i>IFN-α</i>	20
3.2 SPECIFICKÁ ALERGENOVÁ IMUNOTERAPIE (AIT)	20
3.2.1 <i>Indikace k VIT</i>	21
3.2.2 <i>Průběh VIT</i>	21
4 MATERIÁL A METODIKA	23
5 DISKUZE	30
5.1 PRŮBĚH A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY AIT	31
ZÁVĚR	33
6 SOUHRN	35
7 SUMMARY	36
8 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	37
9 SEZNAM TABULEK	39

Úvod

Systémová mastocytóza v sobě spojuje dvě medicínské oblasti, které mě velmi zaujaly, alergologii a hematologii, proto jsem si ji vybrala jako téma své diplomové práce.

Pacienti se systémovou mastocytózou jsou více ohroženi závažnou systémovou anafylaktickou reakcí po bodnutí blanokřídlym hmyzem než pacienti trpící alergií na jed blanokřídleho hmyzu bez elevované bazální tryptázy. Tato závažná reakce může skončit i smrtí pacienta, proto je důležité jí profylakticky předcházet.

Lékem volby u pacientů alergických na jed blanokřídleho hmyzu je hyposenzibilizační léčba - alergenová imunoterapie, která používá alergeny jedu kauzálního blanokřídleho hmyzu (včelí, vosí). Otázkou je, zda-li je tato léčba vhodná i u pacientů se systémovou mastocytózou a nebude provázena větším výskytem nežádoucích účinků a jaké je optimální dávkovací schéma a délka léčby u těchto pacientů.

Tímto tématem se zabývají práce, ze kterých jsem čerpala informace pro svou diplomovou práci. Jejím cílem je uvedení do problematiky systémové mastocytózy a diskuze nad výsledky alergenové imunoterapie u pacientů se systémovou mastocytózou a jejími preventivními účinky před opakovanými anafylaktickými reakcemi.

1 Mastocyty

Mastocyty neboli žírné buňky jsou oválné až kulaté buňky, které mají 20-30 μm v průměru.⁽²⁾ Vznikají v kostní dřeni z pluripotentních CD34+ kmenových buněk krvetvorby, svou diferenciaci ukončují ve vaskularizovaných tkáních. Pro jejich vývoj a proliferaci je nezbytný SCF (Stem Cell Factor), který se váže na receptor c-kit (CD117) s tyrozinkinázovou aktivitou.⁽⁴⁾ V genetickém kódu pro tento receptor často nacházíme aktivující mutaci (substituci aspartát/valin v kodonu 816 – D816V) u nemocných se systémovou mastocytózou.⁽⁵⁾

Žírné buňky sídlí ve vazivu hlavně na strategických rozhraních mezi zevním a vnitřním prostředím, často v blízkosti nervů a cév.⁽⁴⁾ Podle lokalizace a struktury rozeznáváme nejméně dvě subpopulace, první typ je označován jako vazivové žírné buňky a obsahuje proteoglykan heparin. Druhým typem jsou slizniční žírné buňky s granuly chondroitin sulfátu. Mastocyty jsou podobné bazofilním leukocytům, ale nejsou totožné.⁽²⁾ Jsou to dlouho žijící buňky.⁽⁴⁾

Mastocyty jsou roztroušeny ve tkáních po celém těle, jejich největší nahromadění je však v dermis, v trávicím a dýchacím traktu.⁽²⁾ Z tohoto důvodu se příznaky zvýšeného počtu mastocytů projevují převážně v těchto tkáních.

1.1 Funkce mastocytů

Hlavní funkce mastocytů je v obraně proti parazitárním infekcím, bývají také aktivovány jako jedny z prvních buněk při zánětu. Jejich reakce se rozvíjí během minut až hodin a vyvolává pouze lokální nebo i systémovou odpověď na vyvolávající agens. Hrají roli při regulaci imunitní odpovědi a při komunikaci mezi nervovým a imunitním systémem. Podílejí

se na zabezpečování fyziologických funkcí sliznic a přispívají k normálnímu metabolismu pojivových tkání.^(3, 4)

Aby mohli zajišťovat všechny tyto funkce, je jejich cytoplazma naplněna četnými bazofilními granuly. Tato granula obsahují chemické mediátory zánětlivé reakce jako jsou: glykosaminoglykany, histamin, heparin, neutrální proteázy a eosinofilní chemotaktický anafylaktický faktor (ECF-A). Žírné buňky taktéž uvolňují leukotrieny (C_4) a prostaglandiny (PGD_2), které však nejsou v buňce skladovány, ale na příslušný podnět vznikají syntézou z membránových fosfolipidů a jsou okamžitě uvolněny. Všechny farmakologicky aktivní látky působí lokálně, proto řadíme mastocyty k parakrinním buňkám.^(2, 3)

1.2 Receptory na povrchu mastocytů

Povrch žírných buněk obsahuje vysokoafinní Fc-receptory pro IgE (FcεRI). Prvá expozice antigenu (alergenu) vyvolá produkci specifických imunoglobulinů třídy IgE plazmatickými buňkami. Poté se většina molekul IgE váže na povrch žírných buněk a krevních bazofilů.

Při opakované expozici tomuto antigenu a vazbě na povrchové IgE dojde k agregaci několika molekul receptoru. To vede ke spuštění intracelulárních signálů, které vyvolají degranulaci žírné buňky a vylití mediátorů. Uvolněné fyziologicky aktivní látky, s účelem poškodit parazita a vyvolat další obranné mechanismy, jsou zodpovědné za patologických okolností za projevy časného typu přecitlivělosti (alergie) na neškodné antigeny.⁽³⁾

Dalšími receptory jsou například adhezní molekuly, receptory pro složky komplementu a pro cytokiny a různé membránové molekuly s enzymatickou funkcí. Existuje velká

rozdílnost v receptorové výbavě podle tkáňového původu žírné buňky.⁽⁴⁾

1.3 Degranulace mastocytů

Degranulace mastocytů je fyziologicky nejčastěji spuštěna přes receptory IgE. Avšak je možné ji způsobit i jinými podněty, ať už chemickými, biologickými, fyzikálními nebo mikrobiálními, aktivace toxiny včetně lipopolysacharidů, a alergeny, ale i neurogenními stimuly. Aktivace je možná i přes jiné funkční receptory, např. Fc-receptory pro IgG, receptor pro komplementový fragment C5a a pro biologicky aktivní fragmenty, které vznikají v průběhu krevní koagulace.^(3, 4)

Existují potraviny s přímým histaminoliberačním účinkem např. jahody, rajčata, či s vysokým obsahem histaminu jako takového (ryby).⁽³⁾ U mastocytózy někdy dochází k uvolnění mediátorů mechanismy nezávislými na IgE, můžou jimi být fyzikální faktory, jakými jsou změna teploty, tlak a cvičení, některé léky a anestetika, jedy, emoční stres a rentgenové kontrastní látky,⁽⁶⁾ dokonce i hormonálními změnami při menstruaci.⁽⁹⁾

Avšak podle jiného zdroje i u mastocytózy převažuje aktivace žírných buněk přes IgE receptory spíše než jinými non-IgE mechanismy. Důvod, proč lze hůře prokázat specifické IgE protilátky u pacientů s mastocytózou, může být ten, že jsou vázány na zmnožené žírné buňky, tím pádem je nižší cirkulující frakce IgE.⁽¹¹⁾

1.4 Sekreční produkty žírných buněk

Jak již bylo zmíněno výše, fyziologicky aktivních látek vylučují mastocyty velké množství. Na tomto místě bych chtěla přehledně rozebrat účinky jednotlivých mediátorů, protože z nich

vyplývají příznaky typické pro postižení systémovou mastocytózou.

Tab. č. 1 – Sekreční produkty žírných buněk⁽⁸⁾

Histamin	Vasodilatace, erytém, edém, svědění, urtika, bronchokonstrikce, zvýšení žaludeční kyselosti, střevní koliky, další zvýšení degranulace mastocytů, aktivace leukocytů
Heparin	Osteoporóza, prodloužení parciálního tromboplastinového času
Tryptáza	Inhibice koagulace, bronchokonstrikce, osteoporóza
Chymáza	Inhibice koagulace, inhibice žírných buněk, tvorba puchýřů (?)
Karboxypeptidáza a katepsin G	Tvorba kininu, jaterní fibróza (?)
Chondroitin sulfát A a E	Kostní léze, osteoporóza
Leukotrieny	Bronchokonstrikce, zvýšení cévní permeability a kontraktility
Prostaglandin D ₂	Svědění, bolest, sekrece z nosu, „flush“, osteoporóza
Faktor aktivující destičky (PAF)	Tvorba hemoragických bul a navalitych okrajů lézí, bolest, svědění
Tumor nekrotizující faktor	Přitahování buněk zánětu
Interleukiny	Chemotaxe neutrofilů

2 Mastocytóza

Mastocytóza je řazena mezi myeloproliferativní neoplazie. Jedná se o klonální proliferaci mastocytů nebo jejich progenitorových buněk CD34+ a jejich kumulaci v jednom nebo více orgánech. Její histologický obraz je charakterizován multifokálními kohezivními agregáty nebo infiltráty, tvořenými abnormálními mastocyty.^(1, 5)

2.1 Klasifikace mastocytóz

Klasifikace mastocytóz není zcela jednotná. Dělení dle doporučení WHO zní následovně⁽⁶⁾:

- Kožní mastocytóza (CM)
- Indolentní systémová mastocytóza (ISM)
- Systémová mastocytóza asociovaná s klonální hematologickou non-mastocytární proliferací (SM-AHNMD)
- Agresivní systémová mastocytóza (ASM)
- Mastocytární leukémie (MCL)
- Mastocytární sarkom (MCS)
- Extrakutánní mastocytom

Tab. č. 2 – Klasifikace mastocytóz⁽⁶⁾

Kategorie	Klinický obraz
Kožní mastocytóza (CM) = urticaria pigmentosa (UP)	Nejčastější u dětí. Bez postižení kostní dřeně. Prognóza dobrá. Ústup nebo zlepšení v období dospívání u většiny nemocných. Koncentrace sérové tryptázy méně než 20 ng/ml.
Indolentní systémová mastocytóza (ISM)	Nejčastější kategorie u dospělých. Může a nemusí být kožní postižení.

	Sérová tryptáza většinou nad 20 ng/ml. Prognóza dobrá u většiny pacientů. Symptomatická léčba. Je nutno vyloučit přidružené hematologické onemocnění.
Systémová mastocytóza asociovaná s klonální hematologickou non-mastocytární proliferací (SM-AHNMD)	Většinou spojená s chronickými myeloproliferacemi a s myelodysplastickým syndromem, ale může být pozorována i u pacientů s akutní myeloidní leukémií a s lymfoproliferativními poruchami. Prognóza závisí na přidruženém hematologickém onemocnění.
Agresivní systémová mastocytóza (ASM)	Destruktivní infiltrace žírných buněk se známkami dysfunkce orgánů, jako jsou například cytopénie, ascites, malabsorpce a patologické fraktury kostí. Vzácná kategorie. Špatná prognóza.
Mastocytární leukémie (MCL)	Přítomnost mastocytů více než 10 % v periferní krvi nebo více než 20 % v kostní dřeni na nátěru s „high-grade“ morfolgií. Extrémně vzácná. Koncentrace tryptázy výrazně zvýšená. Špatná prognóza.
Mastocytární sarkom (MCS)	Maligní, invazivní solidní nádor ze žírných buněk. Vzácný. Špatná prognóza.
Extrakutánní mastocytom	Benigní nádor ze žírných buněk v jiných tkáních než je kůže. Vzácný.

2.2 Klinická manifestace systémové mastocytózy

Systémová mastocytóza je diagnostikována především v dospělosti narozdíl od čistě kožní formy, která se vyskytuje zejména v dětském věku. Příznaky se různí dle postižených orgánů, ve kterých se žírné buňky hromadí. Jejich tíže představuje kontinuum od mírných až po velmi závažné. Obraz klinické manifestace může být zároveň zkreslen současným postižením jiným klonálním hematologickým onemocněním, zejména myeloidní linie.⁽⁵⁾

Jak již bylo uvedeno, symptomy jsou odvozeny od účinků mediátorů uvolněných při degranulaci mastocytů. Postižen může být jakýkoli orgán, nejčastěji však bývá postižena kostní dřeň, gastrointestinální trakt a samozřejmě kůže hlavně u urticaria pigmentosa.

2.2.1 Kostní dřeň

Kostní dřeň v důsledku infiltrace uzlíkovitými shluky vřetenovitých žírných buněk, obklopených lymfocyty a eozinofily, fibrotizuje. To se projeví hematologickými abnormitami, nejčastěji normochromní normocytární anemií, doprovázenou eozinofilií, trombocytopenií, neutropenií či leukocytózou.

2.2.2 Gastrointestinální trakt

Postižení gastrointestinálního traktu se projevuje bolestmi břicha, které jsou lokalizované buď do epigastria a ustoupí po antacidech. Jsou důsledkem hypersekrece žaludeční kyseliny vzniklé přímým působením histaminu. Nebo je bolest kolikovitá, lokalizovaná do mesogastria až hypogastria a je zřejmě způsobená edémem střevní stěny. Bolest se objeví například po požití alkoholu. Je provázena zrudnutím kůže.

Dalším projevem postižení zažívacího systému je průjem. Vazoaktivní peptidy zvyšují střevní sekreci a prostaglandin D₂ a leukotrieny zvyšují střevní motilitu. Průjem je často doprovázen nauseou a zvracením v důsledku edému žaludeční sliznice a zánětlivé reakce. Postupně se může vyvinout malabsorpce s hypoproteinemií a hypalbuminemickými otoky, dále peptický vřed komplikovaný krvácením či perforací, ezofagitida až striktury jícnu, gastritida, zánět duodena.

2.2.3 Další postižené orgány

Mezi další postižené orgány patří skelet, slezina, játra, lymfatické uzliny. Mastocytóza vede ke vzniku osteoporózy s patologickými frakturami. Nejvíce jsou postiženy dlouhé kosti, dále pánev, žebra, lebka.

Kumulace mastocytů a eosinofilů ve slezině se manifestuje jako splenomegalie a fibrotizace sleziny. Infiltrace jater (hepatomegalie) se shlukováním žírných buněk v portálních polích a asi i vlivem TGFb (transforming growth factor) a dalších cytokinů vede k rozvoji fibrózy, vzácně sklerotizující cholangoitity. Může dojít i k portální hypertenzi a ascitu. Při vyšetření jaterních testů bývá nápadná jen zvýšená hladina sérové alkalické fosfatázy.

K periferní lymfadenopatii s postižením většinou krčních, axilárních a inguinálních lymfatických uzlin dochází asi u 26 – 58% pacientů.⁽¹⁰⁾

Zajímavé je, že tíže postižení mnohdy nekoreluje s počtem žírných buněk, což ukazuje, že musí být přítomny ještě jiné faktory.⁽⁶⁾

2.3 Anafylaxe u systémové mastocytózy

Přibližně u poloviny pacientů se systémovou mastocytózou dochází k anafylaktické reakci. Spouštěčem reakce je u 20 - 30% nemocných se systémovou mastocytózou jed blanokřídlého hmyzu (*Hymenoptera*). Tato reakce je u nich častěji více závažná než u populace alergické na jed blanokřídlého hmyzu.⁽¹¹⁾

Tab. č. 3 - Klasifikace alergické reakce na jed blanokřídlého hmyzu⁽¹²⁾

Rozsah alergické reakce	Stupeň	Projevy
Rozsáhlá lokální reakce		Otok v místě vpichu větší než 10cm v průměru, trvání déle než 24h
Systémová reakce	I.	Generalizovaná urtika, pruritus, nevěle, anxieta
	II.	Cokoliv z výše uvedeného plus dva nebo více z následujícího: angioedém, sevření na hrudi, nausea, zvracení, průjem, bolest břicha, vertigo
	III.	Cokoliv z výše uvedeného plus dva nebo více z následujícího: dušnost, pískoty, stridor, dysfagie, dysartrie, chraptot, slabost, zmatenost
	IV.	Cokoliv z výše uvedeného plus dva nebo více z následujícího: pokles krevního tlaku, kolaps, ztráta vědomí, inkontinence, cyanóza

Tabulka č. 3 ukazuje rozdělení rozsahu alergické reakce na jed blanokřídlého hmyzu a její symptomy. Pacienti zahrnutí do mého vzorku nemocných se systémovou mastocytózou s projevy anafylaktické reakce na jed blanokřídlého hmyzu spadají všichni do kategorie číslo IV., tedy velmi závažné systémové reakce.

Ve skupině pacientů alergických na jed blanokřídlého hmyzu (1 – 3% populace) je prevalence mastocytózy vyšší a pohybuje se v rozmezí mezi 0,9 – 2,6%⁽¹¹⁾ a elevovanou tryptázu má až 7 – 11% alergiků.⁽⁶⁾

2.4 Diagnostická kritéria

Při diagnostice onemocnění je zásadní histologické (s imunohistochemickým) a molekulárně genetické vyšetření postiženého orgánu (zejména kostní dřeně) a stanovení hladiny sérové tryptázy.⁽⁵⁾

V roce 2001 byla definována kritéria systémové mastocytózy Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organization – WHO). Velké kritérium představuje mastocytární infiltrace minimálně jednoho vnitřního orgánu kromě kůže v počtu větším než 15 žírných buněk v infiltrátu (např. kostní dřeně, gastrointestinálního traktu, skeletu).^(10, 11) Mezi malá kritéria patří zvýšení sérové tryptázy nad 20 ng/ml (nepočítá se, pokud má pacient asociované jiné hematopoetické klonální onemocnění), abnormální morfologie více než 25% žírných buněk (vřetenovitý vzhled, abnormální granulace, výběžky cytoplazmy), povrchové barvení pro CD2 a CD25 a zjištění mutace kodonu pro 816 *c-kit* v postižené tkáni.

Ke stanovení diagnózy systémové mastocytózy musí být splněno minimálně jedno velké a zároveň jedno malé kritérium nebo tři malá kritéria.^(6, 13)

Epidemiologie systémové mastocytózy nebyla dosud dostatečně zmapována.⁽¹¹⁾ Avšak její prevalence stoupá s věkem, nejčastěji se vyskytuje mezi 20 - 55 roky věku.⁽¹⁰⁾

3 Terapie

Klasickou cytoredukční terapií je v současné době onemocnění nevyléčitelné. Díky detekci mutací do léčby pronikly cílově-specifické látky (tyrozin kinázové inhibitory), které mohou navodit kvalitní terapeutické odpovědi. U pacientů se symptomy podmíněnými uvolněnými mediátory je třeba terapeuticky ovlivňovat i tyto.⁽⁵⁾

K život ohrožujícím stavům vede u systémové mastocytózy anafylaktická reakce. Proto je nutné snažit se jí předcházet. Způsob prevence anafylaktické reakce je, kromě vyhnutí se bodnutí blanokřídlým hmyzem, specifická alergenová imunoterapie alergenem jedu určitého druhu.

3.1 Léčba akutního a chronického uvolnění mediátorů

Primární snahou u všech forem mastocytózy je dostat pod kontrolu uvolnění mediátorů žírnými buňkami a tím zablokovat vznik symptomů nemoci. K tomu se využívá velká řada léků.

3.1.1 Adrenalin

Slouží k zabránění rozvoje anafylaktického šoku a vzniku systémové hypotenze. Může být intramuskulárně aplikován jako první pomoc i samotným pacientem. Nutná je následná hospitalizace na jednotce intenzivní péče. Jedná se mnohdy o život zachraňující léčbu.⁽¹⁵⁾

3.1.2 Blokátory histaminových receptorů

H₁ blokátory přispívají ke snížení pruritu, „flushu“ a tachykardie. S výhodou mohou být kombinována nesedativní antihistaminika přes den a sedativní na noc u těžce symptomatických pacientů. Kriticky by měly být zhodnoceny vedlejší účinky vysokých dávek H₁ antihistaminik včetně kardiotoxicity.

H₂ antagonisté (ranitidin, famotidin) se používají ke snížení žaludeční hypersekrece stimulované histaminem, tím zabraňují vzniku peptického vředu. Pokud není kompenzace dostatečná doporučují se inhibitory protonové pumpy.⁽¹⁵⁾

3.1.3 Kromony

Orálně podávaný kromoglykát sodný pozitivně ovlivňuje průjem, bolesti břicha, nauseu a zvracení. Navzdory malé absorpci, může být vhodný i k léčbě kožních příznaků, hlavně svědění. Doporučené dávkování je u dospělých 200 mg 4krát denně (3 dávky před jídlem a 1 před spaním), u dětí 60 – 100 mg/4krát za den. Tato léčba je velmi dobře snášena a má minimum vedlejších účinků.⁽¹⁵⁾

3.1.4 Kyselina acetylsalicylová a jiná NSAID (nesteroidní antiflogistika)

NSAID mohou způsobit degranulaci mastocytů, i navzdory tomu jsou užívány ke snížení „flushu“ u pacientů, kteří kyselinu acetylsalicylovou snášejí. Vedlejším účinkem může být podráždění žaludeční sliznice, proto by tato léčba měla být zahájena při hospitalizaci a zároveň podpořena profylaktickým podáváním H₁ a H₂ blokátorů. Ostatní NSAID, jako ibuprofen, jsou taktéž účinná a mnohdy lépe snášena.⁽¹⁵⁾

3.1.5 Antagonisté leukotrienů

Nejsou k dispozici žádné kontrolované studie hodnotící efekt antileukotrienů u mastocytózy. Neoficiální zdroje nasvědčují existenci přechodného účinku u jinak léčebně problematicky zvládnutelných symptomů u některých pacientů s indolentní systémovou mastocytózou.⁽¹⁵⁾

3.1.6 Ultrafialové záření, PUVA (psoralen plus UV-A záření)

Slouží k léčbě kožních příznaků mastocytózy, hlavně u urticaria pigmentosa.⁽¹⁵⁾

3.1.7 Splenektomie

Splenektomie se využívá u pacientů s agresivní systémovou mastocytózou (ASM) a systémovou mastocytózou asociovanou s klonální hematologickou non-mastocytární proliferací (SM-AHNMD), obzvláště pokud je doprovázena velkou splenomegalií a hypersplenismem nebo portální hypertenzí. Slouží ke snížení počtu žírných buněk a zlepšení pancytopenie, usnadňuje možné použití myelosupresivní terapie (IFN- α , chemoterapie). Přesto musíme mít na paměti, že jde o vysoce rizikový chirurgický zákrok, protože část pacientů s ASM se sníženou funkcí jater, mají prodloužené koagulační časy. Také může dojít v průběhu operace k masivnímu uvolnění mediátorů ze žírných buněk. K úspěšnému výsledku zákroku je nutné použití adekvátního anestetického protokolu, pečlivé sledování koagulačních parametrů a případná náhrada deficientních srážecích faktorů. Zároveň se doporučuje sledování bazální tryptázy a hladiny histaminu.⁽¹⁵⁾

3.1.8 IFN- α

Doposud žádná klinická studie nehodnotila vhodnost použití léčby IFN- α u dostatečného počtu pacientů. In vitro studie ukazují inhibiční vliv na buněčný růst. Jednotlivá klinická podání IFN- α pacientům s mastocytózou ukázala různý efekt. Navzdory tomu je použití IFN- α navrhované jako možná terapie u ASM, s dávkami 3 – 5 miliónů IU/den. Aplikace u ISM, SM-AHNMD nebyla dosud dostatečně probádána, ale obecné mínění říká, že by neměla být užitá u pacientů s velkým počtem žírných buněk nebo se závažnými vedlejšími účinky jako je zborcení těla obratle u těžké osteoporózy.⁽¹⁵⁾

3.2 **Specifická alergenová imunoterapie (AIT)**

Názory na použití specifické imunoterapie jedem *Hymenopter* („venom immunotherapy“ – VIT) u pacientů se systémovou mastocytózou si protiřečí a sahají od považování systémové mastocytózy za kontraindikaci až k mínění, že tato skupina pacientů potřebuje VIT ze všech nejvíce.

Na základě provedených pozorování a studií se ukazuje, že pacienti se systémovou mastocytózou jednoznačně profitují z VIT.^(6, 11) Bezpečnost VIT u mastocytózy byla hodnocena na 117 pacientech popsaných v 6 retrospektivních studiích a 4 kazuistikách. Vedlejší účinky byly dokumentovány v 28 (23,9%) případech a systémové reakce ve 24 (20,5%). Výskyt vedlejších účinků u populace alergické na hmyzí jed léčenou VIT je zhruba srovnatelný a rovná se 20,3% (11,1 – 36%). Nicméně je známo, že studie hodnotící terapii alergenem včelího jedu mají vyšší výskyt nežádoucích účinků než u alergenu vosího jedu.⁽¹¹⁾

3.2.1 Indikace k VIT

Pro zahájení VIT po anamnestické systémové alergické reakci na hmyzí bodnutí musí být prokázána senzibilizace, a to pomocí SPT (skin prick test), intrakutánními testy a/nebo serologickou diagnostikou specifických IgE. Musíme mít na paměti, že u nemocných s mastocytózou mohou kožní testy vyprovokovat systémovou reakci. Pro většinu pacientů jsou tyto testy dostačující k průkazu diagnózy.

U pacientů s negativními výsledky je vhodné testy zopakovat po 1 - 2 měsících. Pokud se opět nepodaří diagnostikovat specifické IgE pro jakýkoli možný hmyzí jed, mělo by být zváženo provedení dalších testů jako test uvolnění histaminu bazofily, test uvolnění leukotrienů nebo test aktivace bazofilů. S těmito speciálními vyšetřeními lze určit diagnózu u 99% pacientů. Nemůže být vyloučeno, že vyvolaná anafylaxe je non-IgE mediovaná, ta je však diagnózou per exclusionem a může být stanovena až po negativitě všech vyšetřeních hodnotících přítomnost IgE.⁽¹¹⁾

3.2.2 Průběh VIT

VIT je u systémové mastocytózy doprovázena o něco větším výskytem nežádoucích účinků, proto by měla být vzata v potaz speciální preventivní opatření hlavně během zahajovací fáze léčby, ale v některých případech i u léčby udržovací. Jako vhodná předběžná opatření se ukázala být vysoké dávky antihistaminik blokujících H1 receptor (30 mg/den cetirizinu u dospělých) a měla by být použita u všech pacientů. Steroidy jsou doporučeny pouze u pacientů s vedlejšími účinky během léčby.

Žádné dávkovací schéma nebylo doporučeno jako výhodnější u systémové mastocytózy, pouze zvýšení cílových dávek udržovací terapie se v provedených studiích ukazuje jako

více protektivní. Stále není jasné, jestli by bylo vhodné indikovat VIT i preventivně před první manifestací systémové alergické reakce, nebo alespoň provádět ji oběma alergeny, vosím i včelím současně, při klinicky relevantní alergii pouze na jeden jed.⁽¹¹⁾

Další otazník visí nad délkou trvání VIT, která je aplikována v udržovací dávce u populace alergické na jed *Hymenoptera* a zatím i u nemocných s mastocytózou 3 – 5 let.⁽¹⁴⁾ Účinek této léčby poté přetrvává několik dalších let. Výsledky pozorování však ukazují několik případů závažné anafylaktické reakce po bodnutí hmyzem s následkem smrti u pacientů se systémovou mastocytózou po skončení VIT. Dosud však nejsou k dispozici relevantní studie hodnotící benefit doživotní VIT u těchto nemocných.⁽¹¹⁾

VIT je schopná u nemocných se systémovou mastocytózou zredukovat celkové reakce, avšak v menším rozsahu než u běžně na hmyzí jed alergické populace, tudíž by pacienti měli být upozorněni, že efekt VIT nemusí být úplně optimální, a proto by u sebe nadále měli nosit dva adrenalinové autoinjektory.⁽¹¹⁾

4 Materiál a metodika

Na Oddělení alergologie a klinické imunologie FNKV se léčí s mastocytózou 7 pacientů. Ti tvořili můj výzkumný vzorek. U každého pacienta jsem prošla dokumentaci, opsala osobní a farmakologickou anamnézu, nynější onemocnění, provedená vyšetření s výsledky, histologický nálezní biopsie kostní dřeně a průběh specifické alergenové imunoterapie (AIT), byla-li ordinována. Kvůli dodržení anonymity je každý pacient označen pouze číslem, pohlavím a věkem.

1: žena, 66 let

OA: duodenální vředy v 27 letech, 1980 hysterektomie, od r. 1993 hypertenze, nefrolithiasa, hyperlipoproteinémie. Mívala svědivá bolestivá ložiska exantému na trupu a dolních končetinách, podezření na alergický původ. Popírá jiné kožní trvalé projevy, není dyspepsie, myalgie, artralgie. Febrilie, pocení, hubnutí neguje.

FA: Lokren, Ramipril

NO: 1978 po píchnutí včelou stav celkové slabosti, zvracení, průjem, 1988 po píchnutí vosou slabost, dyspepsie a stav bezvědomí – ošetřena LSPP a hospitalizována. 08/2003 po píchnutí vosou slabost, záhy vznik bezvědomí, hypotenze, přechodná kvalitativní porucha vědomí - desorientace.

Histologie: 04/2005 odeslána na hematologii pro potvrzení SM: nálezní normocelulární kostní dřeně bez zmnožení žírných buněk, žírné buňky bez atypií. Při vyšetření axilárních lymfatických uzlin nalezen non-Hodgkinský B lymfom grade 1, nodulárně uspořádaný, nižšího stupně malignity, nejspíše folikulární, od té doby bez progresu, terapie watch and wait

AIT: zahájení 04/2004 ALUTARD vosa

Reakce na AIT: 08/2004 3 dny svědění a zatvrdnutí místa vpichu, 20.2.2004, 27.2.2004 2 dny svědění

tendence k poklesu specifického IgE, proto AIT ukončena 29.4.2009

2: muž, 61 let

OA: psoriasis v dětství, zlepšení v pubertě, nyní stav klidný, v 80. letech počátek potíží s gastroduodenálními vředy, v r. 2004 dlouhodobě kašel, recidiva 11/2006 střídavě suchý, či bělavé sputum, nebýval v noci ani při námaze, aplikace INFα (Roferon) 2.4.2007 výrazné chřipkové příznaky: myalgie, artralgie, teploty. 01/2010 dyspepsie

FA: Symbicort, Zodač, Ranisan

NO: v r. 2002 těžká anafylaktická reakce nejspíše po vosím žihadle, nutnost kardiopulmonální resuscitace, poté píchnut několikrát vosou bez komplikací, 08/2006 dostal několik vosích píchnutí, následovala těžká anafylaktická reakce, bezvědomí, 09/2009 píchnut hmyzem do lýtka suspektní vosí žihadlo, zaujetí hlavy, slabá závrať, nejistota, nebyla porucha vědomí, dušnost, kožní ani gastrointestinální příznaky, vzal navíc prednison, Zyrtec, Anapen, odvezen RZP do nemocnice, infuse, záhy odeznělo.

Histologie: 02/2007 indolentní mastocytóza, hypercelulární kostní dřen s mírnými myelodysplastickými rysy myelopoézy, pozitivní bodová mutace D816V v c-kit, s infiltrací kostní dřene do 5%, USG hraniční hepatosplenomegalie

AIT: zahájení 02/2007 ALUTARD vosá, udržovací 05/2007

Reakce na AIT: 20.5.2008 se do 7 min po aplikaci ALUTARD SQ 802 alergen vosího jedu rozvinula systémová anafylaktická reakce: erytém v obličeji, anginosní bolest na hrudi, nausea, průjem, TK 120/60...140/80, TF 100...80...68, bez dušnosti, bez větší kardiopulmonální alterace, pacientovi bylo aplikováno 0,4 ml adrenalinu s.c., po 15 min opakováno, přeložen na ARO, zde následovalo promptní zlepšení.

3: muž, 37 let

OA: od r. 1996 benigní hyperbilirubinémie

FA: Zodac, Ranisan

NO: Opakované celkové reakce v r. 1996, 2000 po bodnutí vosou s celkovými kožními a kardiovaskulárními příznaky, naposledy bodnut 31.7.2008 vosou do předloktí, do 5 min se objevilo svědění dlaní, pak celého těla, pocit mžitek před očima, potřeba položit se, tachykardie, po použití Epipenu ústup příznaků do 30 min.

Histologie: 06/2009 systémová mastocytóza s pozitivní c-kit mutací, mutace FIP1L1/PDGFRa negativní, lehce hypocelulární kostní dřeň vzhledem k věku s infiltrací mastocyty do 10%, zvýšený počet eosinofilů

AIT: zahájení 09/2009 ALUTARD 802 vosá

Reakce na AIT: v den aplikace únava, 10.12.09 po minulé aplikaci asi za hodinu svědění v místě vpichu, trvalo cca hodinu, zarudnutí 30 mm, ustoupilo do 2. dne, 19.2.2010 chřipkovité příznaky, únava

4: žena, 65 let

OA: peptické onemocnění gastrointestinálního traktu asi od r. 1987, opakovaně léčba, osteoporóza od počátku 90. let, patologické fraktury pravého zápěstí, obratle lumbální páteře, pravého humeru (raloxifen, nyní stroncium), vitiligo, mikroskopická hematurie, od r. 2008 hypertenze, hypercholesterolémie, hyperglykémie

FA: Ranisan, Zyrtec, Protelos, Caltrate

NO: 06, 07/2003 po píchnutí včelou následoval anafylaktický šok s bezvědomím, zvracení, průjem, hypotenze

Histologie: 10/2007 indolentní mastocytóza, hypercelulární kostní dřev s infiltrací atypickými mastocyty do 10%, mutace c-kit, FIP1L1/PDGFRa negativní

AIT: zahájení 06/2004 ALUTARD Q 801 včela

Reakce na AIT: 3.5.2004 po 5 h mírné zarudnutí místa vpichu, 24.5., 31.5.2004 malá lokální reakce - erytém, 7.6.2004 rozdělení dávky do obou paží – již bez reakce

5: žena, 55 let

OA: od r. 1997 astma bronchiale, chronická nasopharyngitis, 1993 palpitace, tachykardie, přechodně hypertenze, kolaps s tachykardií, po radiofrekvenční ablaci zklidněno, 08/2004 trvalý suchý obtěžující kašel

FA: Deprex, Zyrtec, Symbicort

NO: 05/2002 náhle výsev generalizovaného erytému, otok v obličeji, nausea, slabost, kolaps, zvracení, průjem, ošetřena RZP, hospitalizována – anafylaktický šok neznámé etiologie, 07/2002 anafylaktická reakce po bodnutí včelou, projevující se

slabostí, zkolabovala, hypotenze, alterace vědomí, byly podány adrenalin i.v., kortikoidy, antihistaminika, kalcium, volumexpanze, další podobně probíhající anafylaktická reakce 08/2002 po bodnutí vosou, 11/2004 anafylaxe neznámého původu možná burské oříšky

Histologie: 7.12.2004 indolentní systémová mastocytóza, nodulární infiltrace kostní dřene mastocyty 10-15%

6: žena, 45 let

OA: 1986 eufunkční zvětšení štítné žlázy, 2000 thyreotoxikóza, hypertenze, 07/2001 strumektomie pro Graves-Basedowovu chorobu, 05/2001 poprvé vysloveno podezření na urticaria pigmentosa, 2007 opakované akutní dyspepsie

FA: Euthyrox, Ranisan, Zodac

NO: 1.3.07 asi 2-3 roky stavy „špatně“, rychle se upraví, 13.IV a 13.VII 2007 akutní projevy z plného zdraví nausea, bolesti břicha, průjem, do 1 h vše odeznělo, jednou před a jednou po jídle (zeleňka), 5.12.07 tlak v epigastriu, lehká nausea, silné bolesti v bedrech, bez propagace, bez dysurie, zimnice

Histologie: 2001 kostní dřeň v normě, 01/2005 hraniční eosinofilie, ostatní nález v mezích normy, 09/2005 nodulární infiltrace kostní dřene mastocyty do 10%

7: žena, 27 let

OA: alergické příznaky v dolní části GIT, lehká hypercholesterolémie

FA: Zodac, Ranisan

NO: 13.5.2005 prvně vyšetřena pro od 13 let trvající tvorbu pigmentových skvrnek na trupu, s postupnou progresí, nesvědění ani nebolí, ke zlepšení dochází po oslunění, současně udává od roku 2001 profúzní průjmy s křečemi několikrát do týdne, bez teplot, snad po kuřecím mase, časté bolesti hlavy, obj. na trupu četné makuly hnědočervené průměr 3mm, maximum projevů v horní polovině trupu, náznak nových projevů na stehnech, krku, v obličeji, diag. UP

Histologie: 21.6.2007 indolentní systémová mastocytóza, normocelulární kostní dřev s nodulární infiltrací mastocyty 15-20%

Tab. č. 4 - Výsledky laboratorních vyšetření

Pacient	Datum vyšetření	Specifické IgE (kU/l)			IgM	Bazální tryptáza
		i1 Apis mell.	i2 Dolichovesp. sp.	i3 Vespula sp.		
1	4.9.2003			2,58	4,78	27,20
	25.5.2004			1,24	4,83	
	30.3.2005					20,50
	22.2.2005			1,33	3,94	22,00
	6.3.2006			1,25	3,84	
	2.2.2007			0,73	3,85	15,90
	10.4.2008			1,09	3,12	15,20
	29.4.2009			0,70	3,47	13,10
	28.4.2010			0,40	3,40	12,40
2	27.11.2006	8,91	6,24	6,29	2,66	20,50
	22.5.2007					18,90
	12.6.2007					16,30
	1.8.2007					16,80
	3.1.2008	9,33	5,73	9,96	2,65	
	11.2.2010			11,80	3,52	
3	16.4.2003			0,84	2,31	
	11.10.2004			0,42	3,17	
	15.6.2007			0,36	2,29	32,40

	7.10.2008			0,65	2,42	32,30
4	12.9.2003	12,50			1,33	
	12.11.2003	7,88				36,80
	16.12.2004					34,20
	4.3.2005	1,24			1,33	
	12.1.2006	1,01			1,21	32,30
	8.12.2006	0,37			1,29	36,40
	18.5.2009	> 0,35			1,15	28,90
5	29.4.2003	0,48			1,72	76,00
6	23.3.2007					78,50
7	27.7.2007				1,79	53,30

Tab. č. 5 - Výsledky kožních prick testů

Pacient	Kožní testy						Datum vyšetření
	včela 10	včela 100	včela 300	vosa 10	vosa 100	vosa 300	
1	0	0	0	0	0	2/5	9.4.2008
2	0	3/5	3/5	0	2/4	6/8	24.11.2006
3	0	0	0	0	0	3/5	17.3.2003
	0	0	0	0	0	0	6.10.2004
	0	0	3/3	0	0	3/3	10.11.2008
4	0	0	3/4	0	0	3/4	8.9.2003
5	negativní						2.4.2003

5 Diskuze

V souboru 7 pacientů vedených na Oddělení alergologie a klinické imunologie FNKV s diagnózou systémové mastocytózy, která je u 6 klasifikována jako indolentní systémová mastocytóza, pouze jedna, č. 1, je hodnocena jako systémová mastocytóza asociovaná s klonální hematologickou non-mastocytární proliferací a tou je non-Hodgkinský folikulární B lymfom. Ve vzorku jsou 2 muži a 5 žen, ve věku od 27 do 66 let, průměrný věk je tedy 50,9 let.

U posledních 2 pacientek je vyjádřena urticaria pigmentosa spolu s gastrointestinálními obtížemi. Pacientka č. 5 trpí anafylaktickými reakcemi, u kterých se nepodařilo zjistit vyvolávající agens. U prvních 4 pacientů byly diagnostikovány specifické IgE pro včelí jed v jednom případě a pro vosí jed ve třech případech a bylo přistoupeno k AIT.

Typické příznaky velmi pravděpodobně související s onemocněním systémovou mastocytózou, které se vyskytly u pacientů v mém souboru jsem zpracovala do tabulky č. 6.

Tab. č. 6 – Příznaky pacientů se systémovou mastocytózou

	1	2	3	4	5	6	7
Vředová choroba gastroduodena	+	+		+			
Anafylaxe na jed <i>Hymenopter</i>	+	+	+	+			

Anafylaxe jiná					+		
Suchý kašel, astma bronchiale		+			+		
Osteoporóza		+		+			
Urticaria pigmentosa	+					+	+
Průjem, zvracení, nausea						+	+

5.1 Průběh a nežádoucí účinky AIT

č. 1 AIT: zahájení 04/2004 ALUTARD SQ 802 vosá

Reakce na AIT: 08/2004 3 dny svědění a zatvrdnutí místa vpichu, 20.2.2004, 27.2.2004 2 dny svědění

Vzhledem ke klesající tendenci specifického IgE byla AIT ukončena 29.4.2009.

č. 2 AIT: zahájení 02/2007 ALUTARD SQ 802 vosá, udržovací 05/2007

Reakce na AIT: 20.5.2008 se do 7 min po aplikaci ALUTARD SQ 802 alergen vosího jedu rozvinula systémová anafylaktická reakce: erytém v obličeji, anginosní bolest na hrudi, nausea, průjem, TK 120/60...140/80, TF 100...80...68, bez dušnosti,

bez větší kardiopulmonální alterace, pacientovi bylo aplikováno 0,4 ml adrenalinu s.c., po 15 min opakováno, přeložen na ARO, zde následovalo promptní zlepšení.

č. 3 AIT: zahájení 09/2009 ALUTARD SQ 802 vosy

Reakce na AIT: v den aplikace únava, 10.12.2009 po minulé aplikaci asi za hodinu svědění v místě vpichu, trvalo cca hodinu, zarudnutí 30 mm, ustoupilo do 2. dne, 19.2.2010 chřipkovité příznaky, únava

č. 4 AIT: zahájení 06/2004 ALUTARD Q 801 včela

Reakce na AIT: 3.5.2004 po 5 h mírné zarudnutí místa vpichu, 24.5., 31.5.2004 malá lokální reakce - erytém, 7.6.2004 rozdělení dávky do obou paží – již bez reakce

Všichni 4 pacienti trpí nějakou formou nežádoucí reakce na podávaný alergen. U tří jde o lokální reakce, kde u paní č. 4 rozdělením dávky do obou paží došlo k ústupu těchto příznaků.

Pouze u jednoho pacienta č. 2 se objevila celková reakce do 7 minut po podání alergenu, která vyžadovala aplikaci adrenalinu a hospitalizaci na anesteziologicko-resuscitačním oddělení. V terapii je však pokračováno nadále.

U paní č. 1 byla úspěšná AIT vzhledem ke klesající tendenci specifického IgE ukončena 29.4.2009.

Závěr

Systémová mastocytóza je nevléčitelné onemocnění, které pacientům snižuje kvalitu života a ohrožuje je vznikem závažného systémového anafylaktického šoku na hmyzí bodnutí s možným následkem smrti. Proto je u všech těchto pacientů se systémovou reakcí (stupeň I-IV) na jed *Hymenoptera* indikována preventivní léčba. VIT snižuje odpověď na budoucí bodnutí, avšak u pacientů s mastocytózou ve srovnání s populací pouze alergickou na jed *Hymenoptera* není dosaženo očekávané dlouhodobé ochrany po ukončení VIT. Je pravděpodobné, že vyšší dávky alergenu zvyšují účinnost léčby. Výskyt vedlejších nežádoucích účinků VIT u pacientů se systémovou mastocytózou v průběhu VIT je 23,9% (7,6% vyžadovalo adrenalin) s celkovou protekcí 72% (15 – 85%).⁽¹¹⁾

V souboru pacientů Alergologie a klinické imunologie FNKV se u všech 4 pacientů (100%) léčených VIT objevily nežádoucí reakce po podání alergenové vakcíny, ale pouze u jednoho pacienta byla reakce systémová a vyžadovala aplikaci adrenalinu. Tento vzorek pacientů byl příliš malý, tím pádem výsledky nejsou statisticky signifikantní.

Na základě souhrnného článku Niedozytko et al.⁽¹¹⁾ byly uvedeny tyto závěry: pacienti s mastocytózou mají větší riziko těžké reakce na hmyzí, zejména vosí jed, což dokazuje i vzorek mých pacientů, kde 3 pacienti ze 4 prodělali anafylaktickou reakci vyvolanou alergenem vosího jedu. VIT je u pacientů s mastocytózou indikována a pravděpodobně by měla být prováděna doživotně, VIT je u systémové mastocytózy doprovázena větším výskytem nežádoucích účinků, proto by měla být vzata v potaz speciální preventivní opatření během iniciační fáze léčby, VIT je schopna zredukovat systémové

reakce, avšak v menším rozsahu než u populace s prostou alergií na hmyzí jed , tudíž by pacienti měli být upozorněni, že efekt VIT nemusí být zcela optimální, a proto by u sebe nadále měli nosit dva adrenalinové autoinjektory.

6 Souhrn

Cílem mé diplomové práce je uvedení do problematiky systémové mastocytózy a diskuze nad výsledky alergenové imunoterapie u pacientů se systémovou mastocytózou a jejími preventivními účinky před opakovanými anafylaktickými reakcemi.

Pacienti se systémovou mastocytózou jsou více ohroženi závažnou systémovou anafylaktickou reakcí po bodnutí blanokřídlým hmyzem než pacienti trpící alergií na jed blanokřídlého hmyzu bez elevované bazální tryptázy. Tato závažná reakce může skončit i smrtí pacienta, proto je důležité jí profylakticky předcházet.

Lékem volby u pacientů alergických na jed blanokřídlého hmyzu je hyposenzibilizační léčba - alergenová imunoterapie, která používá alergeny jedu kauzálního blanokřídlého hmyzu (včelí, vosí).

Práce se snaží shrnout poznatky dosud získané o vhodnosti této léčby i u pacientů se systémovou mastocytózou, výskytu nežádoucích účinků, optimálním dávkovacím schématu a délky léčby u těchto pacientů.

7 Summary

The aim of my thesis is the introduction of the systemic mastocytosis and discussion about results of allergen immunotherapy in patients with systemic mastocytosis and its preventive effects against recurrent anaphylactic reactions.

Patients with systemic mastocytosis are more prone to severe systemic anaphylactic reactions after *Hymenoptera* stings than in the general insect venom allergic population patients without elevated basal tryptase. This severe reaction can result in the death of the patient, it is important to prevent it prophylactically.

The medication of choice in insect venom allergic patients is hyposensibilization therapy - allergen immunotherapy, which uses venom allergens of causal *Hymenoptera* (honey bee, yellow jacket).

The thesis aims to summarize the results obtained so far about the appropriateness of this treatment in patients with systemic mastocytosis, side-effects during VIT, optimal dosing schedule and duration of treatment in these patients.

8 Seznam použité literatury

- (1) Masarykova univerzita, Atlas patologie kostní dřeně. [on-line] [cit. 28.3.2010] <https://atlases.muni.cz/atlases/dren/atl_cz/main+drenmoulis+naddren.html#cmpddren+drenmastocytosa>
- (2) JUNQUEIRA, L. C., CARNEIRO, J., KELLEY, R. O. Základy histologie. Nakladatelství a vydavatelství H & H, 1997, dotisk 1999, s. 103-105, ISBN 80-85787-37-7
- (3) HOŘEJŠÍ, V. a BARTŮŇKOVÁ, J. Základy imunologie. Triton, Praha 2005, 3. vydání, s. 41-43, ISBN 80-7254-686-4
- (4) KREJSEK, J. a KOPECKÝ, O. Klinická imunologie. NUKLEUS HK, 2004, s. 109-111, ISBN 80-86225-50-X
- (5) NOVÁKOVÁ L., KUČERA P. Systémová mastocytóza, Transfuze Hematol. dnes, 15, 2009, No. 1, p. 31-38, [on-line] [cit. 28.3.2010] <http://www.prolekare.cz/transfuze-hematologie-dnes-clanek?id=4114&confirm_rules=1>
- (6) GREENHAWT, M. a AKIN, C. Mastocytóza a alergie, Curr Opin Allergy Clin Immunol/CS 2007;4:67-72, [on-line] [cit. 29.3.2010] <<http://www.co-allergy.cz/pdf?id=1737>>
- (7) STITES, D. P. a TERR, A. I. Základní a klinická imunologie, VICTIRIA PUBLISHING, a.s., 1994, ISBN 80-85605-37-6
- (8) ALTO, W. A. a CLARCQ, L. Cutaneous and systemic manifestation of mastocytosis, Am Fam Physician 1999; 59 (11): 3047-3054
- (9) GODLEE, F. Interactive case reports BMJ 2009; 338: b1012 [on-line] [cit. 5.6.2010] <http://www.bmj.com.ezproxy.is.cuni.cz/cgi/content/full/338/mar11_4/b1012>
- (10) SKALICKÁ, V. Mastocytózy, Alergie, Tigis [on-line] [cit. 5.6.2010] <<http://www.tigis.cz/alergie/ALERG101/08skalic.htm>>
- (11) NIEDOSZYTKO, M. et al. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy, Allergy 2009, 64: 1237-1245

(12) MUELLER UR. Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart/New York: Gustav Fischer Verlag, 1990

(13) HORNY, H. P., SOTLAR, K. a VALENT, P. Mastocytosis: State of the Art, Pathobiology 2007;74:121-132

(14) KUČERA, P. Alergie na jed blanokřídlého hmyzu, s. 305-313 In ŠPIČÁK, V. a PANZNER, P. Alergologie, Galén, 2004, ISBN 80-7262-265-X

(15) ESCRIBANO, L. et al. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment, Ann Hematol (2002) 81:677–690

