

## Συστηματική μαστοκύτωση. Περιγραφή δύο περιπτώσεων με διάγνωση στη βιοψία μυελού των οστών

Μηλιάς Σ, Χατζηλεοντίς Κ, Πανούση Ε, Καλούτση Β, Παπαδημητρίου Κ.

### *Systemic mastocytosis. Report of two cases diagnosed by bone marrow biopsy*

Milias S, Hadjileontis C, Panousi E, Kaloutsi V, Papadimitriou C.  
Department of Pathology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki.

Systemic mastocytosis is a rare disease (0.3 new cases in  $10^5$  of the general population). The systemic form of the disease without skin involvement is reported in about 50% of the cases. The term mastocytosis refers to a group of disorders characterized by abnormal accumulation of mast cells in one or more organs. The most commonly affected organs are skin, bone marrow and gastrointestinal system. We present two cases of systemic mastocytosis concerning two male patients aged 65 and 66 years old, one of whom presented without skin involvement. Diagnosis was established on the ground of histological, histochemical and immunohistochemical examination of bone marrow biopsies in both cases. We emphasize the importance of bone marrow biopsy for diagnosis and discuss the utility of histochemical stains, such as chloroacetate a-naphthol esterase and Giemsa, as well as of the immunostains CD117, CD2, and Stem Cell Factor, for the identification of the neoplastic mast cells. Several aspects of the disease, such as diagnostic criteria, molecular characteristics and prognosis, are also discussed.

**Key words:** Systemic mastocytosis, bone marrow biopsy, histochemistry, immunohistochemistry.

Η συστηματική μαστοκύτωση είναι σπάνια νόσος με συχνότητα εμφάνισης 0.3 νέες περιπτώσεις σε αναλογία  $10^5$  του γενικού πληθυσμού. Συστηματική νόσος χωρίς παρουσία δερματικής βλάβης αναφέρεται σε ποσοστό περίπου 50% των περιπτώσεων. Η νόσος χαρακτηρίζεται από συσσώρευση αυξημένου αριθμού μαστοκυτάρων σε ένα ή περισσότερα όργανα με συχνότερη εντόπιση το δέρμα, το μυελό των οστών και το γαστρεντερικό σύστημα. Παρουσιάζονται δύο περιπτώσεις συστηματικής μαστοκύτωσης σε άνδρες ασθενείς ηλικίας 65 και 66 ετών, ο ένας από τους

οποίους δεν εμφάνισε δερματική προσβολή. Η διάγνωση τέθηκε και στις δύο περιπτώσεις κατόπιν ιστολογικής, ιστοχημικής και ανοσοϊστοχημικής εξέτασης υλικού οστεομυελικής βιοψίας. Επισημαίνεται η καθοριστική σημασία της βιοψίας του μυελού των οστών στη διάγνωση της νόσου και συζητείται η χρησιμότητα των ιστοχημικών χρώσεων της κλωροξεικής εστεράσης και Giemsa, καθώς και των ανοσοχρώσεων για την τρυπτάση των μαστοκυττάρων, τα αντιγόνα CD117, CD2 και τον Stem Cell Factor (SCF) στην ανάδειξη των νεοπλασματικών μαστοκυττάρων. Τέλος, μέσω σύντομης βιβλιογραφικής αναφοράς συζητούνται τα διαγνωστικά κλινικοεργαστηριακά κριτήρια της νόσου, τα μοριακά καθώς και τα προγνωστικά χαρακτηριστικά της.

**Λέξεις κλειδιά:** συστηματική μαστοκύτωση, οστεομυελική βιοψία, ιστοχημεία, ανοσοϊστοχημεία.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μαστοκύτταρα προέρχονται από CD34 δετικά προγονικά κύτταρα, κάτω από την επίδραση του παράγοντα αρχέγονων γεννητικών κυττάρων (Stem Cell Factor-SCF).<sup>1</sup> Με τον όρο μαστοκύτωση περιγράφεται μία ομάδα παθήσεων που χαρακτηρίζεται από συσσώρευση αυξημένου αριθμού μαστοκυττάρων σε ένα ή περισσότερα όργανα.<sup>2</sup>

Σύμφωνα με την ταξινόμηση της WHO, η Συστηματική Μαστοκύτωση διακρίνεται σε: Α) "Υποδόσκουσα" (Indolent) Συστηματική Μαστοκύτωση (ISM). Β) Συστηματική Μαστοκύτωση σχετιζόμενη με νόσο αιμοποιητικής κλωνικής μη μαστοκυτταρικής σειράς (SM-AHNMD). Γ) Επιδετική Συστηματική Μαστοκύτωση (ASM). Δ) Μαστοκυτταρική Λευχαιμία (MCL). Για τη διάγνωση της συστηματικής μαστοκύτωσης έχουν τεθεί κριτήρια, τα οποία είναι: Α) Μείζονα: Πολυεστιακές πυκνές διηθήσεις μαστοκυττάρων (>15 μαστοκύτταρα κατά άδραιοση) σε τομές από οστεομυελικές βιοψίες και/ή από άλλα εξωδερματικά όργανα με ανοσοχρώση για τρυπτάση ή με άλλες χρώσεις. Β) Ελάσσονα: 1) Στις διηθήσεις από μαστοκύτταρα σε τομές οστεομυελικής βιοψίας ή εξωδερματικών οργάνων, >25% του συνόλου των μαστοκυττάρων έχουν ατρακτοειδές σχήμα ή στα επιχρίσματα του μυελού των οστών >25% του συνόλου των μαστοκυττάρων εμφανίζει ατυπίες (τύπου I και τύπου II), 2) Ανίχνευση της σημειακής μετάλλαξης στο κωδικόνιο 816 του γονιδίου *c-kit* στον μυελό, στο αίμα ή σε άλλο εξωδερματικό όργανο, 3) *c-kit*-δετικά μαστοκύτταρα στον μυελό των οστών ή στο αίμα ή σε άλλο εξωδερματικό όργανο εκφράζουν CD2 ή/και CD25, 4) Εμμένουσα συγκέντρωση της

τρυπτάσης στον ορό σταθερά >20 ng/ml (στην περίπτωση AHNMD το 4ο κριτήριο δεν ισχύει).<sup>2</sup> Για να τεθεί η διάγνωση της συστηματικής μαστοκύτωσης πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον ένα μείζον και ένα έλασσον κριτήριο ή τουλάχιστον τρία ελάσσονα κριτήρια.

Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν ερυθρότητα δέρματος, αίσθημα κνησμού, γαστρεντερολογικές διαταραχές, συμπτώματα δυσαπορρόφησης, διαταραχές στην πήκτικότητα του αίματος κ.ά. Αυτές οι εκδηλώσεις φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα της δράσης ουσιών που περιέχονται στα κυτταροπλασματικά κοκκία των μαστοκυττάρων.

Παρουσιάζονται δύο περιπτώσεις συστηματικής μαστοκύτωσης, στις οποίες η διάγνωση τέθηκε στην οστεομυελική βιοψία.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

### 1<sup>η</sup> περίπτωση

Η πρώτη περίπτωση αφορά άρρενα ασθενή ηλικίας 65 ετών, ο οποίος προσήλθε με γαστρορραγία, σπληνομεγαλία και οστικά άλγη. Ο αιματολογικός έλεγχος έδειξε Ht: 21%, Hb: 7g/dl, WBCt: 8500/mm<sup>3</sup> και αλκαλική φωσφατάση: 220. Το σπινθηρογράφημα των οστών αποκάλυψε οστικές βλάβες στις πλευρές και τη σπονδυλική στήλη.

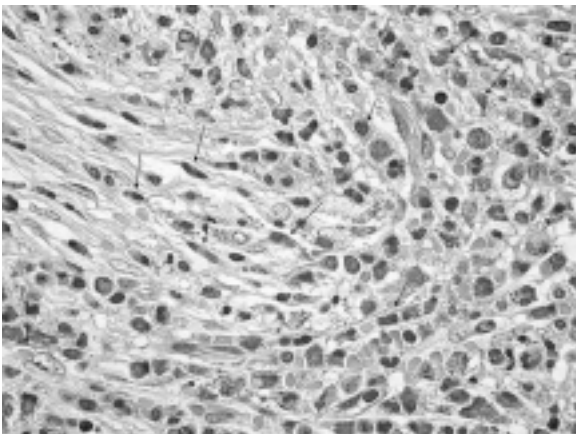
Ακολούθησε λήψη οστεομυελικής βιοψίας μέσα στα πλαίσια διερεύνησης πιθανής μεταστατικής εστίας στο μυελό των οστών από άγνωστη πρωτοπαθή εστία. Η οστεομυελική βιοψία έδειξε παρουσία εκτεταμένων οστεολύσεων (Εικ. 1) και πλήρη κατάληψη των μυελωκώρων από αδροίσεις νεοπλασματικών μαστοκυττάρων. Τα τελευταία εμφάνιζαν ατρακτό-

μορφους ή ωοειδείς πυρήνες και αρκετό κυτταρόπλασμα με έντονη κυτταροπλασματική αποκοκκίωση (Εικ. 2). Τα ολιγάριθμα κοκκία ήταν ιδιαίτερα εμφανή στις ιστοχημικές χρώσεις Giemsa και κλωροξεική εστεράση. Ο νεοπλασματικός κυτταρικός πληθυσμός παρουσίασε δετικότητα και στις ανοσοχρώσεις για την τρυπτάση των μαστοκυττάρων (Εικ. 3), καθώς και για τα αντιγόνα CD2 και CD117. Με βάση τα ευρήματα αυτά τέθηκε η διάγνωση της μαστοκύτωσης.

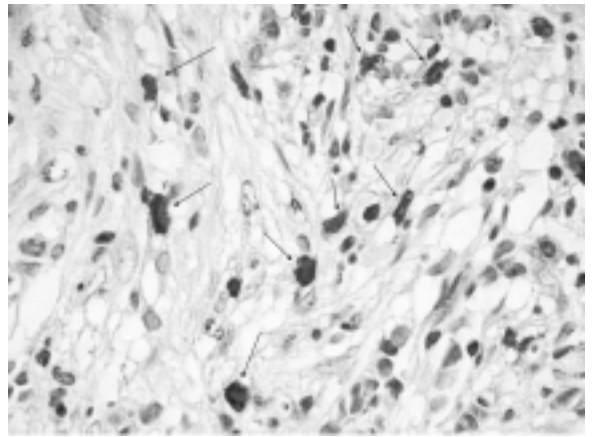
Ο αιμοποιητικός κυτταρικός μυελός παρουσίασε μετρίου βαθμού υπερπλασία της κοκκώδους σειράς με στροφή προς τα αριστερά,



**Εικόνα 1.** Πλήρης κατάληψη των μυελοχώρων από αδρούσιες νεοπλασματικών μαστοκυττάρων με συνοδό σκλήρυνση του δικτυωτού υποστρώματος και οστεολύσεις (H+E×40)



**Εικόνα 2.** Νεοπλασματικά μαστοκύτταρα με έντονη κυτταροπλασματική αποκοκκίωση (βέλη) (H+E×400).



**Εικόνα 3.** Θετική χρωστική αντίδραση των νεοπλασματικών μαστοκυττάρων στην ανοσοχρώση για την τρυπτάση των μαστοκυττάρων (βέλη) (×400).

ικανοποιητική ωρίμανση και ικανού βαθμού ηωσινοφιλία, μικρού βαθμού υπερπλασία της ερυθράς σειράς με στροφή προς τα αριστερά και μικρού βαθμού υπερπλασία της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς.

Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε με ομεπραζόλη και μετά παρέλευση δύο μηνών παρουσίασε υποτροπή με γαστρορραγία και ηπατοσπληνομεγαλία και επανεισήχθηκε για νοσηλεία. Στην κλινική εξέταση δεν διαπιστώθηκαν δερματικές βλάβες. Ο αιματολογικός έλεγχος έδειξε αναιμία και ηωσινοφιλία και η γαστροσκόπηση οίδημα και ερυθρότητα στον πυλωρό και στο δωδεκαδάκτυλο, από όπου και ελήφθησαν βιοψίες. Στις τελευταίες παρατηρήθηκε μικρός αριθμός μαστοκυττάρων χωρίς αποκοκκίωση του κυτταροπλάσματος. Στον ακτινολογικό έλεγχο (MRI) ανευρέθηκαν παθολογικές αλλοιώσεις στους σπονδύλους της θωρακικής και οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και ακολούθησε λήψη δεύτερης οστεομυελικής βιοψίας. Η ιστολογική εξέταση της τελευταίας έδειξε επιδείνωση των οστεολύσεων με πλήρη σχεδόν εξαφάνιση των οστεοδοκίδων. Οι νεοπλασματικές διηθήσεις ήταν πολλαπλές, οζώδεις, εν μέρει συρρέουσες και κατελάμβαναν το 50% της μυελικής επιφανείας. Τα νεοπλασματικά μαστοκύτταρα εμφάνιζαν ατρακτόμορφους, ωοειδείς, υποστρόγγυλους ή/και ακανόνιστους πυρήνες και αρκετό κυτταρόπλασμα. Αντίστοιχα προς τις διηθήσεις παρατηρήθηκε αύξηση των δικτυωτών ινών.

Ο αιμοποιητικός κυτταρικός μυελός παρου-

σίασε έντονη υπερπλασία της κοκκιώδους σειράς με ικανοποιητική ωρίμανση και ηωσινοφιλία, η ερυθρά σειρά ήταν σε φυσιολογικά πλαίσια ενώ η μεγακαρυοκυτταρική σειρά παρουσίασε μικρού βαθμού ελάττωση χωρίς δυσπλαστικές αλλοιώσεις. Στοιχεία ενδεικτικά μυελούπερπλαστικού συνδρόμου δεν ανευρέθηκαν.

Χρωματοσωματική ανάλυση του ασθενούς έδειξε φυσιολογικό καρυότυπο (46+ XY). Έγινε θεραπεία με κορτιζόνη (Medrol) και ιντερφερόνη α-2b σταδιακά με προοδευτικά αυξανόμενες δόσεις για αποφυγή πρόκλησης αλλεργικής αντίδρασης. Χορηγήθηκαν επίσης σιτριζίνη, σιμετιδίνη, ομεπραζόλη και νατριούχος παμιδρονάτη (Arecka).

Ο ασθενής παρουσίασε άμεση και δεαματική ανταπόκριση στη θεραπεία με ύφεση των οστικών αλγών, βελτίωση της αιματολογικής εικόνας και ελάττωση του μεγέδους του ήπα-

τος και του σπληνός. Ο ακτινολογικός έλεγχος του ασθενούς (MRI) μετά τη θεραπεία του με το δεύτερο φαρμακευτικό σχήμα έδειξε ύφεση των οστεολύσεων (Εικ. 4, 5).

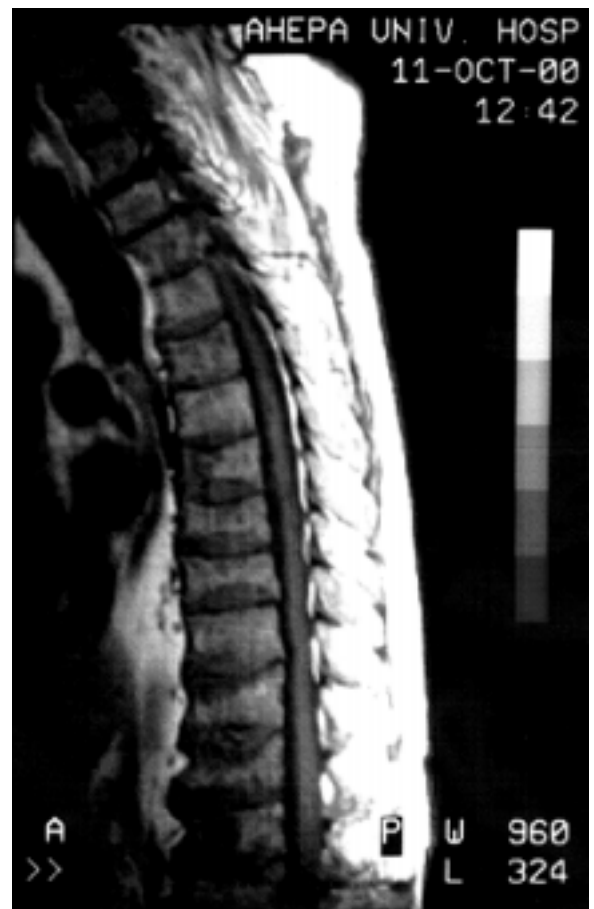
## 2<sup>η</sup> περίπτωση

Η δεύτερη περίπτωση αφορά άρρενα ασθενή 66 ετών ο οποίος παρουσίαζε στο περιφερικό αίμα ηωσινοφιλία από πενταετίας και ανέφερε νυκτερινές επιδρώσεις, πυρετό από μηνός, ήπιο δερματικό κνησμό και απώλεια βάρους περίπου 10 κιλών το τελευταίο εξάμηνο. Στην κλινική εξέταση ανευρέθηκε σπληνομεγαλία. Στον αιματολογικό έλεγχο τα ευρήματα ήταν τα ακόλουθα: Hb: 16g/dl, WBC: 25.000/mm<sup>3</sup> (Π 6%, Λ 16%, Η 78%), PLT: 206.000/mm<sup>3</sup> και φερίτινη: 678 mg/dl.

Λόγω της βαρείας αναιμίας τέθηκε η κλινι-



**Εικόνα 4.** Ακτινολογική εικόνα του πρώτου ασθενούς (MRI) πριν τη θεραπεία.



**Εικόνα 5.** Ακτινολογική εικόνα του πρώτου ασθενούς (MRI) μετά τη θεραπεία του με το δεύτερο φαρμακευτικό σχήμα. Εμφανής η ύφεση των οστεολύσεων.

κή διάγνωση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και ακολούθησε λήψη οστεομυελικής βιοψίας. Στον οστικό κύλινδρο παρατηρήθηκαν εκτεταμένες οστεολύσεις και εντός των μυελοχώρων διάχυτη σκλήρυνση και αδρόισεις νεοπλασματικών ατρακτοειδών ή επιμήκων κυτταρικών στοιχείων με συχνά ακανόνιστους πυρήνες και έντονη αποκοκκίωση του κυτταροπλάσματος. Σε αρκετά από τα παραπάνω κύτταρα διαπιστώθηκε η παρουσία ολιγαριδίων βασεόφιλων κυτταροπλασματικών κοκκίων στις ιστοχημικές χρώσεις της κλωροξεικής εστεράσης και κυρίως της Giemsa. Στις ανοσοχρώσεις για την τρυπτάση των μαστοκυττάρων και για τα αντιγόνα CD117 (*c-kit*) και CD2, παρατηρήθηκε θετικότητα σημαντικού αριθμού νεοπλασματικών μαστοκυττάρων.

Η κοκκιώδης σειρά παρουσίαζε ικανού βαθμού υπερπλασία με αυξημένη ωρίμανση και ιδιαίτερα έντονη ηωσινοφιλία. Η ερυθρά σειρά παρουσίαζε μικρού βαθμού υποπλασία με στροφή προς τα αριστερά και η μεγακαρυοκυτταρική σειρά δεν παρουσίαζε ουσιώδεις αλλοιώσεις.

Ακολούθησαν βιοψίες δέρματος, στομάχου, δωδεκαδακτύλου, τελικού ειλεού (Εικ. 6), παχέος εντέρου και ήπατος, στις οποίες διαπιστώθηκε διήθηση από μαστοκύτταρα με ήπια αποκοκκίωση του κυτταροπλάσματος και ανοσοϊστοχημικούς χαρακτήρες ανάλογους με τους περιγραφόμενους στην οστεομυελική βιοψία.

Με βάση τα παραπάνω ευρήματα τεκμηριώθηκε η διάγνωση της συστηματικής μαστο-

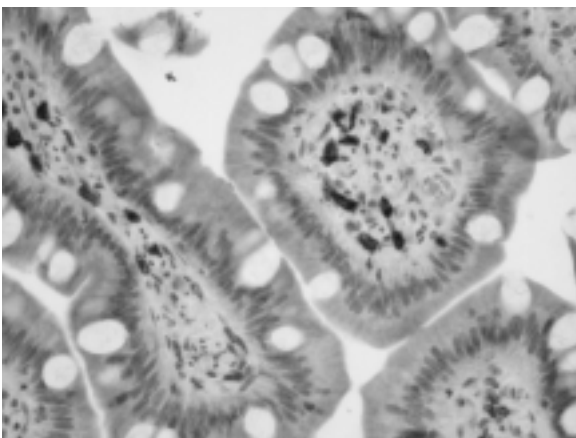
κύτωσης και ο ασθενής αντιμετωπίσθηκε με υδροξυζίνη και ρανιτιδίνη από το στόμα. Η νόσος παρουσίασε άμεση ύφεση.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η συστηματική μαστοκύτωση προσβάλλει ενήλικα άτομα σε αντίθεση με την δερματική μαστοκύτωση που προσβάλλει συνήθως παιδιά. Μπορεί να εμφανίζεται με διηθήσεις του μυελού των οστών, του δέρματος, του σπληνός, του ήπατος, του γαστρεντερικού σωλήνα και των λεμφαδένων. Το δέρμα αποτελεί το συχνότερα προσβαλλόμενο όργανο και η μελαχρωστική κνίδωση είναι η συχνότερη δερματική εκδήλωση της νόσου. Συστηματική μαστοκύτωση χωρίς δερματικές εκδηλώσεις εμφανίζεται σε ποσοστό μικρότερο του 50% των περιπτώσεων. Στο 20% των περιπτώσεων συνυπάρχουν και αιματολογικές διαταραχές.<sup>3,4</sup> Διήθηση του μυελού των οστών αναφέρεται στο 70-90% των περιπτώσεων και διήθηση του γαστρεντερικού σωλήνα στο 70-80%.<sup>5,6</sup>

Στις περιπτώσεις που δεν υπάρχουν δερματικές εκδηλώσεις και προεξάρχουν οι αιματολογικές διαταραχές, η διάγνωση δεν είναι δυνατόν να τεθεί κλινικά<sup>5</sup>. Στις παρούσες περιπτώσεις που η κύρια κλινική εκδήλωση ήταν η βαρεία αναιμία, η κλινική διάγνωση προσανατολίσθηκε στο ενδεχόμενο μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και η διάγνωση τέθηκε με την ιστολογική εξέταση της οστεομυελικής βιοψίας. Χαρακτηριστικό εύρημα και στις δύο βιοψίες ήταν οι οστεολύσεις. Το εύρημα αυτό δεν περιγράφεται στην προσιτή διεθνή βιβλιογραφία, καθώς συνήθως ανευρίσκεται οστεοσκλήρυνση, αυξημένη παρουσία οστεοειδούς και περιδοκιδώδης ίνωση.<sup>2,4</sup>

Για τη διάγνωση της νόσου σε ιστολογικό επίπεδο, απαραίτητες είναι οι ιστοχημικές χρώσεις Giemsa και κλωροξεική εστεράση, οι οποίες όμως στις περιπτώσεις που τα μαστοκύτταρα παρουσιάζουν εντονώτατη αποκοκκίωση του κυτταροπλάσματος μέχρι σχεδόν παντελούς απουσίας των κοκκίων είναι αρνητικές. Σε αυτές τις περιπτώσεις σημαντική βοήθεια προσφέρει η ανοσοχρώση για την τρυπτάση των μαστοκυττάρων. Η ειδικότητα της τελευταίας είναι περιορισμένη σε συνύπαρξη μυελοδυσπλαστικού ή μυελοϊπερπλαστικού συνδρόμου, καθώς εκφράζεται σε μικρά ποσοστά και σε νεοπλασματικά βασεόφιλα και μυελοβλάστες.<sup>5</sup> Άλλος χρησιμοποιούμενος δείκτης είναι το



**Εικόνα 6.** Διήθηση βλεννογόνου λεπτού εντέρου - θετική χρωστική αντίδραση των νεοπλασματικών μαστοκυττάρων στην ανοσοχρώση για CD117 (*c-kit*) αντιγόνο (x400).

αντιγόνο CD117(*c-kit*) το οποίο εκφράζεται σε ποσοστό 30-90% των νεοπλασματικών μαστοκυττάρων.<sup>4,6,7</sup> Τελευταία, προτείνονται και τα αντιγόνα CD2<sup>5</sup> και Stem Cell Factor (SCF), τα οποία φαίνεται να εκφράζονται μόνο στα νεοπλασματικά και όχι στα φυσιολογικά μαστοκύτταρα, ακόμα και όταν αυτά παρουσιάζουν αριθμητική αύξηση στους ιστούς.<sup>8,10,11</sup>

Στους δικούς μας ασθενείς, η παρουσία της μαστοκυτταρικής διήθησης επιβεβαιώθηκε με τις ιστοχημικές χρώσεις Giemsa και κλωροξεική εστεράση και με τις ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για τρυπτάση των μαστοκυττάρων και τα αντιγόνα CD2 και CD117 και η διάγνωση τέθηκε καθώς πληρούνταν ένα μείζον και δύο ελάσσονα κριτήρια.

Εφ' όσον τεκμηριωθεί η μαστοκυτταρική διήθηση στο μυελό των οστών, σκόπιμη κρίνεται η διερεύνηση βιοπτικού υλικού από το γαστρεντερικό σωλήνα και το δέρμα, καθώς και η ανίχνευση των επιπέδων της τρυπτάσης στο αίμα, των μεταβολιτών της ισταμίνης και της προσταγλανδίνης D2 στα ούρα.

Σημαντικές στη διάγνωση της νόσου είναι οι τεχνικές λήψης του βιοπτικού υλικού και ιστολογικής επεξεργασίας του, ώστε να είναι δυνατή τόσο η μορφολογική αξιολόγηση, όσο και η ανοσοϊστοχημική διερεύνηση των βιοψιών. Όσον αφορά στη λήψη της οστεομυελικής βιοψίας, το μήκος του οστικού κυλίνδρου δεν θα πρέπει να είναι μικρότερο των 3 εκ. διότι η διήθηση είναι συχνά τμηματική.

Σε μοριακό επίπεδο έχουν ανιχνευθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο *c-kit*, το οποίο είναι ένα πρωτο-ογκογονίδιο που κωδικοποιεί έναν υποδοχέα τυροσινικής κινάσης, που σχετίζεται με τον υποδοχέα του SCF. Ο SCF εκφράζεται σε αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και σε μαστοκύτταρα. Αυτές οι μεταλλάξεις, συχνότερη από τις οποίες είναι η σημειακή μετάλλαξη Asp816Val, έχουν σαν αποτέλεσμα αυτόνομη ενεργοποίηση της κινάσης και ανάπτυξη μαστοκυττάρων ανεξάρτητα από τον παράγοντα SCF. Το μοριακό υπόβαθρο της νόσου όμως δε φαίνεται να συσχετίζεται με την κλινική πορεία και την πρόγνωση.<sup>1,8</sup>

Η πορεία της νόσου είναι επιδεικτική όταν έχουν προσβληθεί διάφορα όργανα και σχετικά καλή όταν πρόκειται για μεμονωμένη διήθηση του μυελού των οστών, εφόσον δεν συνυπάρχουν και αιματολογικές παθήσεις. Πάντως, φαίνεται ότι η πορεία της νόσου επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, που δεν

έχουν ακόμη καθοριστεί.<sup>2,8,9</sup>

Στη διαφορική διάγνωση των μαστοκυτταρικών νεοπλασμάτων περιλαμβάνονται τα Β-κυτταρικής αρχής μη Hodgkin λεμφώματα και ιδιαίτερα τα λεμφώματα της οριακής ζώνης/Β-μονοκυτταροειδή, τα Τ-κυτταρικής αρχής μη Hodgkin λεμφώματα, η οξεία και χρόνια μυελογενής λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και τα ιστοκυτταρικά νεοπλάσματα.<sup>9</sup>

Η θεραπεία είναι συμπτωματική και βελτιώνει τόσο την ποιότητα ζωής του ασθενούς, όσο και το προσδόκιμο επιβίωσης για μερικά χρόνια, ακόμα και στην επιδεικτική μορφή της νόσου.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Metcalfe DD, Akin C. Mastocytosis: molecular mechanisms and clinical disease heterogeneity. *Leuk Res* 25(7):577-582, 2001.
2. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 25(7):603-625, 2001.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Mod Pathol* 13(2):193-207, 2000.
4. Horny HP, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria and immunohistochemical findings. *Leuk Res* 25(7):543-551, 2001.
5. Jordan JH, Walchshofer S, Jurecka W, Mosberger I, Sperr WR, Wolff K et al. Immunohistochemical Properties of Bone Marrow Mast Cells in Systemic Mastocytosis: Evidence for Expression of CD2, CD117/kit and *bcl-x<sub>L</sub>*. *Hum Pathol* 32(5):545-552, 2001.
6. Li CY. Diagnosis of mastocytosis: value of cytochemistry and immunohistochemistry. *Leuk Res* 25(7):537-541, 2001.
7. Natkunam Y, Rouse RV. Utility of paraffin section immunohistochemistry for *c-kit* (CD-117) in the differential diagnosis of systemic mast cell disease involving the bone marrow. *Am J Surg Pathol* 24(1):81-91, 2000.
8. Valent P, Escribano L, Parwaresch RM, Schemmel V, Schwartz LB, Sotlar K et al. Recent advances in mastocytosis research. Summary of the Vienna Mastocytosis Meeting 1998. *Int Arch Allergy Immunol* 120(1):1-7, 1999.

9. Valent P, Sperr WR, Samorapoompichit P, Geissler K, Lechner K, Horny HP, Bennett JM. Myelomastocytic overlap syndromes: biology, criteria and relationship to mastocytosis. *Leuk Res* 25(7):595-602, 2001.
10. Horny HP, Ruck P, Krober S, Kaiserling E. Systemic mast cell disease (mastocytosis). General aspects and histopathological diagnosis. *Histol Histopathol* 12(4):1081-1089, 1997.
11. Horny HP, Sillaber C, Menke D, Kaiserling E, Wermann M, Sternberger B et al. Diagnostic value of immunostaining for tryptase in patients with mastocytosis. *Am J Surg Pathol* 22(9):1132-1140, 1998.

---

**Corresponding author:**

Ass. Prof. Kaloutsi Vassiliki  
Department of Pathology, Medical School  
Aristotle University of Thessaloniki,  
54006, Thessaloniki  
Tel.: 2310 999215, Fax: 2310 999229,  
e-mail: vakal@med.auth.gr

---

**Υπεύθυνη αλληλογραφίας:**

Επ. Καθ. Καλούτση Βασιλική  
Εργαστήριο Γενικής Παθολογίας  
και Παθολογικής Ανατομικής,  
Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου  
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,  
54006, Θεσσαλονίκη  
Τηλ.: 2310 999215, Fax: 2310 999229,  
e-mail: vakal@med.auth.gr