

Διάγνωση της Συστηματικής
Μαστοκυττάρωσης από την
σκοπιά του
Παθολογοανατόμου

ΠΗΝΕΛΟΠΗ
ΚΟΡΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ

Μαστοκυττάρωση - Φυσιολογικά Μαστοκύτταρα

- **Πολυλειτουργικά ανοσοκύτταρα** με ανοσοδιεγερτικές και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες
- Προέρχονται από CD34+/KIT+ πολυδύναμα αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα του μυελού
- Ευρίσκονται σε δέρμα, βλεννογόνους και μυελό των οστών
- **Εκφράζουν c-kit**
 - ❖ Έκφραση *c-kit* στην πλειοψηφία των CD34+ κυττάρων, αλλά με τη διαφοροποίηση μειώνεται η έκφραση *c-kit* σε όλα τα αιμοποιητικά κύτταρα, **πλην των μαστοκυττάρων**
 - ❖ Ο **συνδέτης του *c-kit* SCF** αποτελεί τον κύριο αυξητικό παράγοντα των μαστοκυττάρων

Μαστοκυττάρωση

Ορισμός

- **Κλωνική νεοπλασματική ανάπτυξη και συσσώρευση μαστοκυττάρων** σε ένα ή περισσότερα όργανα (συνήθως δέρμα, μυελός οστών, σπάνια ΓΕΣ, ήπαρ, σπλήνας, λεμφαδένες)
- ❖ **Δεν ταξινομείται πλέον με τα MPN**
- Μορφολογικά **ανώμαλα** μαστοκύτταρα σε πολυεστιακές **πυκνές αθροίσεις**
- **Ποικιλίες** αναγνωριζόμενες με βάση τα ιστολογικά ευρήματα, την κατανομή της νόσου και τις κλινικές εκδηλώσεις:
 - **Δερματική μαστοκυττάρωση**: περιορισμός των μαστοκυττάρων στο δέρμα
 - **Συστηματική μαστοκυττάρωση**: προσβολή **τουλάχιστον ενός εξωδερματικού οργάνου**, με ή χωρίς δερματική διήθηση.
 - Διάκριση μαστοκυττάρωσης από **υπερπλασία** και καταστάσεις ενεργοποίησης μαστοκυττάρων στις οποίες **απουσιάζουν** οι μορφολογικές και μοριακές ανωμαλίες των νεοπλασματικών μαστοκυττάρων.

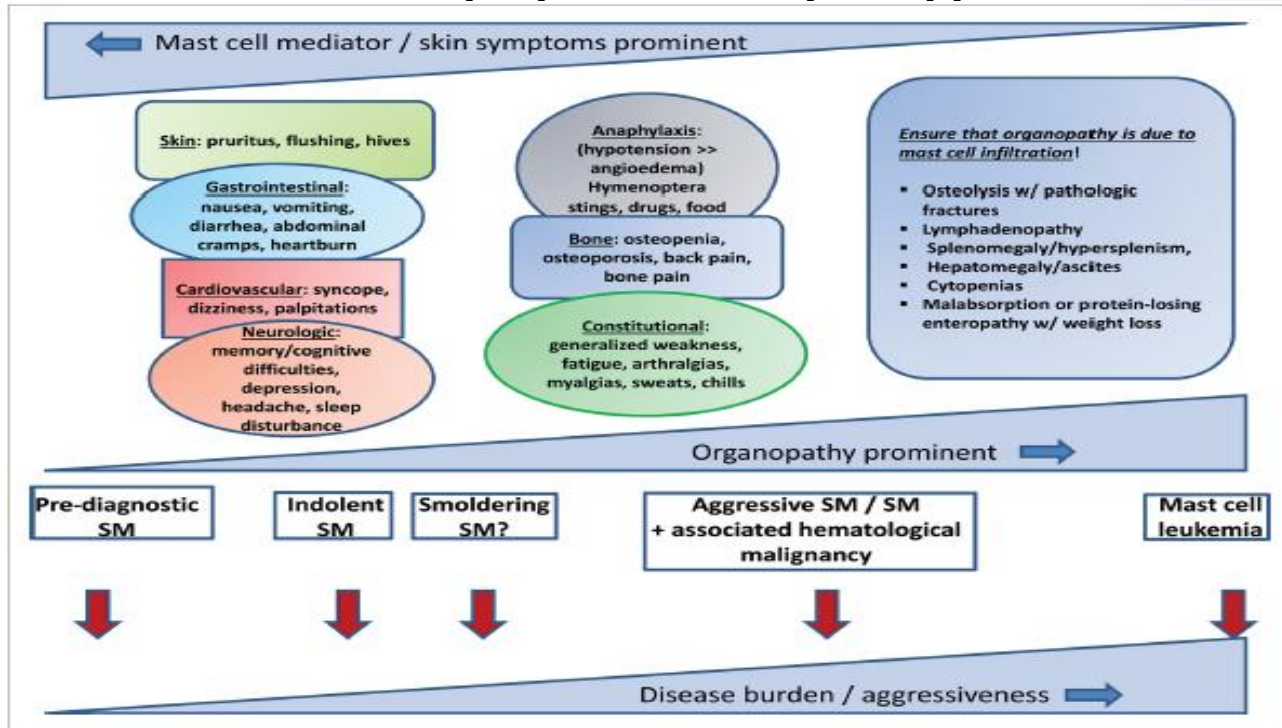
*WHO 2022,
(Khoury, Leukemia 2022)
ICC 2022,
(Arber, Blood 2022)*

Ταξινόμηση μαστοκυττάρωσης (WHO 2022, ICC 2022)

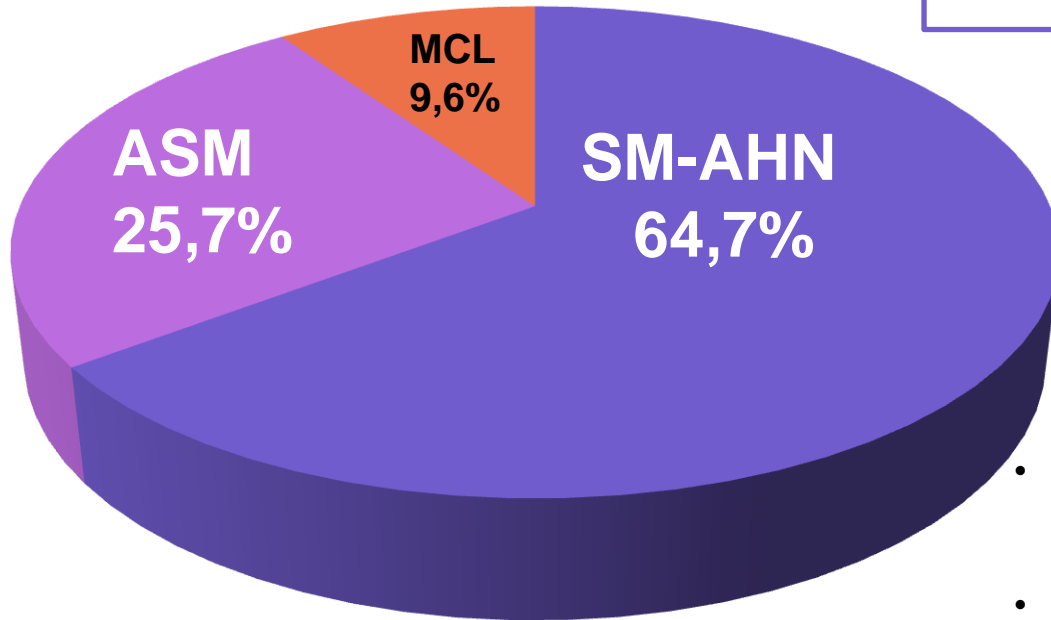
- **Δερματική**
 - ✓ Μελαγχρωστική κνίδωση / κηλιδοβλατιδώδης δερματική μαστοκυττάρωση
 - ✓ Διάχυτη δερματική μαστοκυττάρωση
 - ✓ Δερματικό μαστοκύττωμα
- **Συστηματική**
 - ✓ Μαστοκυττάρωση μυελού των οστών
 - ✓ Ηπιας βιολογικής συμπεριφοράς* (ISM)
 - ✓ Ερπουσα συστηματική μαστοκύτωση* (SSM)
 - ✓ Συστηματική μαστοκυττάρωση σχετιζόμενη με αιματολογικό μυελοειδές νεόπλασμα (SM-AMN)
 - ✓ Επιθετική συστηματική μαστοκυττάρωση (ASM) +/- στοιχεία εξέλιξης (transformation)
 - ✓ Μαστοκυτταρική λευχαιμία (MCL)
- **Μαστοκυτταρικό σάρκωμα**

* Έλεγχος για παρουσία B και C ευρημάτων → διήθηση οργάνου χωρίς ή με δυσλειτουργία αυτού αντίστοιχα

Φάσμα μαστοκυττάρωσης



Προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση



Ο όρος AHN αντικαθίσταται από
τον όρο AMN
(WHO 2022, ICC 2022)

- **SM-AHN:** Συστηματική μαστοκυττάρωση με συνοδό αιματολογικό νεόπλασμα
- **ASM:** Επιθετική συστηματική μαστοκυττάρωση
- **MCL:** Μαστοκυτταρική λευχαιμία

Διαγνωστικά κριτήρια συστηματικής μαστοκυττάρωσης

- ✓ Παρουσία του **μείζονος και τουλάχιστον 1 ελάσσονος** κριτηρίου ή παρουσία ≥ 3 ελασσόνων κριτηρίων
- ✓ Μείζον κριτήριο
Πολυεστιακές αθροίσεις ≥ 15 μαστοκυττάρων σε OMB ή/και εξωδερματικά όργανα
- ✓ Ελάσσονα κριτήρια
 - Σε OMB ή εξωδερματικά όργανα ή μυελικό αναρρόφημα $\geq 25\%$ των μαστοκυττάρων είναι **ατρακτόμορφα** / άτυπης μορφολογίας (τύπου I ή τύπου II)
 - Παρουσία ενεργοποιητικής **μετάλλαξης KIT** (κωδικόνιο 816 ή άλλης KIT μετάλλαξης) στο μυελό, αίμα ή εξωδερματικό όργανο
 - Έκφραση **CD25, CD2 ή CD30** από τα μαστοκύτταρα
 - Ολική **τρυπτάση** ορού σταθερά **>20 ng/ml** (επί παρουσίας μυελοειδούς νεοπλασματος η παράμετρος αυτή δεν είναι αξιόπιστη)

Συστηματική μαστοκυττάρωση Εργαστηριακά ευρήματα

- ✓ Αυξημένη τρυπτάση ορού (>20 ng/ml) (→έλασσον κριτήριο)
- ✓ Αναιμία, λευκοκυττάρωση, **ηωσινοφιλία**, ουδετεροπενία, θρομβοπενία
- ✓ Παρουσία αυξημένου αριθμού μαστοκυττάρων συνήθως σε μαστοκυτταρική λευχαιμία
- ✓ Στο 30% των περιπτώσεων με συστηματική μαστοκυττάρωση συνύπαρξη αιματολογικού νεοπλασματος διαγνωσμένου ταυτόχρονα, σε προγενέστερο ή μεταγενέστερο χρόνο
 - * ↑ τρυπτάση ορού και έντονα συστηματικά συμπτώματα λόγω απελευθέρωσης βιοχημικών διαβιβαστών επίσης σε **σύνδρομο ενεργοποίησης μαστοκυττάρων (MCAS)** → δεν αποτελεί μορφή συστηματικής μαστοκυττάρωσης
 - ** **πρωτοπαθές (κλωνικό) MCAS** → μονοκλωνικό MCAS και περιπτώσεις συστηματικής μαστοκυττάρωσης με συμπτωματολογία λόγω **απελευθέρωσης διαβιβαστών**
 - *** **απουσία μείζονος κριτηρίου** συστηματικής μαστοκυττάρωσης **στο κλωνικό MCAS**

B και C ευρήματα σε συστηματική μαστοκυττάρωση

B ευρήματα

1. Υψηλό μαστοκυτταρικό φορτίο: >30% μαστοκυτταρική διήθηση σε μυελό με τη μορφή πυκνών αθροίσεων και τρυπτάση ορού >200 ng/ml
2. Στοιχεία δυσπλασίας ή υπερπλασίας των μη μαστοκυτταρικών σειρών , χωρίς σαφή διάγνωση αιματολογικού νεοπλασματος και με φυσιολογικές ή ελαφρά παθολογικές τιμές στο περιφερικό αίμα
3. Ηπατομεγαλία χωρίς διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, σπληνομεγαλία χωρίς υπερσπληνισμό και/ή λεμφαδενοπάθεια ψηλαφητή ή αντιληπτή στον απεικονιστικό έλεγχο
4. (WHO 2022, ICC 2022) Kit D816V μετάλλαξη με VAF \geq 10% σε περιφερικό αίμα ή μυελό των οστών

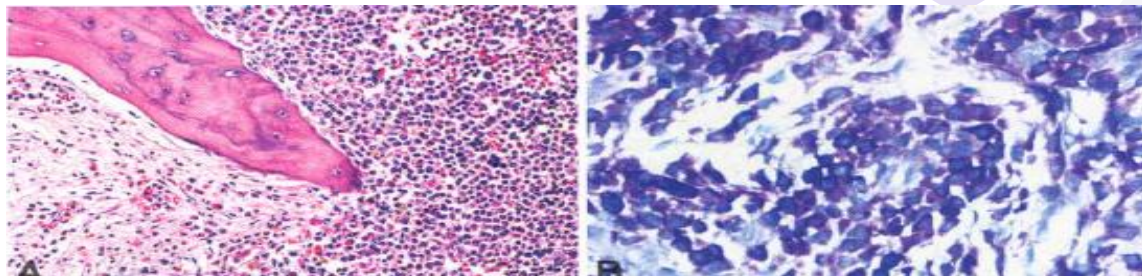
B και C ευρήματα σε συστηματική μαστοκυττάρωση

C ευρήματα

1. Δυσλειτουργία μυελού λόγω διήθησης από μαστοκύτταρα που εκδηλώνεται με **πενία τουλάχιστον 1 σειράς** στο περιφερικό αίμα: ουδετερόφιλα $<1 \times 10^9/L$, αιμοσφαιρίνη <10 g/dL, ΑΜΠ $<100 \times 10^9/L$
2. Ψηλαφητή ηπατομεγαλία με διαταραχή ηπατικής λειτουργίας, ασκίτη ή/και πυλαία υπέρταση
3. Διήθηση σκελετού με τη μορφή μεγάλων **οστεολυτικών βλαβών**
4. Ψηλαφητή **σπληνομεγαλία** με υπερσπληνισμό
5. **Διήθηση ΓΕΣ** με σύνδρομο δυσαπορρόφησης και απώλεια βάρους

Συστηματική μαστοκυττάρωση Μικροσκοπικά ευρήματα (I)

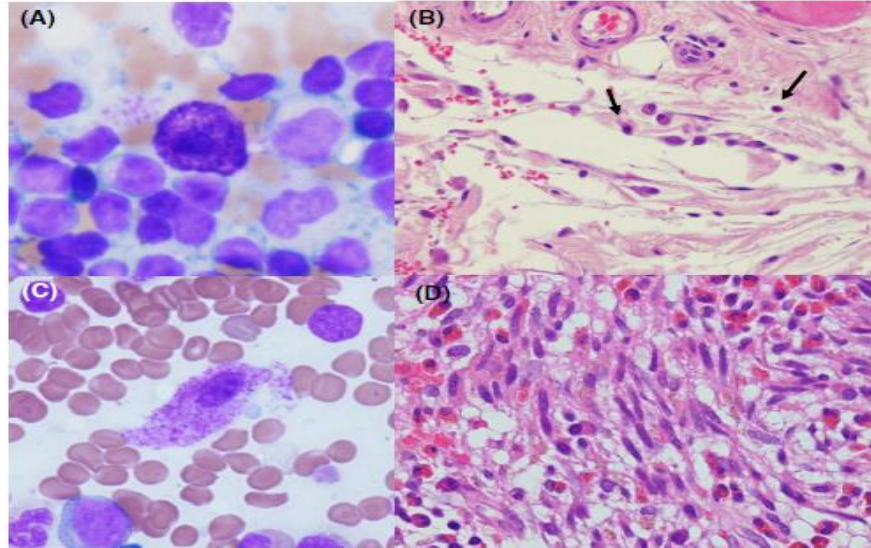
- Πολυεστιακές **πυκνές / συμπαγείς αθροίσεις** μαστοκυττάρων σε ιστολογικές τομές (→**μείζον** κριτήριο)
- ❖ Ενίοτε ενδιάμεση παρουσία αυξημένου αριθμού μαστοκυττάρων → δ.δ. από μαστοκυτταρική υπερπλασία / απαιτούνται και άλλα κριτήρια για τη διάγνωση (≥ 3 ελάχισονα κριτήρια)
- ❖ Τα **αντιδραστικά** μαστοκύτταρα διευθετούνται σε χαλαρές αθροίσεις ή είναι διάσπαρτα, έχουν χαμηλό πηλίκο πυρήνα / πρωτοπλάσματος και περιέχουν **άφθονα μεταχρωματικά κοκκία** (μείωση κοκκίων σε μαστοκυττάρωση)



A: OMB σε συστηματική μαστοκυττάρωση

B: Χρώση Giemsa: παρουσία μεταχρωματικών κοκκίων

Σύγκριση φυσιολογικών και νεοπλασματικών μαστοκυττάρων



Radia, BJH 2020

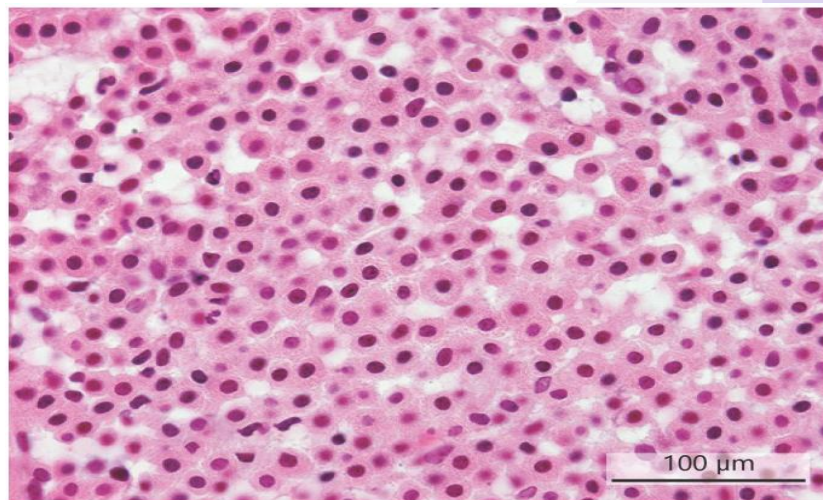
- A, B φυσιολογικά μαστοκύτταρα
- C, D νεοπλασματικά μαστοκύτταρα

Συστηματική μαστοκυττάρωση – μορφολογικοί τύποι

Μικροσκοπικά ευρήματα (II)

- ❖ **Καλά διαφοροποιημένα μαστοκύτταρα:** ώριμα μαστοκύτταρα, με άφθονα κοκκία, **χωρίς ανώμαλο ανοσοφαινότυπο** και συνήθως **χωρίς KIT** μετάλλαξη (→ανταπόκριση σε Imatinib) / Δεν είναι ιδιαίτερη κατηγορία συστηματικής μαστοκυττάρωσης
 - ✓ **Άτυπα μαστοκύτταρα τύπου I** (επιμήκη, υποκοκκιωμένα)
 - ✓ **Άτυπα μαστοκύτταρα τύπου II** (προμαστοκύτταρα με δίλοβο/πολύλοβο πυρήνα)
 - ✓ **Μεταχρωματικές βλάστες** (κοκκιώδες κυτταρόπλασμα)
- ❖ **Καλά διαφοροποιημένα μαστοκύτταρα και άτυπα μαστοκύτταρα τύπου I** συνδυάζονται με ήπια **βιολογική συμπεριφορά**

- ❖ **Ανίχνευση μαστοκυττάρων:** **τρυπτάση, c-kit, CD25 / CD2** (σπανιότερα) [νεοπλασματικά μαστοκύτταρα] ενίοτε **CD30** και **CD123** (Giemsa, toluidine blue, χλωροξεική εστεράση)



Καλά διαφοροποιημένα μαστοκύτταρα
*Leguit, Pathobiology
2020*

Συστηματική μαστοκυττάρωση

A. Ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς συστηματική μαστοκυττάρωση (ISM)

- ✓ Πληροί τα γενικά κριτήρια συστηματικής μαστοκυττάρωσης
- ✓ Χαμηλό μαστοκυτταρικό φορτίο
- ✓ Παρουσία **δερματικών αλλοιώσεων** σχεδόν σταθερά
- ✓ **Απουσία C** ευρημάτων
- ✓ Ένα **B εύρημα** δυνατόν να είναι παρόν
- ❖ Επί παρουσίας **≥2 B ευρημάτων** τίθεται η διάγνωση **έρπουσας συστηματικής** μαστοκυττάρωσης
- ✓ **Μετάλλαξη KIT >90%** (D816V, σπάνια άλλες) – Απουσία KITD816V <10% → ανταπόκριση σε imatinib
 - ❖ Allele-specific PCR πιο ευαίσθητη σε σχέση με NGS για KITD816V
 - ❖ **Επί απουσίας KITD816V μετάλλαξης → αλληλούχιση για άλλες KIT μεταλλάξεις και έλεγχος για συντήξεις TK (PDGFRA/B, FGFR1, JAK2, FLT3, ETV6/ABL1) εάν υπάρχει ηωσινοφιλία**

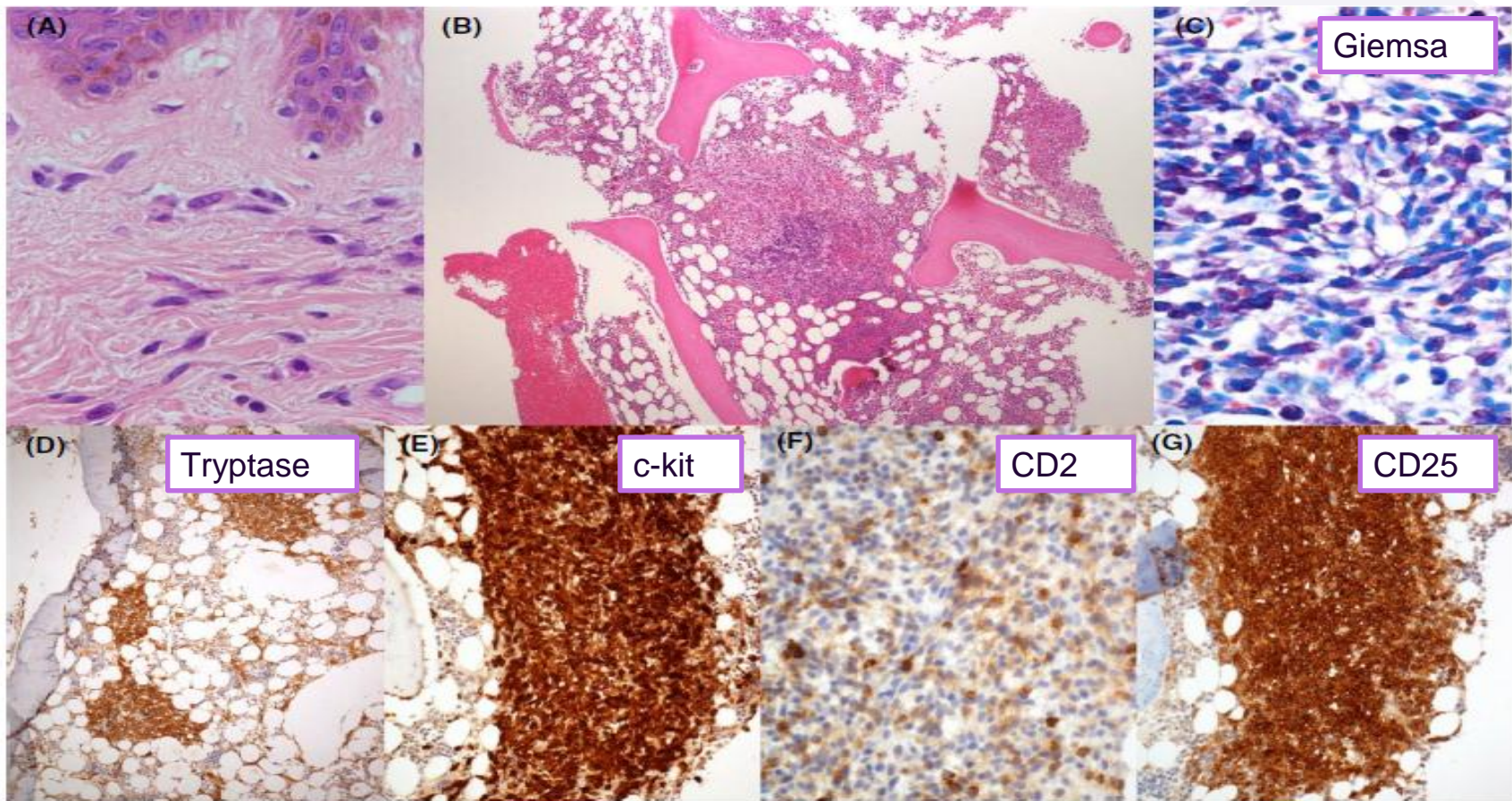
B. Μαστοκυττάρωση μυελού

- ✓ Όμοια με την ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς αλλά χωρίς δερματικές αλλοιώσεις
- ✓ Περιορισμένη μαστοκυτταρική διήθηση μυελού
- ✓ Ιστολογικά ή ελάχιστα αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης ορού
- ✓ Μεγαλύτερη ηλικία
- ✓ Επικράτηση άρρενος φύλου
- ✓ Συχνή σχέση με έντονες αλλεργικές αντιδράσεις στο δήγμα υμινόπτερου

Γ. Καλά διαφοροποιημένη συστηματική μαστοκυττάρωση

- ✓ Μορφολογικό πρότυπο που δυνατόν να παρατηρηθεί σε οιοσδήποτε συστηματική μαστοκυττάρωση
- ✓ Απουσία kitD816V μετάλλαξης, συνήθως απουσία CD2/CD25, έκφραση CD30

Ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς συστηματική μαστοκυττάρωση (ISM)

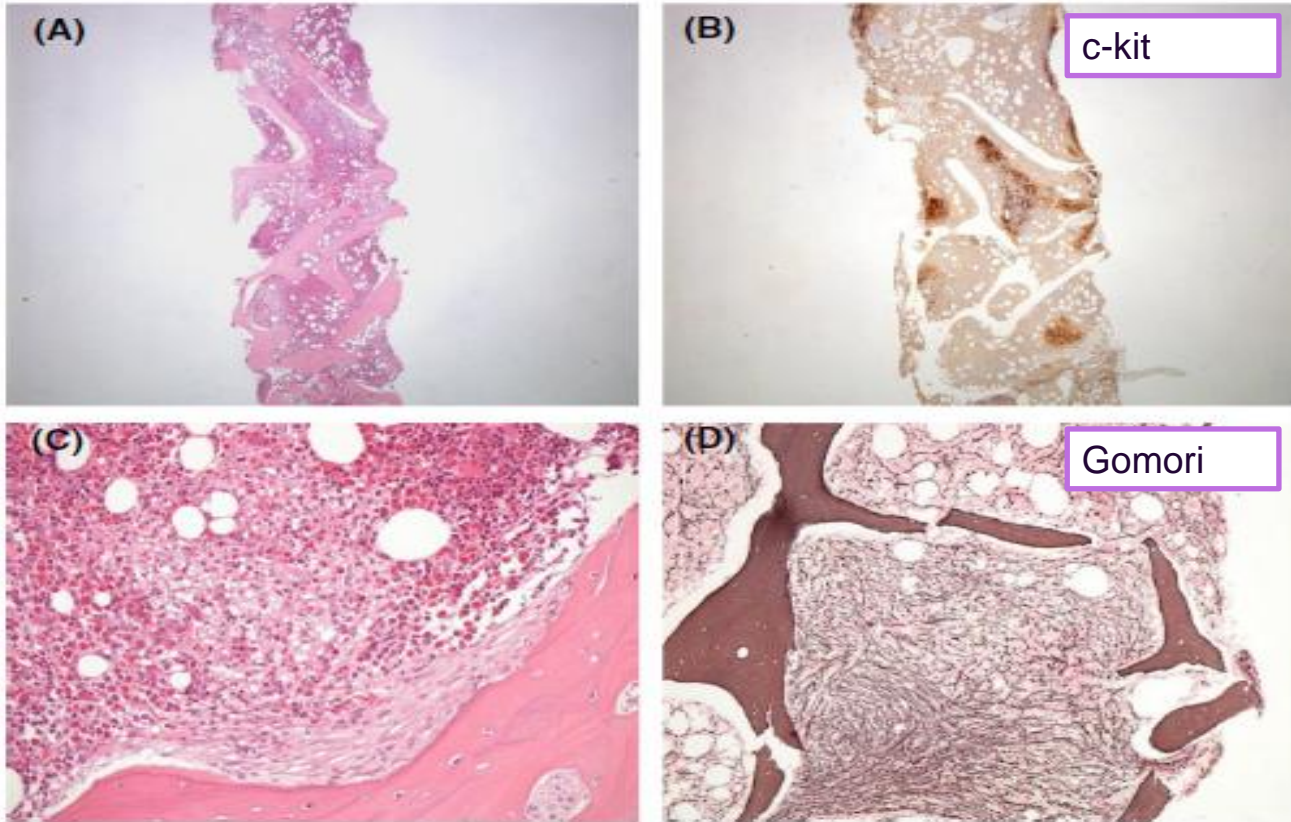


Συστηματική μαστοκυττάρωση

Δ. Ερπουσα συστηματική μαστοκυττάρωση

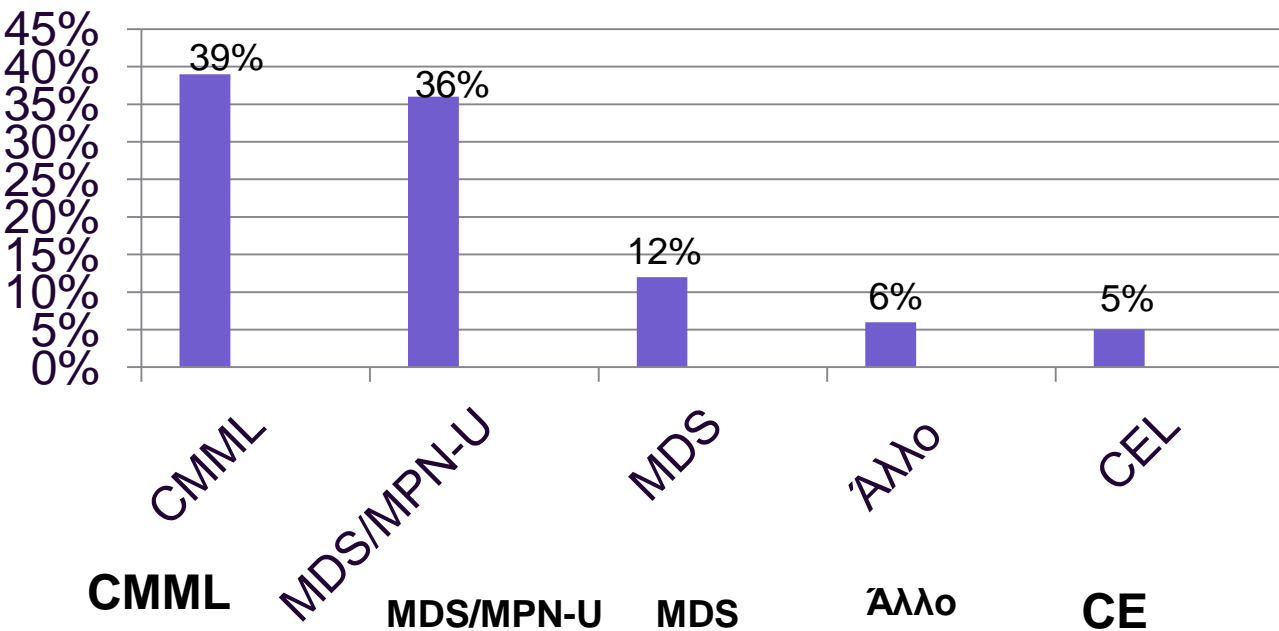
- ✓ Υψηλό μαστοκυτταρικό φορτίο
- ✓ Δερματικές αλλοιώσεις και μετάλλαξη KIT
- ✓ Οργανομεγαλία και προσβολή πολλαπλών αιμοποιητικών σειρών (παρουσία μετάλλαξης KIT σε κύτταρα όλων των αιμοποιητικών σειρών, μυελικών και ενίοτε λεμφοκυττάρων)
- ✓ $\geq 2B$ ευρήματα, απουσία C ευρημάτων
- ✓ Απουσία συνοδού αιματολογικού μυελοειδούς νεοπλασματος ή μαστοκυτταρικής λευχαιμίας
 - ❖ Οι ασθενείς δυνατόν να είναι ασυμπτωματικοί ή ελάχιστα συμπτωματικοί παρά την παρουσία υψηλού μαστοκυτταρικού φορτίου

Έρπουσα συστηματική μαστοκυττάρωση



Συστηματική μαστοκυττάρωση

Τύπος και συχνότητα του συνοδού αιματολογικού νεοπλασματος στην πιλοτική μελέτη CPKC 412D2201



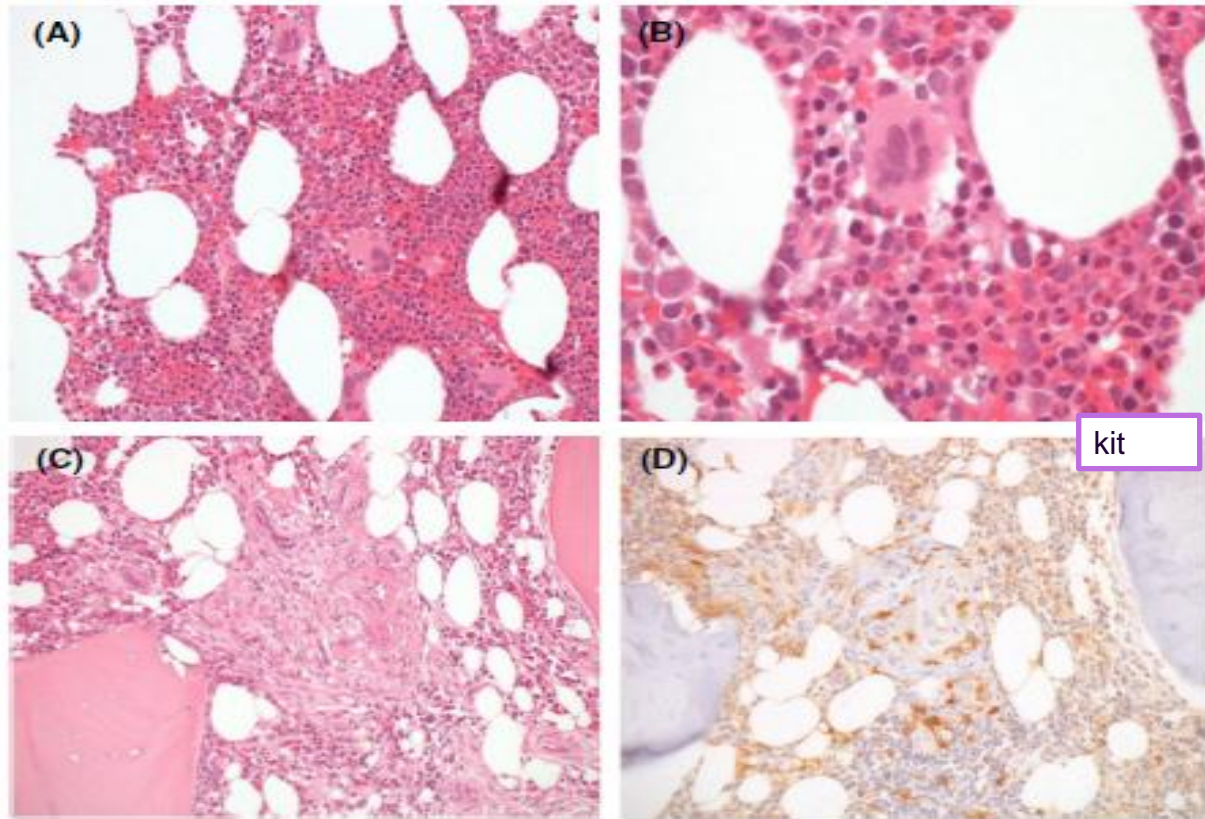
Δ. Συστηματική μαστοκυττάρωση με συνοδό αιματολογικό νεόπλασμα (AHN)

- ✓ Πληροί τα κριτήρια της συστηματικής μαστοκυττάρωσης και ενός αιματολογικού νεοπλασματος μη μαστοκυτταρικής προέλευσης: MDS, AML, MPN, MDS/MPN
- ✓ Λεμφικά νεοπλασματα / μυέλωμα σπάνια
- ✓ Ο όρος (ICC 2022) περιορίζεται στην παρουσία συνοδού μυελοειδούς νεοπλασματος (AMN)

Ε. Συστηματική μαστοκυττάρωση με συνοδό αιματολογικό μυελοειδές νεόπλασμα (AMN)

- Μαστοκυτταρική συνιστώσα ήπιας ή επιθετικής βιολογικής συμπεριφοράς
- Μη μαστοκυτταρική συνιστώσα: συνήθως (67%) διαγιγνώσκεται ταυτόχρονα με τη μαστοκυτταρική → καθορίζει την πρόγνωση
- **OMB: Αύξηση μαστοκυττάρων και ηωσινοφίλων → έλεγχος διαμεταθέσεων PDGFRA/B, FGFR1, PCM1-JAK2**
- **Μετάλλαξη KIT** στο 85%, συχνά στο συνοδό αιματολογικό μυελοειδές νεόπλασμα (ιδιαίτερα ΧΜΜΛ → 89%, σπανιότερα στα λοιπά, απουσία στα λεμφικά νεοπλάσματα που ενίοτε συνυπάρχουν με συστηματική μαστοκυττάρωση (*Arber, Blood 2022*))
- **ASXL1 και SRSF2 ανεξάρτητοι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες** → NGS με panel μυελικών γονιδίων
 - ❖ **Υψηλή συχνότητα συστηματικής μαστοκυττάρωσης σε ΟΜΛ με t(8:21) → έλεγχος ρουτίνας για τρυπτάση**
 - ❖ Εάν το συνοδό αιματολογικό νεόπλασμα είναι προβάλλον απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για να αναγνωρισθεί η μαστοκυτταρική συνιστώσα

Συστηματική μαστοκυττάρωση με συνοδό ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση

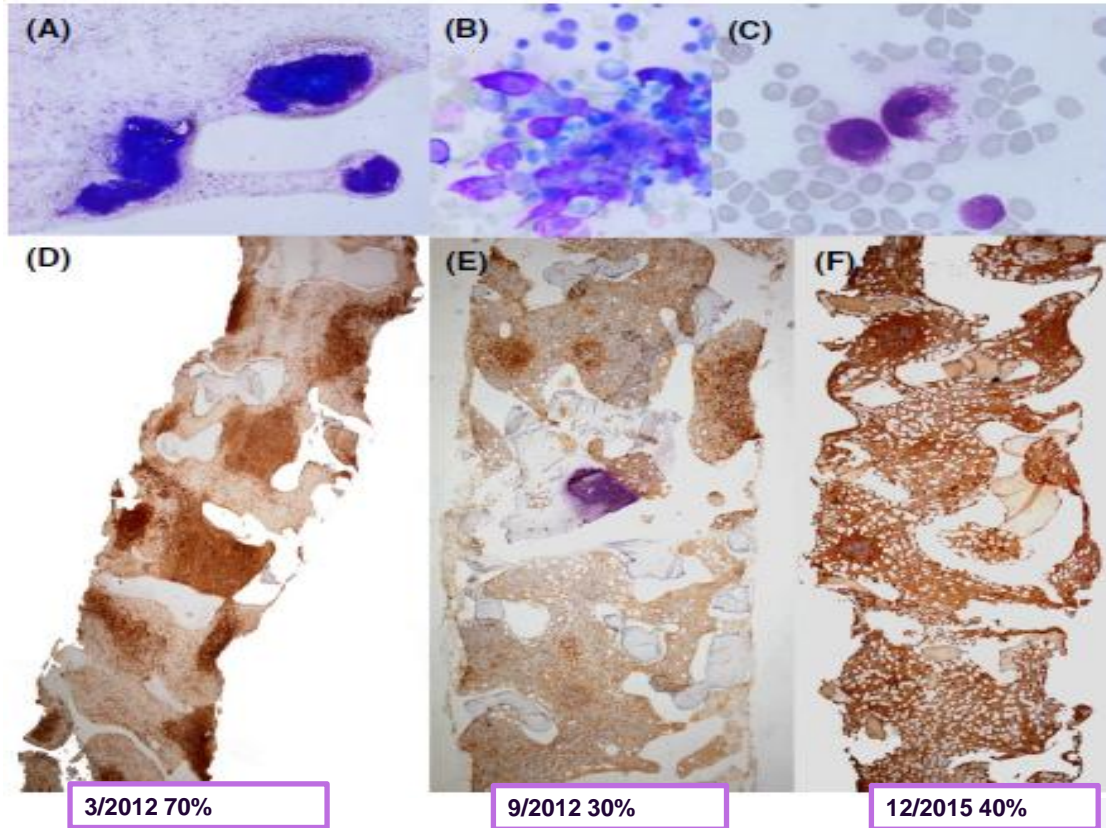


Συστηματική μαστοκυττάρωση

ΣΤ. Επιθετική συστηματική μαστοκυττάρωση (ASM)

- ✓ ↑ μαστοκυττάρων στο μυελό (<20% των εμπύρηνων κυττάρων στο αναρρόφημα)
- ✓ 5%-19% στα επιχρίσματα → ASM σε μετατροπή (ASM-t) → εξέλιξη σε μαστοκυτταρική λευχαιμία, εξέλιξη σε ΟΜΛ 5-32%
- ✓ Συνήθως απουσία δερματικών αλλοιώσεων
- ✓ ≥ 1 Β ευρήματα, ≥ 1 C ευρήματα
- ❖ Επί παρουσίας προοδευτικής λεμφαδενοπάθειας και ηωσινοφιλίας δ.δ. από μυελοειδές/λεμφοειδές νεόπλασμα με αναδιατάξεις PDGFRA
- ✓ Παρουσία μετάλλαξης KIT (D816V) (~80%)
- ✓ Άτυπα μαστοκύτταρα τύπου II και μεταχρωματικές βλάστες → χειρότερη πρόγνωση

Επιθετική συστηματική μαστοκυττάρωση

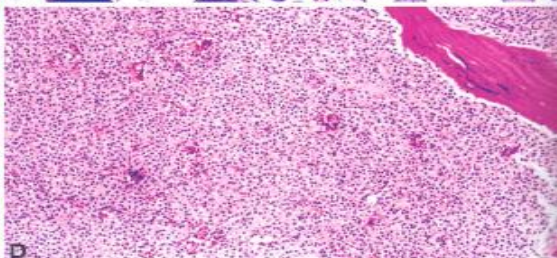
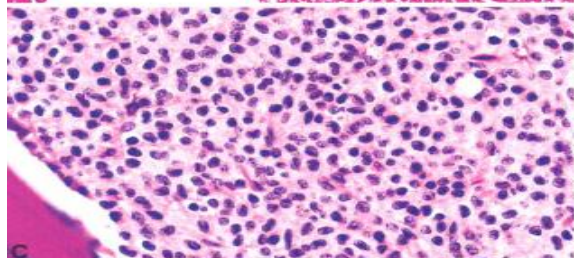
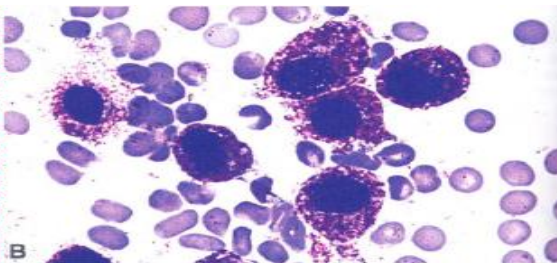
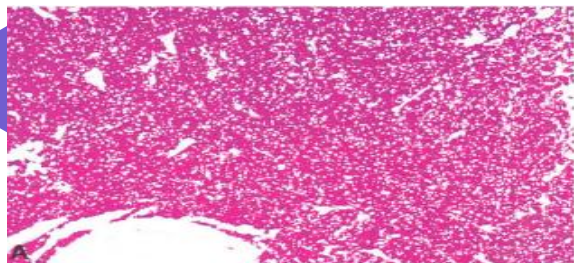


Συστηματική μαστοκυττάρωση

Z. Μαστοκυτταρική λευχαιμία

- ✓ Διάχυτη πυκνή διήθηση μυελού από άωρα άτυπα μαστοκύτταρα
- ✓ Στη χρόνια μορφή τα μαστοκύτταρα δυνατόν να είναι καλά διαφοροποιημένα
- ✓ $\geq 20\%$ μαστοκύτταρα στο μυελικό αναρρόφημα
- ✓ $\geq 10\%$ μαστοκύτταρα στο περιφερικό αίμα στην κλασική μορφή, $< 10\%$ στην αλευχαιμική μορφή
→ δεν ενδείκνυται η διάκριση λευχαιμικής/αλευχαιμικής μορφής (*ICC 2022*)
- ✓ Απουσία δερματικών αλλοιώσεων
- ✓ Παρουσία C ευρημάτων στην οξεία μορφή (67-93%) και απουσία αυτών στη χρόνια μορφή
- ✓ Μετάλλαξη **KIT D816V** στο 46-68%, άλλες KIT μεταλλάξεις στο 20%, απουσία KIT μεταλλάξεων στο 7-11%
- ✓ Άλλες συχνές μεταλλάξεις TET2, SRSF2, ASXL1, N/KRAS (τουλάχιστον 1 στο 52%)
- ✓ Πρόγνωση πτωχή (επιβίωση συνήθως < 1 έτος)
- ✓ Συνήθως αναπτύσσεται στο έδαφος SM-AHN, σπανιότερα σε ASM

Μαστοκυτταρική λευχαιμία



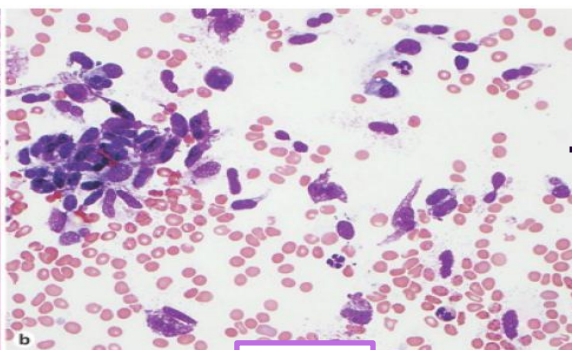
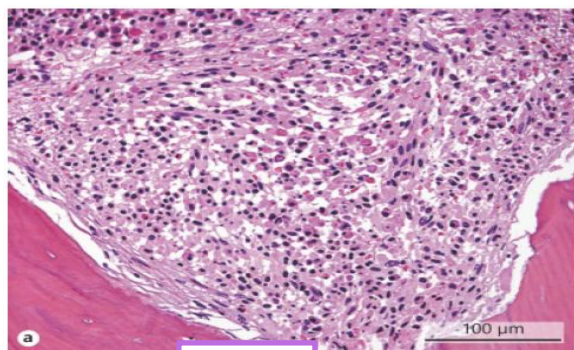
A: Διάχυτη διήθηση μυελού – έκφραση τρυπτάσης

B: Δίλοβα μαστοκύτταρα με κοκκιώδες κυτταρόπλασμα στο περιφερικό αίμα

C: Διαυγοκυτταρική μορφολογία μαστοκυττάρων που θυμίζουν μονοκύτταρα

D: Διάχυτη διήθηση μυελού

WHO 2016



Μυελικό αναρρόφημα

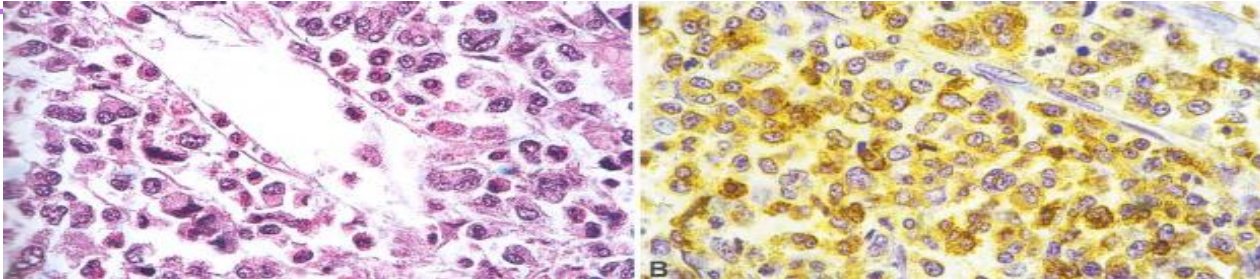
Leguit, Pathobiology 2020

χρόνια

οξεία

Μαστοκυτταρικό σάρκωμα

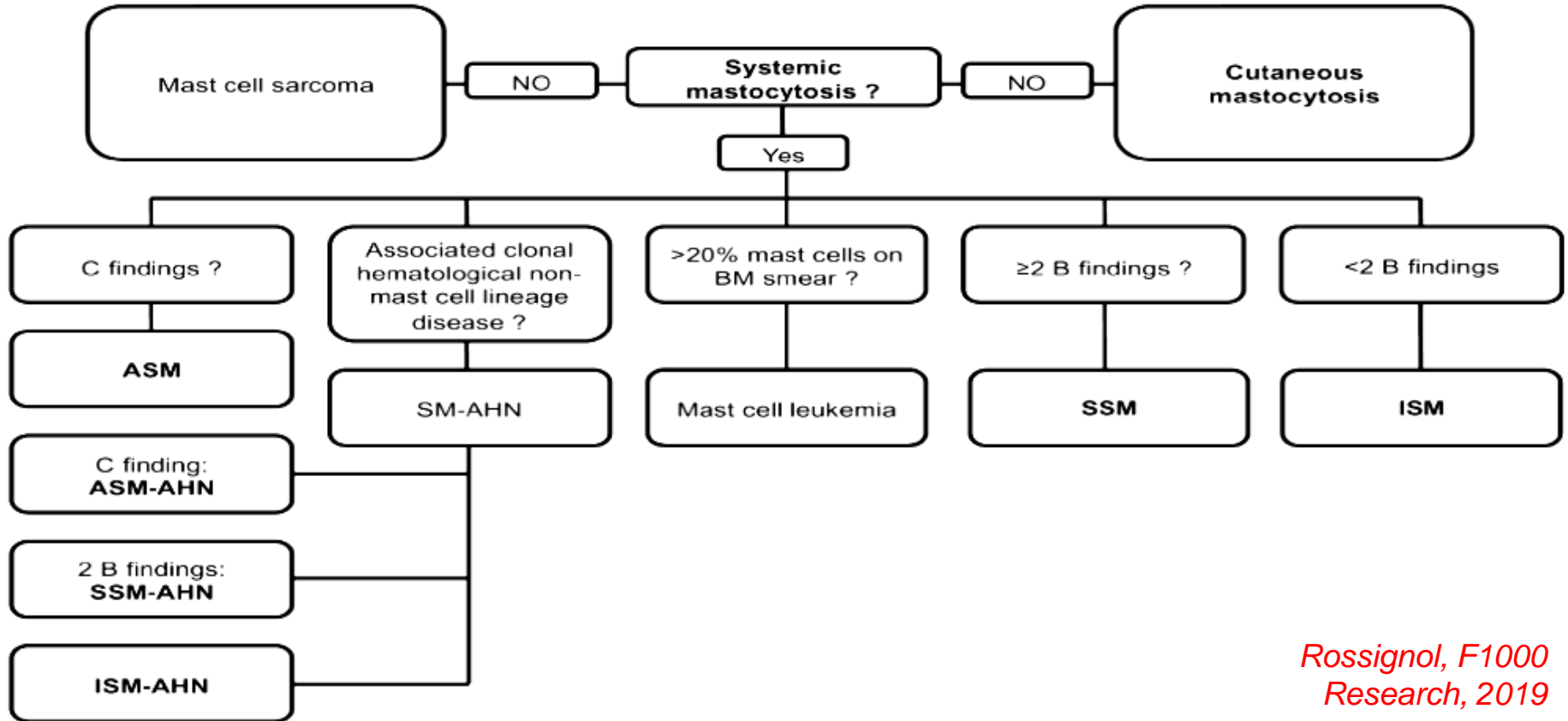
- Εντοπισμένη ανάπτυξη έντονα άτυπων μαστοκυττάρων αναγνωρίσιμων μόνο με τη χρήση ανοσοϊστοχημικών δεικτών (τρυπτάση και CD117)
- Παρά την αρχικά εντοπισμένη νόσο, ακολουθεί σύντομα διασπορά όπως επί μαστοκυτταρικής λευχαιμίας
- KIT D816V μετάλλαξη στο 20%, 30% άλλες KIT μεταλλάξεις, 50% απουσία KIT μεταλλάξεων
- Απουσία κριτηρίων συστηματικής μαστοκυττάρωσης
- Διαφορική διάγνωση: ιστοκυτταρικές εξεργασίες, μυελοειδές σάρκωμα, αναπλαστικό λέμφωμα, μελάνωμα
- Εντοπίσεις: λάρυγγας, παχύ έντερο, μήνιγγες, οστά, δέρμα



Πτωχά διαφοροποιημένα νεοπλασματικά κύτταρα χωρίς ένδειξη μαστοκυτταρικής διαφοροποίησης

Έκφραση τρυπτάσης

Διαγνωστική προσέγγιση μαστοκυττάρωσης



Οστεομυελική βιοψία σε συστηματική μαστοκυττάρωση

- Το ποσοστό των μαστοκυττάρων σχετίζεται με την πρόγνωση, αλλά όχι απαραίτητα με τις κλινικές παραμέτρους του ασθενούς
- Κατηγοριοποίηση της συστηματικής μαστοκυττάρωσης δεν είναι εφικτή αποκλειστικά με την οστεομυελική βιοψία → απαραίτητη η **συνεκτίμηση των λοιπών παραμέτρων**
- Η παρουσία παραδοκιδώδους ίνωσης δυσχεραίνει τη διάγνωση
- **CD25, CD2 και CD30** σημαντική βοήθεια όταν δεν υπάρχουν μαστοκυτταρικές αθροίσεις
- Χρήσιμος δείκτης **CD123** (όχι σταθερή προγνωστική αξία)

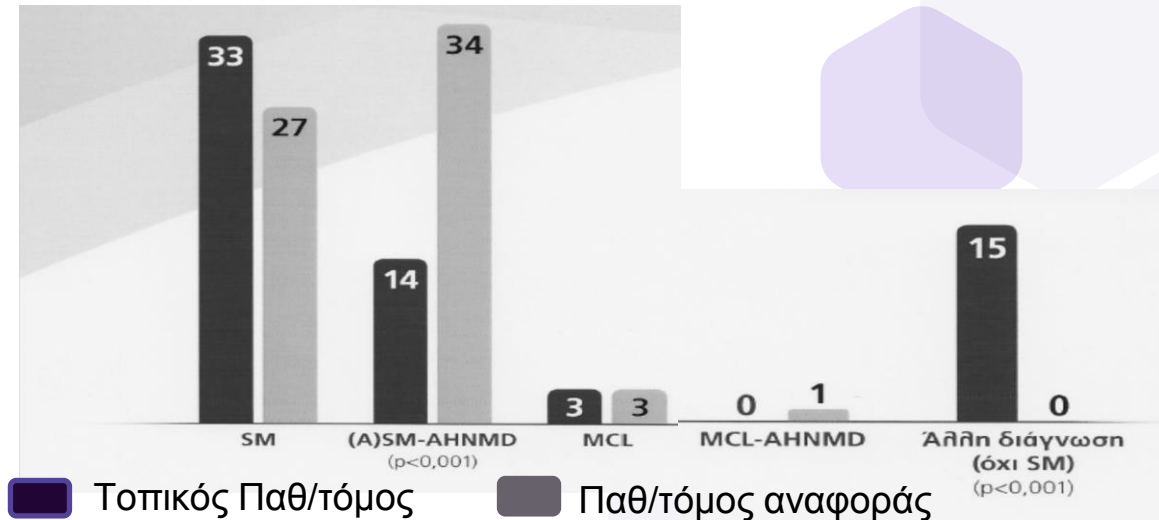
Impact of centralized evaluation of bone marrow histology in systemic mastocytosis

Mohamad Jawhar^{*}, Juliana Schwaab^{*}, Hans-Peter Horny[†], Karl Sotlar[†], Nicole Naumann^{*}, Alice Fabarius^{*}, Peter Valent[‡], Nicholas C.P. Cross^{§,¶}, Wolf-Karsten Hofmann^{*}, Georgia Metzgeroth^{*} and Andreas Reiter^{*}

Eur J Clin Invest 2016; 46 (5): 392–397

Αξιολογήθηκαν 65 ασθενείς με SM, στους οποίους πραγματοποιήθηκαν δύο συνεχείς βιοψίες μυελού των οστών. Η πρώτη βιοψία από τοπικό Παθ/τόμο και η δεύτερη από Παθ/τόμο κέντρου αναφοράς ECNM

Στο 23% των ασθενών λανθασμένη διάγνωση ➤
διάμεση καθυστέρηση 11 μηνών μέχρι τη διεξαγωγή δεύτερης βιοψίας



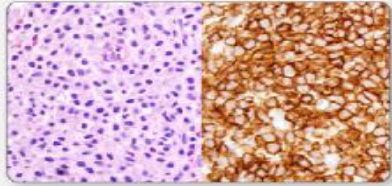
Ανταπόκριση μυελού σε αναστολή KIT σε ασθενείς με συστηματική μαστοκυττάρωση

Baseline

Months 3-7

Months 7-11

A



Hypercellular



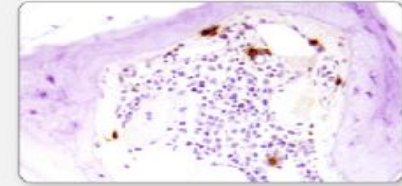
B



Hypocellular



C



Normocellular



Mast cell CD25
and serum tryptase levels

Διήθηση ΓΕΣ σε συστηματική μαστοκυττάρωση

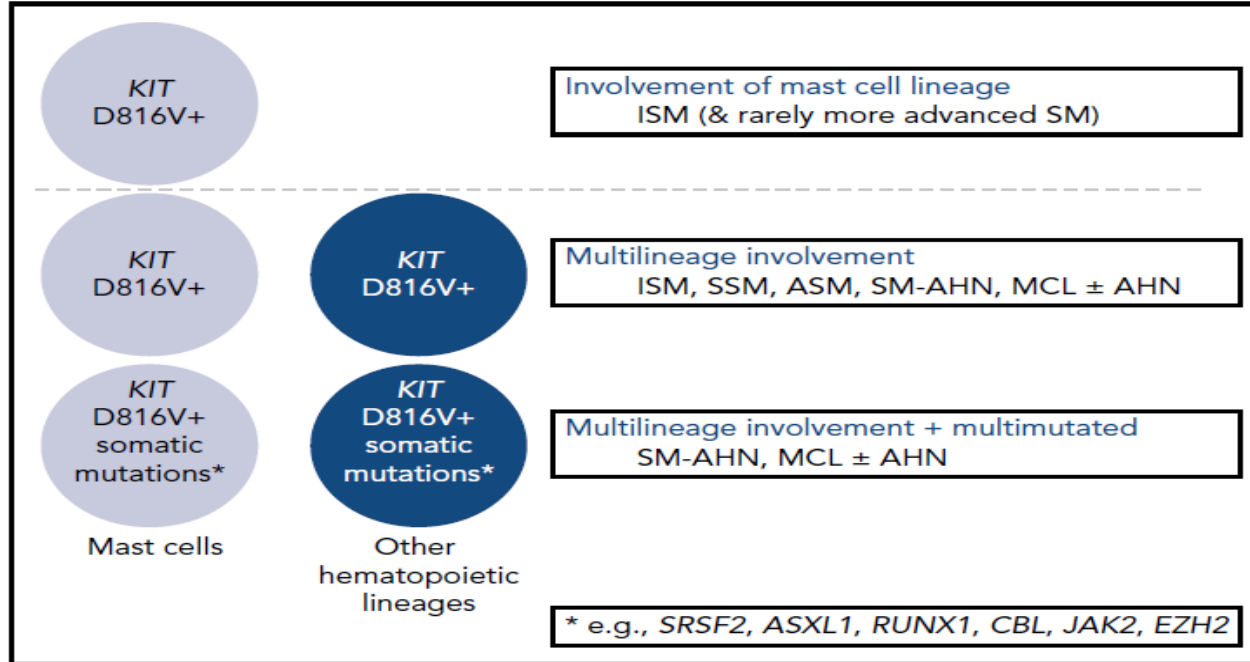
- **Ευρύ ιστολογικό φάσμα:** αμβληχρή έως πολυεστιακή διήθηση
- Επί αμβληχρής διήθησης, **η έκφραση CD25 από τα μαστοκύτταρα** υποδηλώνει τη νεοπλασματική τους φύση
- **Αθροίσεις >15 μαστοκυττάρων** στο υπόστρωμα (μείζον κριτήριο)
- Διάχυτη διήθηση οφείλει να διαφοροδιαγνωσθεί από τα φυσιολογικά μαστοκύτταρα του βλεννογόνου → αυξημένα σε μη κλωνικές διαρροϊκές νόσους
- **Σημαντική η ανάδειξη ανώμαλου ανοσοφαινότυπου ως ένδειξη κλωνικών μαστοκυττάρων**

Μοριακό υπόβαθρο συστηματικής μαστοκυττάρωσης (Valent, Blood 2016)

1. Ογκογόνες μεταλλάξεις KIT

- KITD816V σε >80% όλων των ασθενών με προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση και >90% των ασθενών με ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς συστηματική μαστοκυττάρωση
- KITD816V προάγει τη διαφοροποίηση και ωρίμανση των μαστοκυττάρων παρά τον πολλαπλασιασμό τους σε ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς συστηματική μαστοκυττάρωση → σπάνια η εξέλιξη σε επιθετική νόσο
- Σπάνια η παρουσία KITD816V σε ασθενείς χωρίς έκδηλη συστηματική μαστοκυττάρωση
- Σε προχωρημένη / επιθετική μαστοκυττάρωση η παρουσία KITD816V προάγει τον πολλαπλασιασμό → θεραπευτικός στόχος / αντοχή σε ποικίλα KIT-στοχευτικά φάρμακα
- Ορισμένες non-KITD816V μεταλλάξεις ευαίσθητες σε imatinib
- Χαμηλά επίπεδα KITD816V σε μαστοκυτταρική λευχαιμία (46-48%)
- Χρήση ιδιαίτερα ευαίσθητης allele-specific PCR μεθόδου για την ποσοτικοποίηση της KITD816V σε όλους τους ασθενείς με συστηματική μαστοκυττάρωση (Valent, Cancer Res 2017)

Γενετική πολυπλοκότητα μεταξύ υποτύπων συστηματικής μαστοκυττάρωσης



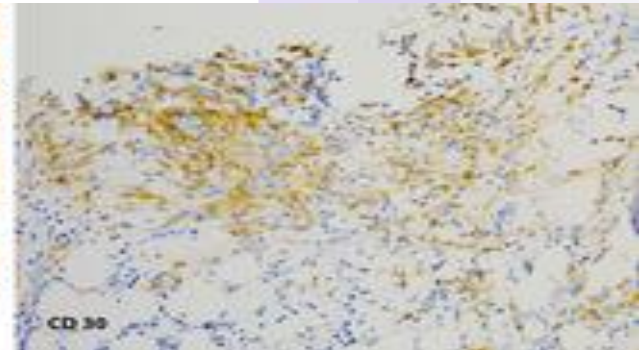
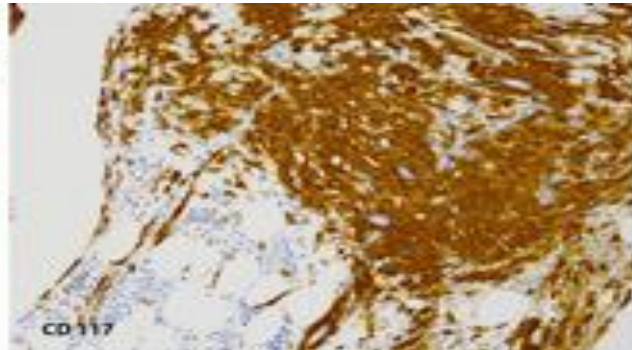
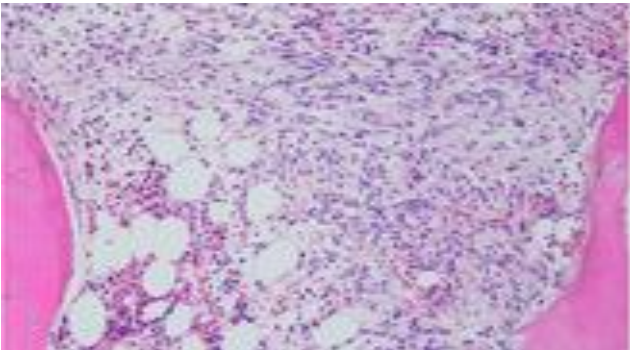
- Η παρουσία πολυγραμμικής KIT μετάλλαξης ή/και πολυμεταλλακτικού μοριακού προφίλ συμβάλλει σε προχωρημένη νόσο ή/και εξέλιξη της νόσου
- Η παρουσία πολυγραμμικής προσβολής σε ήπια συστηματική μαστοκυττάρωση καθιστά την πρόγνωση αντίστοιχη ή δυσμενέστερη εκείνης σε μαστοκυτταρική λευχαιμία χωρίς πολυγραμμική προσβολή

2. Λοιπές μοριακές ανωμαλίες σε προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση

- Συνηθέστερες μεταλλάξεις: **TET2** (27-47%), **SRSF2** (26-48%), **ASXL1** (14-29%), **RUNX1** (13-23%), **JAK2** (13-16%), **N/KRAS** (12-14%), **CBL** (11-13%), **EZH2** (10%)
- Ενίοτε συνύπαρξη 2 μεταλλάξεων στο ίδιο γονίδιο (**TET2**)
- Στο 60-78% των περιπτώσεων ≥ 2 μεταλλάξεις πέραν της KITD816V
- Δημιουργία μοριακών διαγνωστικών panels
- 3 ετή ολική επιβίωση 90% χωρίς μεταλλάξεις, 73% με μετάλλαξη, και 42% με ≥ 2 μεταλλάξεις από το **SAR** panel (**SRSF2**, **ASXL1**, **RUNX1** σε **KITD816V +** προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση)

Σημασία του CD30 ως διαγνωστικού κριτηρίου στη συστηματική μαστοκυττάρωση

- Έκφραση του CD30 στην **προχωρημένη συστηματική** μαστοκυττάρωση, συχνά όμως (80%) και στην ήπια βιολογικής συμπεριφοράς μορφή, και στην καλά διαφοροποιημένη συστηματική μαστοκυττάρωση
- Πιθανή αξία ως **έλασσον κριτήριο** παρόμοιο με το CD25
- Πιθανώς **υπερέχει** διαγνωστικά της έκφρασης **του CD2** από τα νεοπλασματικά μαστοκύτταρα
 - ❖ Τα φυσιολογικά μαστοκύτταρα είναι *CD30* αρνητικά



Scherber, *BJH* 2018
Leguit, *Pathobiology* 2020
Valent, *Blood* 2016

Μηνύματα για το σπίτι (I)

- Η μαστοκυττάρωση αποτελεί κλωνική διαταραχή των μαστοκυττάρων
- Η συστηματική μαστοκυττάρωση προϋποθέτει διήθηση του μυελού (μείζον και ελάσσονα κριτήρια) και ταξινομείται αναλόγως της κλινικής εικόνας (B και C ευρήματα) σε μορφές ποικίλλουσας επιθετικότητας
- Τα νεοπλασματικά μαστοκύτταρα εμφανίζουν συχνά ανώμαλο ανοσοφαινότυπο (έκφραση **CD2**, **CD25**, **CD30**, **CD123**)
- Στο 30% των περιπτώσεων συστηματικής μαστοκυττάρωσης συνύπαρξη μη μαστοκυτταρικού αιματολογικού μυελοειδούς νεοπλασματος → παρουσία αντίστοιχων μοριακών ανωμαλιών

Μηνύματα για το σπίτι (II)

- Η προχωρημένη μαστοκυττάρωση περιλαμβάνει την επιθετική συστηματική μαστοκυττάρωση, την συστηματική μαστοκυττάρωση που συνοδεύεται από μυελοειδές (μη μαστοκυτταρικό) νεόπλασμα (SM-AMN) (συνηθέστερη μορφή) και την μαστοκυτταρική λευχαιμία
- Παρουσία KITD816V μετάλλαξης σε μη μαστοκυτταρικές αιμοποιητικές σειρές (πολυγραμμική προσβολή) και επιπρόσθετων (non-KIT) μεταλλάξεων (κυρίως SRSF2, ASXL1, RUNX1) σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση/εξέλιξη σε οξεία λευχαιμία
- Η μαστοκυτταρική λευχαιμία είναι συνήθως αλευχαιμική και η χρόνια διακρίνεται από την οξεία λόγω απουσίας C-ευρημάτων και ηπιότερης βιολογικής συμπεριφοράς

Μηνύματα για το σπίτι (III)

- Στην **SM-AMN** η μαστοκυτταρική συνιστώσα είναι δυνατόν να είναι ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς, ενώ η μη μαστοκυτταρική συνιστώσα ποικίλλει, αλλά **αφορά σε μυελοειδές νεόπλασμα**
- Η **μυελομαστοκυτταρική λευχαιμία** αφορά σε μαστοκυτταρική διαφοροποίηση σε **προχωρημένο μυελοειδές νεόπλασμα χωρίς κριτήρια συστηματικής μαστοκυττάρωσης**
- **Αλληλούχιση του KIT** σε ασθενείς με συστηματική μαστοκυττάρωση, με μαστοκυτταρικό σάρκωμα και μαστοκυτταρική λευχαιμία **που είναι αρνητικοί για KITD816V** και είναι πιθανόν να έχουν άλλες KIT μεταλλάξεις
- Η διάγνωση της SM-AMN απαιτεί **έμπειρο παθολογοανατόμο** προκειμένου να αναγνωρισθούν **αμφότερες οι συνιστώσες, εγρήγορση και κατάλληλους ανοσοϊστοχημικούς δείκτες**

**Εμπειρία του Α Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής στα περιστατικά συστηματικής
μαστοκυττάρωσης**

**26 ασθενείς με μαστοκυτταρικές αθροίσεις επί συνόλου 2922 ασθενών (0,9%) στους
οποίους διενεργήθηκε OMB (9/2018-08/2021)**

**Συστηματική Μαστοκυττάρωση
(21 ασθενείς)**

**Μαστοκυτταρική διήθηση μη πληρούσα τα
κριτήρια Συστηματικής Μαστοκυττάρωσης
(5 ασθενείς)**

**Συστηματική Μαστοκυττάρωση
σχετιζόμενη με αιματολογικό μυελοειδές
νεόπλασμα (33%):**

- ΜΔΣ: 1 ασθενής
- ΜΔΣ/MYN: 3 ασθενείς
- ΟΜΛ: 3 ασθενείς

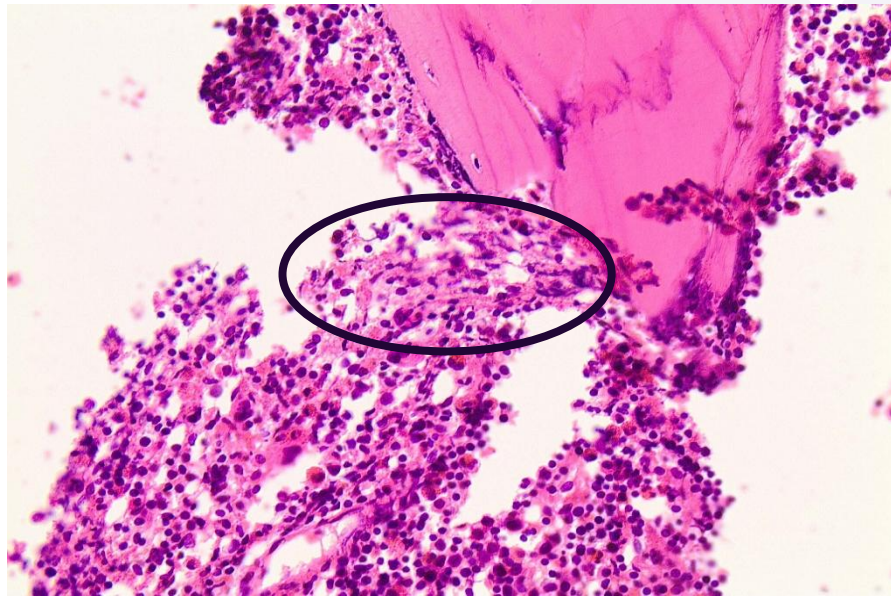
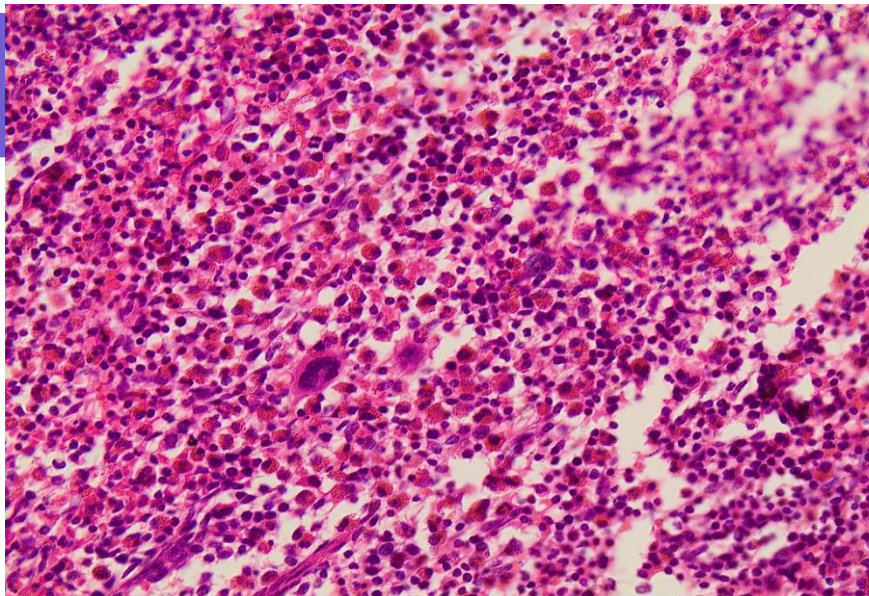
**Συστηματική Μαστοκυττάρωση μη
σχετιζόμενη με αιματολογικό μυελοειδές
νεόπλασμα:**

11 ασθενείς

- Τ ΟΛΛ: 1 ασθενής
- Β Λέμφωμα: 1 ασθενής
- Πλασματοκυτταρική δυσκρασία: 1
ασθενής

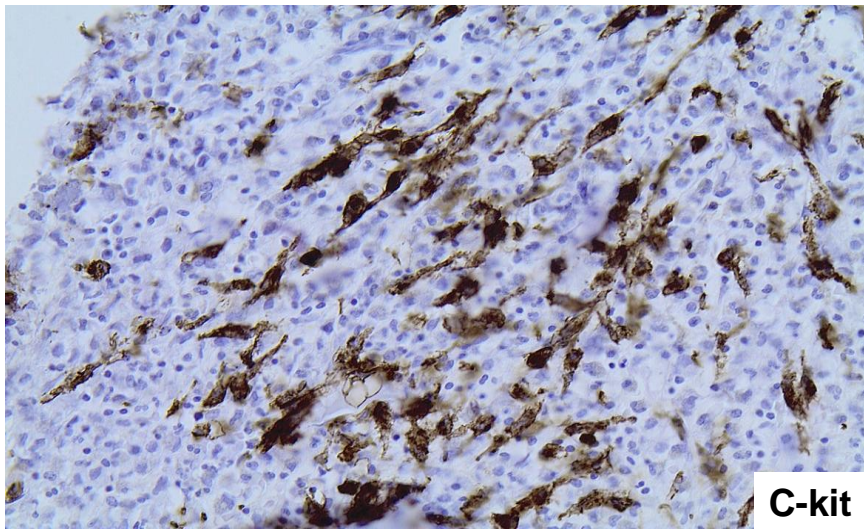
ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 1η

Άνδρας ασθενής, 59 ετών, προσήλθε με αναιμία και σημαντική αύξηση των ηωσινοφίλων στην περιφέρεια

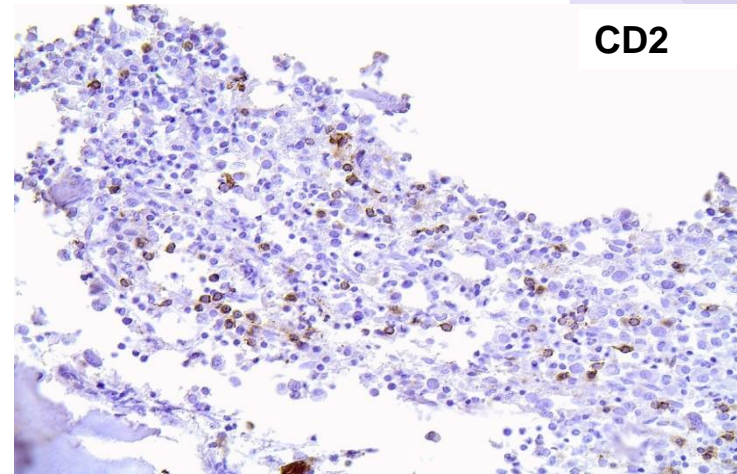
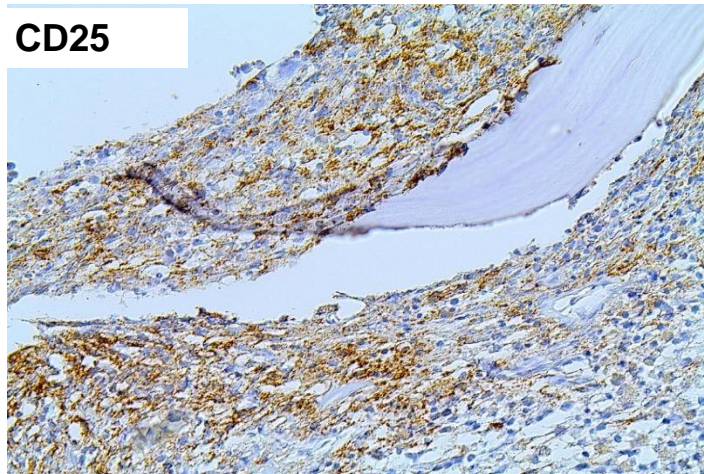


- Ιδιαίτερα αυξημένη κυτταροβρίθεια – εξαφάνιση των λιποκυττάρων
- **Επικράτηση των ηωσινοφίλων (κυρίως ωρίμων)**
- Δυσερυθροποίηση – δυσπλαστικά μεγακαρυοκύτταρα

Μαστοκύτταρα σε αθροίσεις (>15) ως επί το πλείστον ατρακτόμορφα, CD2-CD25+



Μαστοκύτταρα σε
αθροίσεις (>15) ως
επί το πλείστον
ατρακτόμορφα, CD2-
CD25+



Κύρια ευρήματα της παρούσας οστεομυελικής βιοψίας

- Ιδιαίτερα αυξημένη κυτταροβρίθεια
- Ηωσινοφιλία
- Αθροίσεις μαστοκυττάρων

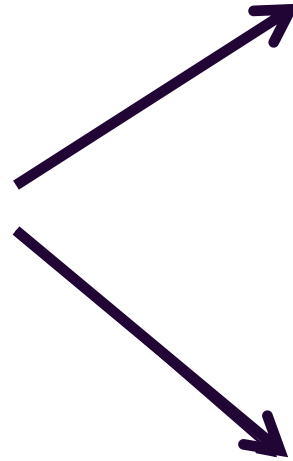
Μυελοειδές νεόπλασμα με ηωσινοφιλία και συντήξεις γονιδίων τυροσινικής κινάσης (TK) [κυρίως PDGFRA/B, FGFR1, JAK2]

Συστηματική μαστοκυττάρωση

*** Σε ασθενή με ηωσινοφιλία και αθροίσεις μαστοκυττάρων, παρουσία συντήξεων γονιδίων TK αποτελεί απαγορευτικό κριτήριο για τη διάγνωση συστηματικής μαστοκυττάρωσης (ICC 2012)**



- Αυξημένη κυτταροβρίθεια μυελού
- Ηωσινόφιλα το προέχον στοιχείο
- Μαστοκύτταρα CD2- CD25+



Μυελοειδές
νεόπλασμα με
ηωσινοφιλία και
συντήξεις γονιδίων

TK



Μοριακός έλεγχος

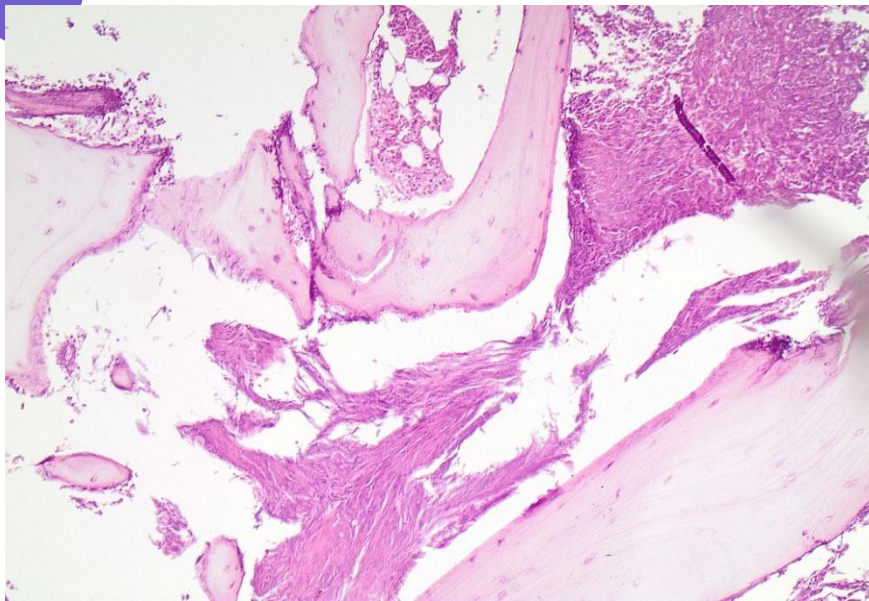
αρνητικός



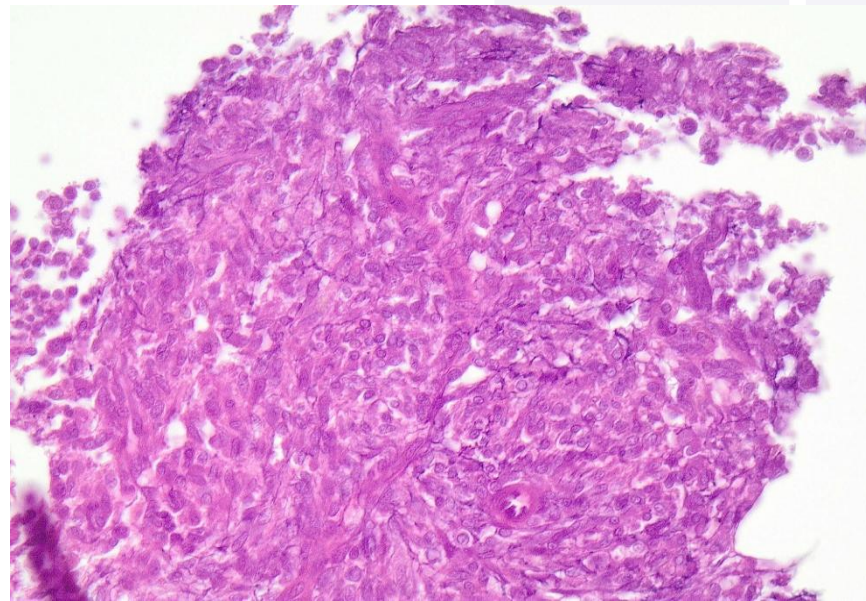
Συστηματική
μαστοκυττάρωση

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 2η

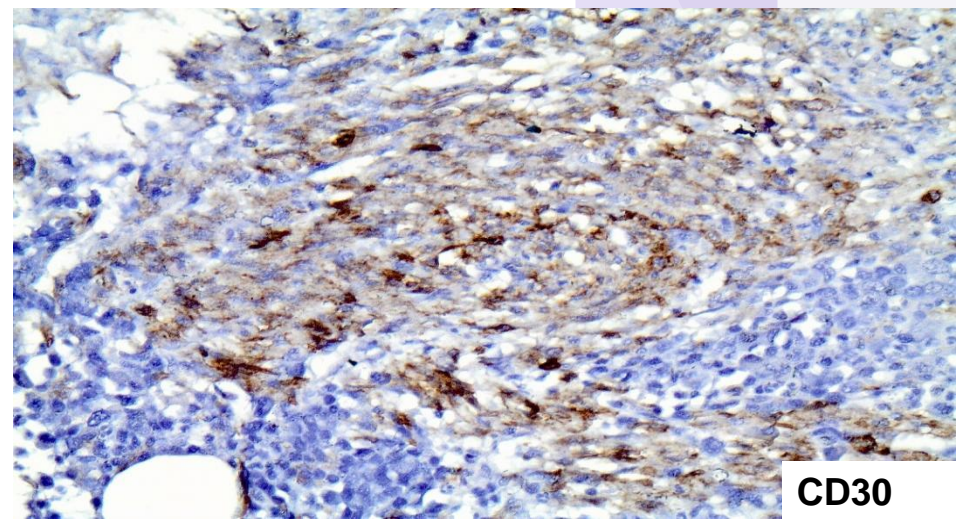
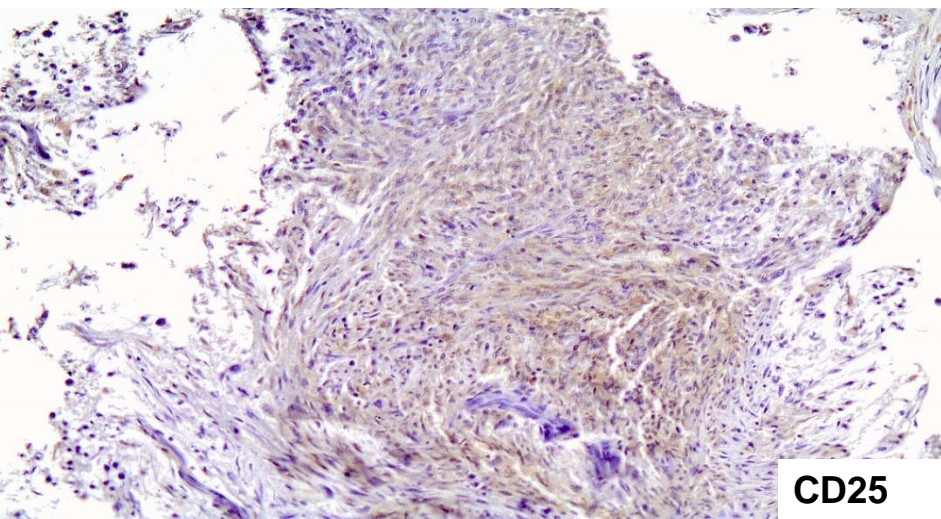
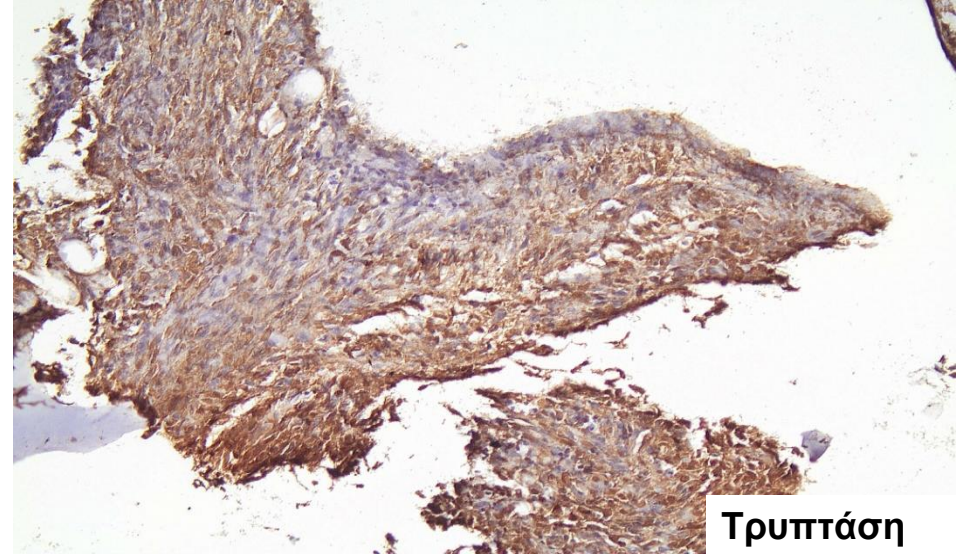
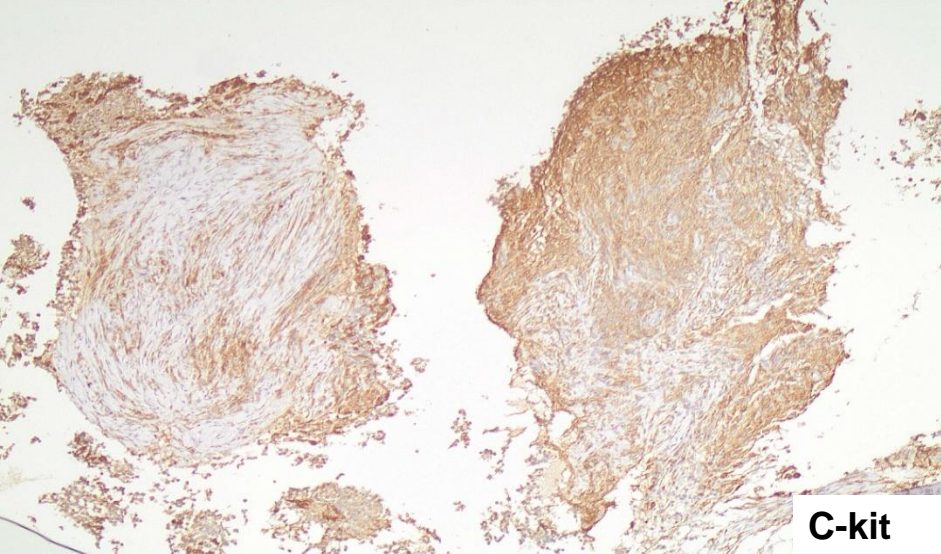
Άνδρας ασθενής, 75 ετών, προσήλθε με αναιμία και οστεολυτικές εστίες
Α/α: καρκίνωμα νεφρού, ουροδόχου κύστης, προστάτη



Πυκνές αθροίσεις ατρακτόμορφων κυττάρων σε παραδοκιδώδεις θέσεις, καταλαμβάνουν το 50% της εκτάσεως



Τα ατρακτόμορφα κύτταρα εμφανίζουν έντονη ατυπία

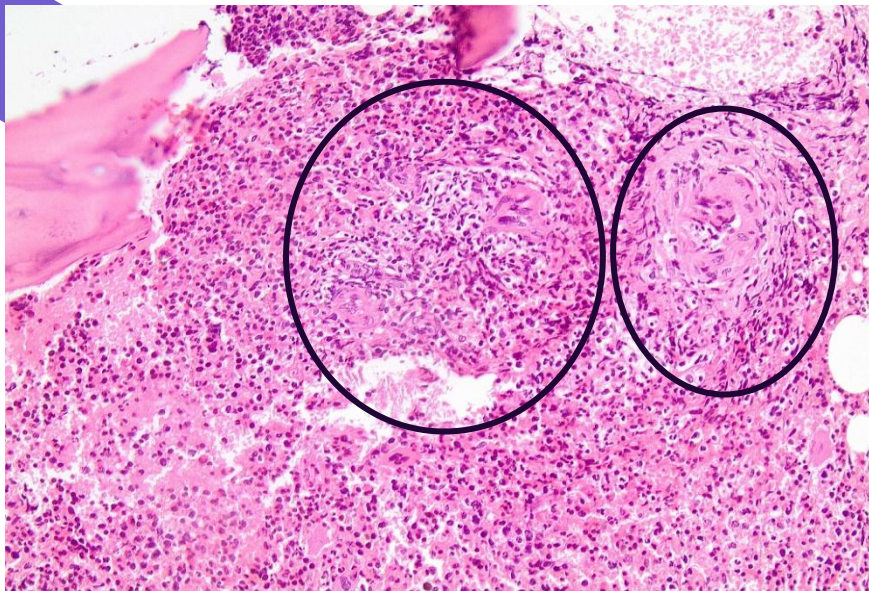




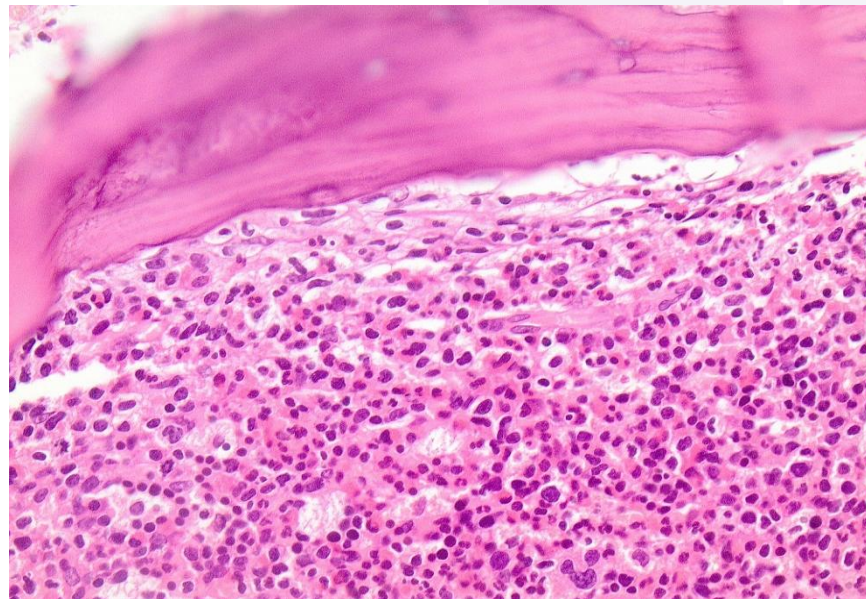
**Διάγνωση:
Επιθετική Συστηματική Μαστοκυττάρωση**

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 3η

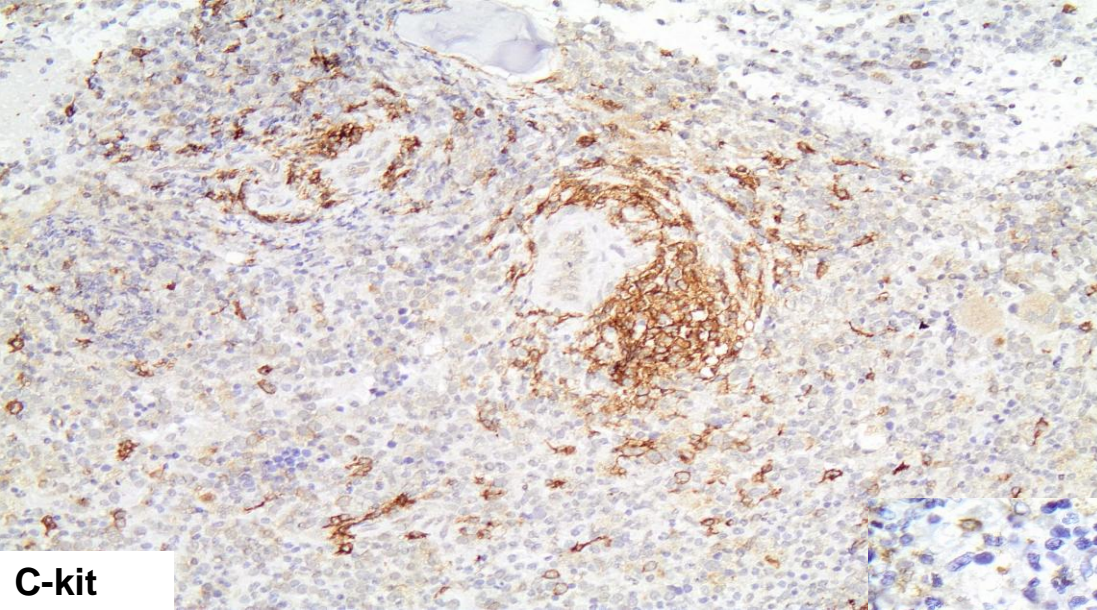
Άνδρας ασθενής, 62 ετών, προσήλθε με λευκοκυττάρωση



- Πυκνές μαστοκυτταρικές αθροίσεις >15 κυττάρων σε μεσοδοκιδώδη, παραδοκιδώδη και περιαγγειακή εντόπιση
- Έντονη υπερπλασία της κοκκιώδους σειράς
- Απώθηση της ερυθράς σειράς και των μεγακαρυοκυττάρων

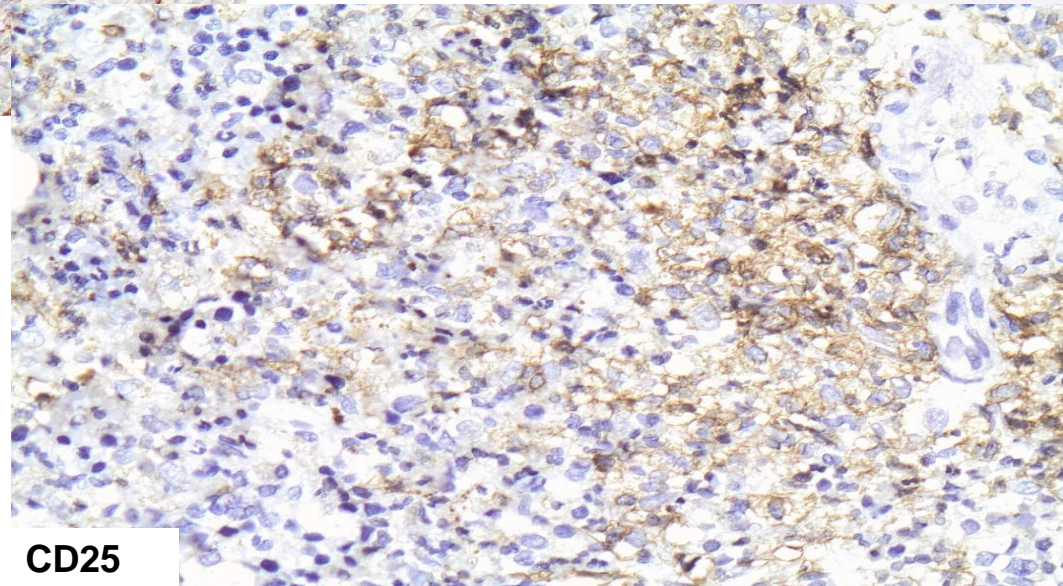


Πυκνή μαστοκυτταρική άθροιση σε παραδοκιδώδη θέση



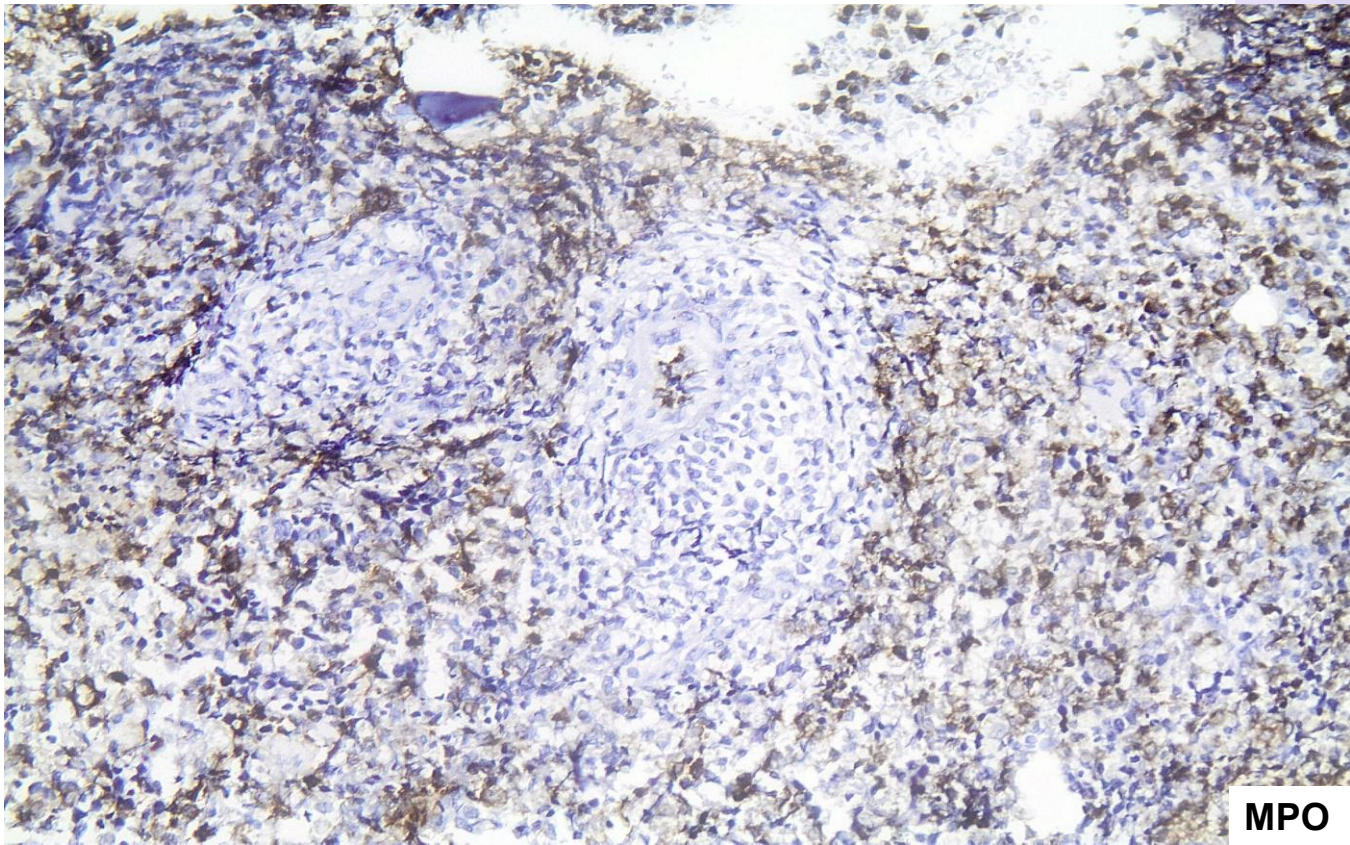
C-kit

**Πυκνές αθροίσεις μαστοκυττάρων
c-kit+ CD25+CD2- σε
μεσοδοκιδώδη, παραδοκιδώδη και
περιαγγειακή εντόπιση**



CD25





**Η λοιπή έκταση των μυελοχώρων καταλαμβάνεται από
την κοκκιώδη σειρά**

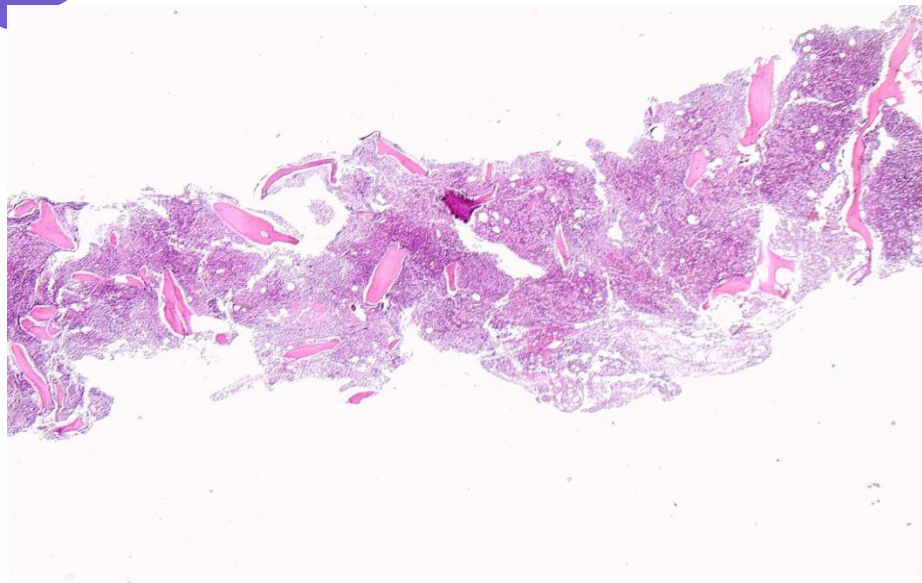
Διάγνωση:

- Μυελός με **έντονη κοκκιοκυτταρική υπερπλασία** η οποία θέτει θέμα διαφορικής διάγνωσης μεταξύ **μυελοϋπερπλαστικού νεοπλάσματος (χρόνια μυελογενής λευχαιμία)** και **μικτού μυελοϋπερπλαστικού/μυελοδυσπλαστικού νεοπλάσματος (άτυπη χρόνια μυελογενής λευχαιμία)**. Συνιστάται έλεγχος για bcr-abl
- Παρουσία **μαστοκυτταρικών κοκκιωμάτων**, η οποία πληροί τα κριτήρια **συστηματικής μαστοκυττάρωσης σχετιζόμενης με αιματολογικό μυελοειδές νεόπλασμα**

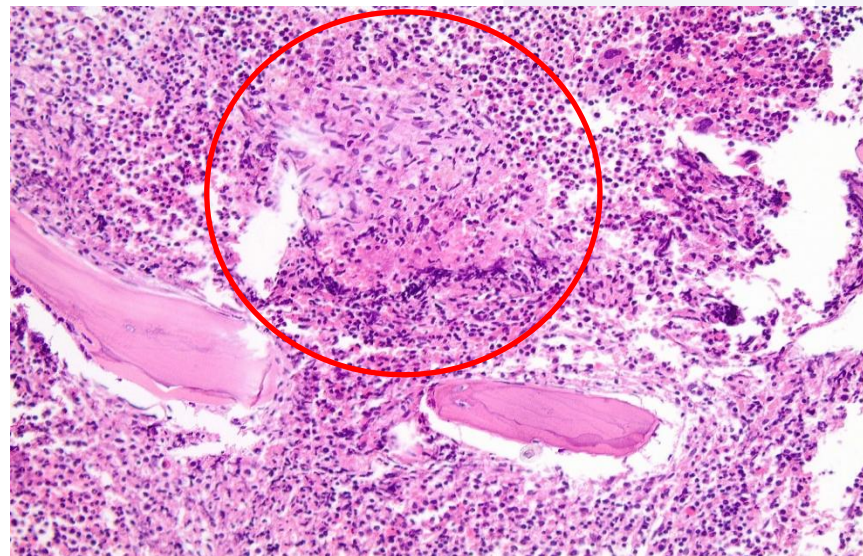
Περίπτωση 4η

Άνδρας ασθενής, 85 ετών

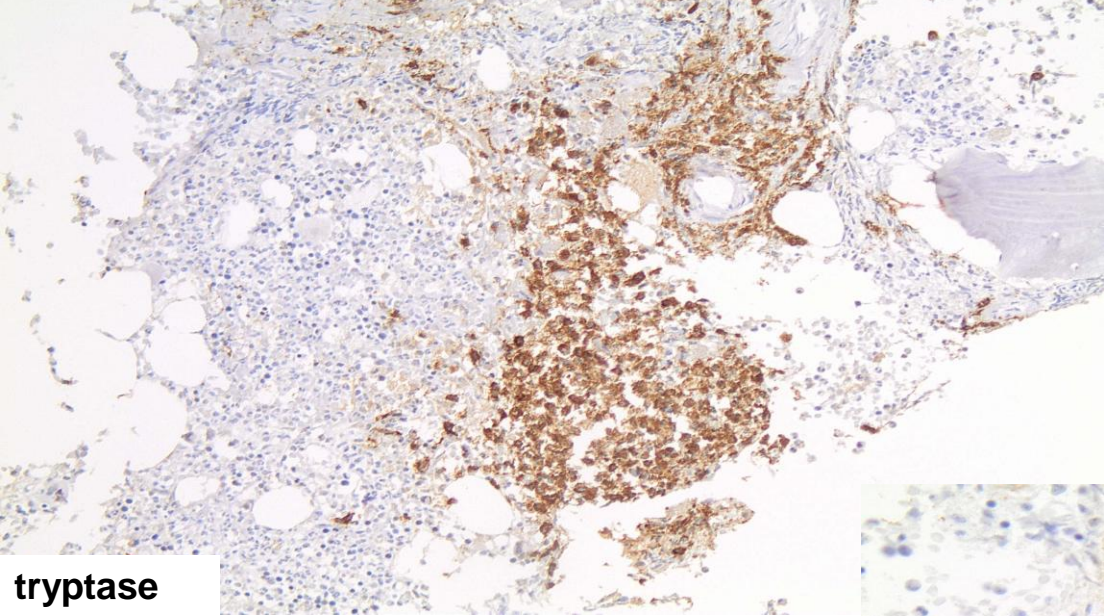
A/α: Μικτό μυελοδυσπλαστικό/μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία



Αυξημένη κυτταροβρίθεια μυελού

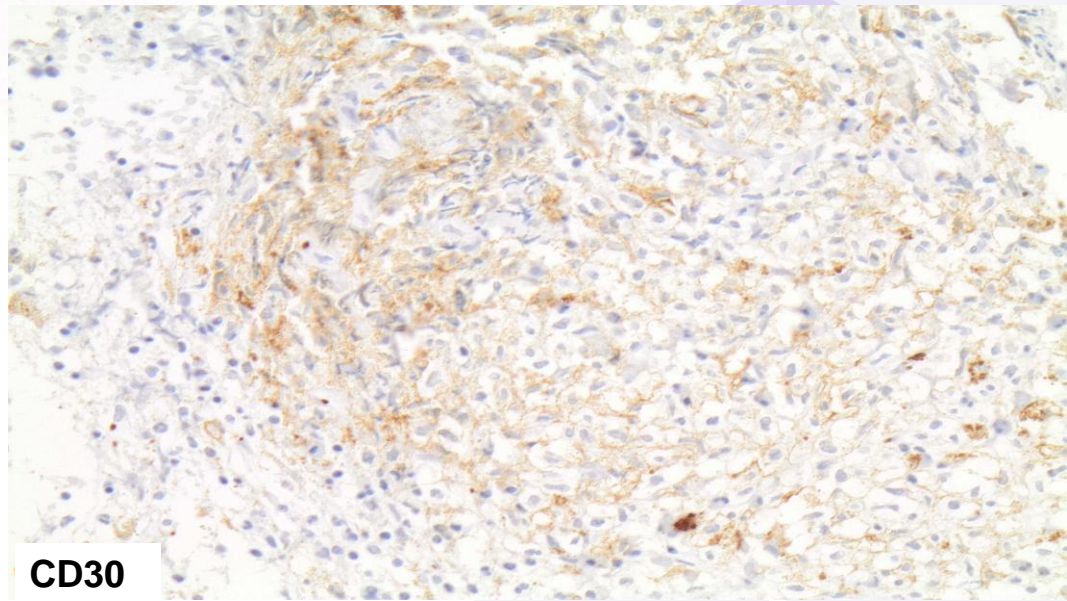


**Παρουσία ατρακτόμορφων
κυττάρων σε παραδοκιδώδεις
θέσεις**



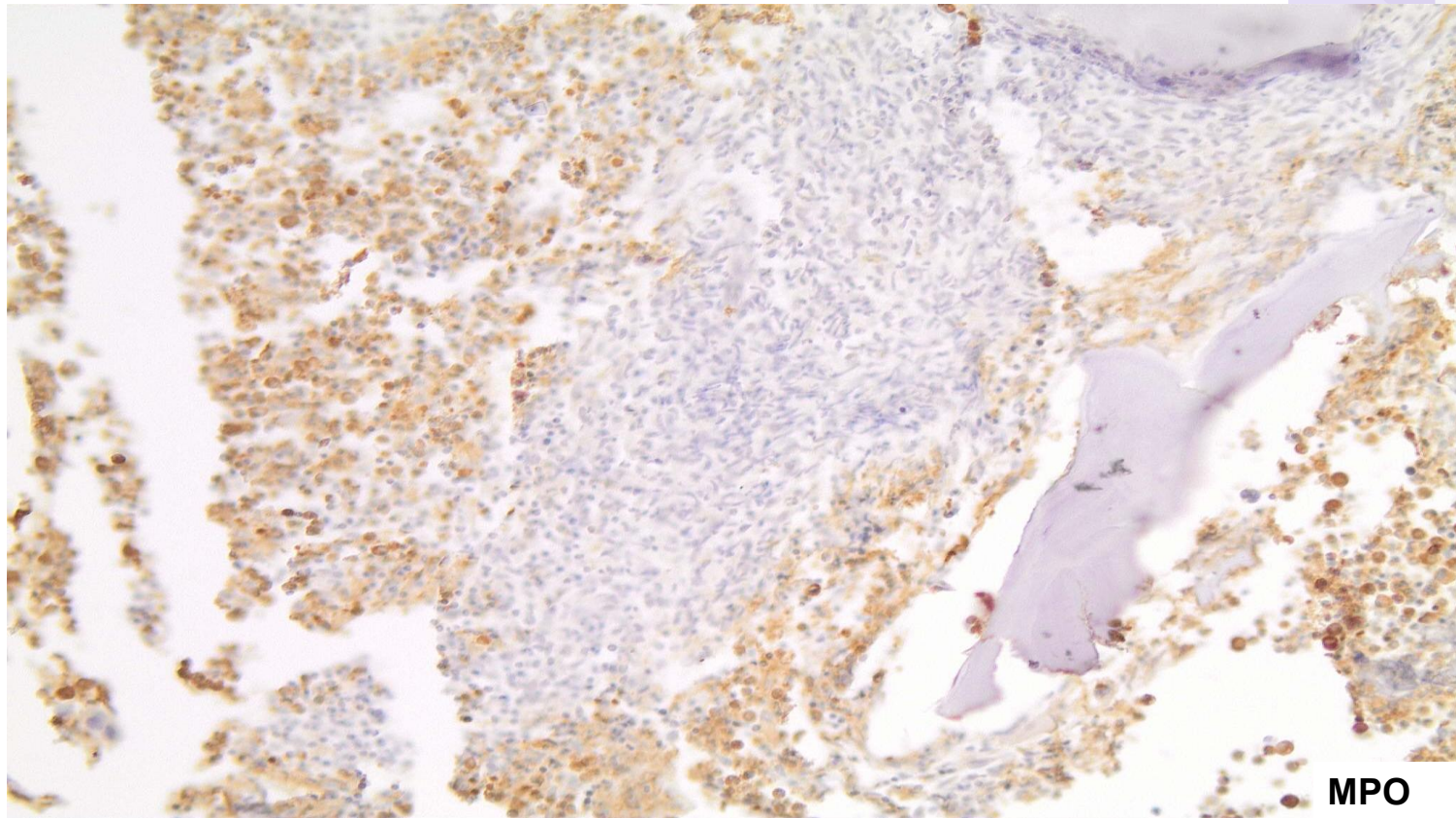
tryptase

**Πυκνές παραδοκιδώδεις
αθροίσεις μαστοκυττάρων
c-kit+tryptase+CD30+CD2-**



CD30





MPO

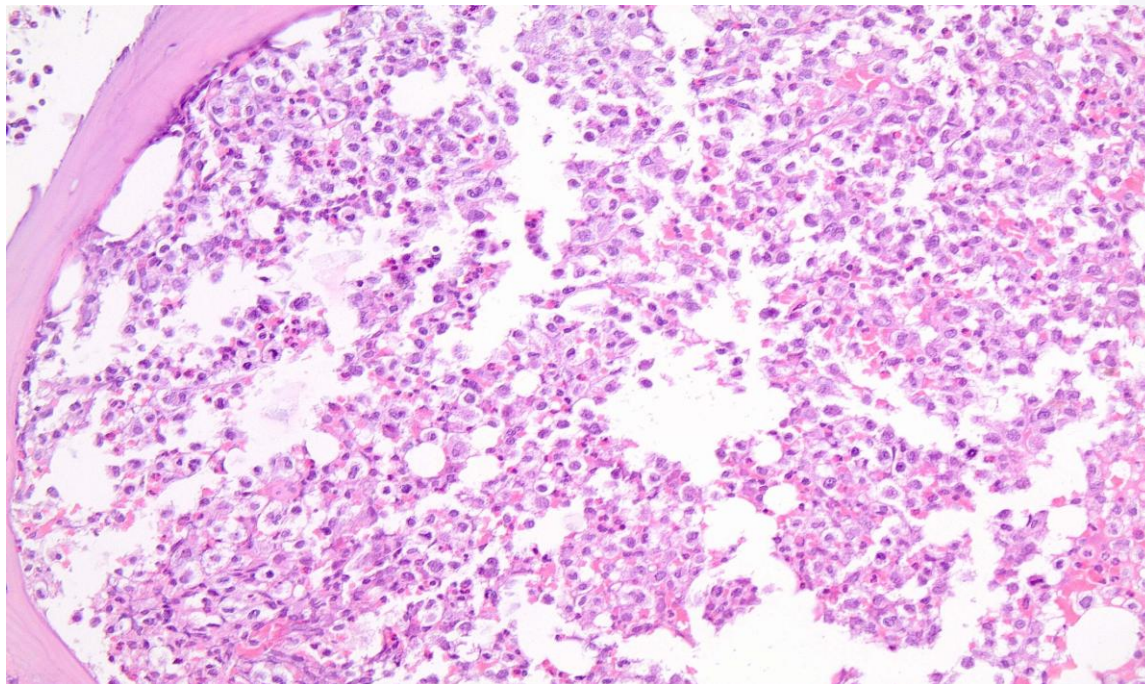
**Η λοιπή έκταση των μυελοχώρων καταλαμβάνεται από
την κοκκιώδη σειρά**

Διάγνωση:

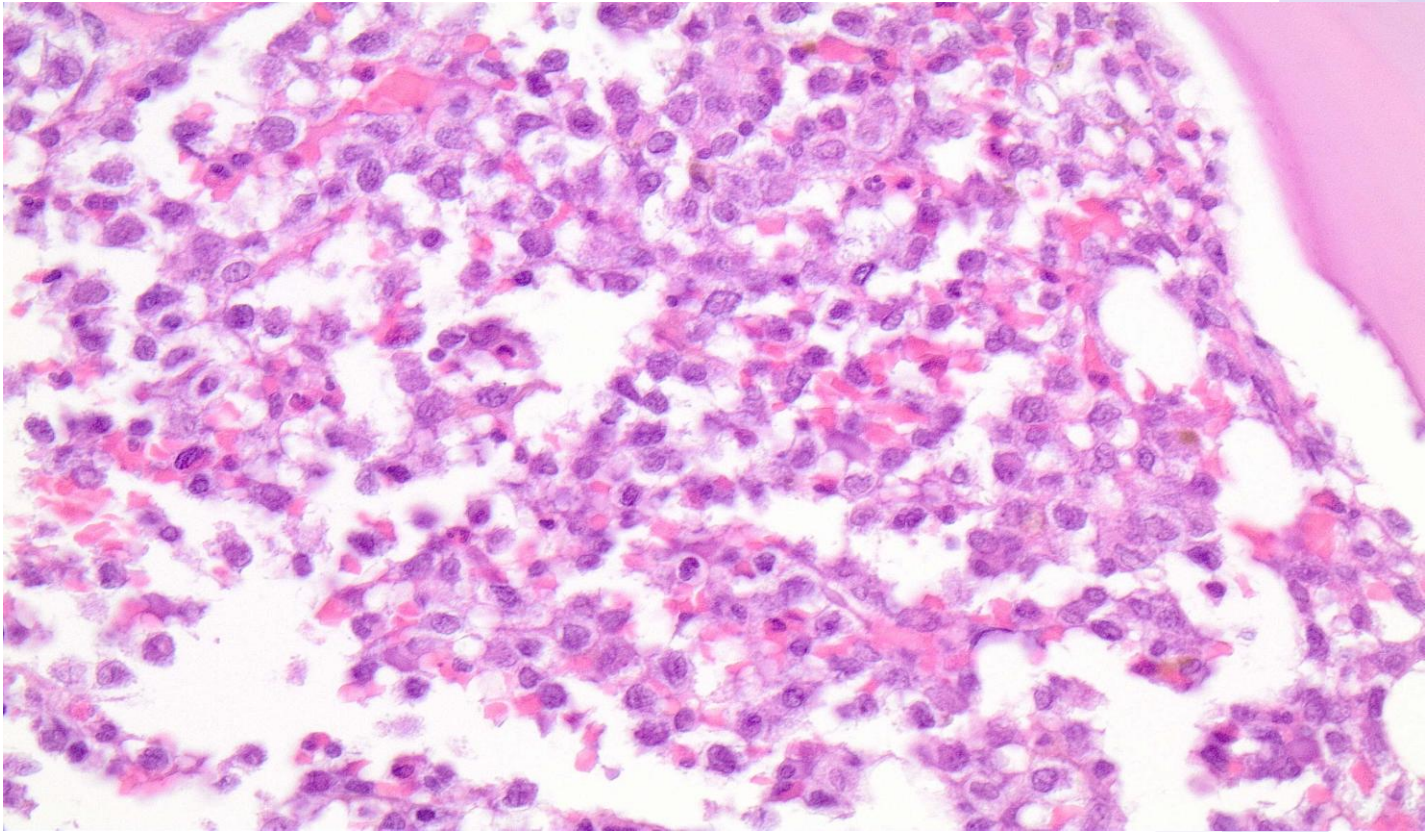
- Μυελός με **έντονη κοκκιοκυτταρική υπερπλασία** συμβατή με το αναφερόμενο **μικτό μυελοϋπερπλαστικό/μυελοδυσπλαστικό νεόπλασμα (άτυπη χρόνια μυελογενής λευχαιμία)**.
- Παρουσία **μαστοκυτταρικών κοκκιωμάτων**, η οποία πληροί τα κριτήρια **συστηματικής μαστοκυττάρωσης σχετιζόμενης με αιματολογικό μυελοειδές νεόπλασμα**

5^η Περίπτωση

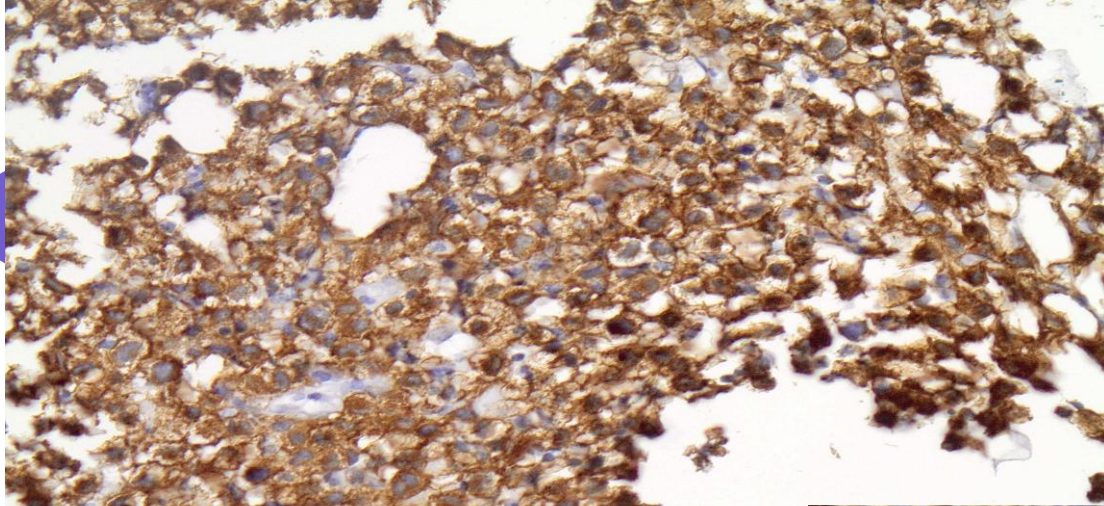
Άνδρας ασθενής, 85 ετών, προσήλθε για διερεύνηση ηωσινοφιλίας



Διάχυτη κατάληψη των μυελοχώρων από άωρο νεοπλασματικό πληθυσμό

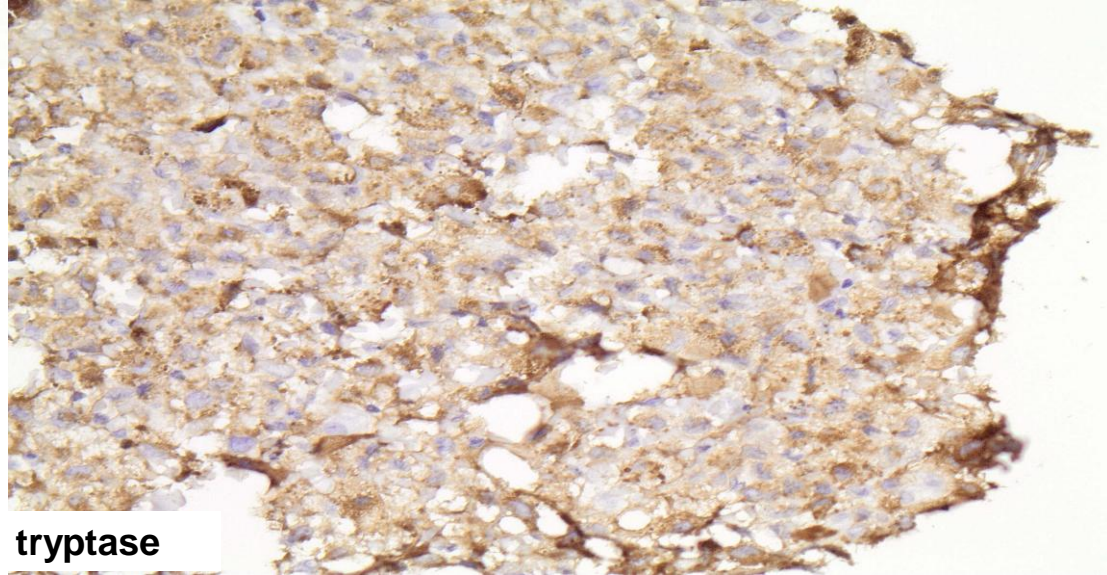


Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι υποστρόγγυλα με ασθενώς ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Παρουσία αφθόνων ηωσινοφίλων



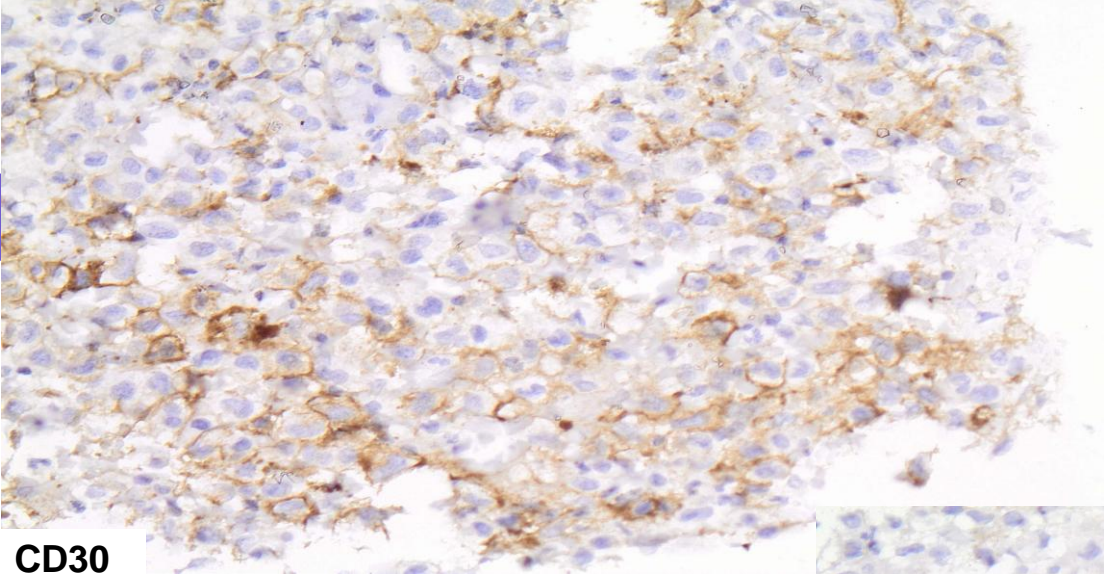
C-kit

**Διάχυτη θετικότητα του άωρου
πληθυσμού για c-kit και
tryptase**



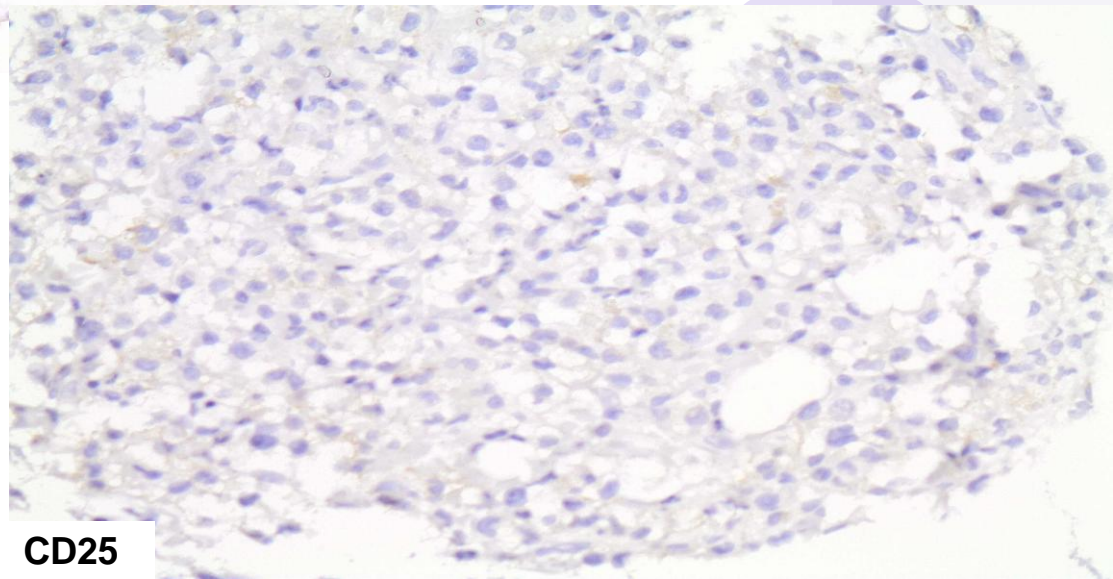
tryptase





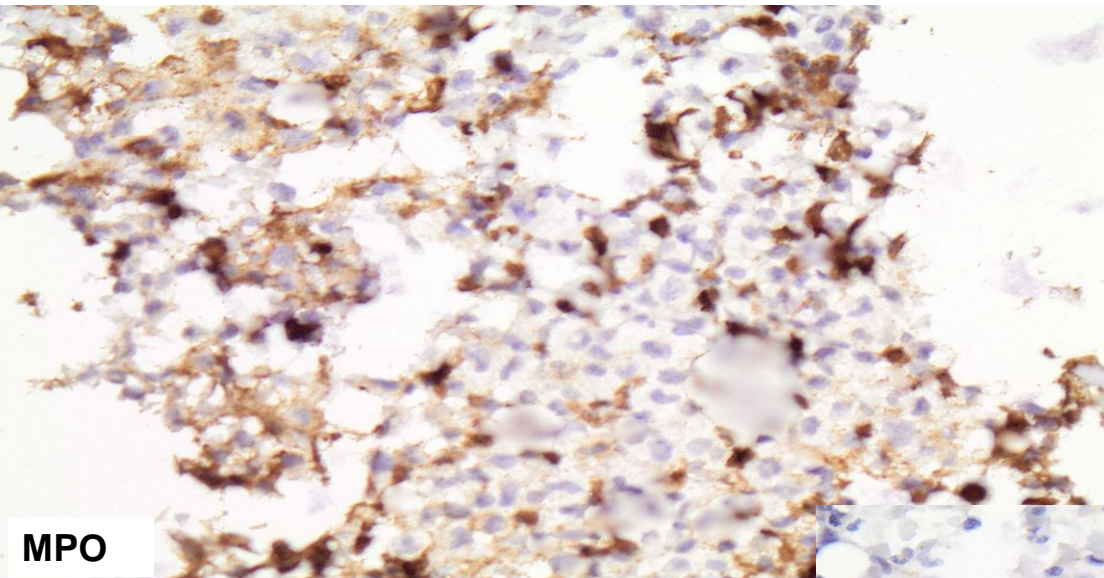
CD30

**Διάχυτη θετικότητα του άωρου
πληθυσμού για CD30 και
ασθενής θετικότητα για CD25**



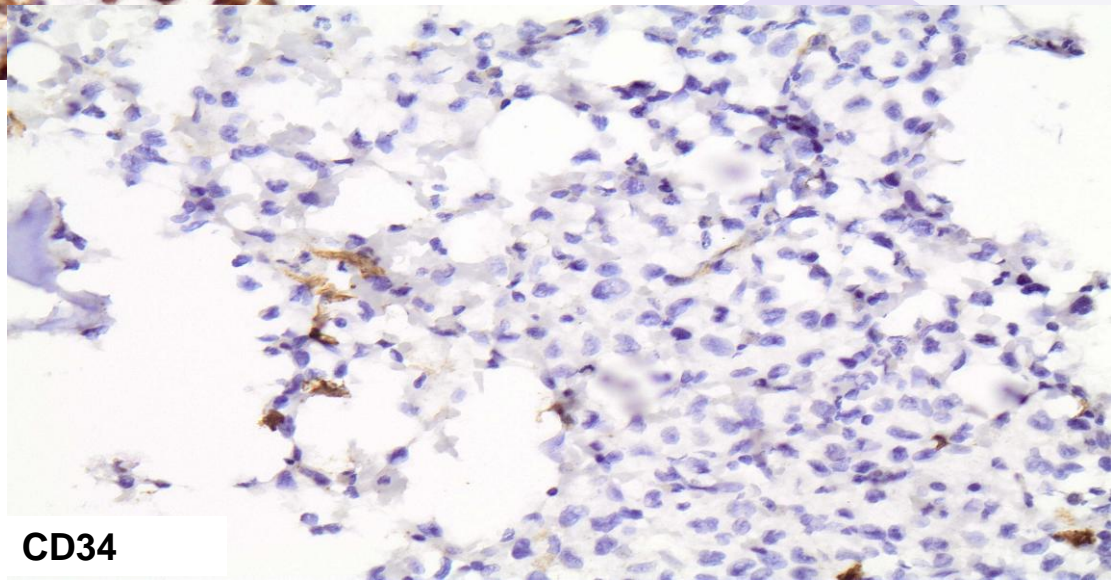
CD25






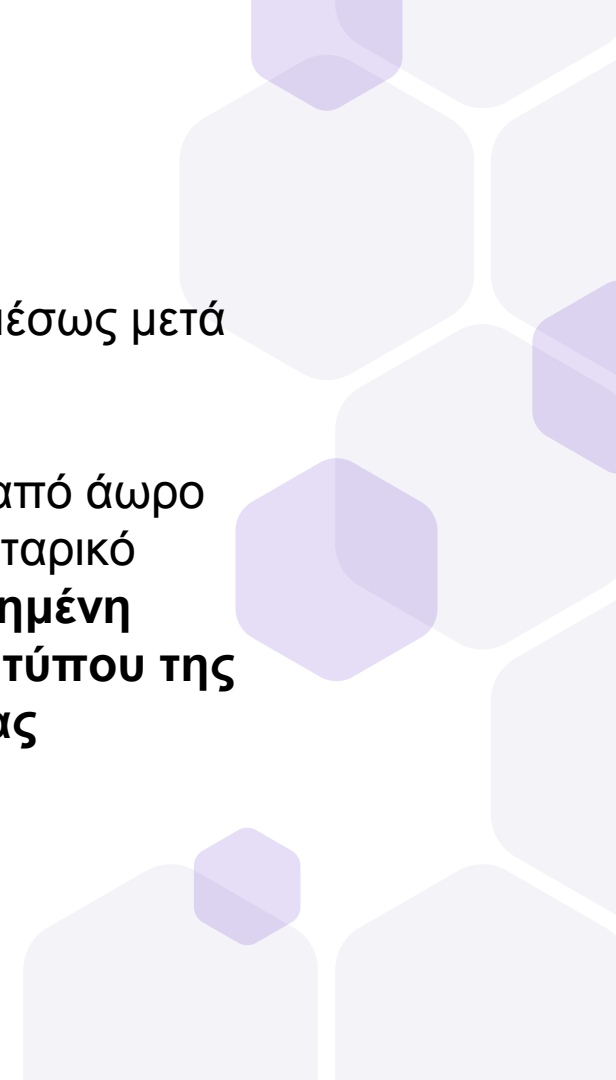
MPO

**Απουσία έκφρασης του
άωρου πληθυσμού για MPO
και CD34**

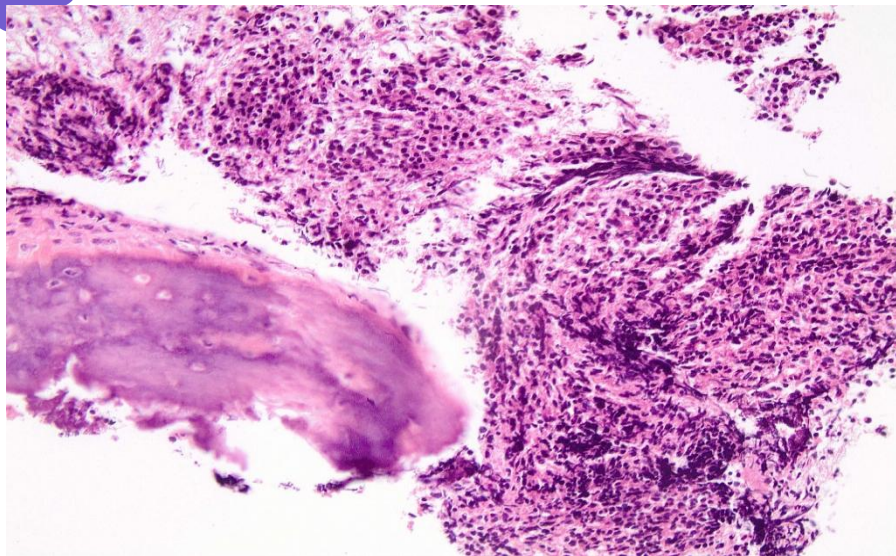


CD34

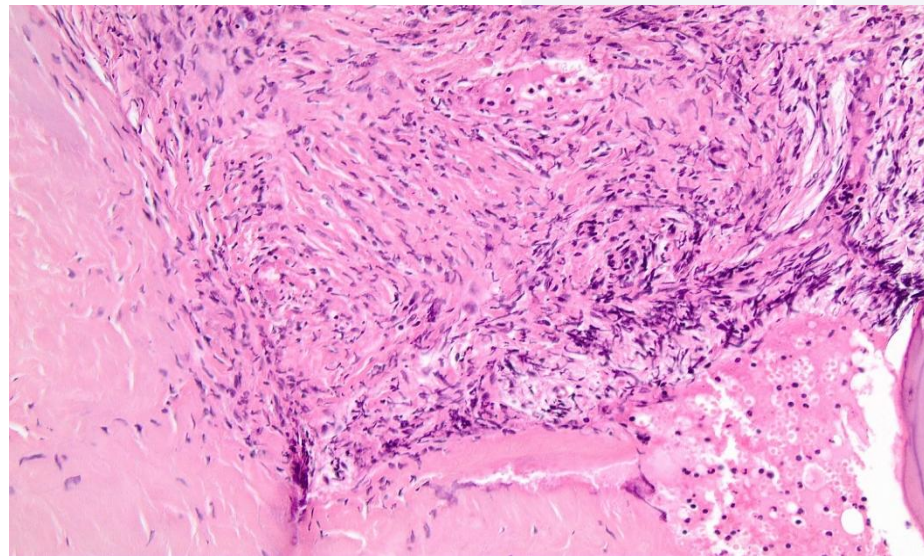


- 
- Πορεία νόσου: ο ασθενής κατέληξε αμέσως μετά τη λήψη της OMB
 - Διάγνωση: διάχυτη διήθηση μυελού από άωρο κυτταρικό πληθυσμό με μαστοκυτταρικό φαινότυπο, συμβατή με **προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση του τύπου της μαστοκυτταρικής λευχαιμίας**
- 

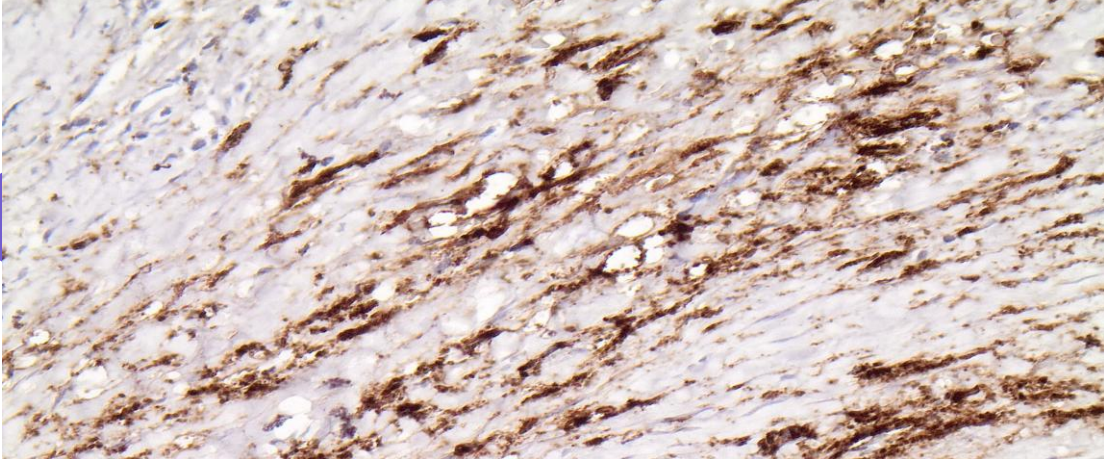
Άνδρας ασθενής, 77 ετών
Α/α: ΧΜΜΑ



Πυκνές αθροίσεις ατρακτόμορφων
κυττάρων σε παραδοκιδώδεις
θέσεις

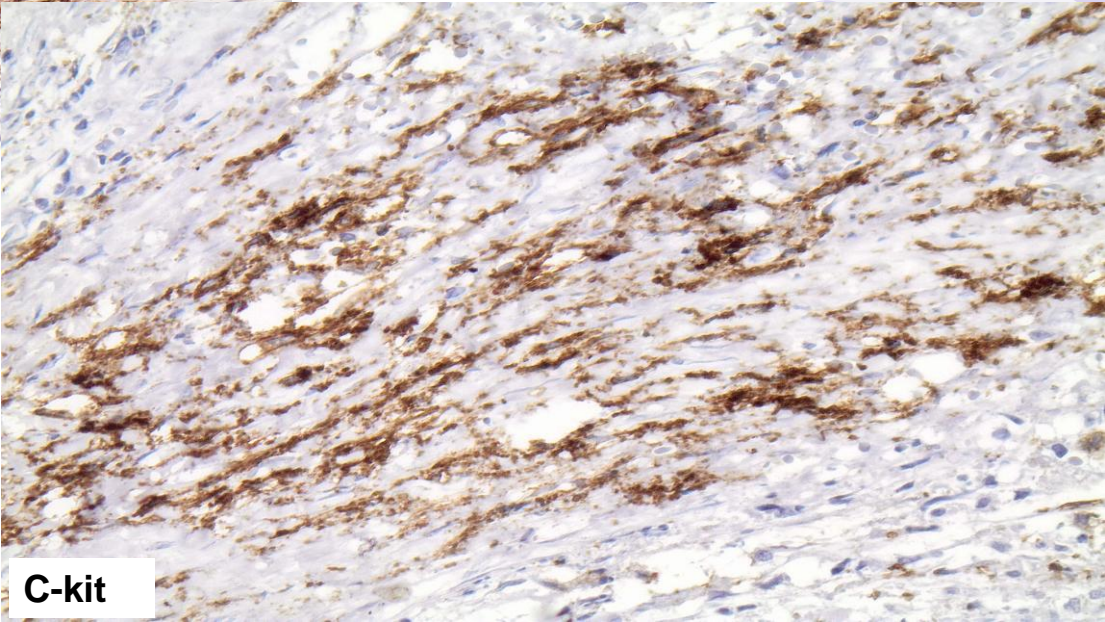


Τα ατρακτόμορφα κύτταρα
εμφανίζουν ατυπία και
επεκτείνονται στο περίοστεο



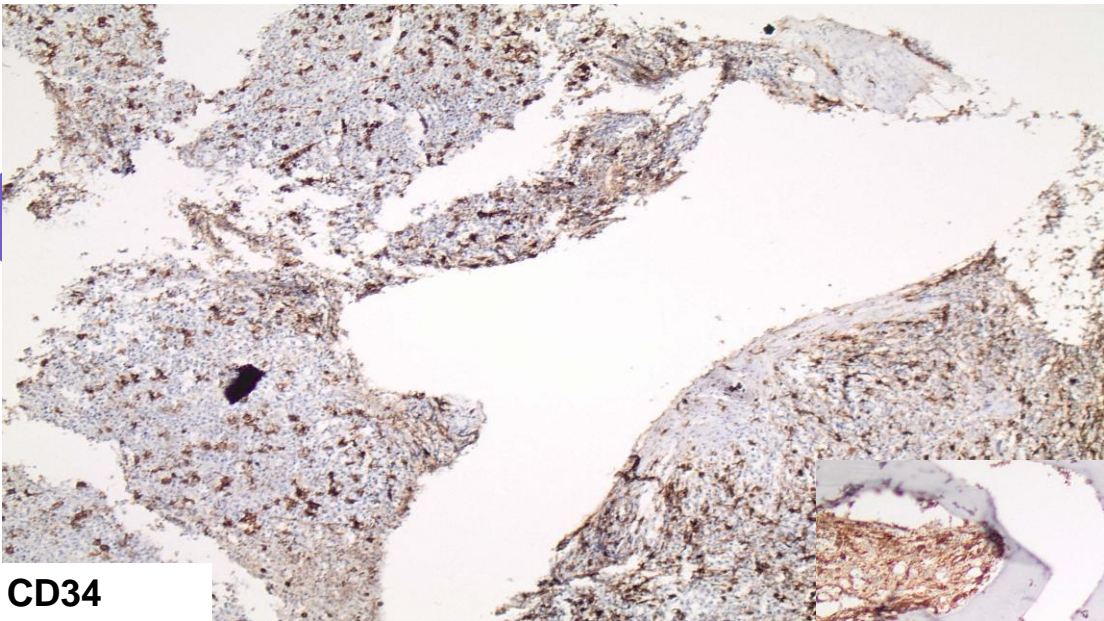
tryptase

**Ατρακτόμορφα μαστοκύτταρα
θετικά για c-kit, CD25 και
tryptase**



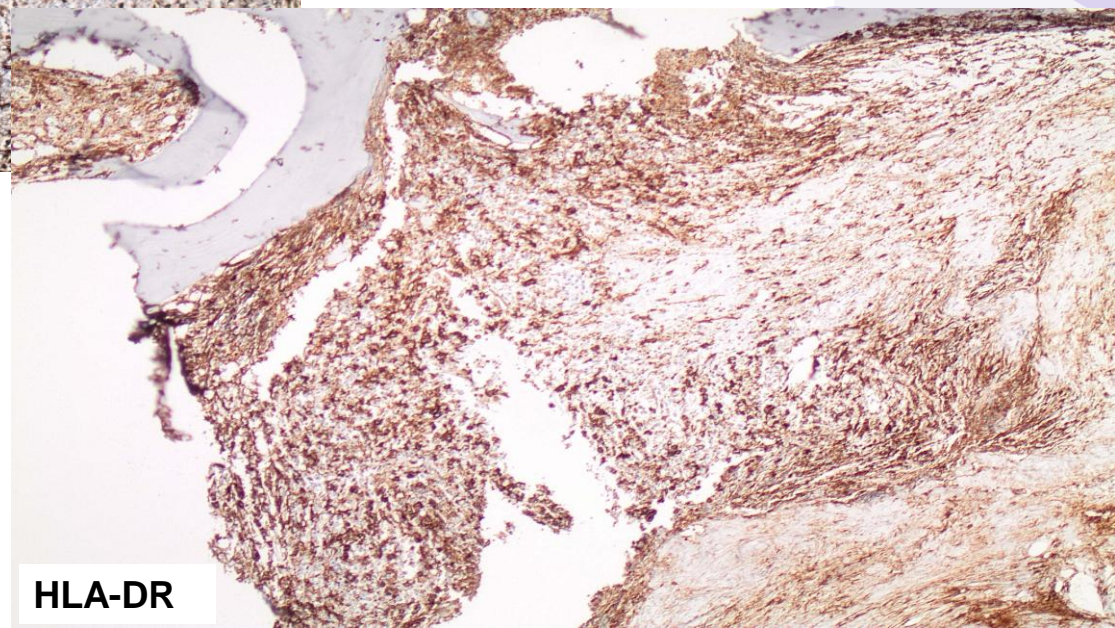
C-kit





CD34

Λοιπός πληθυσμός εν μέρει θετικός για CD34 και διάχυτα θετικός για HLA-DR και PGM-1



HLA-DR



Διάγνωση:



- Εξέλιξη της υποκείμενης χρόνιας μυελομονοκυτταρικής λευχαιμίας του ασθενούς σε οξεία μυελογενή λευχαιμία με εν μέρει μονοκυτταρικό φαινότυπο
- Παρουσία μαστοκυτταρικών κοκκιωμάτων, η οποία πληροί τα κριτήρια **συστηματικής μαστοκυττάρωσης σχετιζόμενης με αιματολογικό μυελοειδές νεόπλασμα**

SOLVING CLINICAL PROBLEMS IN BLOOD DISEASES

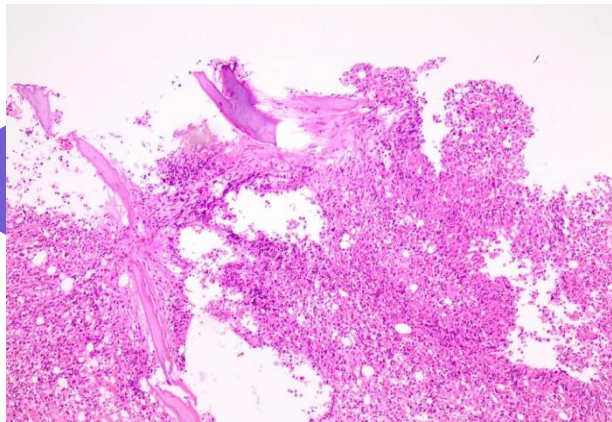
A physician or a group of physicians considers presentation and evolution of a real clinical case, reacting to clinical information and data (bold face type). This is followed by a discussion/commentary

Am J Hematol.
2021;1–6.

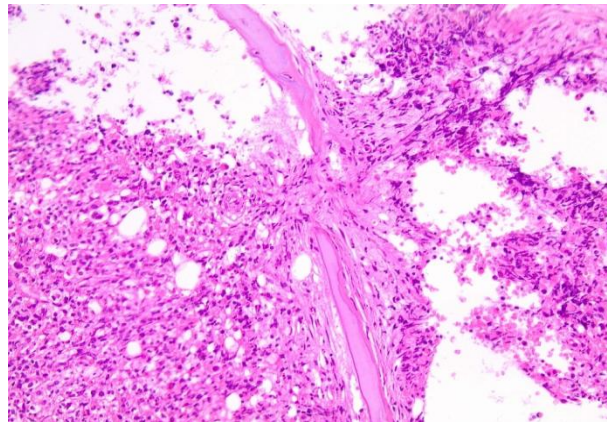
Pancytopenia, eosinophilia and coagulation disorders in a patient with T-acute lymphoblastic leukemia in prolonged remission

Chrysovalantou Chatzidimitriou¹ | Vasiliki Pappa²  | Eleftheria Lakiotaki³ |
Eleni Plata¹ | Stylianos Lafioniatis⁴ | Maria K. Angelopoulou¹ |
Kostas Konstantopoulos¹ | Penelope Korkolopoulou³ | Theodoros P. Vassilakopoulos¹ 

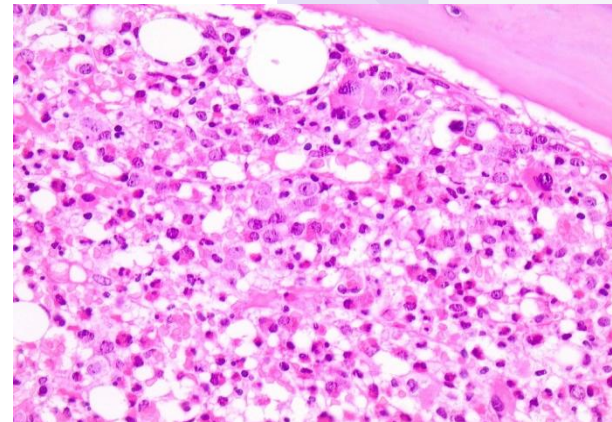
- Άνδρας 68 ετών με ιστορικό T οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας προ 15ετίας σε ύφεση
- Προσέρχεται με επιδεινούμενη παγκυτταροπενία, διαπιστωθείσα, το τελευταίο χρονικό διάστημα, και ήπια ηωσινόφιλα
- Διενεργείται οστεομυελική βιοψία



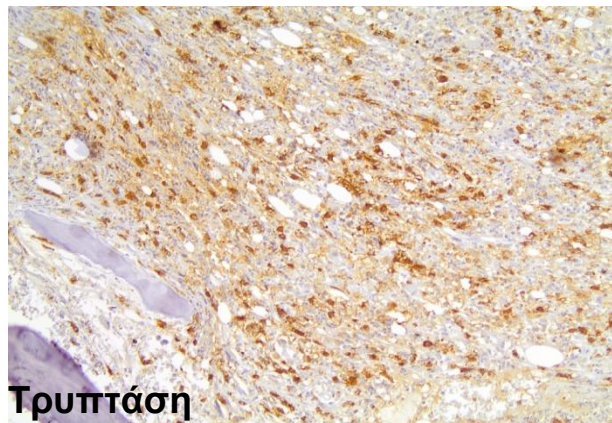
Αυξημένη κυτταροβρίθεια



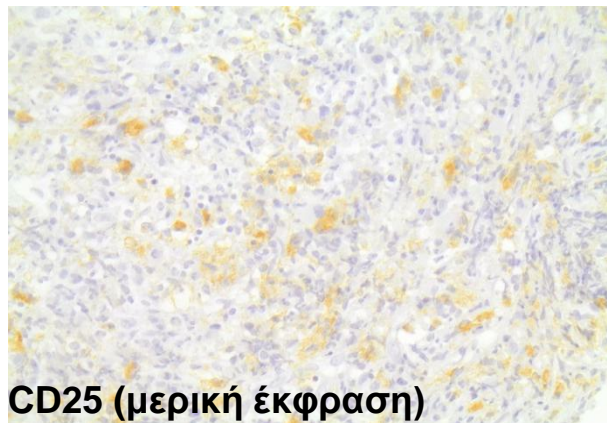
**Παραδοκιδώδεις πυκνές αθροίσεις
ατρακτόμορφων κυττάρων**



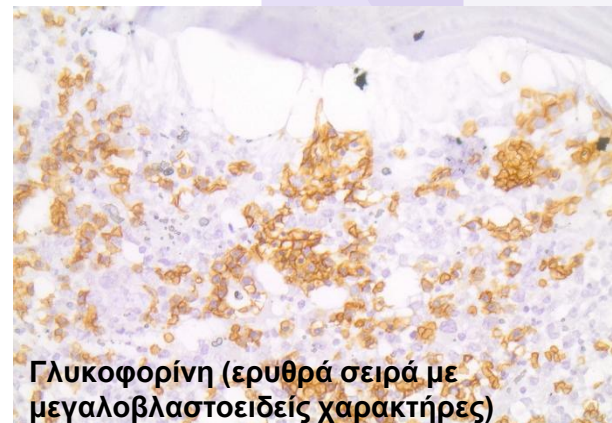
**Δυσπλασία ερυθρά και μεγαλοκαρυοκυτταρικής
σειράς – αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων**



Τρυπτάση



CD25 (μερική έκφραση)



**Γλυκοφορίνη (ερυθρά σειρά με
μεγαλοβλαστοειδείς χαρακτήρες)**

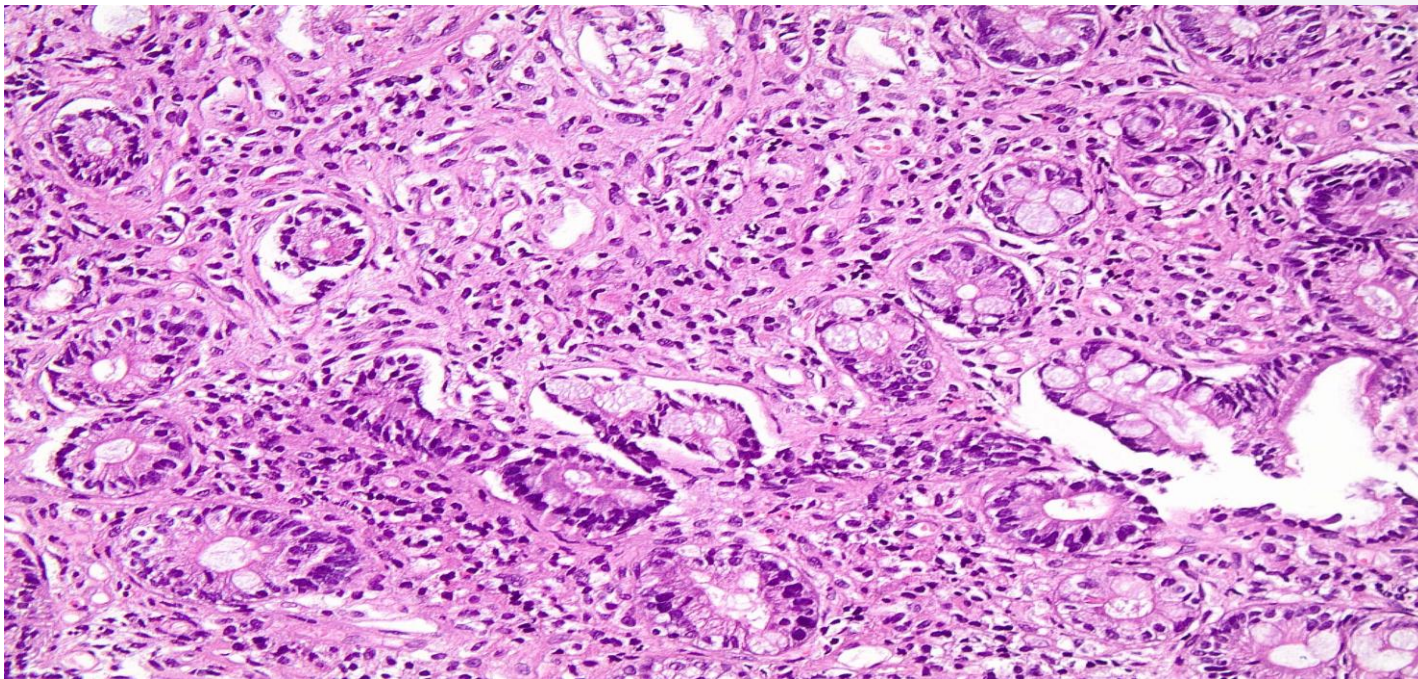
- Διαφορική διάγνωση: Συστηματική μαστοκυττάρωση σχετιζόμενη με αιματολογικό νεόπλασμα versus μυελοειδές/ λεμφοειδές νεόπλασμα με αναδιατάξεις TK
- Καρυότυπος: Μονοσωμία 7, απουσία PDGFRB, FGFR1 και PCM1- JAK2 αναδιατάξεων
- Μοριακός έλεγχος: Παρουσία **c-Kit D816V** μετάλλαξη
- Έλεγχος Τρυπτάσης ορού: **>200ng/ml**
- Μονοσωμία 7 χαρακτηριστική MDS σχετιζόμενου με θεραπεία (t-MDS)

Τελική διάγνωση

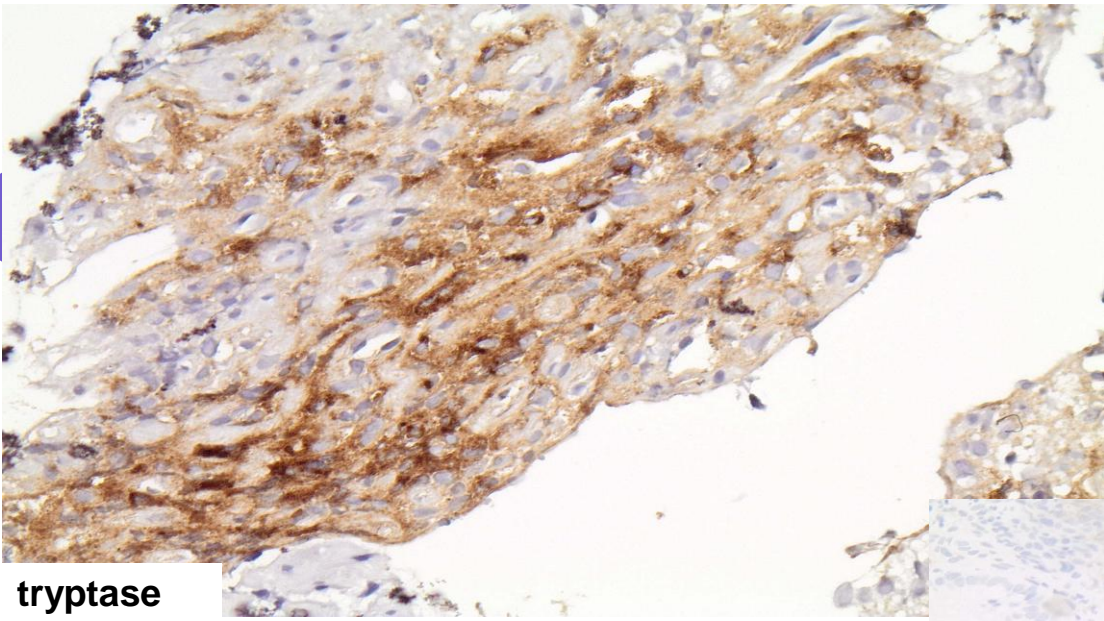
Συστηματική μαστοκυττάρωση σχετιζόμενη με αιματολογικό μυελοειδές (t-MDS) νέοπλασμα (SM-AMN)

- **Πορεία νόσου:** Χορήγηση IFN-α και ακολούθως midostaurin και αζακυτιδίνη → DOD 20 μήνες μετά τη διάγνωση SM-AHN

Άνδρας ασθενής, 57 ετών με πρόσφατη διάγνωση συστηματικής
μαστοκυττάρωσης και ιστορικό διαρροιών

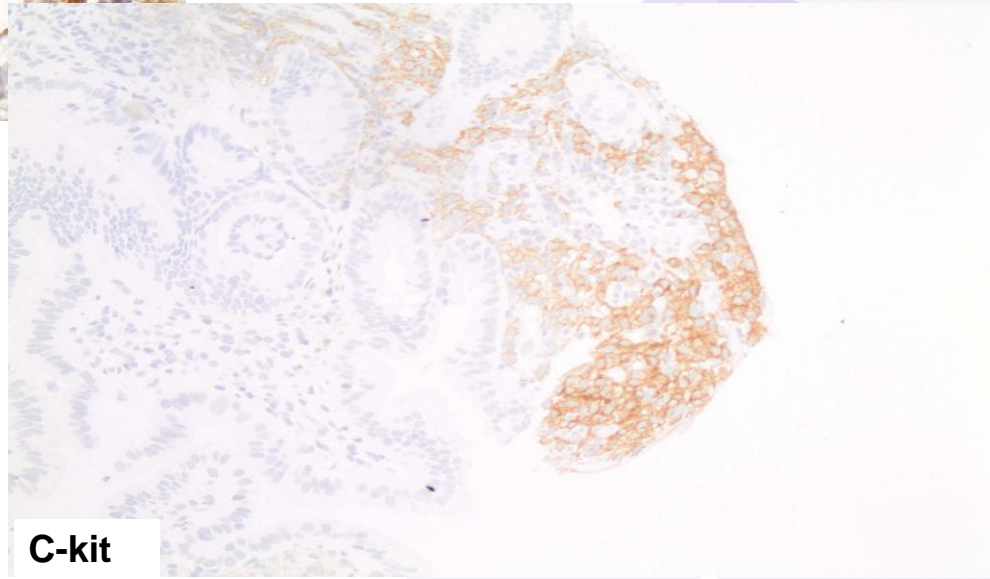


Καταστροφή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του 12δακτύλου
λόγω έντονης έκπτυξης του υποστρώματος



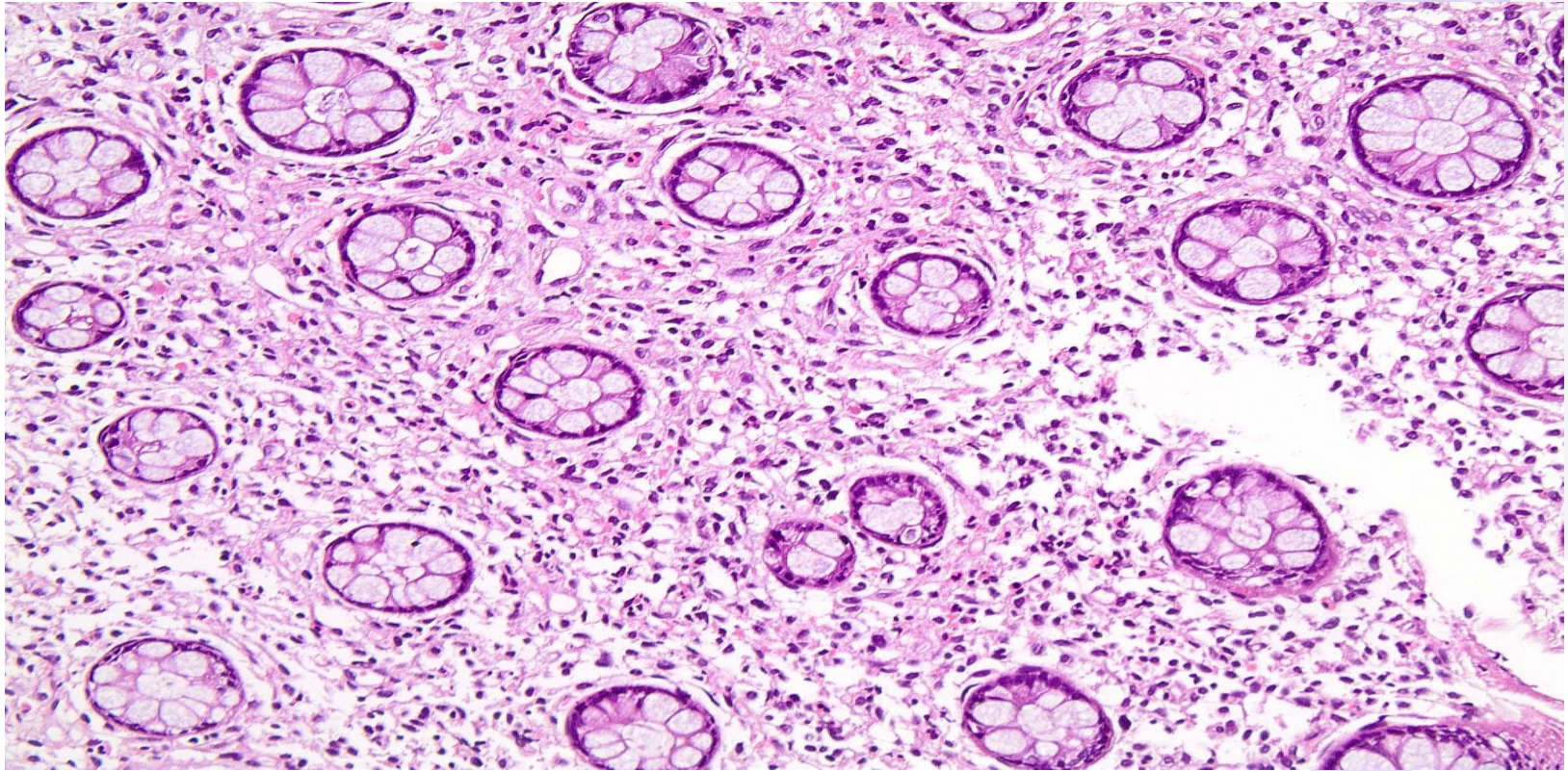
tryptase

**Πυκνές αθροίσεις
μαστοκυττάρων c-kit+
tryptase+ CD25+ εντός του
υποστρώματος**

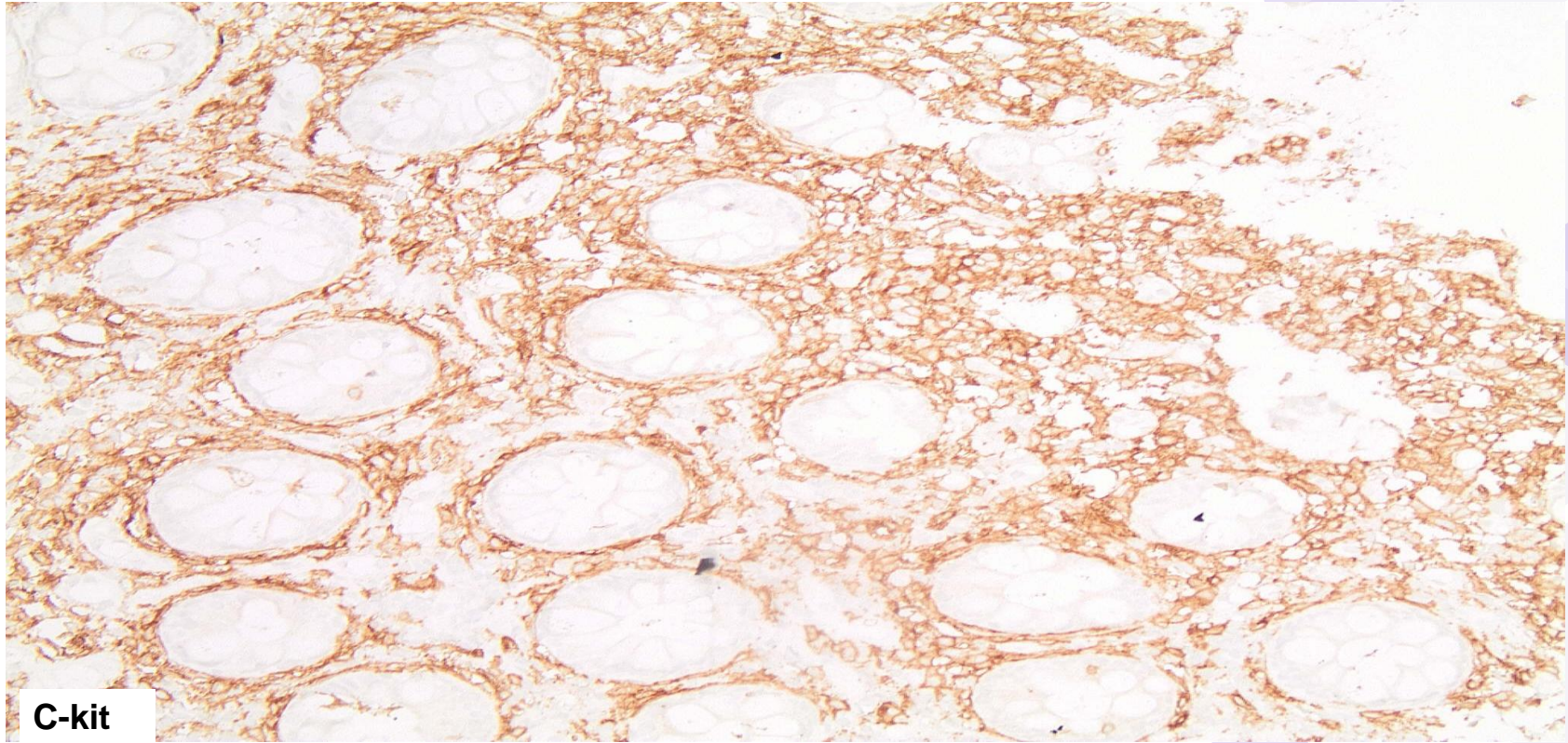


C-kit





Καταστροφή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του παχέος εντέρου λόγω έντονης έκπτυξης του υποστρώματος



C-kit

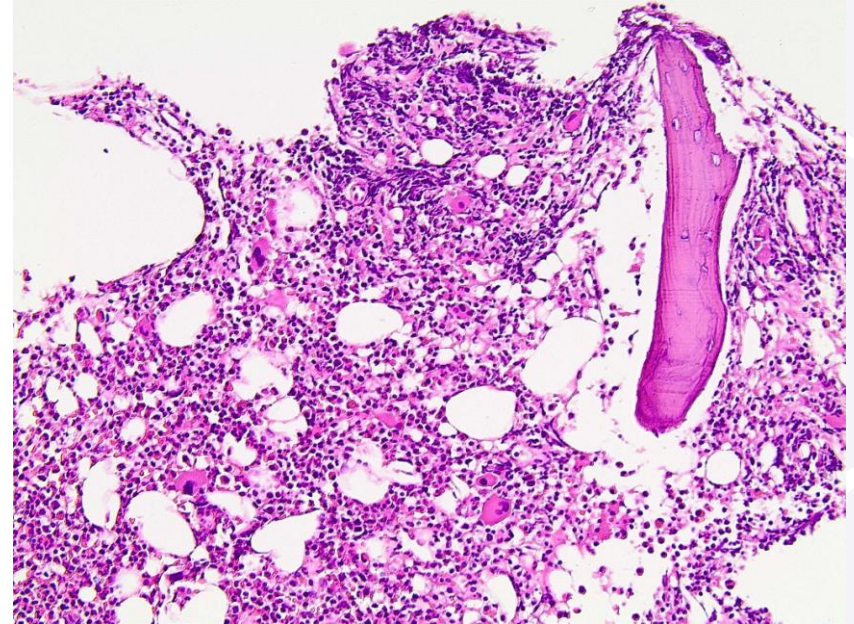
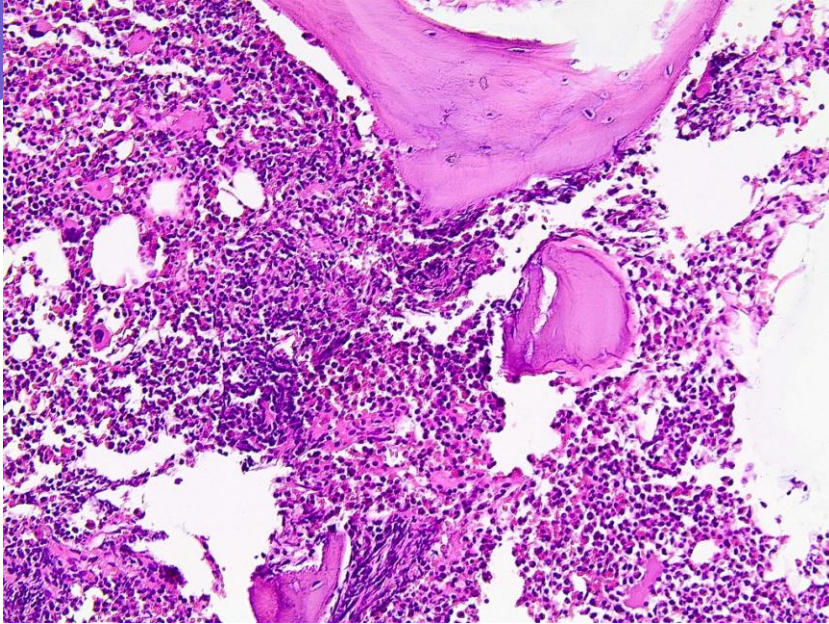
Μαζική έκφραση του δείκτη c-kit στα κύτταρα του υποστρώματος



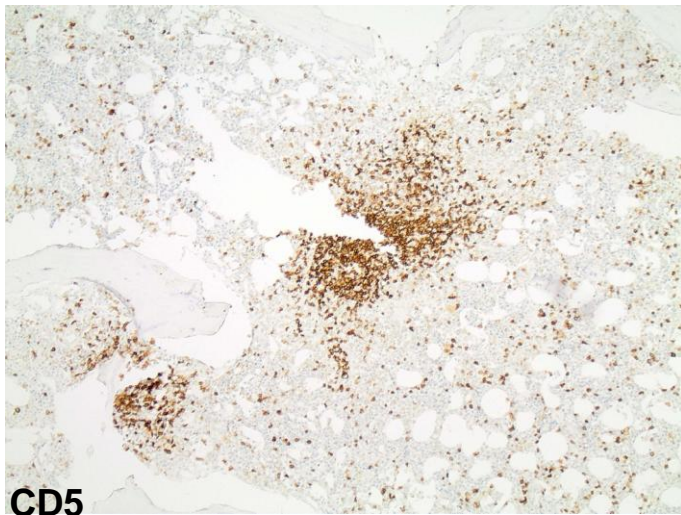
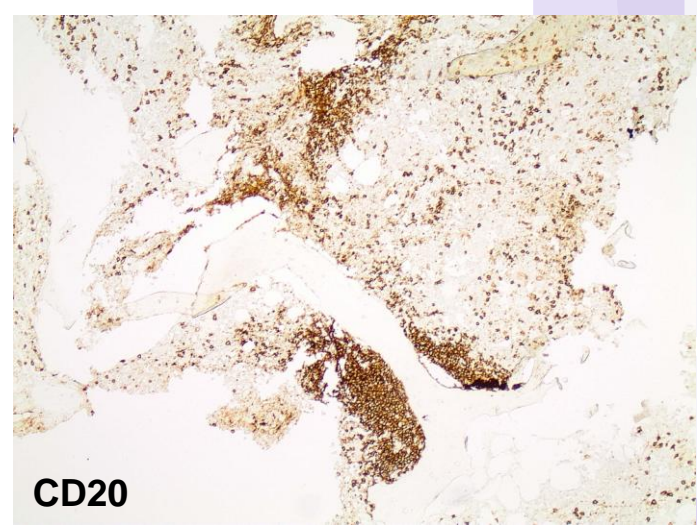
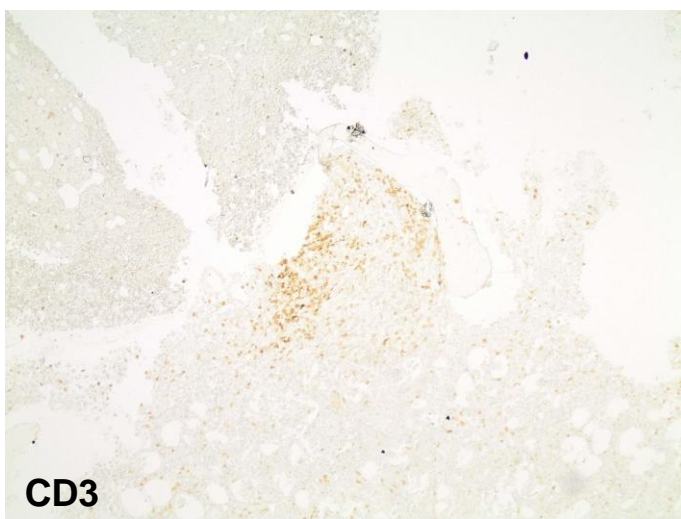
**Διάγνωση:
Συμμετοχή του κατώτερου πεπτικού στην
υποκείμενη συστηματική μαστοκυττάρωση
του ασθενούς**



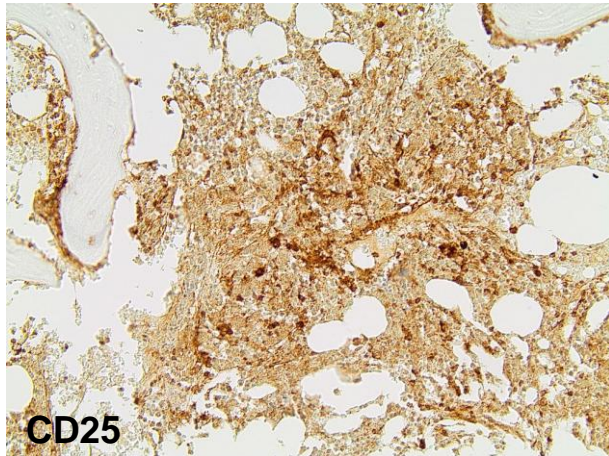
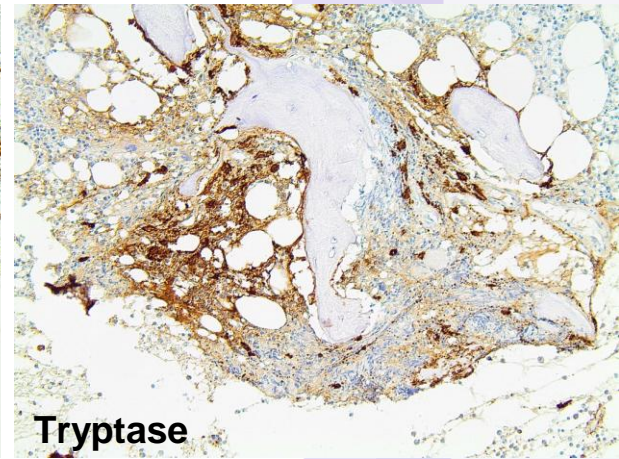
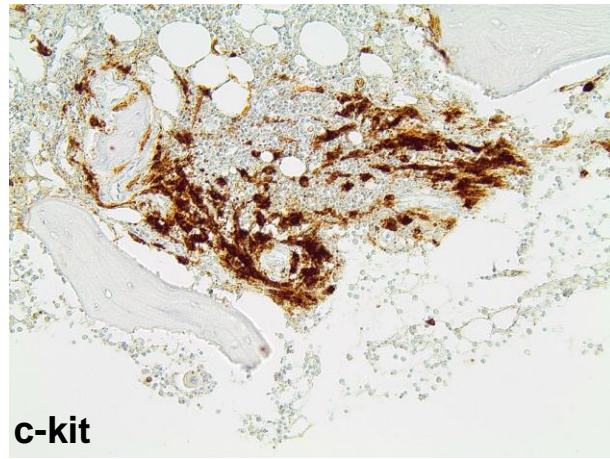
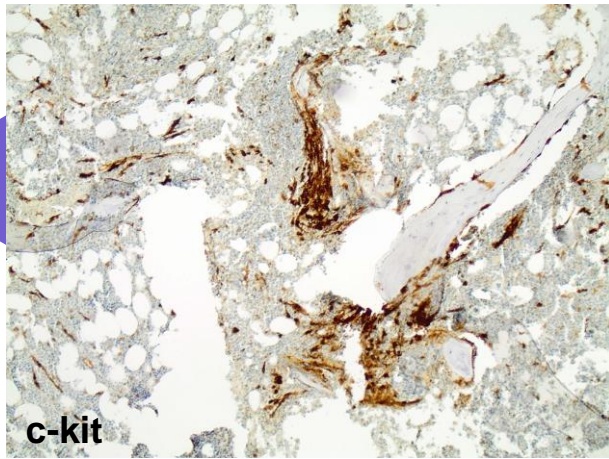
Γυναίκα 65 χρονών, με λεμφοκυττάρωση, παραπρωτεϊναιμία
IgMκ και CD5- B κλωνικό πληθυσμό στην OMB



Παρουσία παραδοκιδωδών λεμφοκυτταρικών αθροίσεων εκ μικρού
μεγέθους λεμφοκυττάρων.
Στις ίδιες θέσεις εντός των αθροίσεων (πολυεστιακά) αναγνωρίζονται
ατρακτόμορφα κύτταρα.



**Ο λεμφοειδής πληθυσμός είναι
B προέλευσης
(CD20+, CD3-) και εν μέρει θετικός για
CD5, συμβατός με B λέμφωμα χαμηλής
κακοήθειας, πιθανότερα του τύπου του
λεμφώματος οριακής ζώνης.**



Τα ατρακτόμορφα κύτταρα τα οποία αναγνωρίζονται εντός της διήθησης από τον Β λεμφοειδή πληθυσμό είναι c-kit+, tryptase+ και CD25+.

Η μορφολογία και ο ανοσοφαινότυπος πληρούν τα κριτήρια συστηματικής μαστοκυττάρωσης, συνυπάρχουσα με λεμφοϋπερπλαστικό νεόπλασμα.

Σχετική βιβλιογραφία

- Scherber RM, Borate U: *How we diagnose and treat mastocytosis in adults*. *BJH* 2018, 180:11-23.
- Valent P, Akin C, Metcalfe DD: *Mastocytosis 2016: Updated 2016 WHO Classification and Novel Emerging Treatment Concepts*. *Blood* 2016 (DOI 10.1182/blood-2016-09-731893).
- Valent P, Akin C, Haartmann K, et al: *Advances in the classification and treatment of mastocytosis. Current status and outlook toward the future*. *Cancer Res* 2017, 77:1261-1270.
- Metcalfe DD, Mekori YA: *Pathogenesis and Pathology of Mastocytosis*. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2017, 12:487-514.
- Pardanani, A. *Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management*. *Am J Hematol*. 2019; 94: 363– 377. <https://doi.org/10.1002/ajh.25371>
- Reiter A, George TI, Gotlib J. *New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis*. *Blood*. 2020 Apr 16;135(16):1365-1376. doi: 10.1182/blood.2019000932. PMID: 32106312.
- Leguit R, Hebeda K, Kremer M, van der Walt J, Gianelli U, Tzankov A, Orazi A. *The Spectrum of Aggressive Mastocytosis: A Workshop Report and Literature Review*. *Pathobiology*. 2020;87(1):2-19. doi: 10.1159/000504099. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31802761; PMCID: PMC7158230.
- Radia, D.H., Green, A., Oni, C. and Moonim, M. (2020), *The clinical and pathological panoply of systemic mastocytosis*. *Br J Haematol*, 188: 623-640. <https://doi.org/10.1111/bjh.16288>
- Rossignol J, Polivka L, Maouche-Chrétien L et al. *Recent advances in the understanding and therapeutic management of mastocytosis [version 1; peer review: 4 approved]*. *F1000Research* 2019, 8(F1000 Faculty Rev):1961 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.19463.1>)
- Arber D. et. al. *International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data*; *Blood* 2022 DOI: [10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850)
- Khoury J. et. al *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms*; *Leukemia* 2022 DOI: [10.1038/s41375-022-01613-1](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1)

Ευχαριστώ