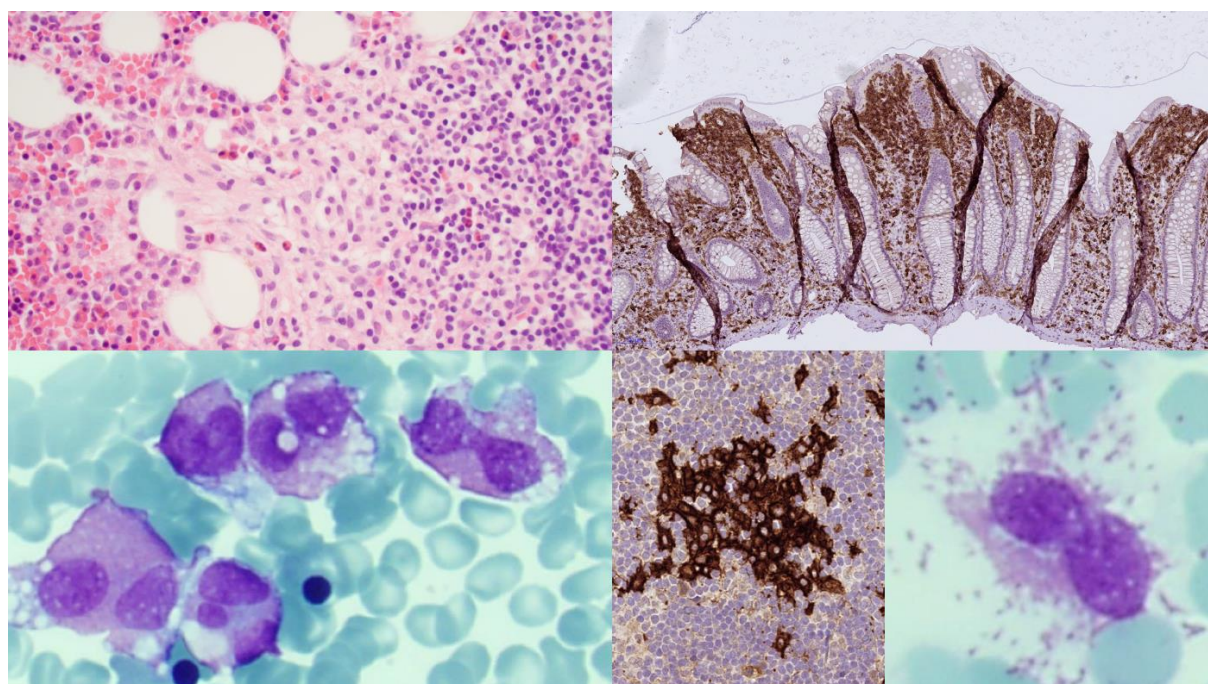


# Systemisk mastocytos

Nationella riktlinjer fastställda av Diagnosgruppen för Systemisk Mastocytos (2022 04 19)



Huvudansvariga: Monika Klimkowska, Theo Gülen, Mattias Mattsson och Johanna Ungerstedt

Författare och granskare: Stina Söderlund, Johanna Abellsson, Evangelia Baimpa, Kerstin Hamberg Levedahl, Arta Dreimane, Anna Bergström, Maria Karlsson, Marie Bendix, David Erixon, Monika Klimkowska, Theo Gülen, Mattias Mattsson och Johanna Ungerstedt

## Innehållsförteckning: (fixar dessa när allt är klart, stämmer ej i nuläget)

Innehållsförteckning	sid 2
Förord och disclosures	sid 3
Målsättning med riktlinjerna, målgrupp	sid 3
Evidensnivå och rekommendationsgrad	sid 3
Förkortningsordlista	sid 4
Bakgrund	sid 5
Diagnoskriterier	sid 6
Klinisk bild	sid 7
Klassificering	sid 7
B och C kriterier	sid 8
Prognos	sid 9
Basalutredning vid misstanke om Systemisk Mastocytos	sid 9
Diagnostik	sid 9
Riskstratifiering/Stadieindelning	sid 10
Andra orsaker till förhöjt basalt s-tryptas	sid 11
Uppföljning	sid 11
Basalutredning allergi	sid 12
Behandling	sid 13
Symtomatisk behandling av mediator-relaterade symtom	sid 13
Riskbedömning av anafylaxi	sid 15
Mastcellsaktiveringssyndrom	sid 17
Hud	sid 18
Psykiatri	sid 18
Smärta	sid 19
Osteoporos eller skelettkomplikationer	sid 19
Gastroenterologi	sid 20
Cytoreduktiv behandling	sid 20
Risksituationer	sid 24
Anestesi och kirurgi	sid 24
Graviditet och förlossning	sid 25
Mastocytos och COVID-19	sid 26
Omvårdnad och livsstilsråd	sid 26
Appendix 1. Mastocytos hos barn	sid 33
Appendix 2. Prognostiskt score vid aggressiv SM	sid 35
Appendix 3. Representanter i sjukvårdsregionerna	sid 36
Appendix 4. Web-adresser	sid 37
Appendix 5. Laboratorier som analyserar KIT mutation	sid 38
Referenser	sid 40

## Förord och Disclosures

Diagnosgruppen för Systemisk Mastocytos bildades 2017 och utarbetade 2019 en första upplaga av Nationella riktlinjer för Systemisk Mastocytos, anpassad till svenska förhållanden. Vi presenterar nu en reviderad upplaga, med ändringar främst inom behandling, men även ett bredare avsnitt om diagnostik av mastocytos och närliggande tillstånd. Diagnosgruppen består av en hematolog från varje sjukvårdsregion, samt av specialister i dermatologi, lungmedicin, allergologi, psykiatri, gastroenterologi, patologi och endokrinologi. Detta eftersom mastocytos ofta leder till mångfacetterade symtom och handläggs av många olika specialiteter.

Vi vänder oss brett till alla inom sjukvården som handlägger misstänkt eller påvisad mastocytos. Vår målsättning är att även i fortsättningen uppdatera riktlinjerna vart tredje år, för att följa och införliva nyheter inom diagnostik och behandling.

Grundarbetet har gjorts av Svenska Mastocytosgruppen. Arbetet har gjorts utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa bidragsgivare.

Disclosures:

TG, EB, MM, MK, JU, SS Inga disclosures

MC – Janssen, Pfizer, Takeda advisory board

## Målsättning med riktlinjerna, målgrupp

Målsättningen med riktlinjerna är att befrämja en jämlik vård över landet, god tillgänglighet för patienterna, samt att ge en god och kostnadseffektiv behandling till patientgruppen. Vi vill härmed betona vikten av ett multidisciplinärt omhändertagande av patienterna. Ytterligare en målsättning är att möjliggöra inklusion i register och biobanker för att befrämja forskning och utveckling inom mastocytos.

## Evidensnivå och rekommendationsgrad

Nationella riktlinjerna använder evidensgraderingssystemet GRADE (1) som sammanfattas nedan.

Starkt vetenskapligt underlag +++. Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag+++ . Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag++. Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag +. När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

## Förkortningsordlista

SM	systemisk mastocytos
ISM	indolent systemisk mastocytos
ASM	aggressiv systemisk mastocytos
SM-AHN	systemisk mastocytos med associerad hematologisk non mast cell neoplasi
SSM	smouldering systemisk mastocytos
MCL	mastcellsleukemi
MIS	mastocytosis in the skin
MPCM	makulopapulös kutan mastocytos
CoE	center of excellence
INCA	informationsnätverk för cancervården
ECNM	European Competence Network on Mastocytosis
PAL	patientansvarig läkare
CM	kutan mastocytos
KIT	cKIT eller CD117, en proto-onkogen som är receptorn för stamcellsfaktor. KIT är en receptortyrosinkinase på cellytan, som kodas för av KIT genen.
HAT	hereditär alfa-tryptasemi
TPSAB1	genen för $\alpha$ -tryptas
AML	akut myeloisk leukemi
CdA	Kladribin, cellgift av purinanalog-typ
CD2	cluster of differentiation 2, adhesionsmolekyl, som är aberrant uttryckt på SM mastceller men inte på friska mastceller
CD25	cluster of differentiation 25, IL-2 receptor alpha (IL2RA), en ytmolekyl som uttrycks på SM mastceller men inte på friska mastceller

## Bakgrund

Systemisk mastocytos är en grupp sjukdomar som karaktäriseras av ett ökat antal klonala mastceller i ett eller flera organ och/eller symptom orsakade av ämnen frisatta från dessa mastceller. Mastcellen har en viktig roll i det medfödda immunförsvaret mot parasiter och bakterier, men är främst känd för sin roll vid allergiska sjukdomar. Vid dessa sjukdomar frisätts en mängd mediatorer bland annat histamin, som orsakar de kända allergiska symtomen svullnad, rinnande näsa och klåda, men även i vissa fall anafylaktisk chock. Majoriteten av patienter med systemisk mastocytos har indolent sjukdom med en normal förväntad överlevnad (2), men där symtomen varierar från lindriga till mycket svåra med stor inverkan på livskvalitet. Den reella incidensen och prevalensen av mastocytos i Sverige är okänd. Epidemiologiska data från Danmark (3) och även från Holland (4) finns publicerade och anger en prevalens på ca 1:10 000, men är osäkra och svårtolkade.

Över 80 % av mastocytos-patienterna har infiltration av mastceller i huden (5).

Samlingsnamnet för alla typer av hudmastocytos är mastocytosis in the skin (MIS), varför denna term används i vårdprogrammet som en samlande benämning för dessa. En del av dessa patienter har isolerad hudmastocytos (CM) medan en del har systemisk sjukdom (SM). Den vanligaste typen av hudförändringar är runda spridda brunröda makulopapulösa förändringar, tidigare benämnt urtikaria pigmentosa (UP), men där nomenklaturen har ändrats till maculopapular cutaneous mastocytosis (MPCM). Tillståndet finns i två former, en monomorf och en polymorf variant, men ofta används UP och MPCM synonymt.

Symtombilden i övrigt varierar stort från patient till patient och omfattar bland annat allergiska symtom, svåra anafylaxier, palpitationer, gastrointestinala symtom, psykiatriska symtom, fatigue, ben- och ledsmärta, osteoporos samt vid aggressiv sjukdom cytopenier, lymfadenopati och hepatosplenomegali. Cirka 5-10 % av patienterna har aggressiv sjukdom med utbredda mastcellsinfiltat i benmärg och mjälte med splenomegali och cytopenier och en förväntad överlevnad på 2-5 år enligt litteraturen (2). En mindre del av patienterna har även en annan associerad hematologisk malignitet. För närvarande finns det ingen botande behandling för någon variant av mastocytos, förutom enstaka som genomgår allogen stamcellstransplantation, vilket bör övervägas för patienter med aggressiv sjukdom.

## Diagnoskriterier

För diagnos av SM krävs enligt WHO:s diagnoskriterier antingen majorkriteriet och ett minorkriterium, eller minst tre minorkriterier.

Tabell 1. Diagnoskriterier för SM enligt WHO (6).

Majorkriterium	förekomst av två eller fler täta aggregat med mer än 15 mastceller/aggregat i ett organ (undantaget huden), oftast benmärg
Minorkriterier	persisterande basala tryptasnivåer över 20 µg/L (detta kriterium räknas bort vid en associerad myeloid malignitet)
	avvikande mastcellsmorfologi med mer än 25% spolformade eller atypiska mastceller
	avvikande fenotyp på mastcellerna extrakutant, med aberrant uttryck av CD2 och/eller CD25
	förekomst av KIT (D816V) mutation i något extrakutant organ, oftast benmärg eller blod

Leukemiska varianter av mastocytos (MCL) definieras av förekomst i benmärgsutstryk av över 20 % atypiska, oftast omogna mastceller, samt att diagnoskriterierna för SM är uppfyllda (7). Vid klassisk MCL är över 10 % av leukocyter i blodet omogna/utmognande mastceller, men undantagsvis ses lägre andel mastceller i perifert blod och kallas aleukemisk MCL (8). En variant av MCL med mindre aggressivt kliniskt förlopp, utan tecken till organsvikt och där mastocyter har mer mogen cellmorfologi, har kallats för kronisk mastcellsleukemi (9).

## Klinisk bild

Den kliniska bilden kan variera mycket från fall till fall. I tabell 2 beskrivs ett antal vanliga symtom och fynd. Dessa kan bero på vävnadsinfiltration av mastceller eller vara mediatorrelaterade.

*Tabell 2. Symtom vid SM. Symtomen varierar mellan individer och inget symtom är patognomont för SM.*

Orsak till symtom/fynd	Symtom/fynd
Mediatorrelaterade	Klåda, flush, hudutslag, palpitationer, buksmärta, illamående, reflux, diarréer, huvudvärk, oro, ångest, irritabilitet, anafylaxier, muskel- och ledvärk, osteopeni och osteoporos
Mastcellsinfiltation	MPCM, ascites, splenomegali, lymfadenopati, cytopenier med påföljande infektionsbenägenhet, blödningsbenägenhet
Konstitutionella	fatigue, viktnedgång, svettningar

## Klassificering

Det finns ett flertal olika mastocytos-sjukdomar. Klassificeringen av mastocytos hos barn presenteras separat i Appendix 1. Vuxna patienter med enbart hudengagemang av mastocytos och utan benmärgsengagemang eller engagemang av annat organ klassificeras som Kutan mastocytos (Cutaneous Mastocytosis, CM). Systemisk mastocytos (SM) delas in i olika former (Tabell 3). Förutom dessa definieras också i senaste WHO-klassifikationen en provisorisk entitet – benmärgsmastocytos (BMM) innefattande en subgrupp av patienter med påvisad SM utan hudengagemang. Systemisk mastocytos förekommer i ca 5-10% av fallen tillsammans med en annan associerad hematologisk neoplasi. Den associerade neoplasin är oftast myeloid, vanligast är kronisk myelomonocytyleukemi (CMML), men även lymfatiska sjukdomar förekommer. Det förekommer också fall av tumörbildande mastcellssarkom.

Tabell 2. Former av mastocytos.

Sjukdom	Subtyper
Kutan Mastocytos (CM)	CM
Systemisk Mastocytos (SM)	Indolent SM (ISM, vanligast)
	Smouldering SM (SSM)
	Aggressiv SM (ASM)
	SM med annan hematologisk sjukdom (SM-AHN)
	Mastcellsleukemi (MCL)

### B och C kriterier

Indelningen i ISM, SSM eller ASM baseras på ett antal kliniska fynd, så kallade B- och C-kriterier. Om patienten har minst två B-kriterier men inga C-kriterier har patienten SSM. Om patienten har ett eller flera C-kriterier föreligger ASM. B-kriterier står för Benigna eller Borderline, medan C-kriterier står för ”överväg cytoreduktion”.

Tabell 4. B och C kriterier för att avgöra om ISM, SSM eller ASM föreligger.

B-kriterier	C-Kriterier
Mer än 30% infiltrationsgrad i benmärgsbiopsi <b>och</b> s-tryptas över 200µg/L	En eller flera linjers cytopeni: (neutrofila granulocyter <1x10 <sup>9</sup> /l, Hb<100g/l, TPK <100x10 <sup>9</sup> /l)
Dysmyelopoies –hypercellulär benmärg med tecken till MDS eller MPN men utan att uppfylla diagnoskriterierna för dessa sjukdomar. Perifera blodvärden normala eller lätt avvikande	Hepatopati –förstorad lever med ascites, påverkad leverfunktion <b>och/eller</b> portalhypertension
Organomegali (utan organdysfunktion) Hepatomegali <b>utan</b> ascites, palpabel splenomegali, <b>eller</b> lymfkörtlar över 2cm	Splenomegali <b>med</b> hypersplenism
	Malabsorbtion med hypoalbuminemi <b>och</b> ofrivillig viktne <span>dgång</span>
	Stora osteolytiska lesioner <b>och/eller</b> svår osteoporos med multipla patologiska frakturer



## Prognos

Prognosen vid ISM är generellt sett god. Två stora studier, en från Mayo-kliniken och en från den spanska REMA-gruppen har visat på samma förväntade överlevnad vid ISM som hos en normalpopulation. Två danska registerstudier har visat en något högre mortalitet vid ISM jämfört med normalbefolkningen, där författarna själva misstänker felklassifikation av ISM som orsak till detta fynd (3).

Prognosen vid avancerad mastocytos är sämre där ASM har en medianöverlevnad som anges till 2-5 år, medan prognosen vid SM-AHN är starkt beroende av vilken den associerade maligniteten är och allvarlighetsgraden hos denna.

För verktyg för prognostisering av aggressiv systemisk mastocytos v.g. se appendix 2.

## Basalutredning vid misstanke om SM

Basalutredning görs med fördel i patientens hemregion.

De som bör utredas är:

- Alla vuxna patienter som har bekräftad MPCM.
- Patienter som reagerat med anafylaxi t ex mot geting och har basal-tryptas över 20 mikrogram/l (minst 48 timmar efter reaktionen), särskilt vid associerad synkope/hypotension. Även fall med normalt eller lätt förhöjt basal-tryptas kan vara aktuella för utredning (pga förekomst av så kallad isolerad benmärgs-mastocytos), diskutera gärna med erfaren allergolog vid tveksamheter.
- Övriga patienter med basal-tryptas över 20 mikrogram/l och/eller symtom som inger misstanke om mastocytos (se tabell 5) bör diskuteras med CoE.
- Diagnosen kan inte helt uteslutas även vid lägre basala tryptasvärden och vid stark klinisk misstanke är symtombilden avgörande för vilka som ska utredas. Bör diskuteras med CoE (10).

-

## Diagnostik

- noggrann anamnes
- S-tryptas (upprepade värden av basalt s-tryptas samt prov vid symtom)
- Analys av KIT (D816V) i blod med högsensitiv metod (ASO-PCR). Detta analyseras i dagsläget vid vissa centra, se appendix 5.

Analys av KIT (D816V) mutation i blod med högsensitiv metod har i studier visats ha en hög sensitivitet (>90%) och specificitet för förekomst av SM och är därför ett användbart komplement i diagnostiken, särskilt i fall med låg/måttlig klinisk misstanke och basal-tryptas <20µg/l (11, 12). Fall som är positiva för KIT-mutationen i blod bör utredas vidare med benmärgsprov enligt nedan.

Efter inledande diagnostik med noggrann anamnes och mätning av serum tryptas (upprepade vid två tillfällen med minst en månad mellan) kan man vid låg/måttlig klinisk misstanke och normala tryptasvärden <15µg/l (basala och vid symtom) avsluta utredningen utan benmärgsprov (13). Vid tveksamheter kompletteras diagnostiken med KIT mutationsanalys i blod och därefter kan utredningen avslutas om mutation ej föreligger.

För övriga ska benmärgsprov utföras med analyser enligt nedan:

- Benmärgsaspirat och biopsi med morfologisk bedömning av mastceller och övriga cellinjer samt immunhistokemisk bedömning av CD117, tryptas, CD25 och CD2.
- Flödescytometri på benmärgsaspirat med CD117, CD33, CD45 för att identifiera mastcellspopulationen, samt CD2 och CD25 på mastcellerna.
- c-KIT mutationsanalys med högsensitiv metod (ASO-PCR) på benmärgsaspirat

Efter grundutredning bör diagnos och fortsatt utredning och behandlingsplan diskuteras med något av de två CoE. Detta möjliggör ett multidisciplinärt omhändertagande och jämlik vård i hela landet, samt registrering i det europeiska registret ECNM. Även biobankning på nationell nivå kan då genomföras. Patienten ska rapporteras i INCA av hemmakliniken.

[Riskstratifiering/Stadieindelning för att avgöra om indolent, smouldering eller aggressiv sjukdom föreligger](#)

Efter att diagnosen SM är fastställd, bör följande undersökningar göras:

- Bentäthetsmätning (DXA ländrygg och höft)
- Ultraljud buk alt. CT-buk för att värdera ev. lymfadenopati, hepato- och splenomegali och ascites
- Blodprover: Blodstatus med indices, differentialräkning av leukocyter, elektrolyter, kreatinin, kalcium, albumin, leverstatus med ALP, plasmaproteinfraktioner (elektrofores), beta-2-mikroglobulin, s-zink (fastprov), serum-tryptas.

- I vissa fall kompletterande genetiska analyser
  - Om benmärgsprovet visar en myeloproliferativ bild bör analys av mutation i JAK-2 (V617F) i blod genomföras
  - Om patienten har kvarstående hypereosinofili i perifert blod eller benmärg bör analys av ev. mutationer i PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , och FGFR1 genomföras
  - Vid avancerad form av mastocytos bör en myeloid mutationspanel (sk NGS eller motsvarande) utföras på blod eller benmärg. Panelen ska innefatta analys av ASXL1, SRSF2 och RUNX1 mutationer.

I förekommande fall:

- Biopsi från andra misstänkt afficerade organ, tex från magtarmkanalen. Vid koloskopi är det viktigt att ta biopsier från olika delar av tarmen även om slemhinnan ser för ögat normal ut.

## Andra orsaker till förhöjt basalt s-tryptas

Vissa personer uppvisar förhöjda nivåer av basalt s-tryptas utan att det vid utredning kan påvisas någon orsak i form av t.ex. mastcellssjukdom eller nedsatt njurfunktion. Detta kan vara orsakat av en hereditär förändring med ett ökat antal kopior av genen för  $\alpha$ -tryptas (TPSAB1), oftast 3 eller 4 kopior istället för det vanliga två (14). Detta tillstånd kallas hereditär alfa-tryptasemi (HAT). Studier tyder på att tillståndet är relativt vanligt förekommande (ca 5% av befolkningen). HAT har inte säkert kopplats till specifika symtom, däremot så tyder data på att tillståndet är vanligare förekommande vid mastcellssjukdomar och att det då kan vara kopplat till svårare symtom av mediatorfrisättning (15-17). För ev. analys av TPSAB1-genotyp vid misstanke om HAT rekommenderas diskussion med avdelning för klinisk genetik på ett Universitetssjukhus.

## Uppföljning

Patienter med misstänkt eller konstaterad SM bör utredas och följas på vårdnivå där tillräcklig kompetens föreligger, vilket kan variera beroende på symtombild, organengagemang samt lokala förutsättningar vad gäller kompetens. Detta gäller både kompetens vad gäller

diagnostik (patolog med kunskap om diagnosen, KIT-mutationsanalys med rätt teknik), samt handläggning av klinisk bild.

Förutom CoE finns i alla sjukvårdsregioner representanter för mastocytos-gruppen som man med fördel kan kontakta och diskutera med (se appendix 2).

Generellt rekommenderas

- Alla patienter i landet med konstaterad SM ska rapporteras till INCA, rapporteringen ska ske där diagnosen ställs, antingen lokalt eller vid CoE. Detta för att få en heltäckande rapportering till register och få säkrare data för incidens och prevalens, och vara i samklang med Cancerregistret.
- Vårdprogrammets rekommendationer för basalutredning bör om möjligt följas för att säkerställa en god kvalitet för utredning och uppföljning oavsett var i landet patienten finns. Om resurser inte finns lokalt bör patienten remitteras till CoE.
- Patienten bör ha en lokalt förankrad PAL. Detta både om handläggningen främst sköts via CoE eller lokalt. Ansvarig PAL kan vara subspecialist inom olika discipliner (ex. allergologi, dermatologi, hematologi etc.) vilket främst styrs av symtombild. Likaledes bör patient som följs av CoE ha namngiven PAL på ansvarigt CoE.
- Alla patienter med annan SM än ISM bör bedömas på CoE samt följas upp/behandlas av CoE eller i nära samråd med CoE.
- Om inga tecken till osteoporos eller osteopeni ses vid den initiala bentäthetsmätningen rekommenderas att man gör ny bentäthetsmätning minst vart femte år, oftare om det finns särskilda skäl för mer frekvent mätning, t ex stark ärftlighet för osteoporos.
- Om ultraljud/ CT är normal och diagnosen blir ISM, behöver man inte upprepa bild-diagnostik.
- Om diagnosen är ISM och blodprover, ultraljud/CT och bentäthetsundersökning är normala rekommenderar vi att PAL håller kontakt med patienten och tar blodprover med blodstatus, differentialräkning, elektrolytstatus, kreatinin, leverstatus samt serum-tryptas minst vartannat år. Detta kan med fördel göras lokalt vid patientens hemsjukhus.

Om man är osäker bör man ta kontakt med CoE.

## Basalutredning allergi

Eftersom mediator-relaterade symtom är ytterst vanligt hos patienter med mastocytos (18), är det viktigt att alla mastocytospatienter genomgår en gängse allergiutredning. Vanligt är att

patienten redan träffat en allergolog som pga suspekt klinisk bild och misstanke om mastocytos remitterar patienten till benmärgsundersökning.

Syftet med allergiutredning är att dels kartlägga eventuell IgE-medierad allergi samt att öka möjligheten till individbaserad, kvalificerad rådgivning och riskbedömning. Allergolog bör ta ställning till potentiella risksituationer som t ex läkemedels-, födoämne- samt insektsreaktioner och göra en sammanfattande riskbedömning utifrån patientens anamnes och allergitester (inkluderande inhalations- och födoämnespanel samt insekter) (18). Vidare bedöms den individuella risken för en eventuell anafylaktisk reaktion och tas ett beslut om patienten ska utrustas med adrenalinpenna. Detta är en livslång åtgärd, därför ska individuell bedömning göras från fall till fall (19). Vidare ges råd och instruktioner till dem som utrustas med adrenalinpenna.

## Behandling

### Symtomatisk behandling av mediatorrelaterade symtom

Det finns för närvarande ingen metod för att förutsäga bästa tillgängliga behandling för att kontrollera mediatorrelaterade symtom hos enskilda mastocytospatienter. En stegvis underhållsbehandling bör övervägas hos alla patienter som uppvisar återkommande eller kroniska mediatorrelaterade symtom (20). Undvikande av relevanta triggers är en viktig faktor som kan förhindra systemisk mediator-frisättning. Det finns dock en stor individuell variation mellan enskilda patienter när det gäller potentiella triggers (t ex temperaturförändringar, långvarig exponering för kyla eller värme, alkoholintag, intag av kryddstark mat, insektsbett, friktion, emotionell stress, fysisk ansträngning och vissa läkemedel). Därför bör man inte ge allmänna råd att undvika alla potentiella triggers till samtliga mastocytospatienter.

Patienter med mastocytos har ofta en stor oro för överkänslighetsreaktioner kopplat till intag av histamininnehållande/frisättande födoämnen. Därför bör patienter ges möjlighet att diskutera sin kosthållning i samband med allergologiska konsultation och en individuell rådgivning gällande kosthållning bör tillämpas (21). Det är inte alltid som patienten vet vad som utlöst symtomen eftersom inte alla reaktioner sker i direkt samband med intag av föda utan kan ske upp till ett dygn efter. Till exempel är eliminering av histamin/bioaminrik föda inte nödvändig hos samtliga patienter. Dessutom är dessa reaktioner oftast begränsade till lättare hud- eller magsymtom och svarar bra på antihistaminer. Att ge patienten långa listor med livsmedel som bör undvikas p.g.a. högt histamininnehåll kan leda till att patienten i onödan begränsar sin kost.

Hos mastocytospatienter med återkommande eller kroniska mediatorrelaterade symtom rekommenderas en stegvis underhållsbehandling med mediatorblockerande läkemedel (Figur 1), evidensgrad ++ (20).

**H1-receptorantagonister:** Det första steget innefattar histamin H1-receptorantagonister som har visats kontrollera hudsymtom, takykardi och buksmärter hos patienter med mastocytos. Dosen justeras individuellt och man kan använda upp till fyra gånger den rekommenderade dosen.

**H2-receptorantagonister:** kan övervägas i tillägg vid otillräcklig effekt av H1-antagonister.

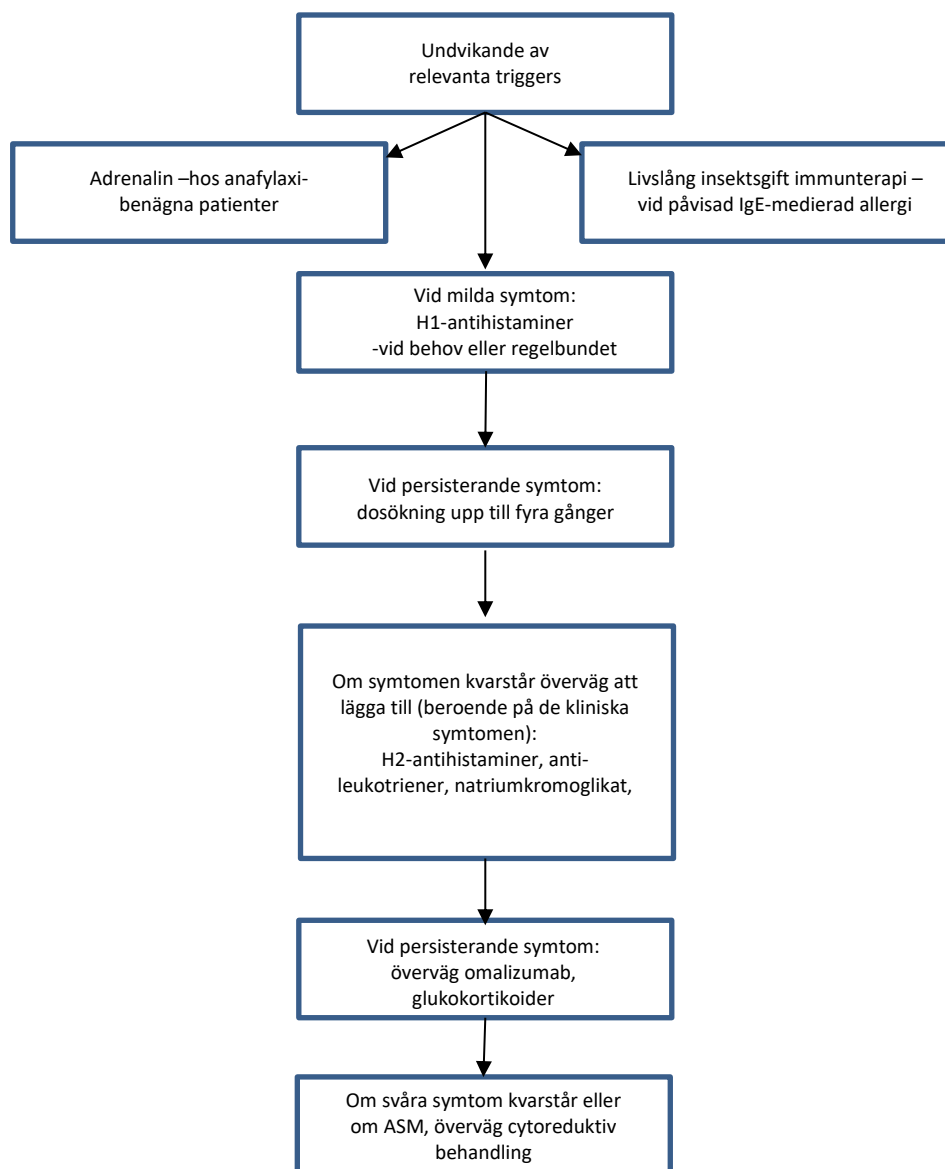
**Antileukotriener:** Trots att det inte finns några randomiserade, kontrollerade studier finner man hos dessa patienter i vissa fall en tilläggseffekt till antihistaminer.

**Natriumkromoglikat (Lomudal G.I.):** Rekommenderas framför allt vid gastrointestinala symtom som magkramp och diarré, dock efter att gastroenterologisk utredning utförts.

**Omalizumab** har prövats ex juvantibus hos patienter med täta anafylaxiepisoder.

Kontrollerade studier behövs för att utvärdera effekten. Diskutera med CoE allergologexpert före insättning av omalizumab.

**Adrenalin:** Adrenalin bör användas frikostigt hos anafylaxibenägna patienter vid akuta anfall.



Figur 1. Rekommenderat stegvis och personligt förhållningssätt i underhållsbehandling av patienter med mastocytos. Modifierad från (20), evidensgrad ++.

### Riskbedömning för anafylaxi

Hos de flesta mastocytospatienter förefaller insektsstick, framför allt bi och geting, vara den vanligaste orsaken till anafylaktisk reaktion. Mastocytospatienter som är IgE-sensibiliserade för gift och har en anamnes på gift-inducerad anafylaxi bör få livslång specifik immunterapi, vilken har visat sig minska återkommande anafylaxirisk med 83 % (22). Däremot tycks IgE-medierade livsmedel- eller läkemedelsreaktioner spela en mindre roll i att inducera mediatorfrisättning, särskilt anafylaktiska reaktioner hos patienter med mastocytos. Å andra

sidan är oförklarliga anafylaktiska reaktioner inte sällsynta (18). Alla anafylaxibenägna mastocytospatienter ska utrustas med adrenalinpenna och träna injektionsteknik under tillsyn av sjuksköterska. Det är mycket viktigt att säkerställa att patienten och anhörig känner sig trygg med hur adrenalinpennan skall användas, annars finns risken att de inte vågar ge injektionen eller inte ger den tillräckligt snabbt när den behövs. Patienterna skall ha adrenalinpennan i sitt handbagage vid flygresor och bör ha med sig ett läkarintyg att visa upp i säkerhetskontrollen.

Nyligen har utvecklats ett kliniskt riskbedömnings-verktyg som kartlägger individuella mastocytospatientens risk för att utveckla anafylaxi (tabell 5). Högriskpatienter ska utrustas med adrenalinberedskap (19), evidensgrad +++.

*Tabell 5. Riskbedömnings-verktyg för anafylaxi hos patienter med mastocytos. Under 3 poäng ger låg sannolikhet för anafylaxi, tre poäng eller mer ger hög sannolikhet för anafylaxi.*

Variabler		Poäng
Kön	Man	1
	Kvinna	0
Hudmastocytos	<b>Finns ej</b>	3
	Finns	0
Atopisk benägenhet (som påvisas via allergitester)	<b>Finns</b>	1
	Finns ej	0
Total IgE	<b>≥15kU/L</b>	3
	≤15kU/L	0
Basalt serum-tryptas	<b>&lt;40ng/mL</b>	2
	>40ng/mL	0



## Mastcellsaktivering syndrom

Mastcellsaktivering syndrom (MCAS) är ett tillstånd som kan diagnosticeras hos vissa patienter när symtom orsakade av mastcellsaktivering är systemiska och uppställda MCAS-kriterier är uppfyllda (23, 24).

MCAS kan delas in i tre grupper; (i) med underliggande klonal mastcellsjukdom (primär MCAS) (ii) med underliggande allergisk sjukdom (IgE- eller icke IgE-medierad) (iii) utan identifierbar underliggande klonal mastcellsjukdom eller allergi, s.k. idiopatisk MCAS.

MCAS kan definieras som en störning av mastcellsaktiveringen med olika etiologier som alla resulterar i allvarliga återkommande och episodiska symtom på grund av systemisk MC-mediatorfrisättning (23). MCAS-patienter uppvisar ofta symtom på anafylaxi. Det är dock viktigt att komma ihåg att inte alla anafylaxier uppfyller diagnostiska kriterier för MCAS, inte heller kan alla MCAS-episoder alltid nå svårighetsgraden anafylaxi. Till skillnad från ”anafylaxi” får diagnosen MCAS endast ställas efter bekräftelse på att överkänslighetsreaktionen primärt orsakas av mastceller. Därför utförs vanligen serumtryptas-mätningar på dessa patienter.

Det är också värt att nämna att MC-aktiveringen kan manifestera sig som ett mindre allvarligt och/eller kroniskt tillstånd, så att MCAS inte kan diagnosticeras. Således kan inte alla mediator-relaterade och kliniskt relevanta symtom klassificeras som MCAS.

Diagnosen MCAS fastställs om alla följande tre kriterier är uppfyllda; 1) kliniska tecken på en allvarlig, episodisk systemisk mastcellsmedierad reaktion, vanligen i form av anafylaxi, 2) objektiva laboratoriebevis för MC-aktivering genom att bekräfta en väsentlig, övergående ökning av serumtryptasnivåer enligt formeln  $\geq 1.2 \times \text{sBT} + 2 \text{ng/ml}$  inom 4 timmar efter en akut episod. Ett sådant basalvärde är antingen känt eller måste erhållas minst en dag efter att alla symtom försvunnit, och 3) kontroll av symtom med MC-mediatorhämmande behandling.

När diagnosen MCAS har bekräftats är ytterligare klassificering nödvändig. Följaktligen har MCAS klassificerats i tre varianter enligt ovan baserat på den underliggande etiologin (23). Primärt MCAS kan diagnosticeras nästan uteslutande hos patienter med kutan eller systemisk mastocytos. Mastcellerna hos dessa patienter är alltid klonala och vanligtvis KIT-muterade (därför är också klonal MCAS = MMAS (monoclonal mast cell activation syndrome)). I sällsynta fall uppvisar MCAS-patienterna klonala mastceller med D816V mutation trots att de

inte uppfyller kriterierna för systemisk mastocytos. Diagnos av primär (klonal) MCAS kan endast göras efter en extrakutan biopsi, oftast efter en benmärgsbiopsi. Hos andra patienter med MCAS kan en underliggande IgE-medierad eller icke-IgE medierad allergi eller någon annan reaktiv sjukdomsprocess som leder till MC-aktivering detekteras. Denna form av MCAS kallas sekundär eller reaktiv MCAS. Patienter med CM eller SM kan också utveckla en blandad form av MCAS (primär MCAS plus sekundär MCAS). Dessa patienter lider ofta av allvarliga eller till och med livshotande episoder av anafylaxi, särskilt i samband med insektsallergi. Om varken klonala mastceller (ingen CM eller SM), IgE-medierad allergi eller andra reaktiva underliggande sjukdomar eller tillstånd föreligger, ställs diagnosen idiopatisk MCAS. För mer utförlig information om MCAS se referenser (23, 24).

## Hud

Graden av hudsymtom kan variera, men över 80 % av alla patienter med mastocytos har hudengagemang (5). Det vanligaste hudsymtomet är enstaka eller utspridda, ibland kliande rödbruna lesioner. Behandlingen när det gäller hudsymtomen måste, liksom övriga symtom, individualiseras. Vid klåda och flush ges i första hand icke sederande antihistaminer i doser upp till fyra gånger de vanligen rekommenderade. Om man har besvärande klåda nattetid väljs företrädesvis sederande antihistaminer till natten. Vid utebliven förbättring kan man komplettera med leukotrienreceptor-antagonist alternativt H<sub>2</sub>-blockerare. Tidigare har UVA/UVB/PUVA använts för att dämpa klåda och förbättra kosmetiken, men då studier har visat en ökad risk för hudtumörer hos mastocytospatienter, rekommenderas inte detta för närvarande (25,26).

## Psykiatri

Fatigue samt oförutsägbarheten av symtom som anafylaktiska reaktioner, diarré och flush har en stor påverkan på livskvalitet och det psykiska måendet (27). Ångest, depressiva symtom, fatigue och sömnsvårigheter förekommer hos omkring hälften av patienterna med SM (28-31) och kognitiva symtom (besvär med uppmärksamhet, koncentration, minne) är mycket vanliga (32). Det beskrivs också symtom av emotionell instabilitet, irritabilitet och intermittenta vredesutbrott (30, 33, 34). Psykiska symtom, stress och ångest verkar vanligare vid ökad fysisk symtombörda. Stöd med coping och socialt stöd kan eventuellt minska ångest (30). Det är oklart om psykiska besvär är relaterade till påfrestningen att leva med en kronisk sjukdom

eller specifikt kopplade till mastocytos. En studie antyder att vissa morfologiska och funktionella hjärnförändringar kan vara associerade med mastocytos men det är oklart om förändringar är specifika för personer med neuropsykiatriska symtom (33). Enstaka studier antyder att symtom av depression och stress kan vara korrelerade med inflammatoriska förändringar vid mastocytos (31).

Det saknas behandlingsstudier vid psykisk sjukdom hos SM, men det finns viss evidens för kognitiv beteendeterapi (KBT) vid kroniska inflammatoriska tillstånd (35) och enligt viss klinisk erfarenhet verkar SSRI inte försämra SM.

Samtalskontakt hos exempelvis kurator kan vara till hjälp vid ökad stress och krisreaktioner. Vid funktionsnedsättande och svårare psykiska symtom bör patienten erbjudas bedömning, utredning och behandling inom primärvård eller psykiatri.

## Smärta

En del patienter med systemisk mastocytos upplever smärta. Det finns olika typer av smärttillstånd som kan ses vid systemisk mastocytos och som är en följd av mastcellers mediatorfrisättning eller mastcellsinfiltration i olika organsystem (36). Buksmärter med eller utan diarréer kan ses vid mag- och/eller tarmengagemang. Skelettsmärter kan ses vid osteoporos och/eller patologiska frakturer. Muskuloskeletala smärter med fibromyalgiliknande drag och ledsmärter är inte ovanliga heller. De olika smärttillstånden påverkar ofta patienternas livskvalitet. Behandling av smärtproblematiken kan vara utmanande, inte minst med tanke på att en del smärtstillande läkemedel kan trigga igång frisättning av mastcellsmediatorer.

En bra smärtanamnes är central i utredning och behandling av smärtan likaså genomgång av de smärtstillande preparat som patienten tolererar. Utredning med labprover, röntgen eller endoskopi och/eller konsultation med andra specialiteter kan vara av stort värde och kan bidra till att påvisa eller utesluta differentialdiagnoser. Buksmärter kan svara bra på behandling med H<sub>2</sub>-antagonist, PPI, natriumkromoglikat eller en kombination därav. Vid smärttillstånd som är en följd av osteoporos och/eller patologiska frakturer är antiresorptiv behandling lika viktig som smärtstillande behandling. Muskuloskeletala smärter och ledsmärter kan behandlas med sedvanliga smärtstillande inklusive NSAID-preparat (om patienten tolererar dessa), sjukgymnastik och träning. Vid mer krävande smärttillstånd kan konsultation med smärtspecialist vara av värde. Behandling med opioider bör undvikas vid ISM med tanke på att det handlar om en kronisk godartad sjukdom, men kan övervägas vid smärttillstånd hos patienter med avancerad mastocytos.

## Osteoporos eller skelettkomplikationer

Skelettpåverkan vid mastocytos kan vara av tre olika slag. Det vanligaste är osteoporos, som föreligger hos ungefär en tredjedel av patienterna med systemisk mastocytos, men även osteoskleros och osteolys förekommer. Detta kan leda till diffus skelett-värk, frakturer, t ex kotkompressioner, eller komplikationer till osteolytisk destruktions.

Mätning med central DXA (bentäthetsmätning) utförs i ländrygg och i höft när man ställt diagnosen SM. Benresorptionshämmare bör övervägas till patienter med tidigare lågenergifraktur i höft eller kota, samt patienter med låg bentäthet, lågenergifraktur och hög uppskattad frakturrisik, samt vid lång tids prednisolon-behandling med doser på 5mg eller mer. I det enskilda fallet, diskutera gärna med CoE eller endokrinolog. I nuläget är konsensus bland endokrinologer att mastocytospatienter bör behandlas som patienter utan mastocytos med samma fynd på bentäthetsmätning.

## Gastroenterologi

Gastrointestinala symtom, främst i form av frekventa diarréer men även buksmärta, förstoppning och dyspepsi, illamående samt en ökad risk för ulcus, orsakas av mastcellmediator-frisättning. Symtomatisk behandling med H1- och H2-receptorantagonister samt p o natriumkromoglikat hjälper en del patienter. Patienter med besvär bör remitteras till gastroenterolog med kompetens inom området. Här vill vi understryka värdet av strukturerad biopsitagning vid koloskopi trots för ögat normal slemhinna, samt att man på remissen specifikt frågar efter mastceller samt färgning för CD117 och tryptas.

## Cytoreduktiv behandling

De patienter som främst kommer ifråga för cytoreduktiv behandling är de med aggressiv SM (ASM), SM-AHN eller mastcellsleukemi, d.v.s. en minoritet av patienterna. Cytoreduktiv behandling kan i undantagsfall vara aktuellt vid ISM, men är då förbehållet patienter med allvarlig till svår symtombild där inte anti-mediatorbehandling har haft effekt, samt efter en noggrann avvägning avseende risk kontra nytta av behandlingen. Dessa patienter bör alltid diskuteras med CoE.

Såsom vid mediatorhämmar-behandling så måste val av behandling göras individuellt utifrån symtombild, allvarlighetsgrad av sjukdomen, annan samsjuklighet samt de olika

behandlingarnas toxicitet och effekt. Vid SM-AHN ska den ”andra” hematologiska maligniteten behandlas enligt riktlinjer för denna diagnos.

De behandlingsalternativ som står till buds är alfa-interferon, kladribin, midostaurin, intensiv cytostatikabehandling, samt allogen stamcellstransplantation. För de fåtaliga patienter som är negativa för D816V KIT mutation kan imatinib vara aktuellt.

De studiedata som ligger till grund för rekommendationerna är främst fas II-data och det kan vara svårt att jämföra studier mellan varandra då studiepopulationer och endpoints varierat.

#### Midostaurin (PKC412, Rydapt)

Midostaurin är en tyrosinkinashämmare med effekt på bland annat KIT och FLT3.

Midostaurin är godkänt av EMA, FDA och även i Sverige, för användning vid AML och även avancerad mastocytos grundat på resultat från två icke-randomiserade fas-2 studier (37, 38)

I dessa studier har midostaurin klart visat på symtomlindring och reduktion av mastcellsborða med ORR i Gotlibs studie där 63% av patienterna (ASM, SM-AHN och MCL sammantaget) svarade på behandling (38). Det finns inte publicerat några jämförande studier med midostaurin mot andra cytoreduktiva behandlingar. I en mindre fransk studie jämfördes retrospektivt resultaten hos 28 patienter behandlade med midostaurin med 44 patienter med avancerad mastocytos matchade för ålder och mastocytostyp. Vid analys av överlevnad sågs då en bättre överlevnad i midostaurinkohorten med HR 2,2 (39).

Behandlingen med midostaurin ges som kontinuerlig tablettbehandling med dosen 100mg x 2. Vanliga biverkningar är gastrointestinala besvär (illamående, kräkningar och diarré), trötthet och cytopenier. Att observera vid behandling är också risken för läkemedelsinteraktioner. Då midostaurin är ett nytt preparat med hög kostnad för en kontinuerlig behandling bör det sättas in efter diskussion med CoE.

Det har även presenterats data på användning av midostaurin vid ISM där dock biverkningar (främst gastrointestinala) orsakat stort patientbortfall och midostaurin är inte godkänt på denna indikation.

#### Interferon

Interferon är främst aktuellt vid indolent SM med svåra symptom som inte har tillräcklig effekt av mediatorhämmande-behandling, evidensgrad +++. Dessa är dock undantagsfall och denna behandling bör skötas via, eller i samråd med, CoE. Effekten vid ASM/MCL är oftast otillräcklig men preparatet kan vara av värde främst hos de patienter som har en relativt

långsamt progredierande sjukdom. Respons i form av "Major response" ses hos 20-30% medan symtomlindring setts i betydligt större andel av patienterna (40-41). Samtidig behandling under 1-2 månader eller tillsvidare med steroider i nedtrappning (prednisolon, initialt 15-30 mg) kan övervägas för att potentiära effekten samt minska risken för biverkningar, men bör vägas mot risken för accelererad osteoporos-utveckling. Studierna är baserade på vanligt interferon men pegylerat interferon är det som används idag. Behandlingen ges kontinuerligt så länge patienten har effekt och nytta av behandling och biverkningar inte överväger dessa fördelar.

#### Kladribin (CdA)

Kladribin har visats ha effekt på aggressiv SM och MCL +++. I studier har man sett behandlingssvar hos ca 50% av patienterna med aggressiv SM och även effekt (om än kortvarig) vid MCL, där kladribin kan användas som brygga till allo-SCT (41-43). Kladribin har relativt snabbt insättande effekt och kan vara ett lämpligt val vid snabbt progredierande sjukdom. Behandlingen ges i cykler om 28 dagar, som subkutan injektion 0,14 mg/kg dagligen dag 1-5 av 28, i 4-6 cykler. Profylax mot pneumocystis jirovecii (trim-sulfa) samt herpes zoster (aciklovir) rekommenderas under behandlingen samt 6 månader efter avslutad behandling, och patienten ska informeras att kontakta sjukvård direkt vid feber och eller infektionssymtom.

#### Imatinib

Imatinib i dosen 400 mg po dagligen har visats ha effekt vid ASM med mutation i PDGFR samt vid andra mutationer i genen för KIT än D816V. Behandling med imatinib kan vara aktuellt vid avancerad mastocytos med påvisande av mutationer enligt ovan, men bör inte användas vid påvisad D816V KIT mutation (41, 44).

#### Avapritinib

Denna tyrosinkinashämmare med smalare spektrum av tyrosinkinashämmande aktivitet än imatinib och midostaurin är godkänd i USA för behandling av GIST tumörer samt sedan 16 juni 2021 godkänd i USA för behandling av avancerad systemisk mastocytos, i dosen 200 mg

per dag, förutsatt att patienten har TPK  $>50 \times 10^9/l$ . Studier vid indolent systemisk mastocytos pågår i Europa men ännu är avapritinib inte godkänt för i Europa för någon form av mastocytos.

#### Intensiv cytostatikabehandling samt allogen stamcellstransplantation (allogen SCT)

Intensiv cytostatika-behandling baserat på AML-protokoll (daunorubicin + cytarabin (DA), amsakrin+cytarabin+etoposid (ACE) och fludarabin+ cytarabin (FLAG, eventuellt i kombination med antracyklin) kan i vissa fall ha en plats vid ASM och MCL, även om större formaliserade studier som stöder detta saknas ++. Behandling ska i sådana fall främst ses som en brygga till allogen stamcellstransplantation och har inte visats ha någon egen kurativ potential (45-46). Behandlingen ska genomföras på enhet som behandlar patienter med akut leukemi.

Vid ASM, SM-AHN eller MCL hos yngre patient utan annan svår samtidig sjuklighet bör allogen stamcellstransplantation övervägas tidigt (evidensgrad ++).

Prognostiska poängsystem (scores) kan ge stöd för beslutet om indikation och brådska med allogen stamcellstransplantation, se Appendix 2. WHO klassifikationen av avancerad SM har prognostisk betydelse, där kortast överlevnad ses för patienter med nydiagnosticerad MCL. SM-AHN har en varierande prognos, där både mastcellssjukdom och AHN kan ha indolent förlopp och där riskvärdering bör göras för båda tillstånden samt även totalt sett (47).

Vid diskussion om ev. allogen SCT bör en totalbedömning av ovanstående parametrar vägas in. Det finns ingen stor prospektiv studie avseende allogen SCT, men ett retrospektivt multicentermaterial omfattande 57 patienter, tyder på att myeloablativ konditionering är att föredra, samt att besläktad eller obesläktad donator ger likvärdiga resultat (48). Resultaten i denna visade på 3-års OS på 74% för patienter med SM-AHN (n=38), 43% för de med ASM (n=7) och 17% för patienter med MCL (n=12).

Patienten bör före allo-SCT vara i så god remission det går att uppnå och förbehandling för att uppnå detta (midostaurin, kladribin eller intensiv cytostatikabehandling i första hand) bör noggrant planeras samt genomförs samtidigt med donatorssökning och planering för transplantation. Än så länge finns inga prospektiva data om vilken cytoreduktiv behandling av dessa som är att föredra inför allogen SCT.

Vid avancerad SM-AHN kan KIT inhibitor ges i kombination med behandling mot AHN för att förhindra diskordant progression av mastocytosjukdomen.

Vid indikation för allo-SCT bör patienten bedömas av CoE och av ansvarigt transplantationscentrum.

## Risksituationer

### Anestesi och Kirurgi

Rekommendationer om handläggning vid anestesi och kirurgi är till största delen baserade på fallbeskrivningar och extrapoleringar från kliniska situationer (49-51), evidensgrad +.

Retrospektiva data talar för att risken för mediatorfrisättningsymtom inklusive anafylaxi i samband med anestesi är ca 0,5-2% vid systemisk mastocytos (51). Med noggrann handläggning kan denna risk sannolikt minskas, *och generellt sett finns ingen anledning att avråda från kirurgi hos mastocytospatienter.*

Viktigt är noggrann anamnes avseende tidigare mediatorfrisättning-anafylaxi samt utfall av tidigare kirurgi-anestesi. Om patienten har reagerat tidigare i samband med kirurgi så bör allergologisk utredning genomföras avseende ev. IgE-medierad genes till reaktionen.

- Viktigt är att operatör och anestesilog känner till patientens sjukdom väl och är förtrogna med de manifestationer mediatorfrisättning kan ge.
- Dagkirurgi bör undvikas p.g.a. risken för senreaktioner.
- Adekvat smärtlindring viktig då smärta – stress kan leda till mediatorfrisättning.
- Läkemedel: Stor hänsyn bör tas till om patienten reagerat på läkemedel tidigare och om så är fallet vilken typ av läkemedel. Vid tveksamhet kan provokationstest vara aktuellt. Handläggning av patienter med tidigare reaktioner bör diskuteras med läkare ansvarig för mastocytosbehandlingen och med allergolog på CoE. I vissa publicerade artiklar med expert opinion rekommenderas att man undviker nedkylning eller uppvärmning av patienten samt försiktighet med opioider och muskelrelaxantia som kan vara histaminfrisättande (atracurium och mivacurium) vilket dock bygger på enstaka fallrapporter.
- Patienten bör kvarstå på samtliga läkemedel insatta för mastocytosjukdomen inför operation. Som tillägg kan man överväga att premedicinera patienten med H1-histaminreceptorblockerare och sederande läkemedel, t ex med Atarax 25 mg eller Lergigan 25 mg tablett (som har bägge dessa egenskaper) en timme innan planerat ingrepp.



## Graviditet och förlossning

Då SM är en ovanlig sjukdom finns inga stora studier genomförda avseende mastocytos och graviditet, men mindre studier finns, varifrån man kan ge vissa generella råd, evidensgrad ++ (52-54). De undersökningar som gjorts visar att ca 50% av kvinnorna har oförändrad sjukdomsaktivitet medan 25% upplever förbättring och 25% upplever försämring av sina symtom. Något sätt att förutspå hur den individuella personen kommer att reagera finns inte. Andra generationens icke-sederande H1-receptorantagonister (t.ex. Loratadin, Cetirizin) bör användas då första generationens sederande H1-receptorantagonister passerar placenta. H2-receptorantagonister kan användas. Det finns inga hållpunkter för att dessa preparat är skadliga för barnet, men då erfarenheten vid graviditet är begränsad så rekommenderas ändå försiktighet i FASS-texten. När det gäller Natriumkromoglikat (Lomudal GI) finns inga rapporterade ogynnsamma effekter för barnet. Det generella rådet är att dessa preparat kan och bör användas under graviditet om behov finns. I de mycket sällsynta fall där cytoreduktiv behandling är indicerat under graviditet bör interferon eller pegylerat interferon användas. Enligt tillgängliga data har kvinnor med SM inte ökad risk för missfall och det föreligger ingen ökad risk för tillväxthämning eller missbildningar hos barnet.

I god tid före förlossningen bör ansvariga läkare på förlossningsenheten samt narkosläkare vara informerade om diagnosen SM, hur frisättningsreaktioner kan te sig samt hur dessa ska behandlas. Man har inte sett skillnader vad gäller vaginal förlossning och kejsarsnitt, varför man väljer det förlossningssätt som passar bäst.

Preparat för lokalbedövning och ryggbedövning (spinal eller epidural) samt preparat för att starta värkarbete (Oxytocin) har inte setts innebära några risker varför de kan användas på sedvanligt sätt.

Patienten bör kvarstå på samtliga läkemedel inför graviditet. Som tillägg kan man överväga att förbehandla patienten med H1-histaminreceptorblockerare och sederande läkemedel, t ex med Lergigan 25 mg tablett, vilket är ett preparat med bägge dessa egenskaper, på förlossningsdagen.

Sammanfattningsvis verkar SM generellt sett inte innebära ökad risk för moder eller barn i samband med graviditet eller förlossning, och patienter med detta tillstånd ska ej avrådas från graviditet. Förlossningen kan genomföras på ”vanligt” sätt inklusive användande av nödvändig smärtlindring.

## Mastocytos och COVID-19

Även om den totala risken att få SARS-CoV-2-virusinfektion uppenbarligen inte är ökad för patienter med systemisk mastocytos (55-56) kan vissa faktorer innebära ökad risk för att smittade patienter utvecklar allvarlig lunginflammation. Dessa faktorer kan vara viss samsjuklighet som påverkar hjärt-kärl-systemet eller det bronkopulmonella systemet, kemoterapi och immunsuppressiv behandling, där individuell bedömning avseende behandling bör göras. Behandlingar med t ex läkemedel av antimediatortyp, allergen immunterapi mot insektsgift och D-vitaminbehandling bör fortsätta oförändrat.

Generellt bör patienter med systemisk mastocytos följa de allmänna och lokala riktlinjerna för COVID19-pandemin. Detta gäller även vid vaccination mot SARS-CoV-2. I allmänhet bör alla patienter med systemisk mastocytos som vaccineras vara medvetna om den enskilda risken, särskilt patienter som lider av allvarliga mediatorrelaterade symtom och eller samtidigt har allergiska sjukdomar (55).

Hittills verkar de vacciner som är godkända vara tämligen säkra. Allvarliga anafylaktiska reaktioner har dock rapporterats hos enskilda patienter. Därför betraktas patienter med systemisk mastocytos som högriskpatienter avseende anafylaxi och bör därför endast vaccineras på Allergimottagningar under kontrollerade förhållanden med premedicinering i enlighet med de nuvarande rekommendationerna från svensk förening för allergologi ([www.sffa.nu](http://www.sffa.nu)).

## Omvårdnad

### Bemötande

Det är vanligt att patienten har haft symtom i många år utan att en diagnos konstaterats (27, 57). Att få diagnosen SM kan vara en lättnad eftersom symtomen får en förklaring. Men samtidigt kan patienten känna oro för vad diagnosen kommer innebära i framtiden.

Patienternas väg till diagnos ser olika ut, t.ex. har många patienter har utretts pga. utslag men

ibland har en skrämmande allergisk reaktion startat utredningen. Att SM är en diagnos som är sällsynt och inte alltid känd för ens vårdgivare kan också göra att man inte känner sig trygg i alla vårdssituationer. Det är viktigt att ha detta i åtanke i mötet med patienten och avsätta tillräckligt lång tidsåtgång vid läkarbesök. Ofta uppskattas om en kontaktsjuksköterska knyts till patienten. Patienterna kan ställa frågor som de kanske glömde på läkarbesöket, och få upprepad (och eventuellt förenklad) information. Eftersom sjukdomens komplexa natur gör att patienten ofta behöver utredas/ behandlas av många olika specialiteter (58) kan praktisk hjälp att samordna tider till olika läkarmottagningar behövas.

### Livskvalitet

SM kan ge både fysiska och psykiska problem som många gånger är oförutsägbara och påverkar patienternas livskvalitet negativt. Även mera diffusa symtom kan ge påverkan t.ex. fatigue, koncentrationssvårigheter, muskel- och ledsmärta och förändringar i humöret och det finns ett validerat skattningsinstrument för att mäta symtom hos patienter med avancerad mastocytos (59). Psykosocial påverkan i olika former är också vanligt förekommande (60). Adekvat välinställd medicinsk behandling med symtomkontroll är för patientens livskvalitet mycket viktigt. För skattning av livskvalitet ur ett helhetsperspektiv kan ett sjukdomsspecifikt instrument utvecklat för patienter med CM och ISM användas, MC QoL (61). Utifrån skattning av symtom och livskvalitet kan adekvata omvårdnadsåtgärder utformas.

### Biverkningar av läkemedelsbehandling

Den medicinering som kan förekomma hos patienter med SM kan ge olika typer av biverkningar. Patienter med avancerad SM har i regel mer uttalade symtom. Läkemedel och biverkningar kan också vara mer potenta. Dessa patienter bör erbjudas kontaktsjuksköterska på sin hemort och ”min vårdplan” bör upprättas med omvårdnadsåtgärder utifrån aktuell behandling. Cytostatika kan ge biverkningar så som illamående, ökad infektionskänslighet etc. Vid behandling med interferon är influensaliknande biverkningar vanligare. Nyare läkemedel såsom Midostaurin, som är en tyrosinkinashämmare, kan ge biverkningar i form av illamående, kräkningar och stelhet i muskler. Men detta läkemedel kan även förbättra livskvaliteten hos patienter med SM (62). Det är viktigt att patienten fått information om biverkningar och sjuksköterskan kan vid behov upprepa och ev. förenkla informationen. Läs

även mer i Nationellt vårdprogram för Cancerrehabilitering  
(<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se>).

## Psykosocialt

Fatigue samt oförutsebarheten av symtom som anafylaktiska reaktioner, diarré och flush har en stor påverkan på livskvalitet och det psykiska måendet. Ångest, depressiva symtom, fatigue och sömnsvårigheter förekommer hos omkring hälften av patienter med SM och kognitiva symtom (uppmärksamhet, koncentration, minne) är mycket vanliga (28, 63). Det beskrivs också symtom av emotionell instabilitet, irritabilitet och intermittenta vredesutbrott. Psykiska symtom verkar förekomma oberoende av svårighetsgrad och form av mastocytos och är starkt kopplade till nedsatt funktion (2).

Samtalskontakt med exempelvis kurator och/eller med kontaktsjuksköterska kan vara till hjälp vid ökad stress och krisreaktioner. Det är oklart om psykiska besvär är relaterade till påfrestningen att leva med en kronisk sjukdom eller specifikt kopplade till mastocytos. Patienterna kan ha olika sätt att hantera kronisk sjukdom. Fokus kan ligga på välbefinnande eller på sjukdomen. Detta kan variera mellan patienter men också pendla fram och tillbaka hos samma patient. Förändringar som t.ex. försämring av sjukdomen kan bidra till att fokus är på sjukdomen men även andras attityder som omgivning och sjukvårdspersonal kan påverka detta. Det är viktigt att känna in hur patienten vid tidpunkten för mötet har för perspektiv till sjukdomen och anpassa bemötandet utifrån det (64). Att få kontakt med personer med liknande erfarenheter kan upplevas positivt. Vid funktionsnedsättande och svårare psykiska symtom bör patienten erbjudas bedömning, utredning och behandling inom primärvård eller psykiatri. Det saknas behandlingsstudier vid psykisk sjukdom hos SM, men det finns viss evidens för kognitiv beteendeterapi (KBT) vid kroniska inflammatoriska tillstånd och enligt viss klinisk erfarenhet verkar SSRI inte försämra SM.

SM kan även påverka möjligheten att arbeta och patienten kan behöva vara sjukskriven på hel- eller deltid. Detta kan ge social och ekonomisk påverkan både för patienten och närstående. Det finns förutom sjukpenning även andra ersättningar som kan vara aktuella. Kontakt kan vidareförmedlas till kurator som kan ge information och social rådgivning

angående patientens rättigheter utifrån sociallagstiftningen. Kuratorn och sjukvårdens rehabiliteringskoordinator kan också kopplas in.

## Nutrition

Patienterna har ofta en stor oro för överkänslighetsreaktioner kopplat till intag av histamininnehållande/frisättande födoämnen. Därför bör patienter ges möjlighet att diskutera sin kosthållning i samband med allergologiska konsultation och en individuell rådgivning gällande kosthållning bör tillämpas (21). Det är inte alltid som patienten vet vad som utlöst symtomen eftersom inte alla reaktioner sker i direkt samband med intag av föda utan kan ske upp till ett dygn efter. Att be patienten att föra dagbok över alla aktiviteter och alla födoämnen som intas är ett bra sätt för att komma fram till utlösande faktor. Till exempel är eliminering av histamin/bioaminrik föda inte nödvändig hos samtliga patienter. Att ge patienten långa listor med livsmedel som bör undvikas p.g.a. högt histamininnehåll kan leda till att patienten i onödan begränsar sin kost. Patienterna kan själva också vara oroliga för att kosten inte blir tillräckligt varierad (28). Vid förekommande fall kan en dietistkontakt etableras för råd angående livsmedel för att ersätta de födoämnen som patienten inte kan äta. Detta för att undvika ev. bristtillstånd p.g.a. strikt diet.

## Osteoporos och skelettkomplikationer

Vid skelettpåverkan är det viktigt med regelbunden fysisk aktivitet, eftersom den ger ökad muskelstyrka, balans och koordination. Att etablera en kontakt med sjukgymnast för handledd fysisk träning kan vara en god idé. Det är nödvändigt med tillräckligt med kalcium och D-vitamin för att kunna bygga upp ett starkt skelett. I första hand bör patienterna uppmanas att få i sig kalcium genom maten och D-vitamin genom att vistas utomhus på sommaren. Kalcium finns i mejeriprodukter som mjölk, filmjölk, yoghurt och ost och även i bladgrönsaker t.ex. broccoli och spenat.

## Gastrointestinala symtom

Det är vanligt att patienter med SM har gastrointestinala symtom, främst i form av frekventa diarréer men även buksmärta, illamående samt en ökad risk för ulcus. Symtomen kan ge uttalade psykosociala konsekvenser t.ex. påverkan på arbetslivet och att sociala sammanhang undvikas. Patienter med gastrointestinala symtom bör erbjudas kontakt med gastroenterolog med kompetens inom området för utredning och eventuell insättning av medicinering. Patienter med frekventa diarréer kan få inkontinensskydd utskrivet av distriktssköterska. För en del patienter kan det vara till hjälp att ta tarmstoppande läkemedel, till exempel loperamid.

## Anafylaxi

Undvikande av relevanta triggers är en viktig faktor som kan förhindra systemisk mediatorfrisättning. Det finns dock en stor individuell variation mellan enskilda patienter när det gäller potentiella triggers. Därför bör man inte ge allmänna råd att undvika alla potentiella triggers till samtliga mastocytospatienter. Insektsstick, framför allt bi och geting, verkar vara den vanligaste orsaken till anafylaktisk reaktion. Adrenalin bör användas frikostigt hos anafylaxibenägna patienter vid akuta anfall. Alla anafylaxibenägna mastocytospatienter ska utrustas med adrenalinpenna och träna injektionsteknik under tillsyn av sjuksköterska. Det finns även instruktionsfilmer för olika märken av adrenalinpennor (EpiPen, Emerade, Jext) som kan rekommenderas. Det är mycket viktigt att säkerställa att patienten och anhörig känner sig trygg med hur adrenalinpennan skall användas, annars finns risken att de inte vågar ge injektionen eller ger den tillräckligt snabbt när den behövs. Patienterna ska påminnas om att alltid ha med sig adrenalinpennan (27). Patienterna skall ha adrenalinpennan i sitt handbagage vid flygresor och bör ha med sig ett läkarintyg att visa upp i säkerhetskontrollen. Patienten bör även uppmärksammas på att adrenalinpennor ofta har relativt kort hållbarhet så en ny adrenalinpenna uthämtas innan utgångsdatumet.

## Hud

SM ger ofta symtom från huden i form av flush, klåda och utslag. Läkemedelsbehandling och att undvika kända triggers hjälper inte alltid. Symtomen kan leda till försämrad sömn och ofta kan utslagen ge oönskad uppmärksamhet från andra och även leda till att patienten får en negativ kroppsuppfattning (27). Solen kan för en del patienter förvärra utslagen men andra kan tycka att utslagen både syns och kliar mindre efter solning. Men patienter bör informeras om att använda solskyddsmedel och försöka undvika solen eftersom forskning har visat att det finns en ökad risk för hudtumörer hos patienter med mastocytos. Patienter bör informeras om att vara uppmärksamma på nytillkomna hudförändringar av annan karaktär än tidigare utslag på grund av den ökade risken för hudtumörer.

## Levnadsvanor och matvanor

Patienten bör få information angående tobaksbruk, alkohol, matvanor och fysisk aktivitet. Sjuksköterska och läkare bör informera patienten om Socialstyrelsens råd för

hälsosamma levnadsvanor. Uppföljning bör ske kontinuerligt och patienten bör genom information och samtal uppmuntras till hälsobefrämjande levnadsvanor angående är tobaksbruk, riskbruk av alkohol, otillräcklig fysisk aktivitet och ohälsosamma matvanor.

### Fysisk aktivitet

Patienter med bör informeras muntligt och skriftligt om betydelsen av fysisk aktivitet samt om hur de vid behov får kontakt med fysioterapeut och arbetsterapeut. Patienter med SM kan ha svårt att utöva fysisk aktivitet p.g.a. detta kan trigga reaktioner i form av mediatorfrisättning och försämra symtom. Men en del symtom, så som koncentrationssvårigheter, humörförändringar och fatigue som är vanliga vid SM kan även förbättras av fysisk aktivitet. Patienten bör stödjas i att hitta en form av fysisk aktivitet som fungerar. Ett sätt att kunna utvärdera olika former av fysisk aktivitet är att föra dagbok. Ofta kan mera aktivitet av mer låg energikaraktär fungera bättre t.ex. promenader och yoga, som även kan vara bra.

### Alkohol och tobak

För vissa patienter med SM kan alkohol i olika former, även i minimal mängd, trigga igång mediator relaterade symtom. Med tanke på det så är flertalet patienter med SM mycket försiktiga med alkohol. Men information om alkoholens negativa effekt på hälsan bör ändå ges. Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48, [www.alkohollinjen.se](http://www.alkohollinjen.se). Patienterna bör upplysas om den negativa hälsoeffekten vid tobaksbruk. Patienter med SM kan dessutom ha respiratoriska symtom. Vid behov kan patienten hänvisas till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp. Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00, eller via <http://slutarokalinjen.org>



## Appendix 1. Mastocytos hos barn

Mastocytos är en ovanlig sjukdom hos barn och dess exakta prevalens är inte känd (64). Debut av mastocytos hos barn sker vanligen under första eller andra levnadsåret och innebär oftast ett mycket benigt förlopp med förväntad spontan utläkning under skolåldern/tonåren (5). De synliga utslagen och symtomen hos barn kan dock variera stort och klåda och blåsbildning kan ibland vara besvärande initialt. Icke-sederande antihistaminer har ofta en god lindrande effekt. De flesta barn är dock helt besvärsfria.

Diagnosen ställs klinisk genom påvisande av typiska utslag och påvisande av Darriers tecken vid skrapning av ett utslag med hjälp av en träpinne (66). Vid osäkerhet kan diagnosen säkerställas med en biopsi. Normalt sett behövs inga blodprover eller andra utredningar.

Kutan mastocytos hos barn förekommer i tre kliniska varianter (5):

- Mastocytom (oftast solitära)
- Maculopapular cutaneous mastocytos (MPCM)
- Diffus kutan mastocytos (DCM)

Mastocytom är ofta kongenitala och förekommer hos ungefär 50 % av barnen med kutan mastocytos. Det består av ett flera centimeter stort gul-brun-rött plack i huden. Mekanisk retning orsakar lokal svullnad, rodnad och ibland spontan blåsbildning i huden eller t.o.m. generell flush. Mastocytomet brukar försvinna spontant inom ett par år.

MPCM debuterar oftast före två års ålder då barnet snabbt utvecklar rikligt med polymorfa brunröda, ibland konfluerande makulopapler på skalpen, nacken, bålen, proximalt armar och ben. Dessa kan reagera med svullnad, rodnad och ibland blåsor vid mekanisk stimulering, värme eller svettning. Denna hudreaktivitet är karaktäristisk och försvinner oftast inom ett par år. Den bruna pigmenteringen i utslagen ljusnar långsamt över tid och utslagen är vanligen knappt synliga vid puberteten.

DCM är den svåraste och mest ovanliga formen av kutan mastocytos. Huden kan vara erythroderm och läderartad och blåsbildningen i huden kan vara omfattande. Sjukdomsbilden omfattar även risk för gastrointestinala blödningar, diarréer samt episoder med lågt blodtryck. Både levern och mjälten kan vara förstörade.

De olika varianterna av mastocytos hos barn skiljer sig således vad gäller utbredning och symtomatologi. Graden av besvär eller utslagens utbredning innebär dock inte sämre prognos för utläkning. I dagsläget saknas specifika biomarkörer som kan identifiera de ytterst fåtal barn som har ett mer kroniskt förlopp och detta kan skapa oro hos föräldrarna (67). Ett bra omhändertagande och information till föräldrar är av stor vikt. Barnhudmottagningen vid hudkliniken Karolinska Universitetssjukhuset Solna är del av CoE och sedan 2010 ett referenscenter för barn med mastocytos och kan vara behjälpligt att svara på frågor vid behov.

## Appendix 2. Prognostiskt score vid aggressiv SM

Vid aggressiv SM finns utvecklat ett prognostiskt score, det s.k. Mutation-Adjusted Risk Score (MARS) (68). Riskfaktorer för transformation till MCL eller sekundär AML i detta score samt förväntat kort överlevnad är:

- Ålder >60 år: 1 poäng
- Trombocytopeni <100: 1 poäng
- Hb <100: 1 poäng
- förekomst av en högriskmutation (SRSF2, ASXL1 och/eller RUNX1): 1 poäng
- antal av ovannämnda högrisk-mutationer är två eller tre: 2 p

Prognos: LR 0-1p: lång OS, median ej uppnådd. IR 2p: median OS 3,9 år. HR 3-5p: median OS 1,9 år

Andra prognosfaktorer som kopplats till sämre prognos är: högt ALP, snabb klinisk progress, hög tumörbörda med hög VAF av KIT (D816V).

## Appendix 3. Representanter i Sjukvårdsregionerna

### Uppsala Örebro sjukvårdsregion

Mattias Mattsson, Överläkare, Blodmottagningen, VO Blod och Tumörsjukdomar,  
Akademiska Sjukhuset, 751 85 Uppsala  
Email: [mattias.mattsson@akademiska.se](mailto:mattias.mattsson@akademiska.se)

Stina Söderlund, Specialistläkare, VO Blod och Tumörsjukdomar, Akademiska Sjukhuset,  
751 85 Uppsala  
Email: [stina.soderlund@akademiska.se](mailto:stina.soderlund@akademiska.se)

### Stockholms sjukvårdsregion (inkluderar Gotland)

Theo Gulen, Överläkare Lung och Allergikliniken (PO Lung och allergisjukdomar, K85)  
Karolinska Universitetssjukhuset, 141 86 Stockholm  
Email: [theo.gulen@ki.se](mailto:theo.gulen@ki.se); [Theo.Gulen@regionstockholm.se](mailto:Theo.Gulen@regionstockholm.se)

Johanna Ungerstedt, Överläkare, ME Hematologi, R 51 Hematologimottagningen, Karolinska  
Universitetssjukhuset, 141 86 Stockholm  
Email: [johanna.ungerstedt@ki.se](mailto:johanna.ungerstedt@ki.se), [Johanna.ungerstedt@regionstockholm.se](mailto:Johanna.ungerstedt@regionstockholm.se)

Maria Karlsson, Överläkare, ME Gastro/HUD/Reuma, Hudbarnmottagningen, Karolinska  
Universitetssjukhuset 171 76 Stockholm  
Email: [maria.an.karlsson@regionstockholm.se](mailto:maria.an.karlsson@regionstockholm.se)

### Sydöstra sjukvårdsregionen

Arta Dreimane, Överläkare, Hematologmottagningen, Universitetssjukhuset Linköping, 581  
85 Linköping  
Email: [arta.dreimane@regionostergotland.se](mailto:arta.dreimane@regionostergotland.se)

### Västra sjukvårdsregionen

Johanna Abellsson, Överläkare, Hematologimottagningen NU-sjukvården, Uddevalla Sjukhus,  
Fjällgatan 9, 45153 Uddevalla  
Email: [johanna.abelsson@vgregion.se](mailto:johanna.abelsson@vgregion.se)

### Södra sjukvårdsregionen

Evangelia Baimpa, Specialistläkare, VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik, sektion  
Hematologi, Skånes Universitetssjukhus, Lasarettsgatan 23A, 222 42 Lund  
Email: [evangelia.baimpa@skane.se](mailto:evangelia.baimpa@skane.se)

### Norra sjukvårdsregionen

David Erixon, specialistläkare, Hematologen, Sundsvalls sjukhus [david.erixon@rvn.se](mailto:david.erixon@rvn.se)

## Appendix 4. Webadresser

Svensk Förening för Hematologi  
[www.sfhem.se](http://www.sfhem.se)

Patientföreningen för mastcellssjukdomar i Sverige  
<http://www.mastcellssjukdom.se/>

Svenska föreningen för allergologi  
<http://www.sffa.nu/>

Akademiska Sjukhuset Uppsala, hemsida för kontakt systemisk mastocytos  
<http://www.akademiska.se/sv/Verksamheter/Blod--och-tumorsjukdomar/Hematologi/Systemisk-mastocytos/>

Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm, hemsida för kontakt systemisk mastocytos  
[www.karolinska.se/for-vardgivare/tema-cancer/hematologi/center-of-excellence-systemisk-mastocytos-hematologi/](http://www.karolinska.se/for-vardgivare/tema-cancer/hematologi/center-of-excellence-systemisk-mastocytos-hematologi/)

ECNM European Competence Network on Mastocytosis  
<http://ecnm.net/homepage/index.php>

Svenska Osteoporossällskapet, här finns länk till senaste nationella vårdprogrammet om osteoporos <http://www.svos.se>

## Appendix 5. Laboratorier som analyserar KIT mutation

Här listar vi de laboratorier som utför analyser, med hänvisningar angående även övriga analyser avseende mastocytos-kriteriebedömning.

Laboratorier i Stockholm, Uppsala och Göteborg är granskade med god överensstämmelse i C-KIT bedömningsresultat gentemot referenslaboratoriet i Odense (RT-PCR kvantitativ analys av C-KIT mutation)

### **Stockholm**

Karolinska Universitetssjukhuset

Klinisk patologi/cytologi

F41, Huddinge

14186 Stockholm

Kontaktperson: Monika Klimkowska

monika.klimkowska@regionstockholm.se, tel 08 58589549

RT-PCR, kvantitativ analys av C-KIT mutation. Dessutom morfologisk bedömning, IHC, FACS

### **Uppsala**

Akademiska sjukhuset

Klinisk patologi

751 85 Uppsala

Tel: 018-611 38 01

Kontaktperson: Rose-Marie Amini

rose-marie.amini@akademiska.se

RT-PCR, kvantitativ analys av C-KIT mutation. Dessutom morfologisk bedömning, IHC, FACS

### **Lund**

Skånes Universitetssjukhus

Klinisk genetik

Akutgatan 8, F-blocket, plan 5

221 85 Lund

Tel. 046-176373

Kontaktperson: Bertil Johansson, bertil.johansson@skane.se

ddPCR, kvantitativ analys av C-KIT mutation.

Morfologi, IHC och FACS bedöms på Klinisk patologi, Lund, Sölvegatan 25, Byggnad 71,  
221 85 Lund

### **Göteborg**

Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Klinisk kemi

Postadress: Bruna Stråket 16, 413 45 Göteborg

Tel.: 031-3429296

Kontaktperson: Linda Fogelstrand

[linda.fogelstrand@vgregion.se](mailto:linda.fogelstrand@vgregion.se)

ddPCR, kvalitativ analys av C-KIT mutation.

Morfologi och IHC bedöms på Klinisk patologi och genetik, Gula Stråket 8, 413 45 Göteborg

### **Umeå**

Norrlands universitetssjukhus

Klinisk Genetik

Laboratoriemedicin, 6M 1 tr

901 85 Umeå

Tel. 090 - 7856819

Kontaktperson: Björn-Anders Jonsson

[bjornanders.jonsson@regionvasterbotten.se](mailto:bjornanders.jonsson@regionvasterbotten.se)

NGS, kvantitativ analys för C-KIT mutation.

Morfologi, IHC och FACS bedöms på Klinisk patologi, Norrlands universitetssjukhus, 901 85  
Umeå.

## Referenser

1. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94.
2. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood.* 2009;113(23):5727-36.
3. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Moller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol.* 2014;166(4):521-8.
4. van Doormaal JJ, Arends S, Brunekreeft KL, van der Wal VB, Sietsma J, van Voorst Vader PC, et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(5):1429-31 e1.
5. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):35-45.
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90.
7. Jawhar M, Schwaab J, Meggendorfer M, Naumann N, Horny HP, Sotlar K, et al. The clinical and molecular diversity of mast cell leukemia with or without associated hematologic neoplasm. *Haematologica.* 2017;102(6):1035-43.
8. Noack F, Sotlar K, Notter M, Thiel E, Valent P, Horny HP. Aleukemic mast cell leukemia with abnormal immunophenotype and c-kit mutation D816V. *Leuk Lymphoma.* 2004;45(11):2295-302.
9. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017;129(11):1420-7.
10. Arock M, Sotlar K, Akin C, Broesby-Olsen S, Hoermann G, Escribano L, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia.* 2015;29(6):1223-32.
11. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Moller MB, Broesby-Olsen S, Mastocytosis Centre OUH. Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol.* 2014;89(5):493-8.
12. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Mortz CG, Kjaer HF, Ollert M, et al. Prospective evaluation of the diagnostic value of sensitive KIT D816V mutation analysis of blood in adults with suspected systemic mastocytosis. *Allergy.* 2017;72(11):1737-43.
13. Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy.* 2014;69(10):1267-74.
14. Lyons JJ. Inherited and acquired determinants of serum tryptase levels in humans. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(4):420-6.
15. Glover SC, Carter MC, Korosec P, Bonadonna P, Schwartz LB, Milner JD, et al. Clinical relevance of inherited genetic differences in human tryptases: Hereditary alpha-tryptasemia and beyond. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021.



16. Greiner G, Sprinzel B, Gorska A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N, et al. Hereditary alpha tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood*. 2021;137(2):238-47.
17. Robey RC, Wilcock A, Bonin H, Beaman G, Myers B, Grattan C, et al. Hereditary Alpha-Tryptasemia: UK Prevalence and Variability in Disease Expression. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3549-56.
18. Gulen T, Hagglund H, Sander B, Dahlen B, Nilsson G. The presence of mast cell clonality in patients with unexplained anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(9):1179-87.
19. Gulen T, Ljung C, Nilsson G, Akin C. Risk Factor Analysis of Anaphylactic Reactions in Patients With Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1248-55.
20. Gulen T, Akin C. Pharmacotherapy of mast cell disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(4):295-303.
21. Jarkvist J, Brockow K, Gulen T. Low Frequency of IgE-Mediated Food Hypersensitivity in Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):3093-101.
22. Jarkvist J, Salehi C, Akin C, Gulen T. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: IgG4 correlates with protection. *Allergy*. 2020;75(1):169-77.
23. Gulen T, Akin C, Bonadonna P, Siebenhaar F, Broesby-Olsen S, Brockow K, et al. Selecting the Right Criteria and Proper Classification to Diagnose Mast Cell Activation Syndromes: A Critical Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(11):3918-28.
24. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedoszytko M, et al. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1125-33 e1.
25. Broesby-Olsen S, Farkas DK, Vestergaard H, Hermann AP, Moller MB, Mortz CG, Kristensen TK, Bindslev-Jensen C, Sorensen HT, Frederiksen H. Risk of solid cancer, cardiovascular disease, anaphylaxis, osteoporosis and fractures in patients with systemic mastocytosis: A nationwide population-based study. *Am J Hematol* 2016 Nov;91(11):1069-1075.
26. Hägglund H, Sander B, Gulen T, Lindelöf B, Nilsson G. Increased risk of malignant melanoma in patients with systemic mastocytosis? *Acta Derm Venerol*. 2014 Sep;94(5):583-4.
27. Jensen B, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C, Nielsen DS. Everyday life and mastocytosis from a patient perspective-a qualitative study. *J Clin Nurs*. 2019;28(7-8):1114-24.
28. Russell N, Jennings S, Jennings B, Slee V, Sterling L, Castells M, et al. The Mastocytosis Society Survey on Mast Cell Disorders: Part 2-Patient Clinical Experiences and Beyond. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1157-65 e6.
29. Jennings S, Russell N, Jennings B, Slee V, Sterling L, Castells M, et al. The Mastocytosis Society survey on mast cell disorders: patient experiences and perceptions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):70-6.
30. Nicoloro-SantaBarbara J, Carroll J, Lobel M. Coping, social support, and anxiety in people with mast cell disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;127:435-440.
31. Georjin-Lavialle S, Moura DS, Salvador A Chauvet-Gelinier J-C, Launay J-M, Damaj G, Côté F, Soucié E, Chandesris M-O, Barète S, Grandpeix-Guyodo C, Bachmeyer C, Alyanakian M-A, Aouba A, Lortholary O, Dubreuil P, Teyssier J-R, Trojak B, Haffen E, Vandel P, Bonin B, Hermine O, Gaillard R. Mast cells' involvement in inflammation pathways linked to depression: evidence in mastocytosis. *J Mol Psychiatry* 2016;21(11):1511-1516.

32. Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S, Barete S, Lortholary O, Gaillard R, et al. Evidence for cognitive impairment in mastocytosis: prevalence, features and correlations to depression. *PLoS One*. 2012;7(6):e39468.
33. Boddaert N, Salvador A, Chandesris MO, Lemaitre H, Grevent D, Gauthier C, et al. Neuroimaging evidence of brain abnormalities in mastocytosis. *Transl Psychiatry*. 2017;7(8):e1197.
34. Kushnir-Sukhov NM, Brittain E, Scott L, Metcalfe DD. Clinical correlates of blood serotonin levels in patients with mastocytosis. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(12):953-8.
35. Nicoloro-SantaBarbara J, Lobel M, Wolfe D. Psychosocial impact of mast cell disorders: Pilot investigation of a rare and understudied disease. *J Health Psychol*. 2017;22(10):1277-88.
36. Broesby-Olsen S, Dybedal I, Gulen T, Kristensen TK, Moller MB, Ackermann L, et al. Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(5):602-12.
37. Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, Brouzes C, Lhermitte L, Hanssens K, et al. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2605-7.
38. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2530-41.
39. Chandesris MO, Damaj G, Lortholary O, Hermine O. Clinical potential of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *Blood Lymphat Cancer*. 2017;7:25-35.
40. Kluin-Nelemans HC, Jansen JH, Breukelman H, Wolthers BG, Kluin PM, Kroon HM, et al. Response to interferon alfa-2b in a patient with systemic mastocytosis. *N Engl J Med*. 1992;326(9):619-23.
41. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol*. 2009;84(12):790-4.
42. Barete S, Lortholary O, Damaj G, Hirsch I, Chandesris MO, Elie C, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*. 2015;126(8):1009-16; quiz 50.
43. Tefferi A, Li CY, Butterfield JH, Hoagland HC. Treatment of systemic mast-cell disease with cladribine. *N Engl J Med*. 2001;344(4):307-9.
44. Valent P, Cerny-Reiterer S, Hoermann G, Sperr WR, Mullauer L, Mannhalter C, et al. Long-lasting complete response to imatinib in a patient with systemic mastocytosis exhibiting wild type KIT. *Am J Blood Res*. 2014;4(2):93-100.
45. Valent P, Blatt K, Eisenwort G, Herrmann H, Cerny-Reiterer S, Thalhammer R, et al. FLAG-induced remission in a patient with acute mast cell leukemia (MCL) exhibiting t(7;10)(q22;q26) and KIT D816H. *Leuk Res Rep*. 2014;3(1):8-13.
46. Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2010;116(26):5812-7.
47. Leguit R, Hebeda K, Kremer M, van der Walt J, Gianelli U, Tzankov A, et al. The Spectrum of Aggressive Mastocytosis: A Workshop Report and Literature Review. *Pathobiology*. 2020;87(1):2-19.
48. Ustun C, Reiter A, Scott BL, Nakamura R, Damaj G, Kreil S, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3264-74.
49. Dewachter P, Castells MC, Hepner DL, Mouton-Faivre C. Perioperative management of patients with mastocytosis. *Anesthesiology*. 2014;120(3):753-9.

50. Hermans MAW, Arends NJT, Gerth van Wijk R, van Hagen PM, Kluin-Nelemans HC, Oude Elberink HNG, et al. Management around invasive procedures in mastocytosis: An update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(4):304-9.
51. Matito A, Morgado JM, Sanchez-Lopez P, Alvarez-Twose I, Sanchez-Munoz L, Orfao A, et al. Management of Anesthesia in Adult and Pediatric Mastocytosis: A Study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) Based on 726 Anesthetic Procedures. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;167(1):47-56.
52. Lei D, Akin C, Kovalszki A. Management of Mastocytosis in Pregnancy: A Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1217-23.
53. Matito A, Alvarez-Twose I, Morgado JM, Sanchez-Munoz L, Orfao A, Escribano L. Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: a study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in 45 cases. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156(1):104-11.
54. Worobec AS, Akin C, Scott LM, Metcalfe DD. Mastocytosis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000;95(3):391-5.
55. Bonadonna P, Brockow K, Niedoszytko M, Elberink HO, Akin C, Nedoszytko B, et al. COVID-19 Vaccination in Mastocytosis: Recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) and American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2139-44.
56. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Brockow K, Niedoszytko M, Nedoszytko B, et al. Risk and management of patients with mastocytosis and MCAS in the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic: Expert opinions. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):300-6.
57. Gulen T, Hagglund H, Dahlen SE, Sander B, Dahlen B, Nilsson G. Flushing, fatigue, and recurrent anaphylaxis: a delayed diagnosis of mastocytosis. *Lancet.* 2014;383(9928):1608.
58. Valent P, Akin C, Gleixner KV, Sperr WR, Reiter A, Arock M, et al. Multidisciplinary Challenges in Mastocytosis and How to Address with Personalized Medicine Approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12).
59. Taylor F, Li X, Yip C, Padilla B, Mar B, Green T, et al. Psychometric evaluation of the Advanced Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF). *Leuk Res.* 2021;108:106606.
60. van Anrooij B, Kluin-Nelemans JC, Safy M, Flokstra-de Blok BM, Oude Elberink JN. Patient-reported disease-specific quality-of-life and symptom severity in systemic mastocytosis. *Allergy.* 2016;71(11):1585-93.
61. Siebenhaar F, von Tschirnhaus E, Hartmann K, Rabenhorst A, Staubach P, Peveling-Oberhag A, et al. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. *Allergy.* 2016;71(6):869-77.
62. Hartmann K, Gotlib J, Akin C, Hermine O, Awan FT, Hexner E, et al. Midostaurin improves quality of life and mediator-related symptoms in advanced systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):356-66 e4.
63. Vermeiren MR, Kranenburg LW, van Daele PLA, Gerth van Wijk R, Hermans MAW. Psychological functioning and quality of life in patients with mastocytosis: A cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(4):373-8 e2.
64. Paterson BL. The shifting perspectives model of chronic illness. *J Nurs Scholarsh.* 2001;33(1):21-6.
65. Meni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Le Sache de Peuffeilhoux L, Damaj G, Hadj-Rabia S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):642-51.
66. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(4):259-70.

67. Lange M, Hartmann K, Carter M, Siebenhaar F, Alvarez-Twose I, Torrado I, Brockow K, Renke J, Irga-Jaworska N, Plata-Nazar K, Lugowska-Umer H, Czarny J, Belloni Fortina A, Caroppo F, Nowicki RJ, Nedoszytko B, Niedozytko M, Valent P. Molecular background, clinical features and management of pediatric mastocytosis: status 2021. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2586-2609.
68. Jawhar M, Schwaab J, Alvarez-Twose I, Shoumariyeh K, Naumann N, Lubke J, et al. MARS: Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2846-56.