

Çocukluk Çağı Mastositozunun Tanı ve Tedavisine Güncel Bakış

Current Overview on the Diagnosis and Management of Pediatric Mastocytosis

Öz

1869'da Nettleship ve Tay tarafından ilk defa kutanöz mast hücre hastalığı olarak tarif edilmiş olan mastositoz, başta deri ve kemik iliği olmak üzere karaciğer, dalak ve lenf düğümleri gibi çeşitli dokularda mast hücrelerinin proliferasyonu ve birikmesi ile karakterize bir hastalıktır. Mast hücrelerinin farklı dokulardaki anormal artışı ve etkinliği farklı klinik tablolara yol açar. Sıklık konusunda net veriler olmakla beraber, bir çalışmada çocuk dermatoloji kliniklerine başvuran çocuklarda yaygınlığı 1/500 olarak bildirilmiştir. Çocukluk mastositozunun en yaygın tipi deri hastalığı ile karakterize olan ürtikerya pigmentoza'dır. Sistemik mastositoz çocukluk döneminde çok nadirdir. Deri mastositozunda çoğu zaman tanı klinik tecrübe ile konulur, ancak hastalık pratik hayatta çoğu hekim tarafından bilinmediğinden ayırıcı tanıda akla genellikle gelmemektedir ve bu da tanının çoğunlukla gecikmesine neden olmaktadır. Bu derlemede çocukluk çağı mastositozunun tanı ve tedavisini güncel literatür bilgileri eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

Abstract

Mastocytosis, first described by Nettleship and Tay in 1869 as cutaneous mast cell disease, is characterized by the proliferation and accumulation of mast cells in primarily skin and bone marrow and various other tissues e.g. the liver, spleen and lymph nodes. The abnormal increase and activity of mast cells in different tissues leads to different clinical tables. Although not clear about the frequency, in one study the prevalence in children referred to dermatology clinics was reported as 1/500. The most common type of childhood mastocytosis is urticaria pigmentosa, which is characterized by skin disease. Systemic mastocytosis is very rare in childhood. In skin mastocytosis, diagnosis is often made with clinical experience, since the disease is not recognized by most physicians in practice and thus it usually does not come to mind in the differential diagnosis, which usually leads to delay. Our aim in this review is to discuss about the diagnosis and management of childhood mastocytosis in the light of the recent literature.

Giriş

Mastositoz, başta deri ve kemik iliği olmak üzere karaciğer, dalak ve lenf düğümleri gibi çeşitli dokularda mast hücrelerinin proliferasyonu ve birikmesi ile karakterize bir hastalıktır. Mastositoz klinik belirtileri ve seyrinin geliştiği yaş ile ilişkili ola-

Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR¹

Uzm. Dr. Mustafa Törehan ASLAN²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve
Alerji Bilim Dalı

² Tekirdağ Devlet Hastanesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü,

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Uzm. Dr. Mustafa Törehan ASLAN
Tekirdağ Devlet Hastanesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü,
Tekirdağ

Tel/phone: +90 282 262 53 55

mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Mastositoz, Çocuk, Tedavi,
Mast Hücresi

Keywords:

Mastocytosis, Child, Manage-
ment, Mast Cell

Geliş Tarihi - Received

15/01/2018

Kabul Tarihi - Accepted

09/02/2018

rak ‘çocukluk çağı (pediatrik)’ ve ‘erişkin başlangıçlı’ olarak karşımıza çıkar. Çocukluk çağı mastositozu daha sık olmak üzere genellikle iki yaşından önce teşhis edilir. Çocukluk çağı mastositozunun en yaygın tipi deri hastalığı ile karakterize olan ürtikerya pigmentoza (UP)’dır. Çocukluk dönemi başlangıçlı mastositozun seyri değişkendir, ancak genellikle sistemik olarak görülen yetişkin başlangıçlı hastalığın aksine bulgular zaman içinde gelişir. 1869’da Nettleship ve Tay tarafından ilk defa kutanöz mast hücre hastalığı olarak tarif edilmiş ve sonrasında lezyonların kaba görünümünden dolayı 1878’de Sangster tarafından UP olarak adlandırılmıştır (1,2). 1949’da Ellis, ölümcül UP tanımlı bir yaşındaki çocuğun yapılan otopsisinde, deri, karaciğer, dalak, lenf düğümleri ve kemik iliğinde mast hücre infiltrasyonlarının olduğunu gösterdi (3).

Mastositoz tipleri 1963’te Degos tarafından oluşturulan sınıflamadan (4), Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’nün yapmış olduğu modern sınıflamalara kadar yıllar içinde düzenlenmiştir (5). Mastositozun çocukluk çağı ile erişkin formlarının ortaya çıkışı ve prognozu genellikle farklılık gösterdiğinden, pediatrik mastositozunun anlaşılması, hastalığın tespiti ve yönetimi açısından yetişkinde farklılığı önemli bir noktayı oluşturmaktadır (5-7). Bu özellikle, çocukluk çağı mastositozu ile karşılaştırıldığında, yetişkin mastositozunu tedavi etmek için kullanılan anti-proliferatif ajanların uzun dönem toksisitesi açısından önemlidir. Bu derlemede, mastositozlu çocuğun tanısı ve tedavisi hakkında literatür eşliğinde güncel bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Çocukluk Çağı Mastositozuna Genel Bakış

Çocuklarda mastositoz, yenidoğan döneminde, bebeklik döneminde (<6 ay) veya çocukluk çağı boyunca (6 aydan 16 yıla kadar) kendini gösterebilir. Hastalık tipik olarak artmış dermal mast hücrelerinin varlığıyla karakterizedir ve semptomlar mediatörlerin salınımından ve bunların lokal ve/veya sistemik etkilerinden kaynaklanır. İç organ tutulumu sık değildir. Hastaların %60-80’inde yaşamın ilk yılında lezyonlar gelişir, hatta UP’nin lezyonları ve mastositomlar doğumda dahi görülebilmektedir (8,9). Sınırlı verilere dayanarak, hastalığın erkek ve kadınlardaki sıklığı eşittir ve hiçbir ırkta baskın görülmediğine inanılmaktadır. Ailesel vakalar nadir olmakla literatürde ikizler ve üçüzlerde de hastalık tanımlanmıştır (10). Mast hücre-ilişkili semptomlar tüm vakaların %60’ından fazlasında görülür (11). Çocuklarda cilt mastositozunun patogenezi iyi anlaşılmamıştır. Sistemik mastositozlu yetişkin hastaların çoğunluğunda bulunan mast hücrelerinin hücre yüzey zarında eksprese edilen kök hücre faktörü için bir membran reseptörü olan c-kit mutasyonları çocuklarda çoğunlukla görülmez (12). Bir çalışmada ise cilt biyopsilerinde c-kit mutasyonları kutanöz hastalığı olan 37

çocuk hastanın 16’sında (%43) saptanmıştır (13). Bunlar 816. ve 820. kodonlarındaki sporadik mutasyonları ile 839. kodonundaki inaktivasyon mutasyonunu içermektedir (14).

Sınıflama ve Çocuklarda Sık Görülen Tipler

Mastositozlar, genel başlık altında 7 alt grupta ele alınır (tablo 1). Çocuklarda görülen en sık mastositoz alt grubu deri mastositozu olup, bu grubun içinde en sık görülen tip ise vakaların %70-90’ını temsil eden UP’dır.

Ürtikerya pigmentoza’nın lezyonların rengi kırmızı-

Tablo 1. 2016 WHO Mastositoz Sınıflaması (7).

1. Deri (kutanöz) mastositozu (çocuklarda en sık)

- Makulopapuler tip [ürtikerya pigmentoza] (en sık ve iyi seyirli)
- Yaygın deri mastositozu
- Soliter deri mastositomu

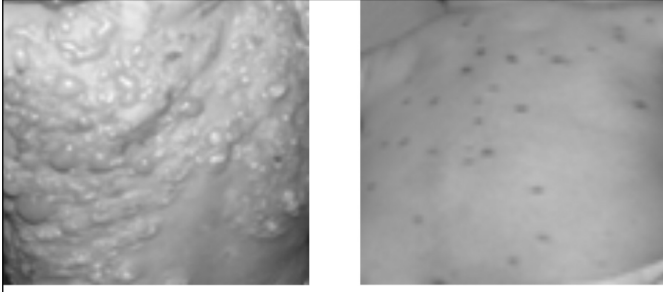
2. Sistemik mastositoz

- Indolent (yavaş ilerleyen) sistemik mastositoz (iyi seyirli)
- Smoldering sistemik mastositoz
- Mast hücre dışı klonal hematolojik bir hastalıkla beraber olan sistemik mastositoz (değişken seyirli)
- Agresif sistemik mastositoz (kötü seyirli)
- Mast hücreli lösemi (kötü seyirli)

3. Mast hücreli sarkom (kötü seyirli)

dan, kahverengiye, bazen sarıya, boyutları birkaç mm ile 1-2 cm çapında, olmak üzere maküller, plaklar veya nodüller gibi çoklu ve değişik lezyonlar şeklinde bulunurlar (resim 1,2). Dokunma veya sürtünme sonrası kaşıntı ve dermatografizm ile eritem, şişlik ve kabarıklık meydana gelebilir. Tipik olan Darier işareti sistemik mastositoz veya UP’lı hastanın cildindeki lezyonlara sürtme sonrası meydana gelen şişme, kaşıntı ve kızarıklığa (lezyonun ürtikerimsi hale dönüşmesi) denilir. Bu hastalıklardaki hiperaktif mast hücrelerinin basınça maruz kalması sonrasında oluşmaktadır. Ürtikerya pigmentoza’da başlıca etkilenen vücut bölgeleri gövde ve ekstremitelerdir. Daha az etkilenen kısımlar ise avuç içi, ayak tabanı, saç derisi, yüz ile güneşe maruz kalan vücut bölgeleridir. Flushing, UP hastalarının %36’sında görülür. Yapılan bir çalışmada UP hastalarında lezyonlarının ortalama olarak 2.5 ayda ortaya çıktığı ve 6 aylıkken hastaların %80’inde lezyonların mevcut olduğu bildirilmiştir (15,16). Lezyonlar 10 yaşına kadar iyileşme eğilimi gösterirler ve eğer 10 yaşından sonra ortaya çıkarlarsa, semptomatik olma eğiliminde olup genellikle kalıcı olurlar (11).

Mastositomlar veya nodüler lezyonlar, çocuklarda cilt mastositozu vakalarının %10-35’inde görülür. Ürtikerya pigmentoza’ya benzeyen fakat çapı birkaç cm’ye kadar, daha büyük boyuta ulaşabilen birkaç kabarık veziküller tarzında lezyon olarak görülür (16). Çoğu olguda hastalık puberte ile geriler, ancak persistan lezyonlar erişkinlerde de tanımlanmıştır (17). Diyare, visseral tutulum veya



Resim 1.

Resim 2.

Resim 1: Bullöz mastositozu olan bir sütçocuğunun cildi.

Resim 2: Klinikte sık karşılaşılan ürtikerya pigmentozası olan sütçocuğunun cilt görünümü

sistemik hastalık ile ilişki nadirdir. Flushing mevcut olabilir ve Darrier bulgusu genellikle de pozitifdir.

Yaygın deri mastositozu nadirdir, ancak daha şiddetli semptomlarla ortaya çıkabilmektedir. Yaygın deri mastositozu, cilt mastositoz vakalarının çocuklarda yaklaşık %1-3'ünü oluşturur ve ana yerleşim bölgesi ile birlikte tüm vücut derisi, kafa derisi ile en çok etkilenir. Yaygın deri mastositozu doğumda (konjenital ve neonatal olarak) veya erken bebeklik döneminde de görülebilir. Kabarıklık ve büller başvuru semptomları olabileceği gibi kabarıklıklar hemorajik de olabilir. Deri kalınlaşarak kayış gibi bir hal alabilir. Hiperpigmentasyon yetişkinlik dönemine de persiste edebilir ve dermografizm öne çıkabilir. İlk işaret, erozyone ve kabukları patlamış geniş büller olabilir. Özellikle bu form psoralen plus ultraviole A radiation (PUVA) tedavisine çok hassastır. PUVA sonrası total ya da kısmi iyileşme konusunda birkaç yaygın vardır, ancak remisyonlar genellikle birkaç ay sürmektedir ve vakaların çoğunda ilerleyen dönemde yeniden tedavi gereklidir. Lezyonların derecesi ve şiddetine bağlı olarak, lokal olarak salınan, lokal ve sistemik olarak emilen büyük miktarda mast hücre mediyatörleri nedeniyle sistemik semptomlar ortaya çıkabilir. Flushing, kaşıntı, ishal, bağırsak kanaması, hipotansiyon, anemi, hipovolemik şok ve ölümler bildirilmiştir. Lenfadenopti ve hepatomegali ile visseral tutulum mevcut olabilir. Nadir görülen bir komplikasyon ise pakidermi'dir (15).

Telanjiektazi makülaris eruptiva persistan cilt mastositozunun en az görülen şekli olmakla birlikte çocuklarda nadirdir. Lezyonlar kırmızı veya kahverengi zeminli telanjiektazik maküller ile karakterizedir ve UP ile birlikte bulunabilir. Nadiren de olsa çocuklarda mastositozun tüm cilt formları, anafilaksi dahil olmak üzere flushing, nefes darlığı, hırıltılı solunum, bulantı, kusma, diyare, siyanotik hecme ve/veya hipotansiyon gibi akut mast hücre aktivasyon olayları ile karşımıza çıkabilir (18).

Histopatoloji

Ürtikerya pigmentozada papiller dermiste mast hücre sayısı artar ancak sayılar standart değildir. Mast hücrele-

ri damarlar etrafında toplanır ve eozinofiller ile ilişkilidir. Ürtikerya pigmentozaya ve mastositomların nodüler formlarında mast hücreleri tüm dermise infiltre olabilir ve subkutan dokuya kadar uzanabilir. Mast hücrelerinin elektron mikroskobu, bazen tabaka benzeri dağılımda, hem triptaz hem de kimaz ile boyanmış yuvarlak ve iğ şeklindeki hücreleri gösterir. Ürtikerya pigmentozaya ve mastositomlu hastaların normal olmayan derilerinden alınan mast hücre sayıları normal deriye göre 10 kat kadar yüksektir. (19-21).

Çocukluk Çağı Mastositozunda Tanısal Yaklaşım

Çocuklarda mastositoza tanısal yaklaşım, yeni başlangıçlı deri lezyonları olan, mast hücre mediyatörü ile ilgili semptomları olan veya olmayan bir hastada yüksek bir şüphe indeksini gerektirir (tablo 2). Pozitif Darrier bulgusuna sahip bir fizik muayeneden sonra, başlangıçta serum triptazı, diğer kan tetkikleri ve cilt biyopsisi yapılmalıdır. Çocukluk çağı mastositozlu tüm hastalarda tutulumu gösteren SCORMA (SCORing Mastocytosis index) ve serum triptaz düzeyleri değerlendirilmelidir (22). Deri mast hücrelerinde c-kit mutasyonlarının analizi önerilmektedir. Cilt biyopsisine ek olarak, eğer triptaz anlamlı olarak yüksekse, ilişkili organomegali ve ciddi sistemik semptomlar varsa veya başlangıç semptomatik tedaviye anlamlı bir yanıt yoksa şekil 1'de belirtilen mastositoz tanı akış şemasına göre kemik iliği çalışmaları önerilmektedir (23). Cilt mastositozu tanısı konulduğunda, takip her 6-12 ayda bir planlanır. Ebeveynler, nadir de olsa sistemik bir forma dönüşüm olasılığı hakkında bilgilendirilmelidir. Erişkin yaş grubunda çocukluk dönemine göre daha sık görülebilen sistemik mastositoz tanı kriterleri tablo 3'te verilmiştir (7).

Çocukluk Çağı Mastositozunun Tedavisine Başlanılmadan Bilinmesi Gereken Kavramlar

Tedavi, deri ve sistemik mast hücre mediyatörleri ile ilgili semptomları bastırmayı amaçlamaktadır (tablo 4). Semptomlar genellikle lezyonların başlangıcından sonraki ilk 6-18 ay içinde daha şiddetlidir ve kendiliğinden veya spesifik tetikleyicilerden sonra ortaya çıkabilir (tablo 4). Çok az vakada, semptomlar yaşamı tehdit edici boyutta olabilir, ancak mast hücre mediyatör kontrol edici ilaçları ile tatminkar bir tedavi mümkündür, olumlu sonuçlanan ve uzun süren iyi bir prognoza sahiptir. Tedaviye başlamadan önce, tedavi öncesindeki deri lezyonlarının tipi ve kapsamı, bazal serum triptaz düzeyleri kayıt altına alınmalıdır. 20µg/L'den daha yüksek triptaz düzeyleri, artmış bir mast hücresi yükünü ve/veya geniş bir degranülasyon varlığını ve hastanın yakın gözlemiyle değerlendirilmesi ve bazen hastaneye yatış olabileceğini gösterir. Cilt hastalığının genel olarak iyi seyirli doğası ve yüksek oranda sponstan regresyonundan dolayı, mastositozun hayatı tehdit eden

Tablo 2. Çocukluk Mastositozunda Tanısal Yaklaşım (24 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

<p>1. Şüpheli cilt mastositozu için (çoklu veya tek lezyonlar): Cilt biyopsisi (3 mm punch): histoloji, mümkünse mutasyon çalışmaları Tanı ile uyumlu: > 20 mast hücresi: + D816V c-kit mutasyonu, ± anormal morfoloji Tek lezyon ise: mastositoma, başka çalışma gerektirmez</p>
<p>2. Ürtikerya pigmentoza, telanjiektazi makülaris eruptiva persistan veya teşhis edilen diğer formlarda gerekirse seçilecek laboratuvar testleri: Tam kan sayımı, formül ve trombosit sayısı; gerektiğinde rutin biyokimya; bazal serum triptaz düzeyi Çalışmalar her 6- 8 ayda bir tekrarlanabilir. Şiddetli mast hücre mediatörleri ile ilgili semptomlar varsa, analitik çalışmalar daha sık tekrarlanabilir</p>
<p>3. Abdominal ultrasonografi; organomegaliden şüphe duyulursa veya aşağıdakiler eşlik ediyorsa: Şiddetli sistemik mast hücre mediatörleri ile ilgili semptomlar: Gastrointestinal semptomlar, flushing, senkop veya pre-senkop, siyanotik hecmeler Puberte sonrası cilt lezyonlarının devam etmesi Sistemik tutulumu düşündüren klinik değişiklikler</p>
<p>4. Kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu; aşağıdakiler eşlik ediyorsa: Şiddetli tekrarlayan sistemik mast hücre mediatörleri ile ilgili semptomlar: Gastrointestinal semptomlar, kızarma, senkop veya pre-senkop, siyanotik hecmeler Organomegali veya önemli lenfadenopati Puberte sonrası cilt lezyonlarının devam etmesi Sistemik tutulumu düşündüren klinik değişiklikler</p>

agresif varyantları olan seçilmiş olguları dışında, sitoredüktif tedavi kesinlikle önerilmez. Ebeveynlerin ve bakım sağlayıcılarının eğitimi şarttır. Bireyselleştirilmiş bilgiler, ebeveynler için destek grupları ve en sık sorulan soruları içeren bilgilendirme broşürleri, özel durumlar ve ateş, aşılama, diş sorunları, görüntüleme prosedürleri ve cerrahi gibi özel prosedürler mastositozlu çocukların yaşam kalitesini artırmıştır. Mastositozlu çocuklarda tanı, tedavi ve olası risklerle ilgili olarak öğretmenler, hemşireler ve gündüz bakım çalışanları ile iletişimde olmak ve onları hastalıkla ilgili uyarmak da dahil olmak üzere toplumla temas önemlidir. Çocuk hekimleri ve diğer doktorlarla iletişim sağlamak ve ameliyat sırasında hayatı tehdit eden durumları önlemeye yardımcı olacak, ayrıca diş işlemleri veya görüntülemelerde uygulanacak protokollerin oluşturulması da çocukların korumasını destekleyecektir. Cilt mastositozunun “bulaşıcı bir durum” olmadığını söylemek büyük önem taşımaktadır (24).

Çocukluk Çağı Mastositozunda Tedavi

Hastalığın iyi seyirli doğasından dolayı, hastalık yönetiminin temel amacı (tablo 4); mast hücre mediatörlerinin salınımını stabilize etmek, etkilerini engellemek ve hastalığın belirtilerini ve bulgularını kontrol etmektir (25-27). Tetikleyici faktörlerden kaçınma, akut mast hücre aktivasyon olaylarının tedavisi, kronik mast hücre aktivasyonunun tedavisi ve mast hücre yükünün azaltılması girişimleri aşağıda 2 ayrı madde olarak anlatılmıştır ve tablo 5'te özetlenmiştir.

1. Tetikleyici faktörlerden kaçınma

Mast hücreleri bazı hastalarda sıcak havalarda ve daha az oranda da soğuk havalarda aktif hale gelebilir (tablo 5). Sıcaklık kontrolü makul bir şekilde çocuklarda semptomları azaltabilir ve bu nedenle banyo, duş, yüzme havuzu ve havalandırmanın mantıklı kullanımı mediyatöre

Tablo 3. Sistemik Mastositoz Tanı Kriterleri

A. Major kriterler

1. Doku kesitlerinde multifokal mast hücre infiltratları (kemik iliği ve/veya deri dışı dokularda 15'den fazla mast hücresinden oluşan topluluklar)

B. Minor kriterler

1. Doku kesitlerinde veya kemik iliğinde >25% iğ şeklinde, immatur veya atipik mast hücreleri
2. c-kit D816 V mutasyonunun saptanması (kemik iliği, kan ya da dokuda)
3. Mast hücrelerinde CD2 ve /veya CD25 ekspresyonu
4. Serum total triptazın daimi olarak >20 ng/mL olması (birlikte klonal miyeloid hastalık yoksa)

Not: 1 major ve 1 minör ya da 3 minör kriterin varlığı sistemik mastositoz tanısını koydurur.

Tablo 4. Çocukluk Mastositozu Tedavisi (22 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)**1. Tetikleyicilerin Önlenmesi**

Belirli gıdalar, ilaçlar, alerjenler ve genel tetikleyiciler

Fiziksel önlemler

Ani sıcaklık değişikliklerinden kaçınm
Banyo/duş, yüzme havuzu, klimalı ortamda aşırı sıcaklıktan kaçınm
Cilt kuruluğundan kaçınm
Sürtünmeden kaçınm

Lokal cilt bakımı

Cildin kurummasını önlemek ve cildinizi nemlendirmek için gerekli adımları atın
Suda çözünür sodyum kromolinli krem: Ürtiker, kaşıntı, vezikül veya büller için günde iki ile dört kez uygulayın. Deri bütünlüğü kalmamış (soyulmuş) lezyonlarda kullanmayın - (topikal antibiyotikleri düşünün)
Topikal kortikosteroidler
Yaygın lezyonlarda banyo veya çinko sülfatlı steril gazlı bez uygulayın

2. Soliter mastositoma

Suda çözünür sodyum kromolinli krem
Kortikosteroidli krem
Sürtünme ve basınçtan kaçınm
Cerrahi eksizyonu düşünün (kıvrımlı yerler, taban, avuç içi, kafa derisi)

3. Ürtikerya pigmentoza ve diğer mastositoz formları

Tetikleyiciler ile ilgili semptomlar
Tetikleyicilerden kaçınma
H1 antihistaminikler
H2 antihistaminikler

Sürekli-orta semptomlar

Sedatif olmayan H1 antihistaminikler; gerekirse sedatif H1 antihistaminikleri ekleyin
İhtiyaç halinde H2 antihistaminikler
Semptomların devam etmesi durumunda ise; oral disodyum kromolin

Şiddetli semptomlar

Sedatif olmayan H1 antihistaminikler
Sedatif H1 antihistaminikler
H2 antihistaminikler
Oral disodyum kromolin
İnatçı durumlarda lökotrien antagonistleri ekleyin

4. Yaşamı tehdit eden mast hücreli mediyatörleri ile ilişkili semptomlar, yaygın bül ve kabarıklarla ile seyreden formlar

Tedavi, hastaneye yatış gerektirebilir ve bazı durumlarda çocuk yoğun bakım ünitesinde takip gerektirebilir.

Lokal tedavi

Steril koşullar
Topikal sodyum kromolin
Topikal kortikosteroidler
Çinko sülfat
Erode (deri bütünlüğü kalmamış) alanlarda antibiyotikler

Sistemik tedavi

Gerekirse Epinefrin
Gerekirse yeterli sedasyon
Sedatif olmayan H1 antihistaminikler
Sedatif H1 antihistaminikler
H2 antihistaminikler
Oral disodyum kromolin
Kortikosteroidler esas olarak anjioödem veya abdominal ağrı (ishalli veya ishalsiz) ve sodyum kromoline yanıtız olgularda
İnatçı durumlarda lökotrien antagonistleri ekleyin
Yaygın büllöz epizodlarla giden ve anti-mediyatör tedaviye yanıtız vakalarda PUVA'yı istisnai bir alternatif olarak düşünün

i. Yanıtlar, hastadan hastaya büyük ölçüde değişir.

ii. Bilinen duyarlılıklara sahip hastalar, bir tıbbi uyarı bileziği veya kolye takmalıdır.

bağlı semptomları ve antihistaminik ihtiyacını azaltabilir. Anksiyete ve stresden kaçınılmalı veya bunlar kontrol altında tutulmalıdır.

2. Çocukluk çağı mastositozunda sistemik tedavi

Çocukluk çağı mastositozunda yoğun tedavi ihtiyacı nadirdir. Hipotansiyon, hışıltılı solunum veya laringeal ödem ile ilgili akut mast hücre aktivasyon atakları sırasında, epinefrin, yere uzanarak yatar bir pozisyonda intramüsküler olarak uygulanmalıdır. Siyanoz epizodları ve tekrarlayan anafilaktik ataklar da epinefrin ile tedavi edilmelidir. H1 antihistaminiklerinin kaşıntı, flushing, ürtiker ve taşıkardiye azaltmada yararlı olduğu gösterilmiştir (tablo 3; 22,26). Hem sedatif hem de non-sedatif antihistaminikler kullanılabilir. Diğer antihistaminiklerin yanı sıra difenhidramin, hidrosizin ve setirizinin de çocuklarda yararlı olduğu kanıtlanmıştır (28). Yüksek dozda H1 antihistaminiklerinin olası yan etkileri kardiyotoksisiteyi içerir (29). H1 ve H2 antihistaminiklerle kombine tedavinin bazı vakalarda şiddetli kaşıntı kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir. Mide aşırı sekresyonu ve mastositozla ilişkili peptik ülser hastalığının tedavisi için ranitidin veya famotidin gibi H2 antihistaminikleri (yaş grubuna bağlı olarak) kullanılabilir (30). H2 antihistaminikler gastrointestinal semptomları kontrol edemezse, proton pompa inhibitörleri önerilebilir (28). Oral kromolin sodyumun bazı çocuklarda ishal, karın ağrısı, bulantı ve kusmayı kontrol etmek için etkili ol-

duğu kanıtlanmıştır. Düşük emilimine rağmen, kromolin sodyum bazı hastalarda kaşıntı dahil olmak üzere cilt semptomlarının tedavisinde yararlı olabilir (31). Progresif gidiş, baş ağrısı, uyuklama, sinirlilik, karın ağrısı ve ishal gibi yan etkilerin azaltılmasına yardımcı olur. Suda çözünebilir sodyum kromolin kremi ve ayrıca su bazlı sodyum kromolin deri losyonu, kaşıntıyı ve lezyon genişlemesini azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır (32). Uzun-dalga PUVA ile oral metoksipsoralen tedavisinin, çocuklardaki yaşamı tehdit eden mast hücre mediyatör salınım epizodları olan, büllöz yaygın cilt mastositozlu hastalarda bile etkili olduğu bildirilmiştir. PUVA hiperpigmente olmamış yaygın cilt mastositozunda en etkilidir, buna karşılık nodüler veya plak formlarında yanıt genellikle zayıftır (33).

3. Çocukluk Çağı Mastositozunda Peri-Operatif Süreçler

Kutanöz veya sistemik mastositozlu çocuk hastalar, zaman zaman, sedasyon veya anestezi gerektiren tanı veya tedavi prosedürlerini gerektirebilir. Mastositozlu hastalarda artmış mast hücre yükünden dolayı görülen yan etkilerin, peri-operatif dönemde kullanılan farmakolojik ajanların uygulamasını takiben de olabileceğine dair haklı bir endişe vardır. Bu endişeler çeşitli opioidler, kas gevşetici maddeler, analjezikler ve uçucu anestetiklerin direkt mast hücre aktivasyonunu doğrudan veya dolaylı olarak indükleyebilen ajanlar olmasından kaynaklanmaktadır.

Tablo 5. Çocukluk Mastositozunda Tetikleyici Faktörler (24 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

Sık karşılaşılan fiziksel uyarılar

Sıcaklık
Ani sıcaklık değişimleri
Deri lezyonlarının sürtünmesi / basıncı
Kafa derisi travması (kafa derisi tutulumu olan çocuklar)

Seyrek karşılaşılan fiziksel uyarılar

Soğuk
Güneş ışığı

Duygusal faktörler

Stres, kaygı
Uyku yoksunluğu

Ateşli enfeksiyon hastalıkları

Viral (özellikle; solunum ve gastrointestinal sistemi tutan)
Bakteriyel (bronşit, pnömoni)

İlaçlar*

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
Morfin ve türevleri
Öksürük ilacı: dekstrometorfan kullanımı

Çeşitli durumlar

Dişe yapılan uygulamalar
Aşılamalar
Cerrahi süreçler

İlişik Alerjik hastalıklar**

* Hastalar daha önce bu ilaçları kullanmadıysa, yakın tıbbi gözetim altında provokasyon testi yapılabilir.

** Gıdalar, diğer çevresel alerjen ve faktörler mastositozlu hastalarda mast hücre aktivasyonunu şiddetlendirebilir veya hızlandırabilir.

Bununla birlikte, hastanın yararına prosedürlerde kullanılan ilaçlara verilen tepkilerin düzeyi değerlendirilmeli, derinlemesine incelemeli ve uygun hasta bakımına engel olmasına izin verilmemelidir (34,35).

Çocukluk Çağı Mastositozundaki Çözülmemiş Sorunlar ve İhtiyaçlar

Çocukluk çağı mastositozunun hem nadir hem de sporadik bir hastalık olması nedeniyle, verilerin patogenezi, öykü, prognostik özellikler, tanı ve tedavi ile ilişkili olarak oluşturulması yavaş ilerlemektedir. Bu sorunlara yaklaşımda çeşitli hastalık paternlerine sahip yeterli hastaların çalışılmasına olanak sağlayacak merkezlerinin finans edilmesi gerekmektedir. Mastositoz hastalığı tiplerinin prognozunu da iyi anlayabilmek için bu çocukları yetişkin dönemlere de uygun şekilde takip etmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Yetişkinlerde mastositoz sınıflaması çocuklara uygulanabilir mi? c-kit (CD117) ve diğer insan mast hücre büyümesini düzenleyen kritik genlerdeki anormalliklerin genetik bulgularının anlamı nedir? Ağrıyı yönetmek ve anestezi indüklemek için kullanılan ilaçlara duyarlılıkla ilgili deneyim nedir? Sito-reduktif tedavi uygulanmalı mı ve/veya ne zaman uygulanmalıdır? şeklindeki soruların cevaplanması önümüzdeki yıllarda yapılan detaylı çalışmalar arttıkça ancak net olarak açıklığa kavuşacaktır (24).

Kaynaklar

1. Nettleship J, Tay W. Rare forms of urticaria. *Br Med J* 1869; 2:323-4.
2. Sangster A. An anomalous mottled rash, accompanied by pruritus, factitious urticaria and pigmentation, "urticaria pigmentosa (?)". *Trans Clin Soc London*. 1878; 11:161.
3. Ellis J. Urticaria pigmentosa: a report of a case of autopsy. *Arch Pathol* 1949; 48:426-35.
4. Degos R. Urticaria pigmentosa and other types of mastocytosis; attempted classification of cutaneous mastocytoses. *Actas Dermosifiliogr*. 1955; 46:759-85.
5. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic Criteria and Classification of Mastocytosis: A Consensus Proposal. *Leuk Res* 2001; 25:603-25.
6. Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest*. 2007; 37:435-53.
7. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer Res*. 2017; 77(6):1261-70.
8. Kettelhut BV, Parker RI, Travis WD, et al. Hematopathology of the bone marrow in pediatric cutaneous mastocytosis. A study of 17 patients. *Am J Clin Pathol* 1989; 91:558-62.
9. Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Ann Allergy*. 1994; 73:197-202.
10. Soter NA. The skin in mastocytosis. *J Invest Dermatol*. 1991; 96:32S-8S.
11. Azana JM, Torrel A, Mediero IG, et al. Urticaria pigmentosa: a review of 67 pediatric cases. *Pediatr Dermatol* 1994; 11:102-6.
12. Worobec AS, Akin C, Scott LM, et al. Cytogenetic abnormalities and their lack of relationship to the Asp816Val c-kit mutation in the pathogenesis of mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:523-4.
13. Sotlar K, Escribano L, Landt O, et al. One-Step Detection of c-kit Point Mutations Using PNAMediated PCR-Clamping and Hybridization Probes. *Am J Pathol* 2003; 162:737-46.
14. Yanagihori H, Oyama N, Nakamura K, et al. c-kit Mutations in patients with childhood-onset mastocytosis and genotype-phenotype correlation. *J Mol Diagn* 2005; 7:252-7.
15. Yavuz AS. Mastositoz. *HematoLog (Turk Hematoloji Derneği)* 2012; 2-1.
16. Caplan RM. The natural course of urticaria pigmentosa. Analysis and follow-up of 112 cases. *Arch Dermatol*. 1963; 87:146-57.
17. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res*. 2001; 25:519-28.
18. Murphy M, Walsh D, Drumm B, et al. Bullous mastocytosis: a fatal outcome. *Pediatr Dermatol*. 1999; 16:452-5.
19. Tamay Z, Özçeker D. Çocuklarda deri mastositozuna guncel yaklaşım. *Turk Pediatri Ars* 2016; 51:123-7.
20. Kasper CS, Tharp MD. Quantification of cutaneous mast cells using morphometric point counting and a conjugated avidin stain. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 16:326-31.
21. Garriga MM, Friedman MM, Metcalfe DD. A survey of the number and distribution of mast cells in the skin of patients with mast cell disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:425-32.
22. Lange M, Niedoszytko M, Renke J, et al. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 97-102.
23. Ferrante G, Scavone V, Muscia MC, et al. The care pathway for children with urticaria, angioedema, mastocytosis. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 5.
24. Castells M, Metcalfe D, Escribano L. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cutaneous Mastocytosis in Children. *Am J Clin Dermatol*. 2011; 12(4): 259-270.
25. Heide R, Beishuizen A, De Groot H, et al. Dutch National Mastocytosis Work Group Mastocytosis in children: a protocol for management. *Pediatr Dermatol* 2008; 25:493-500.
26. Metcalfe DD. The treatment of mastocytosis: an overview. *J Invest Dermatol*. 1991; 96:55S-6S.
27. Worobec AS, Metcalfe DD. Mastocytosis: Current treatment concepts. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002; 127:153-5.
28. Worobec AS. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000; 14:659-87.
29. Zhang MQ. Chemistry underlying the cardiotoxicity of antihistamines. *Curr Med Chem*. 1997; 4:171-84.
30. Fenske NA, Lober CW, Pautler SE. Congenital bullous urticaria pigmentosa. Treatment with concomitant use of H1 and H2-receptor antagonists. *Arch Dermatol*. 1985; 121:115-8.
31. Hausteiner UF, Bedri M. Bullous mastocytosis in a child. *Hautarzt*. 1997; 48:127-9.
32. Stainer R, Matthews S, Arshad SH, et al. Efficacy and acceptability of a new topical skin lotion of sodium cromoglicate (Alto-derm) in atopic dermatitis in children aged 2-12 years: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2005; 152:334-41.
33. Escribano L, Garc.a-Belmonte D, Hernandez-Gonzalez A, et al. Successful management of a case of diffuse cutaneous mastocytosis with recurrent anaphylactoid episodes and hypertension. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:S335.
34. Greenblatt EP, Chen L. Urticaria pigmentosa: An anesthetic challenge. *J Clin Anesth* 1990; 2:108-15.
35. Stellato C, De Paulis A, Cirillo R, et al. Heterogeneity of human mast cells and basophils in response to muscle relaxants. *Anesthesiology* 1991; 74:1078-86.