

# Suitability of tryptase concentration determination during PUVA therapy in patients with cutaneous and systemic mastocytosis

## Przydatność oznaczania stężenia tryptazy podczas leczenia PUVA u pacjentów z mastocytozą skórą i układową

Aleksander Obtulowicz<sup>1</sup>, Magdalena Maria Pirowska<sup>1</sup>, Anna Woźniacka<sup>2</sup>, Anna Wojas-Pelc<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department and Clinic of Dermatology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

<sup>2</sup>Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Lodz, Poland

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, Polska

<sup>2</sup>Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2018, 105, 41–50

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.74165>

CORRESPONDING AUTHOR/  
ADRES DO KORESPONDENCJI:  
dr n. med. Magdalena  
M. Pirowska  
Katedra i Klinika Dermatologii  
Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
ul. Skawinska 8  
30-066 Kraków, Polska  
tel.: +48 600 858 891  
e-mail: [pirowska@gmail.com](mailto:pirowska@gmail.com)

### ABSTRACT

**Introduction.** Mastocytosis is a heterogeneous group of diseases featuring pathological growth of mast cells in different organs. Mastocytoses have various clinical manifestations. Mastocytosis progress is individual and dependent on many elements: the patient's age, disease form, treatment response and presence of mutations.

**Objective.** To demonstrate the suitability of the determination of mastocyte tryptase (serum tryptase) in patients before and after PUVA therapy.

**Material and methods.** The study included 17 patients who fulfilled the criteria of mastocytosis. Serum tryptase concentration was determined before and after PUVA exposures.

**Results.** The mean tryptase concentration in both of the studied groups before the PUVA exposure was 33.60 µg/l, and after completing the exposures it increased to 39.62 µg/l. Analyzing separately the values of the serum tryptase concentration before and after PUVA therapy in patients with cutaneous and systemic mastocytosis, a statistically significantly higher concentration of serum tryptase was found in patients with systemic mastocytosis. Furthermore, it was found that in the systemic form, the mean serum tryptase concentration increased during the PUVA therapy, while in patients with cutaneous mastocytosis this concentration did not change.

**Conclusions.** Serum tryptase concentration in patients with mastocytosis subject to PUVA therapy is a dynamic parameter. In patients with isolated urticaria pigmentosa, tryptase concentration is maintained in a normal range, whilst in patients with systemic mastocytosis it is increased.

### STRESZCZENIE

**Wprowadzenie.** Mastocytoza jest heterogenną grupą chorób charakteryzujących się patologicznym rozrostem komórek tucznych (mastocytów) w różnych narządach. Mastocytozy mają różny obraz kliniczny. Przebieg choroby jest indywidualny i zależy od wielu czynników, takich jak wiek pacjenta, postać mastocytozy, odpowiedź na leczenie i obecność mutacji.

**Cel pracy.** Wykazanie przydatności oznaczania tryptazy mastocytowej (tryptazy w surowicy) u pacjentów przed leczeniem PUVA i po leczeniu.

**Materiał i metodyka.** Badaniem objęto 17 pacjentów, którzy spełniali kryteria rozpoznania mastocytozy. Stężenie tryptazy w surowicy oznaczano przed leczeniem PUVA i po leczeniu.

**Wyniki.** Średnie stężenie tryptazy w obu badanych grupach przed terapią PUVA wynosiło 33,60 µg/l, a po zakończeniu leczenia wzrosło do 39,62 µg/l. Analizując odrębnie wartości stężenia tryptazy w surowicy przed terapią PUVA i po terapii u chorych z mastocytozą skórą i układową, statystycznie istotny wzrost stężenia tryptazy w surowicy stwierdzono u pacjentów z mastocytozą układową. Ponadto wykazano, że u pacjentów z mastocytozą układową średnie stężenie tryptazy w surowicy wzrosło podczas terapii PUVA, a u pacjentów z mastocytozą skórą stężenie się nie zmieniło.

**Wnioski.** Tryptaza w surowicy jest parametrem dynamicznym u pacjentów z mastocytozą poddawanych terapii PUVA. U pacjentów z izolowaną pokrzywką barwnikową stężenie tryptazy utrzymuje się w normie, natomiast u pacjentów z mastocytozą układową jest podwyższone.

**Key words:** mastocytosis, tryptase, PUVA.

**Słowa kluczowe:** mastocytoza, tryptaza, PUVA.

## INTRODUCTION

Mastocytosis is a heterogeneous group of diseases featuring pathological growth and/or concentration of mast cells in different organs [1]. Its incidence is estimated as 0.01% of the population [2].

The most common form of cutaneous mastocytosis is urticaria pigmentosa, with estimated prevalence of 1 : 1000–8000 people [2–4]. Mastocytoses have various clinical pictures. This variety results, among other reasons, from the effects of the action of mediators released by mastocytes or from the consequences of dysfunctions of organs infiltrated by these cells [5–7]. It is considered that the most important mediators are biogenic amines (histamine, serotonin, proteoglycans), enzymes (tryptase, chymase, hydrolases), prostaglandins and numerous cytokines and growth factors, such as IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, SCF, TNF- $\alpha/\beta$ , GM-CSF, bFGF, PDGF, MIP-1 $\alpha$ , and VPF/VEGF [2, 5, 6, 8].

According to the current WHO classification, 7 types of mastocytoses can be distinguished [9]:

1. Cutaneous mastocytosis (CM):
  - a) Urticaria pigmentosa (UP)/maculopapular cutaneous mastocytosis (MPCM),
  - b) Diffuse cutaneous mastocytosis,
  - c) Solitary mastocytoma of skin.
2. Indolent systemic mastocytosis (ISM).
3. Systemic mastocytosis with an associated clonal hematological non-mast cell lineage disease (SM-AHNMD).

## WPROWADZENIE

Mastocytoza jest heterogenną grupą chorób charakteryzujących się patologicznym rozrostem i/lub nadmiernym gromadzeniem się komórek tucznych (mastocytów) w różnych narządach [1]. Szacuje się, że liczba zachorowań na mastocytozę w populacji wynosi 0,01% [2].

Najbardziej rozpowszechnioną postacią mastocytozy skórnej jest pokrzywka barwnikowa, której częstość występowania szacuje się na 1 : 1000–8000 osób [2–4]. Mastocytoza może mieć różny obraz kliniczny. Różnorodność ta wynika m.in. z oddziaływania mediatorów uwalnianych przez mastocyty lub skutków upośledzenia czynności narządów, w których występują nacieki mastocytowe [5–7]. Uważa się, że do najważniejszych mediatorów należą: aminy biogenne (histamina, serotonina, proteoglikany), enzymy (tryptaza, chymaza, hydrolazy), prostaglandyny oraz liczne cytokiny i czynniki wzrostu, takie jak IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, SCF, TNF- $\alpha/\beta$ , GM-CSF, bFGF, PDGF, MIP-1 $\alpha$  oraz VPF/VEGF [2, 5, 6, 8].

Według aktualnej klasyfikacji WHO wyróżnia się 7 typów mastocytozy [9].

1. Mastocytoza skórna (*cutaneous mastocytosis* – CM):
  - a) pokrzywka barwnikowa (*urticaria pigmentosa* – UP)/mastocytoza skórna plamisto-grudkowa (*maculopapular cutaneous mastocytosis* – MPCM),
  - b) rozszkana mastocytoza skórna,
  - c) pojedynczy guz mastocytowy (mastocytoma) skóry.

4. Aggressive systemic mastocytosis (ASM).
5. Mast cell leukemia (MCL).
6. Mast cell sarcoma (MCS).
7. Extracutaneous mastocytoma.

The consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis recommends the following criteria for cutaneous mastocytosis: typical skin lesions of mastocytosis associated with Darier's sign (major criterion) and an increased numbers of mast cells in biopsy sections of lesional skin or KIT mutation in lesional skin tissue (minor criteria) [10].

According to the consensus, in order to diagnose systemic mastocytosis it is necessary to fulfill the major criterion and one minor criterion or three minor criteria, as presented in table 1 [11].

Patients without MIS in whom symptoms and laboratory parameters suggest the presence of mast cell activation or a clonal mast cell disease are an emerging challenge. In some of these patients, histamine-related symptoms or the presence of allergen-specific IgE can be documented [12]. The algorithm proposed for adult patients with slightly increased tryptase levels without MIS is depicted in figure 1.

Mastocytosis progress is individual and dependent on many elements: the patient's age, disease form, treatment response or presence of mutations. In children, an inclination to intrinsic remission of the disease has been observed. In most adults, the disease progresses gradually [13]. Considering the clinical variety and diagnostic difficulties in mastocytosis patients, it seems advisable to search prognostic factors for the progression of systemic mastocytosis in patients diagnosed with the cutaneous form.

## OBJECTIVE

The aim of this study is to demonstrate the suitability of the determinations of mastocyte tryptase (serum tryptase - ST) in patients before and after PUVA therapy, and of the quantitative determination of

2. Mastocytoza układowa o powolnym przebiegu (*indolent systemic mastocytosis - ISM*).
3. Mastocytoza układowa z klonalnym rozrostem linii komórkowych niemastocytowych (*systemic mastocytosis with an associated clonal hematological non-mast cell lineage disease - SM-AHNMD*).
4. Agresywna mastocytoza układowa (*aggressive systemic mastocytosis - ASM*).
5. Białaczka mastocytarna (*mast cell leukemia - MCL*).
6. Mięsak mastocytarny (*mast cell sarcoma - MCS*).
7. Mastocytoma w narządach poza skórą.

Zgodnie z konsensusem Europejskiej Sieci Badania Mastocytozy (*European Competence Network on Mastocytosis - ECNM*) zalecane są następujące kryteria diagnostyczne mastocytozy skórnej: obecność typowych zmian skórnych z dodatnim objawem Dariera (kryterium większe) oraz stwierdzenie zwiększonej liczby komórek tłuszczowych w materiale biopsyjnym pobranym z miejsca chorobowo zmienionego lub wykrycie mutacji KIT w wycinku zmienionej chorobowo skóry (kryteria mniejsze) [10].

Zgodnie z konsensusem rozpoznanie mastocytozy układowej wymaga spełnienia kryterium większego i jednego kryterium mniejszego lub trzech kryteriów mniejszych (tab. 1) [11].

Coraz większym wyzwaniem są pacjenci bez rozpoznanej mastocytozy skóry (MIS), u których objawy oraz wyniki badań laboratoryjnych wskazują na aktywację mastocytów lub zaburzenie rozrostowe mastocytów o charakterze klonalnym. U niektórych spośród tych chorych można stwierdzić objawy histaminowe lub obecność IgE swoistych dla alergenu [12]. Algorytm zalecany u dorosłych pacjentów z nieznacznie podwyższonym stężeniem tryptazy, bez MIS, przedstawiono na rycinie 1.

Postęp choroby jest indywidualny i zależy od wielu elementów, takich jak wiek pacjenta, postać mastocytozy, odpowiedź na leczenie i obecność mutacji. U dzieci obserwuje się tendencję do samoistnej remisji, a u większości dorosłych choroba ulega stop-

Table 1. Criteria for diagnosing systemic mastocytosis

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne mastocytozy układowej

Major criterion/Kryterium większe
Multifocal, compact infiltrates of MCs > 15 MCs in aggregates detected in sections of BM and/or other extracutaneous organs/ Wielogniskowe, zbite nacieki zawierające > 15 mastocytów w skupiskach stwierdzanych w obrębie szpiku i/lub w innych narządach pozaskórnych
Minor criteria/Kryteria mniejsze
1. More than 25% of spindle-shaped MCs in BM smears/Ponad 25% mastocytów wrzecionowatych w mielogramie szpiku
2. Aberrant expression of CD25 and/or CD2 by BMNCs/Nieprawidłowa ekspresja CD25 i/lub CD2 w komórkach tłuszczowych pochodzących ze szpiku
3. Detection of D816V KIT mutation in BM/Wykryta mutacja D816V genu KIT w komórkach szpiku
4. Serum tryptase levels > 20 ng/ml (does not count in patients who have clonal hematological non-MC lineage disease)/Stężenie tryptazy w surowicy > 20 ng/ml (nie dotyczy chorych z mastocytozą układową z klonalnym rozrostem linii komórkowych niemastocytowych (SM-AHNMD))

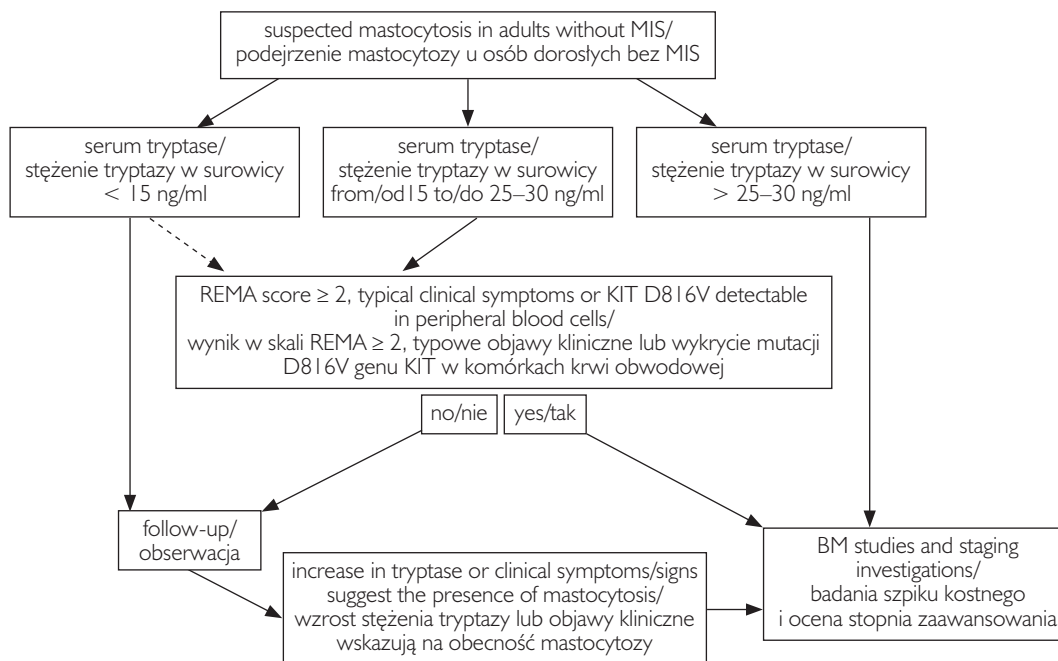


Figure 1. Algorithm for adult patients with suspected mastocytosis but no evidence of cutaneous involvement [27]

Rycina 1. Algorytm postępowania u dorosłych pacjentów z podejrzeniem mastocytozy bez objawów zajęcia skóry [27]

the mastocyte count (mast cells – MC) in the histopathological examination of a skin sample, assessed in a large field of view (LFOV) in the differentiation of patients with CM and SM.

## MATERIAL AND METHODS

The study included 17 patients (8 women and 9 men). The patients were divided into two groups based on the criteria for CM and SM. Nine (53%) patients fulfilled the criteria for CM, and 8 (47%) patients for SM. The measurements of the ST concentration were performed by the fluorometric enzyme immunoassay (FEIA) method with an automatic immunologic analyzer, UniCAP 100, a CAP System from Pharmacia & Upjohn Diagnostics AB Uppsala. The ST concentration was determined before and after PUVA exposures. The normal value was assumed as the concentration of up to 11.4 µg/l, according to the manufacturer's standard. Additionally, before starting the treatment, the MC count in a skin sample was determined for each patient, based on the histopathological examination.

### Statistical analysis

The obtained results of the assays were then statistically analyzed using both Student's *t*-test and the Cochran-Cox test for independent groups. The following parameters were compared: ST in both groups before and after PUVA therapy, relation between the mast cell count in skin and ST in patients in both

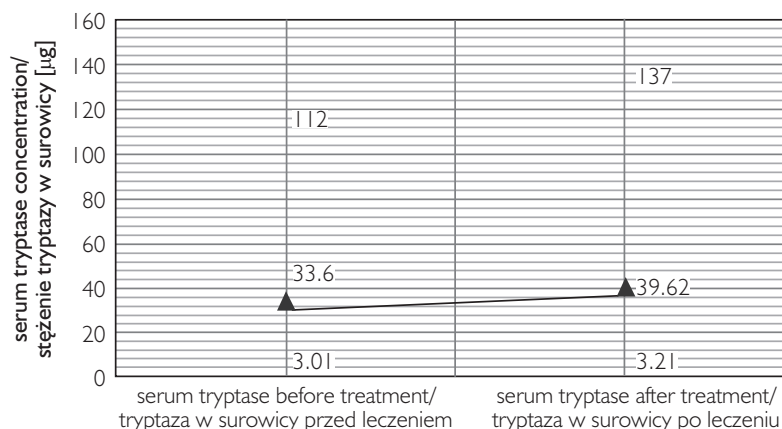
niowej progresji [13]. Ze względu na zróżnicowanie obrazu klinicznego i trudności diagnostyczne występujące u pacjentów z mastocytozą uzasadnione jest poszukiwanie czynników prognostycznych determinujących progresję mastocytozy układowej u chorych z rozpozną skórną postacią choroby.

## CEL PRACY

Celem pracy jest wykazanie przydatności oznaczania tryptazy mastocytowej (tryptazy w surowicy – ST) u pacjentów przed leczeniem PUVA i po nim oraz ilościowego oznaczania liczby mastocytów (komórek tucznych, *mast cells* – MC) w histopatologicznym badaniu wycinka skórniego w szerokim polu widzenia (*large field of view* – LFOV) przy różnicowaniu pacjentów z CM i SM.

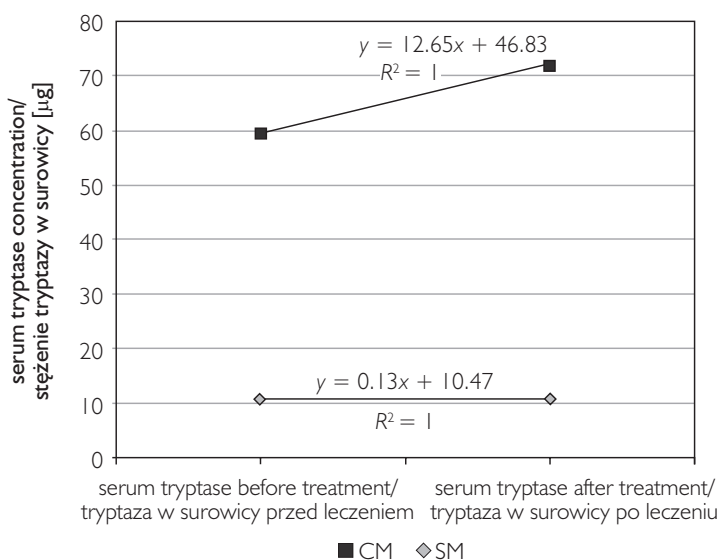
## MATERIAŁ I METODYKA

Badaniem objęto łącznie 17 pacjentów (8 kobiet i 9 mężczyzn). Pacjentów podzielono na dwie grupy na podstawie kryteriów CM i SM. Dziewięciu (53%) chorych spełniało kryteria CM, a 8 (47%) pacjentów – kryteria SM. Pomiary stężenia ST wykonano metodą fluorometrii immunoenzymatycznej (*fluorometric enzyme immunoassay* – FEIA) przy wykorzystaniu automatycznego analizatora immunologicznego UniCAP 100, CAP System firmy Pharmacia & Upjohn Diagnostics AB Uppsala. Stężenie ST oznaczano przed leczeniem PUVA i po. Jako zakres normy przyjęto



**Figure 2.** Mean level and minimum and maximum values of tryptase concentration in both of the studied groups before the PUVA exposure and after treatment

**Rycina 2.** Średnia, minimalna i maksymalna wartość stężenia tryptazy w obu badanych grupach przed leczeniem PUVA i po leczeniu



**Figure 3.** Mean level of serum tryptase concentration before and after PUVA therapy in patients with cutaneous (CM) and systemic (SM) mastocytosis

**Rycina 3.** Średnie stężenie tryptazy w surowicy u pacjentów z mastocytozą skórną (CM) i układową (SM) przed leczeniem PUVA i po leczeniu

groups before the start of exposures, and changes of the ST value depending on its initial value in individual groups during exposure.

## RESULTS

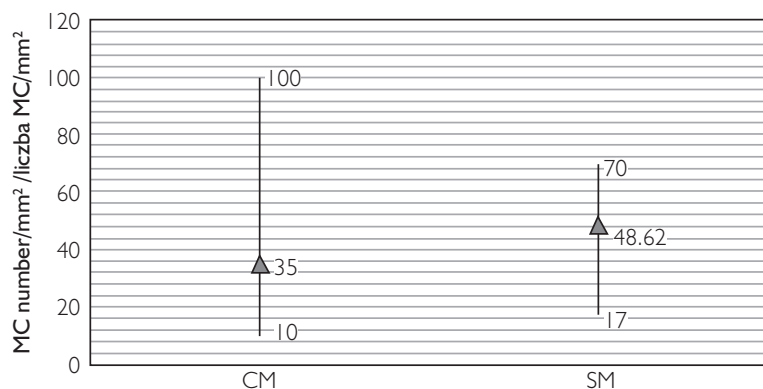
The mean level of tryptase concentration in both of the studied groups before the PUVA exposure was 33.60 µg/l (min. 3.01, max. 112.00), and after completing the exposures it increased to 39.62 µg/l (min. 3.21, max. 137.00) ( $p < 0.05$ ) (fig. 2). Analyzing separately the values of ST concentration before and after PUVA therapy in patients with CM and SM (fig. 3), a statistically significantly higher concentration of ST was found in patients with SM ( $p < 0.05$ ). Cochran-Cox test: before – 59.48 SM vs. 10.60 CM

wartości stężeń do 11,4 µg/l zgodnie z zaleceniem producenta. Dodatkowo przed podjęciem leczenia u każdego z pacjentów oznaczono liczbę MC w badaniu histopatologicznym wycinka skóry.

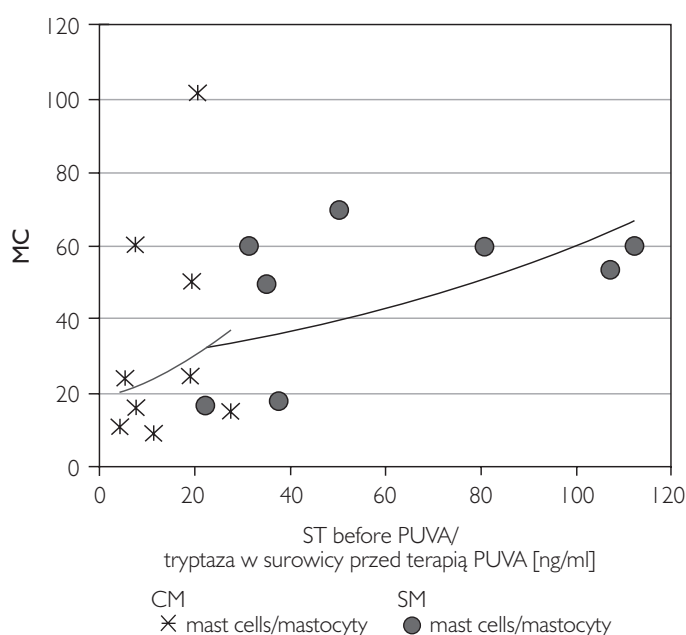
## Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki oznaczeń poddano analizie statystycznej przy wykorzystaniu testu *t*-Studenta oraz testu Cochran-Coksa dla grup niezależnych. Porównano następujące parametry: ST w obu grupach przed leczeniem PUVA i po, zależność między liczbą komórek tucznych w skórze a ST u pacjentów z obu grup przed rozpoczęciem PUVA oraz zmiany wartości ST w odniesieniu do wartości początkowej w poszczególnych grupach w trakcie leczenia.





**Figure 4.** Mean level and minimum and maximum values of tryptase in cutaneous and systemic mastocytosis before PUVA exposure  
**Rycina 4.** Średnia, minimalna i maksymalna wartość stężenia tryptazy w przebiegu mastocytozy skórnej i układowej przed leczeniem PUVA



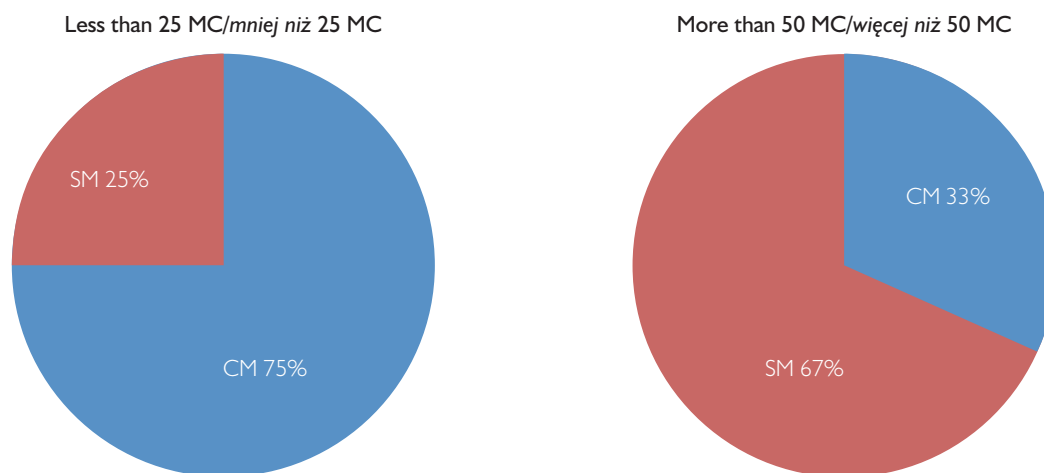
**Figure 5.** Comparison of count of mast cells (MC) in LFOV in cutaneous (CM) and systemic (SM) mastocytosis  
**Rycina 5.** Porównanie liczby mastocytów (MC) w LFOV w przebiegu mastocytozy skórnej (CM) i układowej (SM)

and after – 72.13 SM vs. 10.73 CM. Furthermore, it was shown that in the SM, the mean ST concentration increased during the PUVA therapy, while in patients with CM this concentration did not change ( $p > 0.05$ ). For both types of mastocytosis, a significant concentration with average power was found between MC and ST before exposure (fig. 4). In patients with their initial ST below 20  $\mu\text{g/l}$ , it was found that its value during the PUVA therapy did not change, and in patients with their initial concentration above 20  $\mu\text{g/l}$ , an increase of this value was observed.

Comparison of MC in LFOV in SM and CM showed a larger number in SM (fig. 5). Evaluating the relation between the MC count and the form of CM and SM, it was found that the number of these cells does not exceed 25 in LFOV in 75% of CM patients,

## WYNIKI

Średnie stężenie tryptazy w obu badanych grupach przed leczeniem PUVA wynosiło 33,60  $\mu\text{g/l}$  (min. 3,01, maks. 112,00), a po zakończeniu terapii wzrosło do 39,62  $\mu\text{g/l}$  (min. 3,21, maks. 137,00) ( $p < 0,05$ ) (ryc. 2). Analizując odrębnie wartości stężenia ST przed leczeniem PUVA i po nim u chorych z CM i SM (ryc. 3), statystycznie istotny wzrost stężenia ST stwierdzono u pacjentów z SM ( $p < 0,05$ ). Test Cochran-Coxa: przed leczeniem 59,48 w przebiegu SM vs 10,60 w przebiegu CM i po leczeniu – 72,13 w przebiegu SM vs 10,73 w przebiegu CM. Wykazano ponadto, że średnie stężenie ST w SM wzrosło w trakcie leczenia PUVA, a u pacjentów z CN się nie zmieniło ( $p > 0,05$ ). W obu postaciach mastocytozy zaobserwowano istotną zależność o średniej sile mię-



**Figure 6.** Evaluating the relation between the mast cells (MC) count and the form of cutaneous (CM) and systemic (SM) mastocytosis  
**Rycina 6.** Ocena zależności między liczbą mastocytów (MC) a postacią mastocytozy – skórą (CM) i układową (SM)

and in 67% of SM patients their number exceeded 50 in LFOV (fig. 6).

## DISCUSSION

The clinical presentation and course of mastocytosis are heterogeneous and unpredictable. Treatment should be individualized based on the severity of clinical symptoms, patient complaints, and on prognosis [14]. The primary point is to control mediator secretion or mediator effects. The basis of therapy in all symptomatic patients is a combination of histamine receptor (H1R and H2R) antagonists. Additional antimediator type drugs include antileukotrienes, glucocorticoids (GCs), and the MC-stabilizing agents. Patients should avoid all drugs and situations that could cause MC degranulation, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), opioids, muscle relaxants, iodinated contrast agents, stress, and excessive heat or cold [14, 15].

At present in the literature there prevails the opinion that ultraviolet (UV) treatment is preferred as the cosmetic therapy of skin lesions. That treatment should be used with caution due to potential cutaneous side-effects, but may, in addition to reducing MC mediator skin symptoms, also make skin lesions somewhat less visible, although the effect is temporary [16].

Therefore, this work provides evidence that both NB-UVB and PUVA represent a safe and useful second-line therapy of the cutaneous symptoms in mastocytosis. However, Brazzelli *et al.* [17] suggest that both NB-UVB and PUVA represent a safe and useful second-line therapy of the cutaneous symptoms in mastocytosis. The number of treatments necessary to obtain symptom relief was significantly lower in

dzy MC a ST przed leczeniem (ryc. 4). U pacjentów, u których wartość początkowa ST wynosiła poniżej 20 µg/l, nie zmieniła się w trakcie leczenia PUVA, natomiast u chorych z początkowym stężeniem ST powyżej 20 µg/l odnotowano wzrost stężenia ST.

Porównanie liczby MC w LFOV w przebiegu SM i CM wykazało większą liczbę MC w SM (ryc. 5). Oceniając zależność między liczbą MC a postacią CM i SM, ustalono, że liczba MC w LFOV nie przekraczała 25 u 75% pacjentów z CM, natomiast u 67% pacjentów z SM ich liczba w LFOV przekroczyła 50 (ryc. 6).

## OMÓWIENIE

Obraz kliniczny oraz przebieg mastocytozy są niejednorodny i nieprzewidywalny. Choroba wymaga leczenia zindywidualizowanego, dostosowanego do nasilenia objawów klinicznych, dolegliwości występujących u pacjentów oraz rokowania [14]. Głównym celem jest kontrola wydzielania mediatorów lub ich oddziaływania. Podstawą terapii u wszystkich pacjentów z objawami jest skojarzenie antagonistów receptorów histaminowych (H1R i H2R). Dodatkowo leki przeciwmiediatorowe obejmują: środki przeciwleukotrienne, glikokortykosteroidy (GK) oraz leki stabilizujące komórki tuczne. Pacjenci powinni unikać leków i sytuacji, które mogą powodować degranulację mastocytów, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), opioidy, leki zwiotczające mięśnie i jodowe środki kontrastowe, stres oraz zbyt wysoka lub niska temperatura [14, 15].

Obecnie w piśmiennictwie przeważa pogląd, że w kosmetycznym leczeniu zmian skórnych preferowana jest fototerapia UV. W leczeniu należy zachować ostrożność ze względu na potencjalne skórne skutki uboczne. Poza zmniejszeniem objawów skórnych wywoływanych przez mediatory MC terapia

the PUVA group, but the mean exposure dose was significantly higher compared to the NB-UVB group. Serum tryptase levels showed a downward trend. The cutaneous score improved in both groups [17].

Serum tryptase is a confirmed diagnostic marker of MC activity [5, 8, 18, 19]. Its concentration is determined in order to assess the disease stage and its progression, as well as the therapy effectiveness. The obtained results show that ST in patients with mastocytosis subject to PUVA therapy is a dynamic parameter. When determining the mean ST in all the patients before and after the completion of PUVA therapy, a statistically significant increase was found. UV radiation has an immunomodulatory influence on MC and on their release of substances [20]. It releases mediators from inactive MC, simultaneously inhibiting their secretion when they are activated [20]. In the evaluation of the mean ST in the studied groups, it was found that in CM patients its concentration did not exceed the value of 11.4 µg/l and it never increased after the completion of the phototherapy. In patients with SM, the ST average value is 60 µg/l, and it increases by about 20% during PUVA therapy. This is consistent with the reports of other authors, indicating that in patients with isolated urticaria pigmentosa, tryptase concentration is maintained in a normal range, whilst in patients with the cutaneous form concomitant with systemic mastocytosis, it is increased [15, 21–24]. Simultaneously, the results of the studies confirm the observation by other authors stating that UV radiation negatively affects the number and activity of MC in the skin and does not influence the activity of MC in other locations [20, 25].

The reports assessing the relation between the number of MC in the skin and the type of mastocytosis are ambiguous. Several authors [26, 27] have found a correlation between the MC count in the skin and the severity of mastocytosis. The density of the infiltration was higher in patients with SM than in patients with UP. However, the works of other authors [28, 29] did not show such a dependence. The interpretation of the results of our own studies has shown that the determination of the MC count in a histopathological examination of the skin has not only diagnostic significance, but also could have practical importance. The studies concerning a comparison of the number of MC in skin samples have shown a correlation between their number and the tryptase concentration, which was confirmed by the observations by other authors [5, 19, 29]. This confirms that the tryptase concentration is a marker for the number of MC in the body. In patients with their ST below 20 µg/l, its value during PUVA therapy decreased more often, and it increased in patients with the initial concentration above 20 µg/l, correlating with the number of MC in the skin.

może także nieznacznie ograniczyć widoczność zmian. Efekt ten jest jednak przemijający [16].

Niniejsza praca potwierdza, że zarówno NB-UVB, jak i PUVA stanowią bezpieczną i skuteczną metodę leczenia drugiego wyboru zmian skórnych w przebiegu mastocytozy. Brazzelli i wsp. [17] wskazują, że zarówno NB-UVB, jak i PUVA stanowią bezpieczną i skuteczną metodę leczenia drugiej linii zmian skórnych w przebiegu mastocytozy. Liczba zabiegów niezbędnych, aby zmniejszyć nasilenie objawów, była istotnie mniejsza w grupie leczonej PUVA, jednak średnia dawka promieniowania była istotnie wyższa w porównaniu z grupą NB-UVB. Stężenie tryptazy w surowicy wykazywało tendencję do zmniejszania się. Wynik oceny skóry poprawił się w obu grupach [17].

Tryptaza w surowicy jest potwierdzonym markerem diagnostycznym aktywności MC [5, 8, 18, 19]. Stężenie ST oznacza się, aby ocenić stopień zaawansowania choroby oraz jej progresję, a także skuteczność leczenia. Uzyskane wyniki wskazują, że ST jest parametrem dynamicznym u pacjentów z mastocytozą poddawanych leczeniu PUVA. Przy wyznaczaniu średniego stężenia ST u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia PUVA uzyskano statystycznie istotny wzrost. Promieniowanie UV ma działanie immunomodulacyjne zarówno na same MC, jak i na uwalnianie przez nie substancje [20]. Uwalnia mediatorzy z nieaktywnych mastocytów, jednocześnie hamując ich wydzielanie po aktywacji mediatorów [20]. Ocena średniego stężenia ST w badanej grupie wykazała, że u pacjentów z CM nie przekroczyło ono wartości 11,4 µg/l i nigdy nie wzrosło po zakończeniu fototerapii. U pacjentów z SM średnia wartość ST wynosi 60 µg/l i wzrasta o ok. 20% w trakcie leczenia PUVA. Wyniki te są zgodne z doniesieniami innych autorów, w których wskazuje się, że u pacjentów z izolowaną pokrzywką barwnikową stężenie tryptazy utrzymuje się w zakresie normy, a u chorych z postacią skórną współistniejącą z mastocytozą układową się zwiększa [15, 21–24]. Jednocześnie wyniki badań potwierdzają ustalenia innych autorów, którzy zaobserwowali, że promieniowanie UV niekorzystnie oddziałuje na liczbę i aktywność MC w skórze, jednak nie wpływa na aktywność MC w innych lokalizacjach [20, 25].

Doniesienia dotyczące zależności między liczbą MC w skórze a typem mastocytozy są niejednoznaczne. Kilku autorów [26, 27] stwierdziło zależność między liczbą MC w skórze a nasileniem mastocytozy. Gęstość nacieków była wyższa u chorych z SM niż u pacjentów z UP. Podobnej zależności nie zaobserwowano jednak w pracach innych autorów [28, 29]. Wyniki naszych badań pokazują, że oznaczanie liczby MC w badaniu histopatologicznym wycinka skóry jest istotne nie tylko ze względów diagnostycznych, ale także praktycznych. Badania porównujące liczbę MC w wycinkach skóry



All in all, it seems that the determination of the tryptase concentration, being a routine examination today in the diagnostics of mastocytosis patients, is a significant diagnostic criterion. The assessment of the changes of its concentration during PUVA therapy is an important prognostic indicator. This will lead to determining whether patients with UP have a risk of developing SM. The patients with UP with their ST above 20 µg/l, increasing after the completion of PUVA therapy, and with the ST value correlated with the number of MC in the skin (above 50 in LFOV), despite the exclusion of SM, should be more regularly observed for the possibility of the disease developing.

The activation of MC may occur via different mechanisms. Apart from the IgE-dependent reaction, there are multiple stimuli activating mastocytes via a non-specific route. The most important internal factors include drugs and food. Environmental factors include venoms of *Hymenoptera* (bee, wasp, hornet), physical factors such as mechanical irritation, and exposure to heat or cold [30].

As the therapy used for patients with mastocytosis is only symptomatic and concentrated on blocking the decay of MC or the effects of action of mediators released by the MC, it seems that the most important issue is avoiding exposure to internal and environmental factors causing the degranulation of MC [31, 32].

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

wskazują na zależność między ich liczbą a stężeniem tryptazy, którą odnotowali także inni autorzy [5, 19, 29]. Potwierdza to, że stężenie tryptazy stanowi marker liczby MC w organizmie. U pacjentów z ST poniżej 20 µg/l jej wartość podczas leczenia PUVA częściej się zmniejsza. Z kolei u pacjentów, u których początkowe stężenie ST wynosiło powyżej 20 µg/l, stwierdzono jego wzrost skorelowany z liczbą MC w skórze.

Należy stwierdzić, że oznaczanie stężenia tryptazy, które jest dziś rutynowym badaniem w diagnostyce pacjentów z mastocytozą, stanowi istotne kryterium diagnostyczne. Ocena zmian stężenia tryptazy w przebiegu leczenia PUVA jest istotnym wskaźnikiem prognostycznym. Umożliwia ocenę, czy u pacjentów z UP występuje ryzyko rozwoju SM. Pacjenci z UP, u których ST przekracza 20 µg/l, rosnąc po zakończeniu leczenia PUVA, a wartość ST wykazuje zależność z liczbą MC w skórze (powyżej 50 w LFOV), pomimo wykluczenia SM wymagają bardziej regularnego monitorowania pod względem ewentualnego rozwoju choroby.

Aktywacja MC może być efektem różnych mechanizmów. Poza reakcją IgE-zależną istnieje wiele bodźców wywołujących aktywację MC na drodze nieswoistej. Najważniejszymi czynnikami wewnętrznymi są leki i pożywienie. Wśród czynników środowiskowych należy wymienić: jad owadów z rzędu błonkoskrzydłych (pszczoł, os, szerszeni), czynniki fizyczne (np. podrażnienie mechaniczne) oraz narażenie na wysoką lub niską temperaturę [30].

Ponieważ leczenie pacjentów z mastocytozą jest wyłącznie objawowe i ukierunkowane na blokowanie rozpadu MC lub skutków działania mediatorów uwalnianych przez MC, za kluczowe należy uznać unikanie narażenia na czynniki wewnętrzne i środowiskowe powodujące degranulację MC [31, 32].

#### KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

#### References Piśmiennictwo

1. Valent P., Akin C., Escribano L., Födinger M., Hartmann K., Brockow K., et al.: Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007, 37, 435-453.
2. Obtulowicz A., Antoszczyk G., Dyga W., Sacha T., Stobiecki M., Czarnobilska E.: Stężenie tryptazy i objawy anafilaksji na jad owadów w programowaniu leczenia chorych z mastocytozą. *Alergol Immunol* 2012, 9, 216-219.
3. Niedożytko M., Jassem E., Kruszewski J.: Mastocytoza - rozpoznanie i leczenie. Wydawnictwo Benkowski, Białystok, 2007.
4. Obtulowicz K., Obtulowicz A., Stobiecki M., Czarnobilska E., Antoszczyk G.: Mastocyty i mastocytoza. *Alergol Immunol* 2009, 6, 21-26.
5. Lange M., Renke J., Gleń J., Niedożytko M., Niedożytko B.: Tryptaza mastocytowa, interleukina 6 oraz index SCORMA jako wykładnik ciężkości przebiegu mastocytozy u dzieci. *Post Dermatol Alergol* 2010, 27, 238-245.
6. Dereń-Wagemann I., Kuliszkiwicz-Janus M., Kuliczowski K.: Mastocytoza - rozpoznawanie i leczenie. *Post Hig Med Dosw* 2009, 63, 564-576.
7. Marciniak J., Jutel M.: Znaczenie mastocytozy w reakcjach anafilaktycznych. *Post Dermatol Alergol* 2006, 23, 17-20.
8. Stobiecki M., Dyga W.: Tryptaza w diagnostyce chorób alergicznych. *Alergol Immunol* 2007, 4, 25-27.
9. Pardanani A.: Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2016, 91, 1146-1159.

10. **Hartmann K., Escribano L., Grattan C., Brockow K., Carter M.C., 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, 35-45.
11. **Lange M., Ługowska-Umer H., Niedoszytko M., Wasąg B., Limon J., Żawrocki A., et al.:** Diagnosis of mastocytosis in children and adults in daily clinical practice. *Acta Derm Venereol* 2016, 96, 292-297.
12. **Valent P., Escribano L., Broesby-Olsen S., Hartmann K.:** Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis; a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy* 2014, 69, 1267-1274.
13. **Niedoszytko M., Gruchała-Niedoszytko M.:** Mastocytoza – patogeneza, rozpoznanie, leczenie. *Alerg Astma Immunol* 2005, 10, 181-186.
14. **Arock M., Akin C., Hermine O., Valent P.:** Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. *Eur J Haematol* 2015, 94, 474-490.
15. **Siebenhaar F., Akin C., Bindslev-Jensen C., Maurer M., Broesby-Olsen S.:** Treatment strategies in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014, 34, 433-447.
16. **Broesby-Olsen S., Dybedal I., Gülen T., Kristensen T.K., Møller M.B., Ackermann L., et al.:** Multidisciplinary management of mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus. *Acta Derm Venereol* 2016, 96, 602-612.
17. **Brazzelli V., Grassi S., Merante S., Grasso V., Ciccocioppo R., Bossi G., et al.:** Narrow-band UVB phototherapy and psoralen-ultraviolet A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis: a study in 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2016, 32, 238-246.
18. **Pardanani A., Akin C., Valent P.:** Pathogenesis, clinical features and treatment advances in mastocytosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006, 19, 595-615.
19. **Sperr W.R., Jordan J.H., Fiegl M., Escribano L., Bellas C., Dirnhofer S., et al.:** Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2002, 128, 136-141.
20. **Guhl S., Stefaniak R., Strathmann M., Babina M., Piazena H., Henz B.M., et al.:** Bivalent effect of UV light on human skin mast cells – low-level mediator release at baseline but potent suppression upon mast cell triggering. *J Invest Dermatol* 2005, 124, 453-456.
21. **Valent P.:** Diagnostics evaluation and classification of mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006, 26, 515-534.
22. **Patnaik M.M., Rindos M., Kouides P.A., Tefferi A., Pardanani A.:** Systemic mastocytosis: a concise clinical and laboratory review. *Arch Pathol Lab Med* 2007, 131, 784-791.
23. **Schwartz L.B.:** Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007, 131, 784-791.
24. **Antoszczyk G., Obtulowicz K., Dyga W., Obtulowicz A., Foryciarz K.:** Mastocytoza. Rozpoznawanie, leczenie i jego organizacja. *Alergol Immunol* 2010, 7, 82-85.
25. **Czarnetzki B.M., Rosenbach T., Kolde G., Frosch P.J.:** Phototherapy of urticaria pigmentosa: clinical response and changes of cutaneous reactivity, histamine and chemotactic leukotrienes. *Arch Dermatol Res* 1984, 277, 105-113.
26. **Garriga M.M., Friedman M.M., Metcalfe D.D.:** 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, 425-432.
27. **Brockow K., Akin C., Huber M.:** Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology. *J Am Acad Dermatol* 2003, 48, 508-516.
28. **Almahroos M., Kurban A.K.:** Management of mastocytosis. *Clin Dermatol* 2003, 21, 274-277.
29. **Valent P., Akin C., Sperr W.R., Escribano L., Arock M., Horny H.P., et al.:** Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorder: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk Res* 2003, 27, 635-641.
30. **Marciniak J., Jutel M.:** Znaczenie mastocytozy w reakcjach anafilaktycznych. *Post Dermatol Alergol* 2006, 23, 17-20.
31. **Valent P., Akin C., Sperr W.R., Mayerhofer M., Födinger M., Fritsche-Polanz R.:** Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma* 2005, 46, 35-48.
32. **Williams A., Krishna T., Frew A.:** Systemic mastocytosis. *Lancet* 2002, 360, 1611.

**Received:** 28.08.2017

**Accepted:** 16.10.2017

**Otrzymano:** 28.08.2017 r.

**Zaakceptowano:** 16.10.2017 r.

---

#### How to cite this article

Obtulowicz A., Pirowska M.M., Woźniacka A., Wojas-Pelc A.: Suitability of tryptase concentration determination during PUVA therapy in patients with cutaneous and systemic mastocytosis. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018, 105, 41-50.

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.74165>.