

H.-P. Horny¹ · R. Berndt¹ · K. Sotlar² · E.-C. Förster³ · P. Valent⁴

¹ Institut für Pathologie, Europäisches Referenzzentrum für Mastozytose, Ansbach

² Institut für Pathologie, LMU, München

³ Gemeinschaftspraxis für Gastroenterologie, Münster

⁴ I. Medizinische Klinik, AKH, Universität Wien

Systemische Mastozytose mit starkem Befall des Gastrointestinaltrakts

Ein klinisch nicht fassbares und morphologisch bislang nicht klar definiertes Krankheitsbild

Mastozytosen sind klonale Erkrankungen der hämopoetischen Stammzelle des Knochenmarks und durch ein ungewöhnlich breites Erscheinungsbild charakterisiert [17]. Hauptmanifestationsorte sind zum einen die Haut (kutane Mastozytose oder Urticaria pigmentosa), zum anderen der multifokale Befall des Knochenmarks bei systemischer Mastozytose (SM; **Tab. 1**; [8]). Obwohl für die SM diagnostische Kriterien eindeutig festgelegt sind (**Tab. 2**) und der morphologische Nachweis kompakter Mastzellinfiltrate (als einziges diagnostisches Hauptkriterium) zu fordern ist, gibt es nur relativ wenige histopathologische Untersuchungen zum Befallsmuster in extramedullären viszerale Organen [18, 19]. So werden mehr als 90% aller SM-Fälle durch die histologische Untersuchung eines Beckenkammtrapanates diagnostiziert [8]. Sehr viel schwieriger ist hingegen der morphologische Nachweis (oder auch Ausschluss) von diagnostischen kompakten Infiltraten der intestinalen Schleimhaut im Rahmen einer Mastozytose. Formal kann es sich entweder um eine „reine“ intestinale Mastozytose oder um die Mitbeteiligung des Gastrointestinaltrakts im Rahmen einer SM handeln.

Nachfolgend soll anlässlich einer eigenen Fallbeobachtung die Spannweite der

morphologischen und molekularen Befunde bei einer intestinalen Beteiligung im Rahmen der SM dargestellt werden. Besonderes Augenmerk gilt hier der differenzialdiagnostischen Abgrenzung einer reaktiven Mastzellvermehrung („Mastzellenhyperplasie“), da es keine für die Mastozytose pathognomonische abdominelle Symptomatik gibt. Ganz allgemein gilt, dass die Mastozytose zunehmend häufiger in die klinische Differenzialdiagnose bei länger bestehenden abdominellen Symptomen eingeschlossen wird, der morphologische Nachweis mit strikter Beachtung der diagnostischen Kriterien jedoch nur selten gelingt. Daneben muss betont werden, dass derzeit unklar ist, ob es tatsächlich eine „reine“ intestinale Mastozytose gibt. Diese Diagnose darf in jedem Fall nur nach Ausschluss einer SM mit Knochenmarksbeteiligung (Histologie) und/oder Befall auch anderer viszerale Organe gestellt werden.

Fallbericht

Durchgeführt wurde die Ileokoloskopie bei einer 67-jährigen Frau im Rahmen einer Kontrolluntersuchung nach anamnestisch angegebener Polypektomie, jedoch ohne spezifische abdominelle Symptomatik. Makroskopisch zeigte die Endoskopie

Tab. 1 Klassifikation der Mastozytose (nach WHO)

Kutane Mastozytose (meist: Urticaria pigmentosa)

Systemische Mastozytose

Indolente systemische Mastozytose

SM-AHNMD^a

Aggressive systemische Mastozytose
Mastzellenleukämie

Mastzellensarkom

Extrakutanes (benignes) Mastozytom^b

^aSystemische Mastozytose mit assoziierter nicht-mastozytärer hämatologischer Neoplasie, z. B. akute myeloische Leukämie/AML (SM-AML). ^bExtrem selten (vom Autor selbst nie beobachtet).

Tab. 2 Diagnostische Kriterien der Mastozytose

Hauptkriterium

– Multifokales kompaktes Mastzelleninfiltrat

Nebenkriterien

- Vermehrtes Vorkommen von spindeligen Mastzellen
- Atypischer Immunphänotyp mit Koexpression von CD25 und/oder CD2
- Aktivierende Punktmutation im Codon 816 von c-kit (meist: KIT^{D816V})
- Chronisch erhöhter Serumtryptasewert (>20 ug)

Diagnose Mastozytose kann gestellt werden

- Hauptkriterium + mindestens 1 Neben-kriterium oder
- mindestens 3 Nebenkriterien

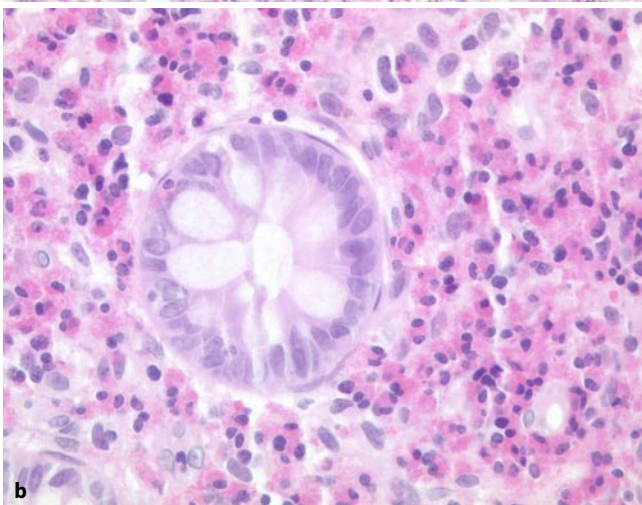
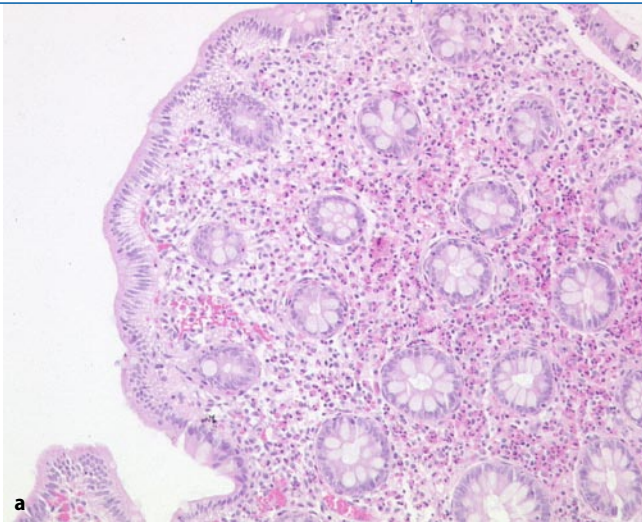


Abb. 1 a, b ◀ Dickdarmschleimhaut aus der Bauhin-Klappe mit intaktem Saumepithel und starker Vermehrung eosinophiler Granulozyten. Formal passt das Bild sehr gut zu einer „eosinophilen Kolitis“ (HE-Färbung)

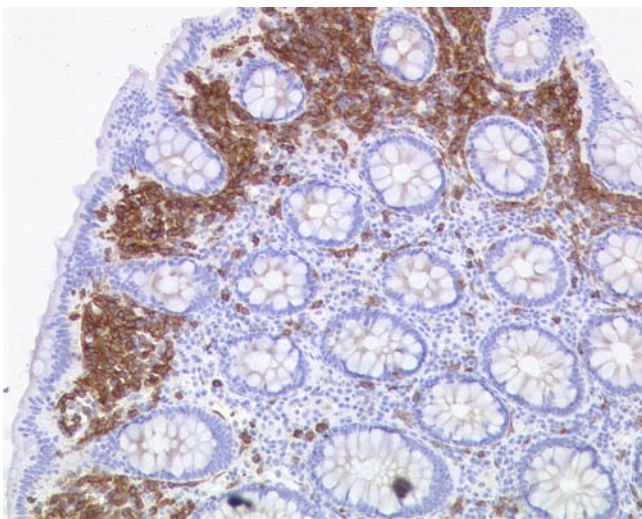


Abb. 2 ◀ Die immunhistochemische Untersuchung mit einem Antikörper gegen das Antigen KIT (CD117) zeigt ein kompaktes bandförmiges, unter dem Saumepithel gelegenes Infiltrat aus zumeist runden Mastzellen (ABC-Methode; anti-CD117)

einen völlig normalen Schleimhautbefund ohne Hinweise auf Entzündung oder Polypen. Die Entnahme der Proben erfolgte aus dem terminalen Ileum und dem Colon ascendens. Etwa 10 Wochen später wurde eine endoskopische Untersuchung des oberen Gastrointestinaltraktes ange-

schlossen. Alle Schleimhautproben wurden in gepuffertem Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und zunächst mit Hämatoxilin & Eosin (HE) gefärbt. Die immunhistochemischen Färbungen wurden entsprechend der ABC-Methode durchgeführt. Details über die ebenfalls nach etab-

lierten Methoden durchgeführten molekularen Untersuchungen sind in der entsprechenden Literaturstelle zusammengefasst [15].

Histologischer Befund

Konventionell-morphologisch fiel in der HE-Färbung sowohl im Ileum als auch im Kolon eine signifikante Vermehrung von eosinophilen Granulozyten innerhalb der Lamina propria mucosae auf (▣ **Abb. 1**). Echte eosinophile Mikroabszesse oder eine signifikante eosinophile Leukodiapedese lagen jedoch nicht vor. Der konventionell-morphologische Befund entsprach weitgehend dem einer eosinophilen Enterokolitis. Die ergänzend durchgeführte immunhistochemische Untersuchung des Gewebes mit Antikörpern gegen Antigene wie Tryptase, KIT (CD117) und CD25 zeigte im Ileum eine starke Vermehrung teilweise spindelförmiger Tryptase- und KIT-positiver Mastzellen mit der Tendenz zu einer gruppenförmigen Lagerung, jedoch ohne Ausbildung kompakt-kohäsiver (diagnostischer) Infiltrate. Im Kolon beherrschte, ebenfalls unerwartet, eine signifikante Vermehrung auch hier teilweise spindelförmiger Tryptase- und KIT-positiver Mastzellen das Bild. Die Mastzellen bildeten kompakte Infiltrate mit teilweise >25% spindelförmigen Zellen wie auch ein unmittelbar unter dem Saumepithel gelegenes breites, etwa 5 Zelllagen umfassendes bandförmiges Infiltrat aus (▣ **Abb. 2**). In beiden Proben lag zweifelsfrei ein atypischer Immunphänotyp der Mastzellen mit Koexpression des Antigens CD25 vor (▣ **Abb. 3**). Die später in gleicher Weise untersuchten Schleimhautproben aus dem oberen Gastrointestinaltrakt zeigten ebenfalls kompakte Infiltrate atypischer CD25+-Mastzellen in der Duodenalschleimhaut und eine signifikante Zunahme CD25+ jedoch locker verstreuter Mastzellen in Magenantrum und -korpus.

Molekularer Befund

Aus sämtlichen Schleimhautproben konnte mittels Standardmethoden amplifizierbare DNA extrahiert werden. Die eingesetzten Techniken zum Screening nach c-kit-Mutationen („LNA-mediertes PCR-clamping“ mit anschließender Schmelz-

punktanalyse von Hybridisierungssonden) wie auch die gezielte Analyse gepoolter mikrodissoziiertes Mastzellen erbrachten in allen untersuchten Proben den Nachweis der aktivierenden Punktmutation D816V im c-kit-Protonkogen [15].

Weitere Staginguntersuchungen

Eine ergänzend durchgeführte Stagingdiagnostik ergab folgende für die Grunderkrankung relevante Befunde: gering erhöhte Serumtryptase (27,1 ug/l; Grenzwert: 15 ug/l) sowie geringe multifokale Infiltration des Knochenmarks bei histologischer/immunhistochemischer Untersuchung eines Beckenkammtrepanates. Dagegen fanden sich keine Hepatosplenomegalie oder Lymphadenopathie, keine Hautveränderungen im Sinne einer kutanen Mastozytose (Urticaria pigmentosa adultorum) und keine Auffälligkeiten des Blutbildes.

Zusammenfassende pathologisch-anatomische Diagnose

KIT^{D816V}+ systemische Mastozytose mit starkem Befall von Dünn- und Dickdarm sowie geringer Infiltration des Knochenmarks.

Diskussion

Während morphologisch und auch molekularbiologisch an der Diagnose einer Mastozytose kein Zweifel besteht, ist die symptomfreie Anamnese bei der 67-jährigen Patientin durchaus ungewöhnlich.

Bei fast allen Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Mastozytose liegen zu meist langjährige, ätiologisch nicht sicher zuzuordnende abdominelle Symptome wie epigastrische Schmerzen, diffuse Krämpfe, Ulkuskrankheit und/oder Diarrhöen vor. Eine intestinale Mastozytose als morphologisch-molekularer Zufallsbefund wurde unseres Wissens bislang noch nicht beschrieben.

Bei der Patientin konnten die folgenden definierten diagnostischen Haupt- und Nebenkriterien der Erkrankung bereits in histologischen (immunhistochemischen) und molekularen Untersuchungen der Darmabschnitte eindeutig nachgewiesen werden [4, 18]:

Zusammenfassung · Abstract

Gastroenterologie 2008 · 3:519–523 DOI 10.1007/s11377-008-0233-7
© Springer Medizin Verlag 2008

H.-P. Horny · R. Berndt · K. Sotlar · E.-C. Förster · P. Valent

Systemische Mastozytose mit starkem Befall des Gastrointestinaltrakts. Ein klinisch nicht fassbares und morphologisch bislang nicht klar definiertes Krankheitsbild

Zusammenfassung

Mastozytosen sind klonale Erkrankungen der hämopoetischen Stammzelle und müssen streng von einer reaktiven Vermehrung der Mastzellen (= Mastzellenhyperplasie) abgegrenzt werden. Zwei grundsätzliche Erscheinungsformen der Mastozytose werden unterschieden: zum einen die kutane, zum anderen die systemische Mastozytose. Bei den meisten Patienten mit Mastozytose ist die Prognose quoad vitam sehr günstig, aggressive oder leukämische Varianten der Mastozytose sind Raritäten. Die Diagnose einer systemischen Mastozytose ist nur histomorphologisch durch den Pathologen möglich und kann niemals allein klinisch gestellt werden! Im Rahmen der systemischen Mastozytose treten bei vielen Patienten abdominelle Beschwerden auf, ohne dass ein Befall der

Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts morphologisch gesichert werden kann. Im Folgenden berichten wir über den ungewöhnlichen Befund einer systemischen Mastozytose mit starkem Schleimhautbefall in Dünn- und Dickdarm als morphologischem Zufallsbefund bei einer asymptomatischen Patientin nach Vorsorgeendoskopie. Dieser Fall gibt auch Anlass, die morphologischen Kriterien einer Mastozytose mit Schleimhautbefall noch einmal klar herauszuarbeiten, speziell um die sehr viel häufigere Mastzellenhyperplasie hiervon sicher abgrenzen zu können.

Schlüsselwörter

Mastozytose · KIT^{D816V} · Gastrointestinalmucosa · Mastzellenhyperplasie · Tryptase

Systemic mastocytosis involving mucosa of the gastrointestinal tract. A clinically intangible and as yet morphologically obscure syndrome

Abstract

Mastocytosis is a clonal disease of haemopoietic bone marrow-derived progenitor cells with an extremely broad spectrum of clinical and histomorphological features. Principally, two major subvariants are distinguished: cutaneous and systemic mastocytosis. Most patients with mastocytosis have a normal life expectancy. Aggressive or leukaemic variants of systemic mastocytosis are very rare. The diagnosis of mastocytosis can only be established by the pathologist and is not allowed to be made on the basis of clinical findings alone. Many patients with systemic mastocytosis complain of non-specific mediator-associated abdominal symptoms (epigastric pain, diarrhoea, etc.) without morphological evi-

dence of involvement of the mucosa of the gastrointestinal (GI) tract. We here report on the extremely unusual case of a woman without any symptoms but systemic mastocytosis with marked involvement of the GI tract mucosa was detected after prophylactic endoscopy. Morphological criteria for the diagnosis of mastocytosis are delineated with special emphasis on the clear differentiation from the much more common reactive mast cell hyperplasia.

Keywords

Mastocytosis · KIT^{D816V} · Gastrointestinal tract · Mast cell hyperplasia · Tryptase

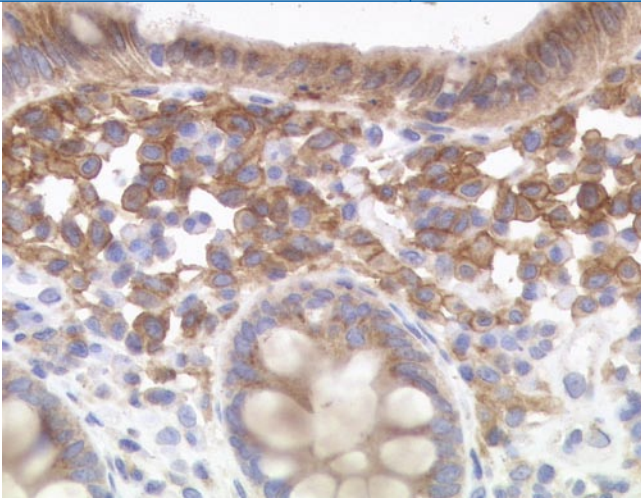


Abb. 3 ▲ Eine ergänzend durchgeführte immunohistochemische Färbung zeigt eine spezifische, ringförmige (membranassoziierte) Färbung der Mastzellen auch durch einen Antikörper gegen CD25. Damit liegen sowohl das Hauptkriterium eines kompakten Mastzelleninfiltrates wie auch ein Nebenkriterium (atypischer Immunphänotyp der Mastzellen) vor, und die Diagnose einer Mastozytose kann als gesichert gelten (ABC-Methode; anti-CD25)

- 1/1 Hauptkriterium: kompakt-kohäsive Mastzelleninfiltrate in Dünndarm und Dickdarm sowie im Knochenmark, und
- 3/4 Nebenkriterien: >25% spindelförmige Mastzellen im kompakten Infiltrat, atypischer Immunphänotyp der Mastzellen mit Expression von CD25 (Interleukin-2- α -Rezeptor) und aktivierende Punktmutation im Codon 816 des c-kit-Protoonkogens, hier vom Typ KIT^{D816V}.

Die strikte Beachtung dieser Kriterien ist unabdingbar, um die Diagnose einer Mastozytose mit Befall der Schleimhaut des Gastrointestinaltraks stellen zu können. Idealerweise liegen multifokale kompakte Mastzelleninfiltrate in der Schleimhaut vor, die niemals bei reaktiven Zuständen beobachtet werden [7]. In dem geschilderten Fall morphologisch sehr auffällig war der Nachweis eines bandförmigen, unmittelbar unter dem Saumepithel gelegenen kompakt-kohäsiven Mastzelleninfiltrats, das unseres Wissens so noch nicht beschrieben wurde. Histopathologisch besteht hier eine entfernte morphologische Parallele zu dem zellfreien subepithelialen Kollagenband bei mikroskopischer Kolitis vom Typ der Kollagenkolitis. Über das Hauptkriterium eines kompakten Mastzelleninfiltrats hinaus muss, um die Diagnose einer systemischen Mastozytose zu sichern, noch mindestens eines der 4 Ne-

benkriterien erfüllt sein, z. B. die atypische Koexpression von CD25 und/oder die Punktmutation KIT^{D816V}. Beide Befunde sind in dem dargestellten Fall realisiert. In diesem Zusammenhang ist durchaus bemerkenswert, dass bei den eigenen Fällen eines Schleimhautbefalls durch eine Mastozytose stets nur die für die SM des Erwachsenen charakteristische Punktmutation KIT^{D816V} vorkam, während andere Mutationen im Codon 816 von c-kit nicht nachgewiesen wurden (eigene unveröffentlichte Beobachtungen).

➤ Zum Staging der Mastozytose ist immer eine Knochenmarkbiopsie erforderlich

Eine andere bemerkenswerte Tatsache ist, dass der Serumtryptasespiegel trotz extensiven intestinalen Befalls nur relativ gering erhöht war (27 ng/ml). Das ist klinisch außerordentlich bedeutsam und bestätigt, dass immer eine Knochenmarkbiopsie zum Staging der systemischen Mastozytose erforderlich ist, letztlich auch, um diese klonale Erkrankung sicher nachweisen oder ausschließen zu können [1]. Der gering erhöhte Serumtryptasewert zeigt möglicherweise an, dass Mastzellen in diesem Fall relativ wenige aktive Mediatoren produzieren und/oder freisetzen, was die klinisch weitgehend fehlende Symptomatik erklären könnte.

Der alleinige Nachweis spindelförmiger, locker verstreuter Mastzellen und/oder einzelner Mastzellen mit Expression von CD25 berechtigt nicht, die Diagnose einer Mastozytose zu stellen. So stellt auch der Nachweis von CD25+-Mastzellen allein kein sicheres Kriterium für einen Schleimhautbefall durch eine Mastozytose dar, wie kürzlich publiziert wurde [6]. Anhand umfangreicher eigener Untersuchungen an mehr als 300 Schleimhautproben aus dem Gastrointestinaltrakt konnten wir inzwischen schlüssig belegen, dass bei verschiedenen entzündlichen Grunderkrankungen wie mikroskopische Kolitis, Proctocolitis ulcerosa, M. Crohn oder eosinophile Kolitis gelegentlich ein kleiner Teil der Mastzellen CD25-positiv ist, ohne dass hiernach die Diagnose einer Mastozytose gestellt werden kann, speziell war hier auch auf molekularer Ebene ausschließlich der Wildtyp des c-kit-Protoonkogens und keine aktivierende Punktmutation nachweisbar (eigene unveröffentlichte Beobachtungen). Der kürzlich vorgeschlagene Terminus „mastozytäre Enterokolitis“ bei einem Patienten mit chronischer Diarrhö und intramukosaler Mastzellenhyperplasie dürfte bei einem Teil dieser Fälle durchaus angebracht sein, insbesondere wenn eine Mastozytose ausgeschlossen ist [10]. Es ist für den Morphologen auch nicht immer einfach, eine CD25-Expression durch Mastzellen zu belegen, speziell wenn kein kompaktes Infiltrat vorliegt, da auch lymphatische Zellen, insbesondere T-Lymphozyten, CD25+ sein können. CD25+-T-Lymphozyten sind meist kleiner als Mastzellen und immer rundlich. Da sie in jeder Schleimhautprobe nachweisbar sind, stellen CD25+-Lymphozyten eine perfekte interne Qualitätskontrolle für die erfolgreiche Immunfärbung dar. Spindelige Zellen mit Expression von CD25 in der Lamina propria mucosae sind in der Regel als atypische Mastzellen anzusehen. Eine weitere Schwierigkeit ist das häufige Vorkommen einer unspezifischen Hintergrundfärbung bei Einsatz von Anti-Tryptase-Antikörpern. Um eine falsch-positive Befundinterpretation zu vermeiden, ist der gleichzeitige Einsatz von Antikörpern gegen Tryptase und KIT (CD117) anzustreben und ggf. auch vom einsendenden Kliniker an den Pathologen zu fordern.

Obwohl klinisch-anamnestisch aufgrund fehlender Symptome sicher eine große Ausnahme [3, 5, 11, 12, 13], so ist der morphologische Befund des dargelegten Falles in vielerlei Hinsicht typisch für die intestinale Mastozytose: multifokales kompaktes Mastzelleninfiltrat mit atypischem Immunphänotyp und Koexpression des Antigens CD25, wobei die starke Gewebseosinophilie prima vista an eine eosinophile Enterokolitis denken ließ.

Als Einzelfallbeschreibungen sind anzusehen:

- lokalisiertes Mastzellensarkom im Colon ascendens [9],
- vorwiegend intestinale Mastozytose bei SM mit diffus-kompakter Mastzelleninfiltration der Lamina propria mucosae, klinisch und morphologisch das Bild einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung phänotypierend [2],
- Mastozytose unter dem Bild einer intestinalen Polyposis [16].

Daneben gibt es aber noch ein anderes Befallsmuster im Rahmen einer SM, nämlich eine geringe diffuse Vermehrung locker verstreuter klonaler KIT^{D816V}+/-Mastzellen ohne die Ausbildung (diagnostischer) kompakter Infiltrate (eigene unveröffentlichte Beobachtung). Die Würdigung derartiger Befunde ist derzeit (noch) nicht möglich, da eine genügend lange Verlaufsbeobachtung fehlt. Nicht nachvollziehbar ist eine Mitteilung, dass intramukosale Mastzellen im Gastrointestinaltrakt bei Patienten mit SM in der Regel vermindert sind [14].

Fazit für die Praxis

- Da auch in dem hier vorgestellten Fall letztlich eine SM nachgewiesen werden konnte, gilt weiter, dass eine „reine“ intestinale Mastozytose bisher noch nie beschrieben wurde, und es ist daher anzunehmen, dass ein solches Krankheitsbild, wenn es denn überhaupt existiert, extrem selten ist.
- Die Diagnose eines intestinalen Befalles im Rahmen einer Mastozytose/SM ist nur durch die histologische und ggf. auch molekulare Untersuchung einer Schleimhautprobe möglich.
- Für die Diagnose der SM/Mastozytose ist die strikte Beachtung der definierten

Kriterien erforderlich. Der Nachweis einzelner CD25-exprimierender Mastzellen reicht hierfür nicht aus.

- Die „echte“ Mastozytose mit Schleimhautbefall im Darm ist selten und muss von der sehr viel häufigeren reaktiven Mastzellenhyperplasie abgegrenzt werden.
- Es gibt zwar relativ typische klinische Symptome, die an eine intestinale Mastozytose denken lassen, diese müssen aber nicht in allen Fällen vorhanden sein.
- Es gibt auch kein spezifisches endoskopisches Korrelat für eine Mastozytose, wobei ein völlig unauffälliger Befund (wie in dem dargestellten Fall) eine Ausnahme darstellen dürfte. In der Regel werden eine uncharakteristische Schleimhautrötung und/oder ein Ödem beobachtet. Die Entnahme möglichst vieler Gewebeproben wird, insbesondere bei begründetem Verdacht (z. B. bekannte kutane Mastozytose oder chronisch erhöhte Serumtryptase), zum Nachweis oder Ausschluss einer Mastozytose dringend empfohlen.
- Bei jedem Patienten mit der primären Diagnose einer intestinalen Mastozytose muss eine systemische Mastozytose ausgeschlossen werden. Hierzu eignet sich am besten die histologische Untersuchung des Knochenmarks (Beckenkammtrepanat), da die Serumtryptase nicht immer stark erhöht sein muss, wie dieser Fall exemplarisch zeigt.
- Bei jeder eosinophilen Gastroenteritis sollte der Pathologe eine Mastozytose als Ursache der Gewebseosinophilie mit Bedenken und evtl. entsprechende immunhistochemische und molekulare Untersuchungen durchführen (lassen).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H.-P. Horny



Institut für Pathologie,
Europäisches Referenzzentrum
für Mastozytose
Escherichstraße 6, 91522 Ansbach
horny@pathologie-ansbach.com

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Akin C (2005) Clonality and molecular pathogenesis of mastocytosis. *Acta Haematol* 114: 61–69
2. Bedeir A, Jukic DM, Wang L et al. (2007) Systemic mastocytosis mimicking inflammatory bowel disease: a case report and discussion of gastrointestinal pathology in systemic mastocytosis. *Am J Surg Pathol* 30: 1478–1482
3. Cherner JA, Jensen RT, Dubois A et al. (1988) Gastrointestinal dysfunction in systemic mastocytosis: a prospective study. *Gastroenterology* 95: 657–667
4. Escribano L, Orfao A, Diaz-Agustin B et al. (1998) Indolent systemic mast cell disease in adults: immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells and its diagnostic implications. *Blood* 91: 2731–2736
5. Fishman RS, Fleming CR, Li CY (1979) Systemic mastocytosis with review of gastrointestinal manifestations. *Mayo Clin Proc* 54: 51–54
6. Hahn HP, Hornick JL (2007) Immunoreactivity for CD25 in gastrointestinal mucosal mast cells is specific for systemic mastocytosis. *Am J Surg Pathol* 31: 1669–1676
7. Horny H-P, Sotlar K, Stellmacher F et al. (2006) An unusual case of systemic mastocytosis associated with chronic lymphocytic leukaemia (SM-CLL). *J Clin Pathol* 59: 264–268
8. Horny H-P, Sotlar K, Valent P (2007) Mastocytosis: state of the art. *Pathobiology* 74: 121–132
9. Kojima M, Nakamura S, Itoh H et al. (1999) Mast cell sarcoma with tissue eosinophilia arising in the ascending colon. *Mod Pathol* 12: 739–743
10. Jakate S, Demeo M, John R et al. (2006) Mastocytic enterocolitis: increased mucosal mast cells in chronic intractable diarrhea. *Arch Pathol Lab Med* 130: 362–367
11. Jensen RT (2000) Gastrointestinal abnormalities and involvement in systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 14: 579–623
12. Mahood JM, Harrington CI, Slater DN, Corbett CL (1982) Forty years of diarrhea in a patient with urticaria pigmentosa. *Acta Derm Venereol* 62: 264–265
13. Miner PB Jr (1991) The role of the mast cell in clinical gastrointestinal disease with special reference to systemic mastocytosis. *J Invest Dermatol* 96: 405–655
14. Siegert SI, Diebold J, Ludolph-Hauser D, Löhns U (2004) Are gastrointestinal mast cells increased in patients with systemic mastocytosis? *Am J Clin Pathol* 122: 560–565
15. Sotlar K, Bache A, Stellmacher F et al. (2008) Systemic mastocytosis associated with chronic idiopathic myelofibrosis: a distinct subtype of systemic mastocytosis associated clonal hematological nonmast cell lineage disorder carrying the activating point mutations KITD816V and JAK2V617F. *J Mol Diagn* 10: 58–66
16. Takasaki Y, Tsukasaki K, Jubashi T et al. (1998) Systemic mastocytosis with extensive polypoid lesions in the intestines: successful treatment with interferon-alpha. *Intern Med* 37: 484–488
17. Valent P, Horny H-P, Li CY et al. (2001) Mastocytosis (mast cell disease). In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds) *World Health Organization (WHO) classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC Press, Lyon, pp 291–302
18. Valent P, Horny H-P, Escribano L et al. (2001) Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. Conference report of „Year 2000 Working Conference on Mastocytosis“. *Leuk Res* 25: 603–625
19. Valent P, Akin C, Escribano L et al. (2007) Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 37: 435–453