

Mastocytose généralisée chez des jumeaux

Par

L. SCHÖNGUT, SUZANNE NAGYENYEDI

et L. NAGY

Clinique de Pédiatrie No. 1 et Institut d'Anatomie Pathologique No. 2 de l'Université Médicale de Budapest

(Reçu le 15 juillet 1968)

Le choc anaphylactoïde [54], cet état grave non spécifique, se terminant souvent par la mort, provoqué sans sensibilisation préalable par des substances les plus différentes, présente une forme particulière qui survient au cours de la mastocytose, — prolifération pathologique et groupement tumoral des mastocytes. Sous l'influence de facteurs divers: froid, chaleur, traumatisme local [7], substances chimiques [29, 44, 61], sous l'influence de facteurs météorologiques [45] ou même psychiques [47], les granulations du plasma des mastocytes libèrent de l'histamine, ce qui provoque la dilatation des vaisseaux, l'augmentation de leur perméabilité ou une contraction des muscles lisses. Cliniquement, ces phénomènes se traduisent par un érythème congestif généralisé, appelé «flush-syndrome» par les Anglo-saxons.

Nous avons eu l'occasion d'observer une mastocytose généralisée chez des jumelles uni-vitellines. Les érythèmes congestifs généralisés itératifs et leurs complications, la mort de l'une des jumelles, son examen anatomo-pathologique, l'observation clinique prolongée de sa soeur restée en vie, l'extrême

rareté de cette forme clinique de la maladie, nous ont permis de tirer de cette observation privilégiée un certain nombre de conclusions.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Observation I. C'est le 30/VIII 1964, que nous avons hospitalisé Elisabeth et Juliette, à l'âge de deux mois et demi. Leur mère les a amenées à la consultation car elles présentent une éruption cutanée disséminée, composée d'éléments dont la grosseur va de la taille d'une tête d'épingle à celle d'une pièce de 50 centimes, dont la surface légèrement surélevée est rugueuse par endroits et dont le teint est lui-même variable, allant d'un beige clair jusqu'au brun foncé. Les jumelles se ressemblent à tel point qu'on a du mal à les distinguer sans avoir recours à leur brassard d'identité.

Pas de maladie allergique dans la famille. Le père est un éthylique invétéré. 5 enfants sont en vie des 9 grossesses de la mère. Deux avortements artificiels, un enfant est mort à l'âge de deux semaines, un autre à l'âge de 5 semaines, de maladies non identifiées. Aucun d'eux n'aurait présenté de manifestations cutanées particulières.

Les parents ont constaté sur la région frontale de Juliette les altérations cutanées que nous venons de décrire et qui, vers la fin de la première semaine, se sont étendues

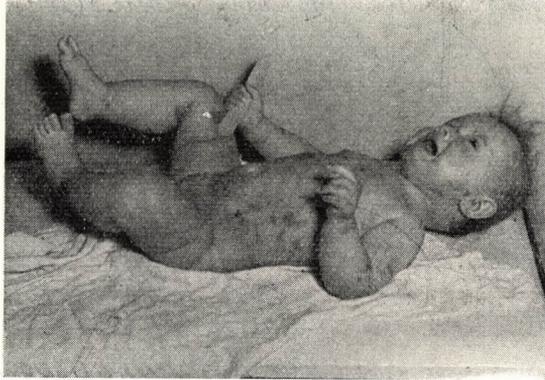


FIG. 1. Juliette G., à l'âge de 2 mois et demi

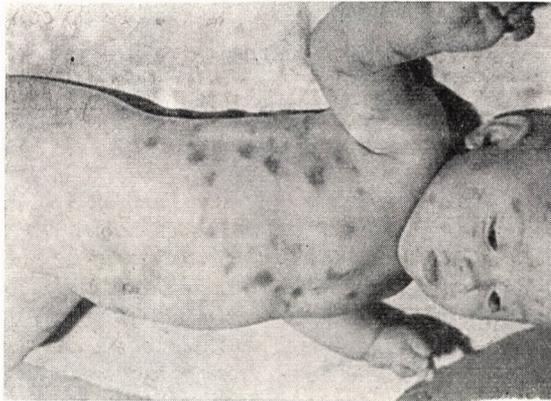


FIG. 2. Elisabeth G., à l'âge de 2 mois et demi

sur tout le corps. A l'admission elle donne l'impression d'un nourrisson normalement constitué, en bon état de nutrition. En l'examinant, nous trouvons que le foie déborde d'un travers de doigt et demi et la rate d'un travers de doigt le rebord costal et la radiographie montre un voile presque homogène de la partie postérieure du lobe supérieur droit. Cette altération radiologique ne s'est pas traduite par des signes cliniques. Pendant les premiers jours de son hospitalisation, nous observons quelques érythèmes congestifs généralisés transitoires puis, au septième jour de son séjour dans le service, l'enfant devient brusquement très agitée, le pouls s'accélère, un érythème

cutané diffus apparaît. Elle est subfébrile et devient de plus en plus dyspnéique. Elle se trouve soudain dans un état gravissime. A l'auscultation on entend des râles ronflants et sibilants sur l'ensemble des champs pulmonaires. En dépit d'un traitement antibiotique énergique, de l'administration d'antihistaminiques, de théophylline, de chlorpromazine et de strophantine, son état s'aggrave progressivement; nous mettons en oeuvre l'hibernation artificielle, puis une trachéotomie et une respiration assistée, à cause de l'insuffisance respiratoire rapidement progressive. En dépit de ces efforts, elle meurt le dixième jour de son hospitalisation.

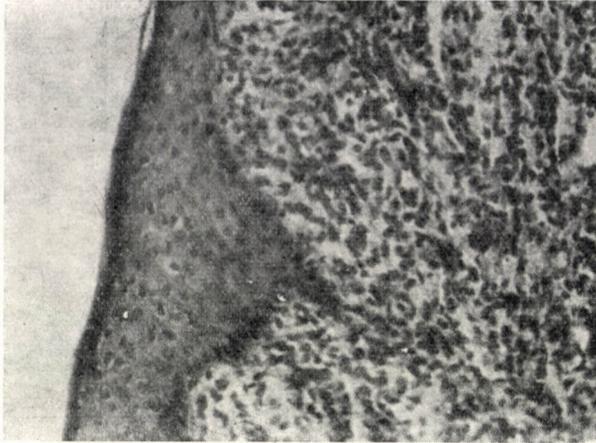


FIG. 3. Infiltration mastocytaire prononcée au-dessous de l'épithélium cutané.
Coloration: H.—E.

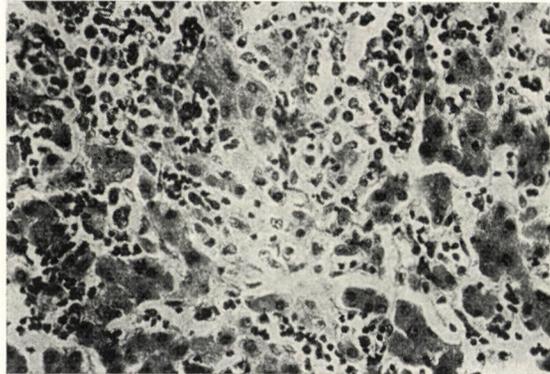


FIG. 4. Dans le foie, infiltration prononcée avec importante prolifération mastocytaire

A l'examen anatomo-pathologique, nous trouvons à la coupe des taches pigmentées de la peau, une prolifération massive des mastocytes (Fig. 3). Les mastocytes infiltrant également des surfaces cutanées relativement intactes. On trouve dans les altérations plus anciennes, autour des mastocytes, des fibres argentophiles. La prolifération des mastocytes a été particulièrement évidente dans la rate, dans la charpente conjonctive du pancréas et dans le foie, autour des vaisseaux (Fig. 4). Dans le tissu conjonctif lâche entourant les vaisseaux et dans la charpente conjonctive des

poumons, surtout autour des vaisseaux plus importants, l'infiltration présente un caractère diffus (Fig. 5), tandis que dans la moelle les mastocytes apparaissent plutôt groupées. Dans la paroi de l'aorte thoracique et autour des fibres déchiquetées, l'imprégnation mucoïde attire l'attention sur une altération grave des parois vasculaires (Fig. 6). Il n'est pas exclu qu'il y ait un rapport causal entre ces altérations des parois vasculaires et les «flush syndromes» itératifs.

Les granulations du plasma des mastocytes sont disparues surtout là où l'on con-

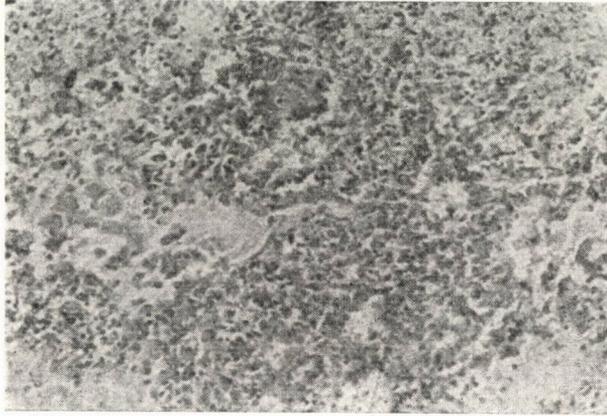


FIG. 5. Infiltration interstitielle dans le tissu pulmonaire. Prolifération mastocytaire dans l'infiltrat. Coloration: H.—E.

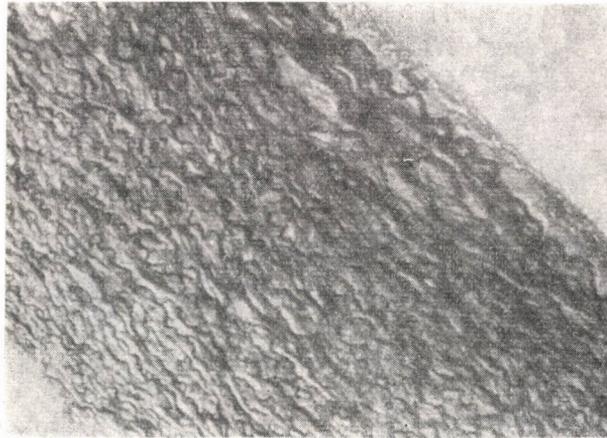


FIG. 6. Dans la paroi de l'aorte thoracique, dans la media imprégnation mucoïde près des fibres élastiques. Coloration : résorcine-fuchsine

state une multiplication de fibres entre les cellules. Cet aspect correspond à celui décrit par LENNERT [35].

Observation II. Lors de son admission, Elisabeth ressemble étrangement à sa soeur jumelle, encore que la topographie des altérations cutanées du front et de la face ne soit pas strictement identique. Sa mère raconte que chez elle, ces taches brunâtres ne sont apparues qu'à la fin de la première semaine et ne se sont étendues sur tout le corps que vers la quatrième se-

maine de sa vie. Nous avons constaté chez elle également une hépato-splénomégalie modérée et, sur sa radiographie pulmonaire, tout comme chez sa soeur, un voile homogène de la partie postérieure du lobe supérieur droit, sans traduction clinique. Au neuvième jour de son séjour hospitalier — c'est à dire deux jours plus tard que sa soeur jumelle — elle se trouve mal, devient inquiète, présente un érythème diffus, une dyspnée modérée et une accélération du pouls. Son état est moins grave que celui

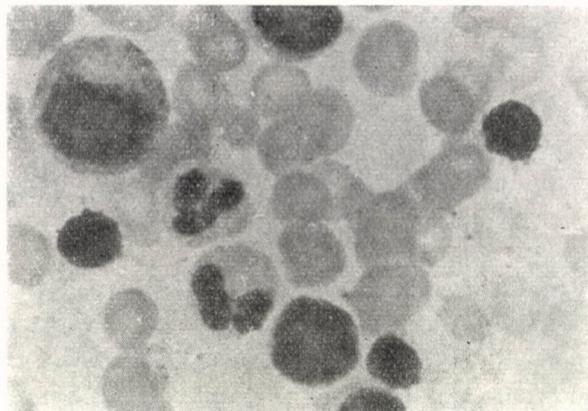


FIG. 7. Frottis de la moelle sternale: mastocyte en mitose

de sa soeur et tout rentre dans l'ordre en 48 heures.

Un mois plus tard, les mêmes symptômes réapparaissent mais beaucoup plus accentués que précédemment et son état rappelle exactement, quant à son aspect et son intensité, celui auquel sa soeur jumelle n'a pu survivre. Nous administrons de la dexaméthasone par voie intraveineuse à fortes doses, 0,5 mg par kg. Nous ne pratiquons pas l'hibernation artificielle, nous combattons l'agitation par le cocktail prométhazine-chlorpromazine, nous administrons du plasma, des cardiotoniques, des vitamines, etc. Aussitôt que cela devient possible, nous administrons de la prédnisone par os. Elle va bien au bout de 48 heures.

Les altérations cutanées se sont encore aggravées jusqu'à l'âge de 6 mois, elles se sont agrandies et sont devenues nettement surélevées. A partir du 6ème mois, par contre, nous avons pu noter leur atténuation progressive. A l'âge d'un an, ces altérations ont perdu leur caractère nodulaire et sont devenues plus pâles. A l'examen radiographique le voile du lobe supérieur droit est disparu. Par contre, dans le frottis de la moelle sternale on peut voir des mastocytes au repos et en mitose (Fig. 7). A quinze mois, les signes cutanés se sont encore améliorés mais à la radiographie de l'extrémité distale de la diaphyse fémorale, on con-

state un épaississement circonscrit des trabécules. Cet épaississement se dirige à partir de la surface interne de la corticale des deux côtés, vers la moelle en dessinant un triangle.

A l'âge de deux ans et demi, les altérations cutanées sont sans changement chez l'enfant qui présente, par ailleurs, un développement psychosomatique satisfaisant. Pas d'hépatosplénomégalie, pas d'adénomégalie. Hémogramme normal. A la radiographie, nous ne retrouvons plus l'altération osseuse précédemment décrite. Revue récemment à l'âge de 4 ans, elle pèse 16 kg, mesure 96 cm. L'éruption cutanée a pâli sur le visage, la partie antérieure du thorax et des membres inférieurs, par contre, sur le dos les tâches pigmentées sont rapprochées et fortement colorées. Toujours aucun signe de maladie systémique. Examen radiologique des poumons et du squelette: normal.

COMMENTAIRES

Sous le terme de mastocytose on englobe l'urticaire pigmentaire commune, sa forme nodulaire ou bulleuse, le mastocytome, la réticulose mastocytaire, la leucémie à mastocytes, etc.

Plusieurs auteurs ont essayé de classer ces formes cliniques disparates

[4, 18, 20, 42, 49, 60]. SAGHER propose la classification suivante: a) mastocytoses atteignant uniquement la peau, b) la peau et l'ensemble de l'organisme, c) l'ensemble de l'organisme, en respectant le revêtement cutané [49]. Il est peut-être utile de distinguer dans le groupe a) les formes juvéniles (mastocytome solitaire, l'urticair pigmentaire diffuse) et, les formes affectant les adultes (urticair pigmentaire diffuse, téléangiectasia macularis eruptiva perstans), non pas seulement pour des raisons morphologiques, mais aussi à cause de leur pronostic différent [60].

La première publication concernant cette affectation est due à NETTLESHIP et TAY et date de 1869 [40]. En 1878, SANGSTER [52] le baptise urticair pigmentaire et, deux décennies plus tard, UNNA [64] démontre la prolifération des mastocytes dans les altérations cutanées. Dans les années qui suivent, les publications se multiplient et on décrit, en dehors des symptômes cutanés, des adénomégalias et des hépato-splénomégalias. En 1933, TOURAINE et coll. [63] utilisent l'expression de reticulose mastocytaire mais la première mastocytose généralisée, englobant la peau, le foie, la rate, les reins, le pancréas, et les ganglions lymphatiques, a été décrite en 1949 par ELLIS [23], qui a fait ces constatations à l'autopsie d'un nourrisson athrepsique âgé d'un an, mort d'oedème pulmonaire. Les études de SAGHER et coll. [50] concernant les altérations osseuses, ostéosclérose ou, au contraire, ostéoporose, constatées à l'examen radiologique systématique des malades atteints de mastocytose,

et confirmées par des observations ultérieures [13, 14, 51, 60], constituent une étape importante dans la connaissance de cette maladie. Chez les enfants, ces lésions, lorsqu'elles existent, ne touchent qu'un ou deux os longs, ou bien une ou deux vertèbres.

Au cours des dernières années, on considère de plus en plus les mastocytes comme des glandes endocrines unicellulaires [59] qui, sous l'influence de différents enzymes — phosphatases alcalines ou acides, peroxydases, phosphoramidases, histidine — décarboxilase, produisent, emmagasinent et libèrent de l'histamine et de l'héparine [43]. En ce qui concerne la sérotonine, les données de la littérature sont contradictoires. La majorité d'elles n'attribue pas de rôle à la sérotonine dans la mastocytose [8, 20, 45], cependant les meilleurs résultats thérapeutiques ont été obtenus lorsqu'on a ajouté des antisérotines aux antihistaminiques [36], ou, lorsqu'on s'est servi des antagonistes de la sérotonine [2, 18, 28]. MCKEE et coll. [36] ont trouvé en plus de l'histamine, des quantités notables de sérotonine dans le contenu des bulles apparaissant au cours du «flush-syndrome» des enfants atteints de mastocytose, tandis que SELYE et coll. [56], en administrant simultanément des antihistamines et de l'antisérotine, ont pu empêcher chez l'animal d'expérience l'apparition de calciphylaxie après injection de libérateurs d'histamine.

En dépit de nombreux travaux et monographies [5, 32, 45, 55] concernant la mastocytose et des observa-

tions cliniques, traitant des particularités de cette affection chez le nouveau-né et le nourrisson [1, 3, 6, 10, 14, 16, 22, 31, 36, 38], un certain nombre de problèmes cliniques restent sans réponse. On ignore la raison de la prolifération des mastocytes, cellules qui existent normalement dans l'organisme sain. On ignore s'il s'agit d'un trouble de la synthèse ou bien du catabolisme de l'histamine. Certains auteurs [1, 18, 21, 23, 27] soulèvent la possibilité d'une relation entre la gonococcie de la mère et la mastocytose du nouveau-né et, enfin, récemment on a trouvé dans un cas une aberration des chromosomes [15].

Ni la mastocytose, ni le flush-syndrome qui l'accompagne, ne peut être considéré comme une maladie allergique, conséquence d'une réaction antigène-anticorps. Quelques observations signalent la coexistence d'une maladie allergique (eczéma, urticaire) et de la mastocytose [14]. CAPLAN, en étudiant les antécédents familiaux de 112 malades atteints de mastocytose, a trouvé une maladie allergique «atopique» (asthme, eczéma, rhume de foin) dans 45% des cas. Cette observation provient des États Unis, où on trouve dans la population dans 20% des cas, des antécédents allergiques [11]. Cette constatation en elle-même ne prouve nullement l'étiologie allergique mais, si on y ajoute le rôle de la dégranulation des plasmocytes et des mastocytes et le rôle que joue l'histamine dans les deux maladies, il faut avouer qu'il est difficile de tracer entre elles une ligne de démarcation nette.

Quelques cas familiaux ont été décrits [10, 34, 62]. Dans le cas de JACOBS [31], c'est la mère et sa fille et, dans le cas de GROSS et HASHIMOTO [26], c'est le père et sa fille qui ont été atteints de mastocytose. MELCZER [39] considère la mastocytose comme une maladie systémique, génétiquement déterminée.

CAPLAN rend compte de l'observation suivante: une urticaire pigmentaire est apparue chez une femme au cours de sa deuxième grossesse. La même maladie est apparue chez son enfant lorsqu'il avait 3 mois. Sa troisième grossesse est sans histoire. Au cours du quatrième mois de sa quatrième grossesse, de nouveaux éléments d'urticaire pigmentaire se manifestent et l'enfant de cette grossesse présente aussi la même maladie. Les enfants provenant de sa première et de sa troisième grossesse restent indemnes de cette maladie lors des examens de contrôle [11].

On a constaté également l'existence de mastocytose chez des jumeaux. Dans un cas, chez des jumeaux de sexe différent, seul le garçon était atteint [57]. Le trait commun des observations concernant les jumeaux univitellins [17, 24, 48, 58] est que les manifestations cutanées apparaissent au plus tard jusqu'au sixième mois de la vie et, même s'il y a un décalage de quelques semaines quant à leur apparition, leur évolution devient plus tard parallèle et leur localisation pratiquement identique. Seule l'observation de NÉKÁM [41] fait exception à cette règle: chez des jumeaux univitellins, âgés de six mois, il n'a constaté la pré-

sence de la maladie que chez l'un d'eux.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de cas analogue au nôtre: mastocytose généralisée, cutanée et systémique, chez des jumeaux, s'accompagnant de poussées répétées d'érythème congestif généralisé (groupe b) selon la classification de SAGHER).

Les signes cutanés de la mastocytose sont constitués par des papules plates légèrement surélevées, allant de la taille d'une lentille à celle d'une pièce de 50 centimes, de couleur brune-brune jaunâtre. Les papules présentent une congestion urticarienne après friction (signe de DARIER). Les lésions sont prurigineuses, surtout sur le cou et dans la région lombaire. Si l'on tient compte de l'action pharmacologique intense dont sont pourvues les substances emmagasinées dans les mastocytes, on est étonné de la pauvreté relative des symptômes qu'elles déterminent. Les altérations osseuses sont quelquefois à l'origine de douleurs articulaires. Nous avons déjà décrit le flush-syndrome et ses conséquences. Dans les mastocytoses généralisées à l'hépatosplénomégalie, aux adénomégalies diffuses et aux altérations hématologiques s'ajoutent quelquefois des hémorragies gastro-intestinales graves.

DEMIS, dans une statistique importante englobant 113 adultes et enfants, retrouve les signes cutanés dans 99% des cas, le flush-syndrome dans 36% des cas, l'hépatosplénomégalie dans 11% des cas, des symptômes gastro-intestinaux dans 23% des cas et enfin, des symptômes localisés sur l'ap-

pareil respiratoire dans 6% des cas [20].

Dans les mastocytoses infantiles on ne signale que dans 12 cas des altérations osseuses. Le plus jeune de ces enfants était âgé de 3 mois et demi [14]. Aux radiographies de contrôle, pratiquées à l'âge de 13 mois, les altérations osseuses n'ont pas été retrouvées.

Les manifestations respiratoires sont relativement rares. En dehors de nos cas, on ne signale qu'une fois d'érythème congestif généralisé, s'accompagnant de dyspnée respiratoire [36].

L'urticaire pigmentaire se manifestant déjà chez le nourrisson ou chez le jeune enfant, est considérée comme une maladie bénigne car elle disparaît dans la majorité des cas après l'âge de 10 ans ou vers la puberté [11, 12, 14, 33, 55]. On ne publie qu'exceptionnellement des cas graves de mastocytose [9, 46] ou des cas de mort due à cette maladie [23, 38, 66].

Le traitement de la mastocytose fait partie des problèmes non résolus. Dans des cas exceptionnels, on a pu mettre fin à des flush-syndromes répétés par l'extirpation chirurgicale d'un mastocytome solitaire [16]. On a obtenu des résultats transitoires par la radiothérapie [18, 30]. Le traitement prolongé par la cortisone diminue les signes urticariens et donne des bons résultats dans la forme bulleuses des enfants [47]. Il n'est cependant pas recommandable, car les ulcères gastro-intestinaux qui existent souvent dans les mastocytoses généralisées, peuvent se perforer sous l'influence de cette médication [8, 25]. Les avis sont par-

tagés quant à l'action des antihistaminiques. Certains en sont enchantés [53, 65], d'autres n'ont obtenu que des résultats médiocres. [45] Au cours des dernières années, on a obtenu des résultats favorables, en administrant simultanément des antisérotonines et des antihistaminiques [36], ou en donnant de la cyproheptadine, composé à la fois antagoniste de l'histamine et de la sérotonine [2, 18, 27].

Nous n'avons trouvé que peu de données concernant le traitement du choc anaphylactoïde déclenché par les flush-syndromes. Chez l'une de nos jumelles, nous avons tenté sans succès le traitement «dépresseur», l'hibernation artificielle. Chez sa soeur jumelle, dans un état qui cliniquement semblait être aussi grave, la dexaméthasone à haute dose par voie intraveineuse, s'est montrée efficace.

Si les règles du traitement de la mastocytose sont encore loin d'être codifiées, nous savons néanmoins que ces enfants doivent être tenus à l'abri de variations brusques de température (locaux surchauffés [5], bains trop chauds ou trop froids), de traumatismes locaux (frottements trop énergiques, cryothérapie) [17], de certains médicaments (codéine, salicylates, [29, 44, 61]), tout ces facteurs étant susceptibles de provoquer des crises urticariennes et même d'érythèmes congestifs généralisés. L'affirmation selon laquelle les vaccinations peuvent être à l'origine de l'aggravation de la maladie [24], n'a pas été confirmée par d'autres auteurs [19].

DISCUSSION

Des jumelles nées avec un placenta et des enveloppes foetales communs, ayant le même groupe sanguin (les sous-groupes n'ont pas été déterminés), ont été hospitalisées, à l'âge de deux mois et demi, parce qu'elles semblaient présenter une urticaire pigmentaire commune. Ni l'hépatosplénomégalie modérée ni l'altération pulmonaire, découverte à l'examen radiologique, n'ont fait penser à une maladie généralisée systémique.

L'une d'elles est morte au cours d'un flush-syndrome et à l'autopsie on a trouvé une mastocytose atteignant un grand nombre d'organes. Sa soeur jumelle, qui lui ressemblait étrangement et qui, à l'âge de 3 mois, au moment de la mort de sa soeur, présentait, très probablement, les mêmes altérations systémiques, est restée en vie. Les constatations de l'autopsie de l'une des jumelles et l'observation de l'autre pendant quatre ans, nous autorisent de tirer les conclusions suivantes.

Cachées derrière l'aspect d'une urticaire pigmentaire commune, des altérations généralisées graves, touchant un grand nombre d'organes, peuvent exister, tout au moins chez le nourrisson, sans donner des signes cliniques. La prolifération des mastocytes dans le parenchyme pulmonaire peuvent donner une image radiologique rappelant celle d'une pneumonie. L'observation de la jumelle restée en vie, semble prouver que les altérations systémiques, trouvées à l'autopsie de sa soeur morte à l'âge de 3 mois, et

qui existaient fort probablement aussi chez elle, peuvent s'atténuer et même disparaître complètement. En effet, l'hépto-splénomégalie modérée, constatée chez elle comme chez sa soeur, à l'âge de deux mois et demi, a disparu tout comme le fin voile observé à la radiographie pulmonaire. Cette enfant, revue régulièrement depuis quatre ans, continue à se développer normalement.

Nous n'avons trouvé dans la littérature qu'un seul cas [14] où, tout comme chez notre fillette, une altération osseuse dûment contrôlée par la radiographie, ait disparu plus tard.

Plusieurs auteurs [8, 20, 45] ont comparé les symptômes des flush-syndromes de la mastocytose et de la carcinoïdose. Chez nos jumelles, nous avons pu observer un grand nombre d'érythèmes congestifs généralisés, d'intensité variable. Deux de ces crises se sont accompagnées d'un état extrêmement grave de choc. Nos observations recueillies à ces occasions, diffèrent en deux points de celles publiées dans la littérature: 1. Dans nos cas, lorsque l'intensité du flush-syndrome a dépassé le stade d'érythème généralisé et s'est accompagnée de signes généraux, nous avons constaté dans chaque cas l'apparition d'une dyspnée prononcée, «asthmatiforme», faisant penser à l'existence d'un spasme bronchique et d'un oedème bronchique. 2. La durée de ces crises dépasse souvent la durée de 20 à 30 minutes, indiquée dans la littérature.

Chez nos jumelles, dans les flush-syndromes semblant présenter la même gravité, accompagnée d'un état de

choc et d'une dyspnée expiratoire asthmatiforme, la dexaméthasone administrée à fortes doses par voie intraveineuse, s'est avérée être, en opposition à l'hibernation artificielle, une méthode efficace.

RÉSUMÉ

Les auteurs ont constaté chez des jumelles nées avec un placenta et des enveloppes foetales communs, ayant le même groupe sanguin, à l'âge de deux mois et demi, une urticaire pigmentaire généralisée et une hépto-splénomégalie modérée. L'examen radiographique révèle chez les deux, dans la partie supérieure du lobe pulmonaire supérieur droit, un fin voile homogène qui ne s'est traduit par aucun signe clinique. A quelques jours d'intervalle, apparaissent, associés à un flush-syndrome, un état de choc grave, une dyspnée asthmatiforme, des râles ronflants et sibilants disséminés aux deux champs pulmonaires. L'une des jumelles, traitée par l'hibernation artificielle, meurt. A l'autopsie on trouve dans la peau, le foie, la rate, le pancréas, la surface interne de l'aorte et dans le lobe supérieur du poumon droit, une prolifération pathologique des mastocytes. Chez la jumelle restée en vie, qui a présenté un flush-syndrome de gravité cliniquement identique à celle de sa soeur et qui a été traitée par des corticostéroïdes à fortes doses par voie intraveineuse, l'hépto-splénomégalie et le fin voile pulmonaire ont disparu plus tard. A l'âge de 15 mois, à la radiographie du

fémur droit, on constate une ostéosclérose localisée, que l'on ne retrouve plus à l'âge de deux ans et demi. Revue à quatre ans, l'enfant se développe normalement, les signes cutanés pâlisent sur le visage, le thorax et les extrémités, mais persistent et s'étendent même dans le dos. Aucun signe de ma-

nifestation systémique ne peut être mis en évidence.

Les auteurs passent en revue les données actuellement connues des mastocytoses, en insistant plus en détail sur les caractéristiques du flush-syndrome du nourrisson et sur les particularités de la mastocytose des jumeaux.

BIBLIOGRAPHIE

- ASBOE-HANSEN, G.: Urticaria pigmentosa and generalized mastocytosis. Arch. Derm. **83**, 893 (1961).
- ASBOE-HANSEN, G.: Bullous diffuse mastocytoses with urinary hyaluronate excretion. Treatment with cyproheptadine. Acta dermat. — venereol. (Stockh.) **42**, 211 (1962).
- BARBERO, S., CATAPANE, M. R.: Su di un caso di urticaria pigmentosa con insufficienza epatica. Minerva pediat. **17**, 243 (1965).
- BEARE, M.: Urticaria pigmentosa and allied disorders. Brit. J. Derm. **70**, 418 (1958).
- BENEDITT, E. O., LAGUNOFF, D.: The mast cell: its structure and function. Progress in Allergy, **3**, 195 (1964).
- BLOOM, F., DUNÉR, H., PERNOW, B., WINBERG, J., ZETTERSTRÖM, R.: Spontaneous histamine shock in urticaria pigmentosa. Acta paediat. (Uppsala) **47**, 152 (1958).
- BORY, L.: Urticaire pigmentaire: crises nitritoides occasionnées par des applications cryothérapeutiques. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **34**, 75 (1927).
- BRAUNSTEINER, H.: Das Mastocytose-Syndrom. Dtsch. med. Wschr. **89**, 573 (1964).
- BRODEUR, P., GARDNER, L. I.: Urticaria pigmentosa as a problem in diagnosis. Report of two cases, one with systemic involvement. New England J. Med. **254**, 1165 (1956).
- BURKS, J. W., CHERNOWSKY, M. E.: Nodular urticaria pigmentosa of the vulva in siblings. Arch. Derm. Syph. (Chic. **75**, 812 (1957).
- CAPLAN, R. M.: The natural course of urticaria pigmentosa. Arch. Derm. **87**, 146 (1963).
- CAPLAN, R. M.: Urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. S. Amer. Med. Ass. **194**, 1077 (1965).
- CLYMAN, S. G., REIN, C. R.: Urticaria pigmentosa associated with bone lesions; survey and report of 8 cases. J. invest. Dermat. **19**, 179 (1952).
- COLE, A.: Mastocytosis. Report of a case in a 15 1/2 week old infant with cutaneous and generalised skeletal changes. Arch. Dis. Childh. **40**, 677 (1965).
- CRAWFORD, M. d'A., LELE, K. P.: A child with an extra small metacentric chromosome. Ann. hum. Genet. **29**, 199 (1965).
- DAVIS, S., MILLER, J. C.: Nodular mastocytosis present at birth. Pediatrics **62**, 552 (1963).
- DE AUSTER, M. J. T., BONAFINO, B.: Urticaria pigmentaria en gamelos univitelinos. Rev. argent. Dermatosis. **37**, 75. (1953).
- DEGOS, R.: Urticaire pigmentaire et mastocytoses. Rev. Prat. (Paris) **13**, 601 (1963).
- DEGOS, R., TOURAINE, R.: Les vaccinations au cours des mastocytoses cutanées. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **67**, 254 (1960).
- DEMIS, D. J.: The mastocytosis syndrome: clinical and biological studies, Ann. intern. Med. **59**, 194 (1963).
- DUPERRAT, B., GRUPPER, C.: Y-a-t-il un lien entre l'urticaire pigmentaire du nouveau-né et la gonococcie maternelle? Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **58**, 459 (1951).
- EHMANN, B.: Die angeborene Mastzellenretikulose. Z. Kinderheilk. **87**, 282 (1962).
- ELLIS, J. M.: Urticaria pigmentosa; report of case with autopsy. Arch. **48**, 426 (1949).
- FRAIN-BELL, W.: Urticaria pigmentosa in identical twins. Brit. J. Derm. **70**, 426 (1958).
- FRIEDMAN, B. I., WILL, J. J., FREEMAN, D. G., BRAUNSTEIN, H.: Tissue mast cell leukemia. Blood **13**, 70 (1958).
- GROSS, P., HASHIMOTO, K.: Hereditary

- urticaria pigmentosa. Arch. Derm. **90**, 401 (1964).
27. GRUPPER, C.: Urticaria pigmentosa. Arch. Derm. Syph. (Chic.) **69**, 109 (1954).
 28. GRUPPER, C.: Le chlorhydrate de cyproheptadine dans le traitement de l'urticaire pigmentaire et des mastocytoses. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **68**, 32 (1961).
 29. HAMRIN, B.: Release of histamine in urticaria pigmentosa. Lancet **2**, 867 (1957).
 30. HISSARD, R., MONCOURIER, L., JACQUET, J.: Etude d'une nouvelle hémato-dermie: la mastocytose. Presse méd. **59**, 1765 (1951).
 31. JACOBS, P. H.: Urticaria pigmentosa. Solitary lesions occurring in a mother and her daughter. Arch. Derm. Syph. (Chic.) **77**, 112 (1958).
 32. KELLER, R.: Tissue mast cells in immune reactions. Karger, Basel 1966.
 33. KLAUS, S. N., WINKELMANN, R. K.: The course of urticaria pigmentosa in children. Arch. Derm. **86**, 68 (1962).
 34. LEITAO, A., TRINCAO, R.: Observacao clinica e anatomopatologica de um caso de Urticaria pigmentar ou doenca de Nettleship. Trab. Soc. port. Derm. **10**, 55 (1952).
 35. LENNERT, K.: Zur pathologischen Anatomie von Urticaria pigmentosa und Mastzellenreticulose. Klin. Wschr. **40**, 61 (1962).
 36. MCKEE, D. W., COCHRANE, G. CH., FARR, S. R.: A clinical study of an unusual case of asthma associated with urticaria pigmentosa. J. Allergy **37**, 38 (1966).
 37. MARTEN, R. H.: Urticaria pigmentosa. Brit. J. Derm. **69**, 151 (1957).
 38. MASSÉ, M. R.: Mort subite chez un enfant atteint d'urticaire pigmentaire. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **69**, 918 (1962).
 39. MELCZER, N.: Beiträge zur Ätiologie und Pathogenese der Urticaria pigmentosa. Dermat. Wschr. **129**, 5 (1954).
 40. NETTLESHIP, E., TAY, W.: Rare forms of urticaria. Brit. med. J. **2**, 323 (1869).
 41. NÉKÁM, L. JR.: Urticaria pigmentosa an dem einen Mitglied eines eineiigen Zwillingspaars. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. **67**, 219 (1941).
 42. NICKEL, W. R.: Urticaria pigmentosa. Arch. Derm. **76**, 476 (1957).
 43. NIEBAUER, G.: Der gegenwärtige Stand der Mastzellforschung. Klin. Wschr. **38**, 679 (1960).
 44. RABINOVICH, S., LEY, D. C. H.: Mast cell disease. Canad. med. Ass. J. **89**, 770 (1963).
 45. REMY, D.: Gewebsmastzellen und Mastzellen-Reticulose. (Funktionelle Zytologie und Klinik.) Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **17**, 132 (1962).
 46. RIDER, T. L., STEIN, A. A., ABBUHL, W. J.: Generalized mast cell disease and urticaria pigmentosa. Pediatrics **19**, 1023 (1957).
 47. ROBBINS, J. G.: Bullous urticaria pigmentosa, report of an unusual case. Arch. Derm. Syph. (Chic.) **70**, 232 (1954).
 48. ROSENTHAL, F.: Zwillingspaar mit Urticaria pigmentosa. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. **7**, 301 (1923).
 49. SAGHER, F.: Die Mastzelle und Mastocytosen. Fortschr. prakt. Derm. Vener. **5**, 200 (1965).
 50. SAGHER, F., COHEN, C., SCHORR, S.: Concomitant bone changes in urticaria pigmentosa. J. invest. Derm. **18**, 425 (1952).
 51. SAGHER, F., LIBAN, E., UNGAR, H., SCHORR, S.: Urticaria pigmentosa with bone involvement. J. invest. Derm. **27**, 355 (1956).
 52. SANGSTER, A.: An anomalous mottled rash, accompanied by pruritus, factitious urticaria and pigmentation. Trans. clin. Soc. Lond. **11**, 161 (1878).
 53. SAUNDERS, T. S., MILLER, O. G.: The mechanism of urtication in urticaria pigmentosa. J. invest. Derm. **11**, 309 (1948).
 54. SELYE, H.: Studies on adaptation. Endocrinology **21**, 169 (1937).
 55. SELYE, H.: The mast cells. Butterworth, London 1965.
 56. SELYE, H., GABBIANI, G., TUCHWEBER, B.: The effect of cyproheptadine on the anaphylactoid reaction and the localization of certain calcyphylactic syndromes. Ann. Allergy. **20**, 777 (1962).
 57. SÉZARY, A., HOROWITZ, A.: Urticaire pigmentaire chez deux jumeaux. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **42**, 1935.
 58. SÉZARY, A., HOROWITZ, A.: Urticaire pigmentaire et gemellité. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **44**, 2098 (1937).
 59. SMYTH, C. J., GUM, O. B.: Vasculitis mast cells and the collagen diseases. Arthr. and Rheum. **4**, 1 (1961).
 60. STUTZMAN, L., URBACH, F.: Mast cell disease. Pediat. Clin. N. Amer. **8**, 857 (1961).
 61. SUTTER, M. C., BEAULIEU, G., BIRT, A. R.: Histamine liberation by codeine and polymixin B in urticaria pigmentosa. Arch. Derm. **86**, 217 (1962).
 62. TOURAINE, A.: Urticaire pigmentaire familiale. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **55**, 105 (1948).
 63. TOURAINE, A., SOLENTE, G., RENAULT,

- P.: Urticaire pigmentaire avec réaction splénique et myélémique. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **2**, 1691 (1933).
64. UNNA, P. G.: Beiträge zur Anatomie und Pathogenese der Urticaria simplex und mentosa. Mschr. prakt. Derm. **6**, 9 (1887).
65. WARIN, R. P.: Histamine antagonist therapy in dermatology. Brit. J. Derm. **62**, 159 (1950).
66. WATERS, J. W., LACSON, S.: Mast cell leukemia presenting urticaria pigmentosa. Pediatrics **19**, 1033 (1947).

Dr. L. SCHÖNGUT

Bókay J. u. 53.

Budapest VIII., Hongrie