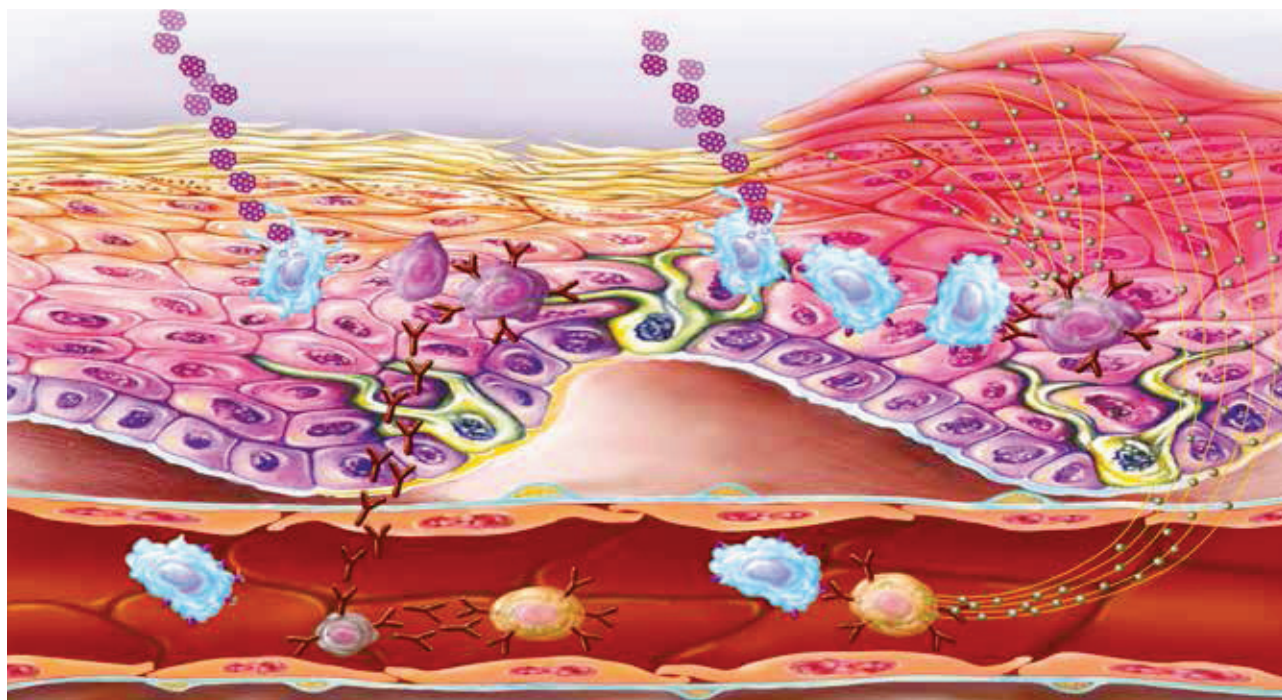


Mastocytes et basophiles

Moïse Michel*, Eva Serrano, Joana Vitte, Soraya Mezouar

Aix-Marseille Université, APHM, IRD, MEPHI, IHU Méditerranée Infection, 27 boulevard Jean-Moulin, I 3005 Marseille, France.

*Auteur correspondant : moise.michel@gmail.com (M. Michel).



© GILLES / BSIP

RÉSUMÉ

Les mastocytes et les basophiles sont des cellules apparentées aux pathologies d'ordre allergique notamment par leur expression commune du Fc récepteur de haute affinité pour le IgE, FcεRI. Ces deux types cellulaires présentent également des caractéristiques similaires en termes de fonctions et de développement. En plus de fonctions homéostatiques, ces cellules sont essentielles au cours des pathologies de type allergique ou infectieux. Elles présentent également des caractéristiques différentes mises à profit pour leur investigation clinique. Cette revue propose de résumer les diversités et les points communs de ces deux types cellulaires avec une approche ciblée sur leur contribution dans la réponse immunitaire allergique.

MOTS CLÉS

- basophile
- mastocyte
- mastocytose
- syndrome d'activation mastocytaire
- tryptase

KEYWORDS

- basophil
- mast cell
- mast cell activation syndrome
- mastocytosis
- tryptase

ABSTRACT

Mast cells and basophils

Mast cells and basophils are immune cells associated to allergic diseases in particular by their common expression of the Fc receptor of high affinity for IgE, FcεRI. These two cell types also exhibit similar developmental and functional characteristics. In addition to homeostatic functions, mast cells and basophils perform essential roles in metabolic, anti-infectious and allergic responses. They exhibit different characteristics that constitute a useful tool for their clinical investigation. This review summarizes the diversities and commonalities of these two cell types with a focused approach to their contribution in allergic immune response.

© 2020 – Elsevier Masson SAS
Tous droits réservés.



► Généralités

Histoire et origine

Les mastocytes ont été découverts en 1878 par un chercheur allemand, Paul Ehrlich [1]. Au cours de l'analyse histologique d'une coupe de tissu conjonctif humain, il découvre des cellules de grande taille avec un contenu granuleux imposant qu'il nomma « Mastzellen », signifiant « cellule nourricière » (*mast cell* en anglais, mastocyte en français). Un an plus tard, Ehrlich identifie un autre type de cellule granuleuse dans le sang qu'il considère dans un premier temps comme des mastocytes circulants. Il observa ces cellules présentant des granules bleus qu'il nomma *basophilic granulocytes* [2]. Il faudra attendre quelques années pour que les mastocytes et les basophiles soient caractérisés phénotypiquement [3]. Finalement, la contribution de Paul Ehrlich à l'immunologie lui permettra d'obtenir le prix Nobel de médecine et physiologie en 1908.

Quand on s'attarde sur l'évolution de ces deux types cellulaires, il a été suggéré un précurseur commun il y a plus de 500 millions d'années [4] capable de sécréter de l'histamine, de l'héparine et de la tryptase [5]. Les mastocytes et les basophiles sont des cellules d'origine myéloïde qui émergent de la différenciation des cellules-souches hématopoïétiques. Les cellules hématopoïétiques vont maturer dans la moelle osseuse initiant leur différenciation en basophiles ou mastocytes [6]. Contrairement aux basophiles, les mastocytes effectuent leur maturation au sein de tissus cibles. Après leur différenciation en progéniteurs, les mastocytes exprimant CD34 et le récepteur KIT (CD117 ou c-Kit) se retrouvent dans le sang avant de coloniser des tissus cibles pour terminer leur maturation. Ce processus est contraire aux autres cellules myéloïdes et conserve à ce jour un mécanisme encore mal connu avec une population de progéniteurs mastocytaires controversée dans la littérature [7,8]. Ainsi, après maturation, les basophiles sont détectables principalement dans le sang périphérique alors que les mastocytes sont présents dans les tissus en situation physiologique. Après avoir quitté la moelle osseuse, les basophiles ont une durée de vie de plusieurs jours alors que les mastocytes perdurent plusieurs semaines à plusieurs mois. L'interleukine (IL)-3 est un facteur de croissance et de différenciation clé des cellules hématopoïétiques en mastocytes ou basophiles [9,10]. La *Thymic Stromal Lymphopoietin* (TSLP) et le *Stem Cell Factor* (SCF) sont également des facteurs de différenciation essentiels pour les basophiles ou mastocytes respectivement. La TSLP est une cytokine sécrétée par les cellules endothéliales, impliquée dans la maturation mais également

dans la régulation du développement des basophiles [3]. De manière intéressante, la différenciation des basophiles induite par IL-3 ou TSLP est associée à des variations en termes de phénotype et de fonctionnalité. Les basophiles stimulés par TSLP présentent un faible taux de dégranulation à la suite d'une activation de type IgE-dépendant alors que la stimulation à l'IL-3 entraîne une importante sécrétion de médiateurs préformés [9,11]. Les mastocytes peuvent également maturer sous l'influence d'autres cytokines telles que l'IL-4 ou l'interféron (IFN)- γ [12,13].

Morphologie, phénotype et hétérogénéité cellulaire

Les mastocytes et les basophiles présentent des caractéristiques morphologiques et phénotypiques différentes (**tableau 1**). Les basophiles sont des cellules de petite taille (7-12 μm) avec un noyau multilobé alors que les mastocytes mesurent 14-30 μm avec un noyau arrondi. Leur morphologie est également distincte au niveau de leur granulosité, avec de nombreux granules de très petite taille pour les basophiles alors que les mastocytes présentent des granules de tailles différentes et notamment les gros granules sécrétoires. La coloration de ces granules par le bleu de toluidine permet d'identifier les mastocytes spécifiquement. Le contenu de leurs granules diffère également selon le type cellulaire. Concernant les médiateurs préformés, on retrouve des protéases uniquement chez les mastocytes avec une composition variée: tryptase, chymase, carboxypeptidases, hydrolases acides, cathepsine G, kinogénases, entre autres. Dans cette même catégorie de médiateurs préformés, l'histamine est commune mais en proportion différente chez les basophiles (1-2 pg/cellule) et les mastocytes (1-15 pg/cellule). Il est également intéressant de noter que les médiateurs néoformés sont extrêmement variables chez ces deux populations cellulaires. Les mastocytes sont capables de néosynthétiser de nombreuses cytokines, chimiokines et facteurs de croissance alors que leur nombre est plus limité chez les basophiles. Cela indique en premier lieu des fonctionnalités différentes, mais peut également s'expliquer par un volume de recherches sur les mastocytes contrairement au nombre proportionnellement limité d'études ciblant les basophiles.

Sur le plan phénotypique, le marqueur spécifique des mastocytes est le *Stem Cell Factor Receptor* KIT (CD117 ou c-Kit) qui est exprimé par la cellule de manière indépendante de sa localisation cellulaire, sa maturation ou son état d'activation. Ainsi, les mastocytes sont spécifiquement identifiables par l'expression simultanée de

La fonction commune et la mieux connue des basophiles et des mastocytes concerne les maladies de type allergique

Tableau 1. Caractéristiques des mastocytes et basophiles.

	Famille	Basophile	Mastocytes	Mastocytes et Basophiles
Origine		-	-	Cellule hématopoïétique CD34 ⁺
Site de maturation		Moelle osseuse	Moelle osseuse et/ou tissu	-
Caractéristiques	Taille	5-7 µm	5-10 µm	-
	Durée de vie	Heure	Mois	-
	Noyau	Segmenté	Rond	-
	Localisation	Sang	Tissu	-
Prolifération des cellules matures		Non	Oui	-
Récepteur	Récepteur Toll Like	TLR-1, -9 et -10	TLR-3	TLR-2, -4 et -5
	Récepteur du complément	-	C3bR	C3aR, C5aR
	FC récepteur	-	FCγRIIIA, FCγRIIB, FCγRIIC, FCγRIIB, FCγRIIA, FCγRI, FCεRII	FCεRI, FCγRIIA
	Récepteur des cytokines	IL-3R, IL-5R, IL-17RB	IL-4R, IL-6R, IL-9R, IL10R	IL-8R
	Récepteur inhibiteur	LIR7, LIR3	-	
Médiateurs préformés	Amine biogène/protéoglycane	-	Sérotonine, Héparine	Histamine, chondroïtine sulfate
	Protéases	CPA	Tryptase, chymase, hydrolase acides, kinogénases, nitric oxide synthase, caspase 3 active	Granzyme, carboxypeptidase A3
	Enzyme lysosomale	-	β-hexosaminidase,	Cathepsine
Médiateurs néoformés/sécrétés	Interleukine	-	IL-8, IL-1, IL-10, IL-12...	IL-3, IL-4, IL-6, IL-25, IL-13
	Facteur de croissance	HGF	VEGF-B, -C et -D, FGF-2, GM-CSF, NGF, PDGF, SCF	VEGF-A
	Cytokine	-	TGF-β, IFN-α, IFN-β, IFN-γ	TNF-α
	Chimiokine	CCL5, CXCL8, CCR1, CCR2, CCR3, CCR5, CCR7, CXCR1, CXCR4, CXCR8	CCL1, CCL2, CXCL8, CXCL1	CCL3, CXCL10
	Dérivé lipidique	Acide arachidonique	LTB4, PGE2, PGD2, thromboxane	LTC4, LTD4, LTE4, PAF
Autre		PAF, SDF-1, BAFF, basogranuline, retinoic acid	CRH	Cathélicidine, TSLP

CD : cluster de différenciation; TLR : Toll Like Receptor; IL : interleukine; LIR : Leukocyte Immunoglobulin Receptor; VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor; FGF : Fibroblast Growth factor; GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor; NGF : Nerve Growth Factor; PDGF : Platelet-Derived Growth Factor; SCF : Stem Cell Factor; TGF : Transforming Growth Factor; IFN : Interferon; TNF : Tumor Necrosis Factor; LT : leucotriène; PG : prostaglandine; PAF : Platelet Activating Factor; SDF-1 : Stromal Cell-Derived Factor-1; BAFF : B-Cell Activating Factor »; CRH : Corticotropin-Releasing Hormone; TSLP : Thymic Stromal Lymphopoietin.

CD117 et de FcεRI. La population mastocytaire chez l'homme forme deux sous-groupes identifiables par l'expression de la tryptase seule ou de la tryptase et la chymase. Les mastocytes tryptase⁺ se retrouvent dans la muqueuse digestive et respiratoire alors que les mastocytes tryptase⁺/chymase⁺ se localisent au sein des ganglions et de la peau. De manière intéressante, les basophiles de patients allergiques sont capables d'exprimer la chymase et la tryptase en faibles quantités mais toutes deux ne sont pas détectées chez le donneur sain [14] suggérant un

certain degré de plasticité de ces cellules. Les basophiles sont eux identifiables par l'association des marqueurs de surfaces CD123, CCR3 ou le *Chemoattractant Receptor Homologous Molecule Expressed on Th2 Cells* CRTH2 [15,16]. Ces deux types cellulaires présentent une caractéristique phénotypique commune leur attribuant une place remarquable dans les désordres allergiques. Les mastocytes et les basophiles sont les porteurs exclusifs de la forme complète trimérique du récepteur de forte affinité aux IgE, le FcεRI.

Fonctions

Les mastocytes et les basophiles sont souvent considérés uniquement des acteurs des désordres de type allergique, en oubliant leurs rôles majeurs dans l'homéostasie tissulaire et la régulation de l'immunité. Les mastocytes jouent un rôle physiologique essentiel puisqu'ils représentent des sentinelles à l'interface entre l'organisme et l'environnement. Ils participent également aux processus d'angiogenèse et de cicatrisation. L'implication des basophiles dans les processus biologiques physiologiques reste à ce jour peu connue et cible principalement un rôle dans l'angiogenèse via la sécrétion de facteurs de croissance [17].

Les fonctions de ces deux types cellulaires au cours de pathologies sont davantage étudiées. Ces deux types cellulaires ont des rôles clés dans la réponse immunitaire innée visible, notamment par leurs marqueurs de surface ainsi que le nombre varié de cytokines et chimiokines qu'elles possèdent (**tableau 1**). Les mastocytes et les basophiles sont dotés de récepteurs *Toll Like* leur conférant une habilité de reconnaissance de pathogènes incluant les bactéries, virus et champignons. La stimulation de TLR2, TLR4 ou TLR5 par du peptidoglycane, du lipopolysaccharide ou de la flagelline respectivement active les mastocytes et les basophiles entraînant la sécrétion de molécules inflammatoires, de tryptase ou d'histamine [18,19]. Récemment, nous avons également pu mettre en évidence une réponse antimicrobienne spécifique des mastocytes placentaires [20,21] au cours de l'infection par *Coxiella burnetii*, une bactérie intracellulaire, médiée par le relargage dans le domaine extracellulaire de cytonèmes dotés de peptides antimicrobiens [22]. Au niveau périphérique, nous avons également pu mettre en évidence une perturbation des progéniteurs mastocytaire circulants au cours de l'infection par cette bactérie. Leur appartenance aux cellules immunes leur confère également une implication dans d'autres types de pathologies telles que le cancer [23]. Dans les leucémies myéloïdes aiguë et chronique, une variation du nombre des basophiles a été reportée incluant une association entre une basophilie et une diminution de la survie des patients atteints de syndrome myélodysplasique [24,25].

La mesure de la tryptase circulante est préconisée dans le bilan initial et le suivi de ces pathologies [26].

Cependant, la fonction commune et la mieux connue des basophiles et des mastocytes concerne les maladies de type allergique incluant l'anaphylaxie, la rhinite allergique, l'asthme, l'urticaire et les allergies alimentaires. Cette implication est principalement due à leur habilité à reconnaître et lier les IgE via leur FcεRI qui constitue l'interaction la mieux explorée dans les pathologies allergiques [27,28]. L'interaction avec les IgE induit une cascade de signaux entraînant l'activation cellulaire mais également la dégranulation du contenu de leurs granules et la synthèse de novo de médiateurs lipidiques et de cytokines [28,29]. Les interleukines IL-4 et IL-13 sécrétées vont déclencher une réponse de type Th2 initiant la production d'IgE par les lymphocytes B agissant ainsi sur la réponse innée adaptative [30,31].

Pathologies mastocytaires

Les pathologies mastocytaires sont liées à des anomalies quantitatives et/ou qualitatives des mastocytes, avec des formes pouvant être systémiques ou localisées.

Dans ces pathologies, le risque d'anaphylaxie peut être fréquent, et la réaction souvent sévère. Cependant, des tableaux cliniques variés sont également possibles touchant différents organes : cardio-vasculaires, cutanéomuqueux, digestifs, respiratoires, ostéoarticulaires ou neuropsychiatriques [32]; ces derniers s'accompagnent souvent d'une période d'errance diagnostique devant des symptômes certes typiques mais peu spécifiques. De nombreux travaux ont été entrepris afin d'établir une classification de ces pathologies, on retrouve actuellement trois grands cadres nosologiques : le syndrome d'activation mastocytaire ou Sama (*Mast Cell Activation Syndrome* (MCAS) en anglais) primaire, Sama secondaire et Sama idiopathique. Il existe des consensus datant de 2012 établissant des définitions de base, proposant des critères diagnostiques et une classification globale de ses différentes entités (**tableau 2**) [32-35].

Tableau 2. Les différents types de syndrome d'activation mastocytaire (Sama).

Sama primaire (clonal)	Sama secondaire	Sama idiopathique
Mutation KIT D816V Mastocytes CD25+	Allergie IgE médiée ou	Critère de Sama
1 - Mastocytose (cutanée ou systémique)	Autre réaction d'hypersensibilité ou	Absence de critère de Sama primaire ou secondaire
2 - Autres : seulement deux critères mineurs de mastocytose systémique (tableau 3)	Autre maladie immunologique	
	Absence de mutation KIT D816/absence de mastocytes néoplasiques	

D'après [32-35].

Tableau 3. Symptomatologie de la mastocytose.

Cardiovasculaire	Digestif	Respiratoire et ORL	Cutané
Hypotension Tachycardie Malaise	Crampes abdominales Diarrhée Nausées et vomissements	Dyspnée Sifflement Stridor Prurit et congestion nasale	Urticaire Prurit Flush Angio-œdème

D'après [32-35].

Tableau 4 : Critère diagnostique de la mastocytose adapté.

Diagnostic établi en présence d'un critère majeur et d'un critère mineur/ou de trois critères mineurs
Critère majeur
Présence d'infiltrats denses multifocaux de mastocytes (> 15 mastocytes) au niveau de la moelle osseuse ou d'autres organes extracutanés.
Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> I. Présence de mastocytes atypiques dans la moelle (> 25 %) II. Mutation du c-kit sur le codon 816 dans la moelle osseuse ou autres organes extra-cutanés III. Expression du CD2 et/ou CD25 par les mastocytes médullaires/sanguins/organes extra-cutanés IV. Tryptase basale sérique > 20 µg/L

D'après [33].

Concrètement, une suspicion d'anomalie mastocytaire repose sur le diagnostic de l'activation mastocytaire selon des critères comprenant l'association d'une symptomatologie typique (**tableau 3**), une augmentation transitoire des médiateurs mastocytaires sécrétés (tryptase sérique de préférence) et une bonne réponse thérapeutique aux molécules modulant les médiateurs mastocytaires. Une fois cela confirmé, l'enquête diagnostique visera alors à la classer dans l'une des trois catégories étiologiques suscitées.

Parmi les Sama primaires, on retrouve notamment les anomalies quantitatives (prolifération mastocytaire clonale, avec mutation KIT D816), classiquement regroupées sous le nom de mastocytose. On parle alors de mastocytose cutanée si l'atteinte est limitée à la peau, ou de mastocytose systémique si on retrouve une augmentation anormale du nombre de mastocytes dans plusieurs tissus avec ou sans implication cutanée. Là encore, le diagnostic de mastocytose systémique dépend de critères bien définis (**tableau 4**).

Dans les Sama secondaires, on retrouve souvent des allergies IgE médiées ou d'autres causes de réac-

tion d'hypersensibilité. À noter qu'un même patient peut avoir un Sama primaire et un Sama secondaire associé.

Les anti-histaminiques H1 sont le traitement principal des différents symptômes. Cependant, devant l'hétérogénéité des symptômes, chaque traitement sera adapté au patient, et d'éventuelles biothérapies sont à discuter selon les cas. De plus, devant le risque important d'anaphylaxie, l'adrénaline auto-injectable à disposition doit toujours être discutée, de même qu'un bilan allergologique à la recherche de facteur déclenchant. ■■

Liens d'intérêts :

Joanne Vitte déclare les liens d'intérêts suivants pour la période 2016-2020 avec Thermo Fisher Scientific, fournisseur de la méthode de dosage *in vitro* de la tryptase : collaborations de recherche non financées par Thermo Fisher (allergie à la pêche, allergie aux moisissures) ; honoraires d'orateur ; participation à un ou plusieurs séminaires d'allergologie organisés par Thermo Fisher.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Points à retenir

- ▶ Les mastocytes et les basophiles sont des cellules de l'immunité innée, produites dans la moelle hématopoïétique.
- ▶ Les basophiles quittent la moelle sous forme mature et les mastocytes sous forme de progéniteurs.
- ▶ Les mastocytes et les basophiles sont les seuls types cellulaires exprimant la forme complète trimérique du RFcε1.
- ▶ La présence du RFcε1 à la membrane confère aux mastocytes et aux basophiles la capacité de répondre à la stimulation allergénique de manière très rapide.
- ▶ La stimulation IgE-dépendante des mastocytes et des basophiles libère des médiateurs préformés stockés dans leurs granules, induisant les symptômes allergiques, voire anaphylactiques.

Références

- [1] Ehrlich P. Beiträge zur Kenntniss der granulirten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukocythen. Arch Anat Physiol. 1879.
- [2] Ehrlich P. Verhandlungen der Berliner Physiologischen Gesellschaft: Archiv für Anatomie und Physiologie: Physiologische Abteilung. Ueber Specifischen Granulationen Blutes. 1879.
- [3] Kanthack AA, Hardy WB. The Morphology and Distribution of the Wandering Cells of Mammalia1. J Physiol. 1894;17:80-119. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1894.sp000520>.
- [4] de Barros CM, Andrade LR, Allodi S et al. The Hemolymph of the Ascidian *Styela plicata* (Chordata-Tunicata) Contains Heparin inside Basophil-like Cells and a Unique Sulfated Galactoglucan in the Plasma. J Biol Chem. 2002;277:1615-26. <https://doi.org/10.1074/jbc.M604056200>.
- [5] Cavalcante MCM, de Andrade LR, Du Bocage Santos-Pinto C et al. Colocalization of heparin and histamine in the intracellular granules of test cells from the invertebrate *Styela plicata* (Chordata-Tunicata). J Struct Biol. 2002;137:313-21. [https://doi.org/10.1016/s1047-8477\(02\)00007-2](https://doi.org/10.1016/s1047-8477(02)00007-2).
- [6] Huang H, Li Y. Mechanisms controlling mast cell and basophil lineage decisions. Curr Allergy Asthma Rep. 2014;14:457. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0457-1>.
- [7] Kondo M, Weissman IL, Akashi K. Identification of clonogenic common lymphoid progenitors in mouse bone marrow. Cell. 1997;91:661-72. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80453-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80453-5).
- [8] Akashi K, Traver D, Miyamoto T, Weissman IL. A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages. Nature. 2000;404:193-7. <https://doi.org/10.1038/35004599>.
- [9] Siracusa MC, Saenz SA, Hill DA et al. TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation. Nature. 2011;477:229-33. <https://doi.org/10.1038/nature10329>.
- [10] Hallgren J, Gurish MF. Mast cell progenitor trafficking and maturation. Adv Exp Med Biol. 2011;716:14-28. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9533-9_2.
- [11] Siracusa MC, Kim BS, Spergel JM, Artis D. Basophils and allergic inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:789-801; quiz 788. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.046>.
- [12] Sellge G, Barkowsky M, Kramer S et al. Interferon-γ regulates growth and controls Fcγ receptor expression and activation in human intestinal mast cells. BMC Immunol. 2014;15:27. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-15-27>.
- [13] McLeod JJA, Baker B, Ryan JJ. Mast cell production and response to IL-4 and IL-13. Cytokine. 2015;75:57-61. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.019>.
- [14] Li L, Li Y, Reddel SW et al. Identification of basophilic cells that express mast cell granule proteases in the peripheral blood of asthma, allergy, and drug-reactive patients. J Immunol Baltim Md 1950. 1998;161:5079-86.
- [15] McGowan EC, Saini S. Update on the performance and application of basophil activation tests. Curr Allergy Asthma Rep. 2013;13:101-9. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0324-x>.
- [16] Sturm GJ, Kranzelbinder B, Sturm EM et al. The basophil activation test in the diagnosis of allergy: technical issues and critical factors. Allergy. 2009;64:1319-26. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02004.x>.
- [17] Ribatti D. Mast Cells and Basophils: A Link Between Angiogenesis and Inflammation in Allergic Diseases. Mast Cell, Cham: Springer International Publishing. 2019:75-80. https://doi.org/10.1007/978-3-030-24190-2_9.
- [18] Sandig H, Bulfone-Paus S. TLR signaling in mast cells: common and unique features. Front Immunol. 2012;3:185. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00185>.
- [19] Alkan M, Sayes F, Ramadan A et al. Basophil activation through TLR2 and TLR4 signaling pathways. AIMS Allergy Immunol. 2018;2:126-40. <https://doi.org/10.3934/Allergy.2018.3.126>.
- [20] Mezouar S, Ben Amara A, Vitte J, Mege J-L. Isolation of human placental mast cells. Curr Protoc Cell Biol. 2018;80:e52. <https://doi.org/10.1002/cpcb.52>.
- [21] Mezouar S, Vitte J, Mege JL. A role for placental mast cells in normal and complicated pregnancy. Reprod Immunol. 2019;3:37.
- [22] Mezouar S, Vitte J, Gorvel L et al. Mast Cell Cytokines as a Defense Mechanism against *Coxiella burnetii*. MBio. 2019;10:e02669-18./mbio/10/2/mBio.02669-18.atom. <https://doi.org/10.1128/mBio.02669-18>.
- [23] Aponte-López A, Fuentes-Panana EM, Cortes-Muñoz D, Muñoz-Cruz S. Mast Cell, the Neglected Member of the Tumor Microenvironment: Role in Breast Cancer. J Immunol Res. 2018;2018:2584243. <https://doi.org/10.1155/2018/2584243>.
- [24] Hoyle CF, Sherrington PD, Fischer P, Hayhoe FG. Basophils in acute myeloid leukaemia. J Clin Pathol. 1989;42:785-92. <https://doi.org/10.1136/jcp.42.8.785>.
- [25] Wimazal F, Germing U, Kundi M et al. Evaluation of the prognostic significance of eosinophilia and basophilia in a larger cohort of patients with myelodysplastic syndromes. Cancer. 2010;116:2372-81. <https://doi.org/10.1002/cncr.25036>.
- [26] Goffredo V, Gadaleta CD, Laterza A et al. Tryptase serum levels in patients suffering from hepatocellular carcinoma undergoing intra-arterial chemoembolization: Possible predictive role of response to treatment. Mol Clin Oncol. 2013;1:385-9. <https://doi.org/10.3892/mco.2013.59>.
- [27] Tsai M, Wedemeyer J, Ganiatsas S, Tam SY et al. In vivo immunological function of mast cells derived from embryonic stem cells: an approach for the rapid analysis of even embryonic lethal mutations in adult mice in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:9186-90. <https://doi.org/10.1073/pnas.160254997>.
- [28] Beaven MA, Metzger H. Signal transduction by Fc receptors: the FcεRI case. Immunol Today. 1993;14:222-6. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(93\)90167-J](https://doi.org/10.1016/0167-5699(93)90167-J).
- [29] Turner H, Kinet J-P. Signalling through the high-affinity IgE receptor FcεRI. Nature. 1999;402:24-30. <https://doi.org/10.1038/35037021>.
- [30] Karasuyama H, Miyake K, Yoshikawa S et al. How do basophils contribute to Th2 cell differentiation and allergic responses? Int Immunol. 2018;30:391-6. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxy026>.
- [31] Masuda A, Yoshikai Y, Aiba K, Matsuguchi T. Th2 cytokine production from mast cells is directly induced by lipopolysaccharide and distinctly regulated by c-Jun N-terminal kinase and p38 pathways. J Immunol Baltim Md 1950. 2002;169:3801-10. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.7.3801>.
- [32] Valent P, Akin C, Arock M et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. Int Arch Allergy Immunol. 2012;157:215-25. <https://doi.org/10.1159/000328760>.
- [33] Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. Blood. 2017;129:1420-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-731893>.
- [34] Weiler CR, Austen KF, Akin C et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol. 2019;144:883-96. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.023>.
- [35] Valent P, Akin C, Bonadonna P et al. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7:1125-33.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.006>.