Telangiectasia macularis eruptiva perstans jako pierwsza manifestacja kliniczna mastocytozy układowej

Telangiectasia macularis eruptiva perstans as the first clinical presentation of systemic mastocytosis

Magdalena Lange[1], Marek Niedoszytko[2], Kazimierz Jaśkiewicz[3], Elżbieta Jasiel-Walikowska[1], Bogusław Niedoszytko[1], Krzysztof Lewandowski[4], Bartosz Wasąg[5]

[1]Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Jadwiga Roszkiewicz
[2]Klinika Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Kliniki: prof. AM dr hab. med. Ewa Jassem
[3]Katedra i Zakład Patomorfologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Zakładu: prof. AM dr hab. med. Kazimierz Jaśkiewicz
[4]Klinika Hematologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Hellmann
[5]Katedra i Zakład Biologii i Genetyki Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. med. Janusz Limon

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 4: 179–185

Streszczenie

Mastocytozy stanowią rzadko występującą heterogenną grupę chorób, charakteryzujących się nadmierną proliferacją i gromadzeniem mastocytów (*mast cells*, MC) w jednym lub wielu narządach. Mastocytozę skóry (*cutaneous mastocytosis*, CM) rozpoznaje się na podstawie stwierdzenia charakterystycznych zmian skórnych oraz zwiększonej liczby (MC) w zmienionej chorobowo skórze, po wykluczeniu zajęcia procesem chorobowym narządów wewnętrznych. Rzadką odmianą CM jest *telangiectasia macularis eruptiva perstans*, nazywana obecnie postacią telangiektatyczną i uważana za typowo skórną odmianę choroby. W pracy przedstawiono 3 przypadki telangiektatycznej CM, w których po przeprowadzeniu dokładnej diagnostyki u 2 chorych zmiany skórne okazały się pierwszymi objawami mastocytozy układowej (*systemie mastocytosis*, SM). U tych 2 chorych badanie histopatologiczne wykazało zajęcie procesem chorobowym szpiku kostnego, stwierdzono wysokie stężenia tryptazy mastocytowej w surowicy, a analiza cytofotometryczna ujawniła obecność antygenów CD2 i CD25 na powierzchni MC szpiku kostnego. Zgodnie z kryteriami WHO rozpoznano u tych chorych indolentną postać SM, natomiast trzecia pacjentka wymaga dalszej obserwacji w kierunku SM. W leczeniu zastosowano preparaty przeciwhistaminowe (u wszystkich chorych), PUVA-terapię (u 1 chorej) oraz doustne glikokortykosteroidy (u 1 chorej) celem ograniczenia objawów ogólnych zależnych od mediatorów uwalnianych z MC.

Słowa kluczowe: mastocytoza skórna, mastocytoza układowa, *telangiectasia macularis eruptiva perstans*, diagnostyka, leczenie.

Abstract

Mastocytosis is a heterogeneous disease characterized by excess proliferation and accumulation of mast cells MC in one or more organs. Cutaneous mastocytosis (CM) is diagnosed on the basis of typical cutaneous lesions and an increase in infiltration of cutaneous MC after the elimination of systemic involvement. Telangiectasia macularis eruptiva perstans, currently named telangiectatic CM, is a rare subset of CM, considered to be a purely cutaneous form of mastocytosis. We present three cases of telangiectatic CM in which diagnostic procedures revealed systemic mastocytosis (SM) in two cases. In these patients skin lesions occurred as the first clinical presentation of SM; their histopathology examination revealed bone marrow involvement, serum tryptase levels were highly elevated, and bone marrow MC expressing CD2 and CD25 were found by flow cytometric analysis. According to WHO criteria in these two cases Indolent SM (ISM) was diagnosed; the third patient requires further clinical observation. Therapy included oral antihistamines (in all patients), PUVA (in one patient) and oral corticosteroids (in one patient) to reduce MC mediator related symptoms.

Key words: cutaneous mastocytosis, systemic mastocytosis, telangiectasia macularis eruptiva perstans, diagnosis, treatment.

Adres do korespondencji: dr med. Magdalena Lange, Katerdra i Klinika Dermatologii, Alergologii I Wenerologii, Akademia Medyczna, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel. +48 58 349 25 88, faks. +48 58 349 25 86, e-mail: bned@amg.gda.pl

Wprowadzenie

Mastocytozy stanowią heterogenną grupę chorób, charakteryzujących się nadmierną proliferacją i gromadzeniem komórek tucznych (mastocytów, MC) w skórze i/lub innych narządach wewnętrznych [1–4]. Mastocytoza skórna (*cutaneous mastocytosis*, CM) jest definiowana jako wzrost liczby MC w obrębie skóry, przy czym rozpoznaje się ją po wykluczeniu innych chorób, w przebiegu których może dojść do wtórnego zwiększenia liczby MC w skórze [5–9]. Skóra należy do najczęściej zajmowanych narządów w przebiegu mastocytozy, dlatego dermatolog jest zwykle pierwszym lekarzem stawiającym to rozpoznanie [2, 5]. Szacuje się, że CM pojawia się u 6–7 osób na milion mieszkańców rocznie [7]. Zgodnie z obowiązującym podziałem wyróżnia się 3 zasadnicze postacie kliniczne CM: 1) plamisto-grudkową CM (*maculopapular CM*, MPCM), 2) uogólnioną CM (*diffuse CM*, DCM) oraz 3) mastocytomę (*nodular CM*) [1, 2, 8, 9]. Podtypami MPCM są: pokrzywka barwnikowa (*urticaria pigmentosa*, UP), postać tarczkowa (*plaque type*), postać guzkowa (*nodular type*) oraz postać telangiektatyczna (*telangiectatic type*) [5, 9]. CM może występować już u noworodków (15% przypadków), rozwijać się w pierwszych 6 mies. życia (30% przypadków), do 15. roku życia (30% przypadków) lub też dopiero po okresie pokwitania (35% przypadków) [5, 10–12]. Rodzinne występowanie choroby opisywano sporadycznie [5]. U dzieci MPCM przebiega zazwyczaj łagodnie i wykazuje tendencję do samoistnego ustępowania [5, 9, 12, 13]. Natomiast u pacjentów dorosłych z CM, u których choroba rozpoczęła się po okresie pokwitania, jedynie u 10–20% chorych nie dochodzi do rozwoju mastocytozy układowej (*systemic mastocytosis*, SM). W tej grupie chorych bezwzględnie konieczne jest przeprowadzenie dokładnej oceny zmian narządowych [1, 2, 5, 14]. Kryteria rozpoznania SM przedstawiono w tab. 1. [1, 2, 8]. Podstawę do rozpoznania SM stanowi stwierdzenie jednego kryterium większego i jednego mniejszego lub 3 kryteriów mniejszych [1, 2, 8]. U większości pacjentów, u których stwierdza się zajęcie skórny, rozpoznaje się łagodną postać mastocytozy układowej (*indolent systemic mastocytosis*, ISM) [1, 2, 5, 9, 13].

Telangiektatyczna postać CM (*telangiectatic CM*), nazywana tradycyjnie *teleangiectasia macularis eruptiva perstans* (TMEP), jest rzadką odmianą plamisto-grudkowej CM, występującą tylko u dorosłych [9, 10, 12, 15]. Zmiany skórne charakteryzują się występowaniem czerwonych i brązowych plamistych wykwitów z obecnością teleangiektazji w obrębie zmian plamistych i/lub w ich otoczeniu [9, 12, 15]. Pojedyncze wykwity mają zwykle średnicę ok. 2–4 mm i są nieostro odgraniczone od otoczenia. Mogą im towarzyszyć zmiany typowe dla pokrzywki barwnikowej (*urticaria pigmentosa*, UP) [5, 9, 12, 13]. Na ogół chorobie nie towarzyszy świąd, a objaw Dariera jest słabo wyrażony lub nieobecny [9]. Telangiektatyczna postać CM jest uważana za typowo skórną postać mastocytozy [5, 15, 16]. Jednak K. Wolff i wsp. [9] w pracy dotyczącej różnych postaci klinicznych CM podają, że na przestrzeni 30 lat rozpoznali 4 przypadki telangiektatycznej CM, w przebiegu której doszło do rozwoju SM z zajęciem szpiku kostnego, śledziony i przewodu pokarmowego.

Cel pracy

Celem pracy było przedstawienie 3 przypadków telangiektatycznej CM, która należy do wyjątkowo rzadkich odmian mastocytozy skóry i jest uważana za wyłącznie skórną postać choroby. Jednak w wypadku 2 opisanych chorych zmiany skórne okazały się pierwszym objawem SM.

Przypadek 1.

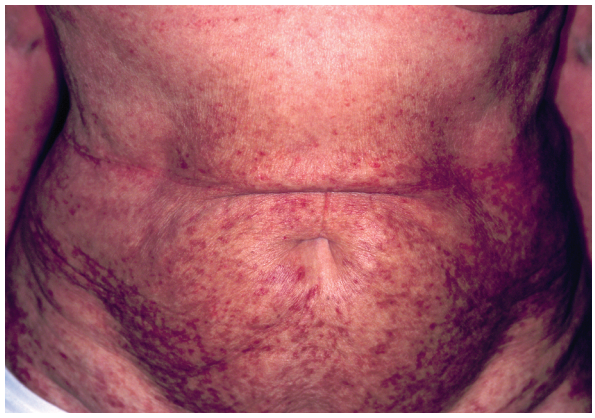
Chora, lat 41, została przyjęta do Kliniki Dermatologii AMG celem rozpoznania zmian plamisto-grudkowych zlokalizowanych na tułowiu i kończynach. Choroba rozpoczęła się 2 lata wcześniej. Wystąpiły nieliczne drobne plamy rumieniowe, którym nie towarzyszył świąd. Stopniowo zmian przybywało, okresowo pojawiały się dolegliwości bólowe dotyczące kości kończyn górnych i dolnych. W badaniu przedmiotowym poza zmianami skórnymi nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy. W obrębie tułowia i kończyn obserwowano bardzo liczne, drobne wykwity plamiste, nieostro odgraniczone od otoczenia o powierzchni pokrytej teleangiektazjami oraz mniej liczne, czerwono-brunatne wykwity grudkowe (ryc. 1.). Objaw Dariera był ujemny. Wysunięto podejrzenie telangiektatycznej postaci CM. Chora nie zgłaszała żadnych objawów, które można wiązać z nagłym uwalnianiem mediatorów

Tab. 1. Kryteria diagnostyczne mastocytozy układowej

kryterium większe	obecność wieloogniskowych, spoistych nacieków MC (powyżej 15 komórek w agregacie) w preparatach ze szpiku kostnego i/lub innych narządów poza skórą, stwierdzanych za pomocą barwień immunohistochemicznych (tryptaza) lub innych swoistych barwień
kryteria mniejsze	a) obecność ponad 25% MC, wykazujących kształt wrzecionowaty lub atypową morfologię w preparatach ze szpiku kostnego lub innych narządów poza skórą b) wykrycie punktowej mutacji w kodonie 816 protoonkogenu c-kit w komórkach szpiku kostnego, krwi lub w komórkach innych poza skórą narządów c) obecność MC wykazujących ekspresję CD2 i/lub CD 25 w szpiku kostnym lub w innych narządach poza skórą d) utrzymujące się stale w surowicy stężenie tryptazy mastocytowej >20 ng/ml (kryterium to nie dotyczy przypadków, w których z SM współistnieją choroby mielodysplastyczne lub mieloproliferacyjne)

z MC, ani nie znaleziono czynników zaostrzających zmiany skórne. Pobrano biopsję skóry oraz krew na tryptazę mastocytową. W badaniu histopatologicznym z zastosowaniem barwienia metodą Giemzy nie stwierdzono cech mastocytozy, zmiany opisano jako niecharakterystyczne dla określonej dermatozy. Stężenie tryptazy mastocytowej wynosiło 192 ng/ml (N <5 ng/ml), co zdecydowanie przemawiało za rozpoznaniem mastocytozy. Zdecydowano o wykonaniu ponownego badania histopatologicznego skóry, w którym stwierdzono rozsiany naciek z komórek tucznych. Rozpoznano telangiektatyczną postać CM. Dalsze badania prowadzono w Klinice Alergologii AMG. W rozmazie szpiku stwierdzono: 13,5% MC (norma – pojedyncze komórki), w cytofotometrii przepływowej – obecność komórek CD2 i CD25, a w badaniu histopatologicznym szpiku kostnego – obecność nacieków z MC. Badanie genetyczne na obecność mutacji c-kit w kodonie 816 MC szpiku kostnego, wykonane metodą PCR, było ujemne. Inne badania laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej, badania układu krzepnięcia, badania funkcji wątroby, nerek, RTG klatki piersiowej, USG brzucha, nie wykazały upośledzenia funkcji narządów wewnętrznych, zatem nie było wskazań do rozpoznania agresywnej postaci choroby, wymagającej leczenia cytoredukcyjnego. Ostatecznie rozpoznano indolentną postać SM (*indolent SM*, ISM), zastosowano leczenie blokerami receptorów H1 i H2, (cetyryzyna 2 razy 10 mg, ranitydyna 2 razy 150 mg). Pacjentkę szczegółowo poinformowano o czynnikach mogących spowodować nagłą degranulację MC, zalecono unikanie tych czynników oraz zaopatrzono w indywidualny zestaw przeciwwstrząsowy zawierający adrenalinę w ampułkostrzykawce (Fastjekt, Allergopharma Niemcy) cetyryzynę oraz prednizon. Zaplanowano leczenie zmian skórnych metodą PUVA-terapii. Chora pozostaje pod kontrolą Poradni Alergologicznej oraz Poradni Dermatologicznej AMG.

Ryc. 1. Liczne zmiany plamiste, nieostro odgraniczone od otoczenia, z obecnością delikatnych teleangiektazji, zlokalizowane na kończynach dolnych



Ryc. 2. Rozlane zmiany plamiste z obecnością wyraźnych telangiektazji w obrębie wykwitów plamistych w ich otoczeniu, zlokalizowane na skórze brzucha

Przypadek 2.

Pacjentka, lat 72, u której zmiany skórne o charakterze pokrzywki barwnikowej utrzymywały się od 16 lat. Chorobę rozpoznano w Klinice Dermatologii AMG i potwierdzono badaniem histopatologicznym w 1995 r. Rozpoczęto wówczas leczenie metodą PUVA-terapii, którą stosowano przez 5 mies. (Oxsoralen 0,5 mg/kg m.c., 72 zabiegi, dawka sumaryczna UVA 335 J/cm^2), po czym uzyskano całkowite ustąpienie zmian skórnych i uporczywego świądu skóry. Po 6 mies. doszło do nawrotu UP i ponownie chorą leczono metodą PUVA (Oxsoralen 0,5 mg/kg m.c., 36 zabiegów, dawka sumaryczna UVA 199J/cm^2) do ustąpienia objawów. Po kolejnych 6 mies. zmiany skórne nawróciły, zastosowano po raz kolejny PUVA-terapię (Oxsoralen 0,5 mg/kg m.c., 25 zabiegów, dawka sumaryczna UVA 95 J/cm^2) również z dobrym efektem. W 1999 r. wystąpił 4. nawrót choroby. Wobec nietrwałej poprawy uzyskiwanej po fotochemoterapii oraz ryzyka rozwoju zaćmy i indukcji kancerogenezy odstąpiono od tej metody leczenia. Od kilku lat obraz zmian skórnych stopniowo zaczął ulegać zmianie. Plamisto-grudkowe wykwity prawie całkowicie się spłaszczyły, pojawiły się w ich obrębie oraz w otoczeniu liczne, wyraźne teleangiektazje. Granica pomiędzy wykwitami a otaczającą skórą częściowo się zatarła (ryc. 2.). Chora w ostatnim okresie zauważyła nasilanie się świądu i zaostrzanie zmian skórnych po ekspozycji na ciepło i spożyciu alkoholu, nie dochodziło jednak do rozwoju objawów ogólnych zależnych od degranulacji MC. Nasilone zmiany skórne obejmowały cały tułów oraz kończyny górne i dolne, objaw Dariera był dodatni, świąd skóry miernie nasilony. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy. Stężenie tryptazy mastocytowej znacznie przekraczało normę 183 ng/ml. Rozpoznano telangiektatyczną postać CM ze współistnieniem zmian typu UP i zgodnie z obowiązującymi od kilku lat wytycznymi wykonano badania oceniające

Ryc. 3. Rozsiane wykwity plamisto-grudkowe z towarzyszącymi telangiektazjami na skórze klatki piersiowej

współistnienie zmian narządowych, które przeprowadzono w Klinice Alergologii AMG. W rozmazie szpiku stwierdzono 2% MC, w cytofotometrii przepływowej wykazano obecność komórek CD2 i CD25, a w badaniu histopatologicznym szpiku kostnego zmiany odpowiadające mastocytozie. Nie znaleziono mutacji c-kit w MC szpiku kostnego. Inne badania laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej, badania układu krzepnięcia, badania funkcji wątroby, nerek, RTG klatki piersiowej, USG brzucha, nie wykazały upośledzenia funkcji narządów wewnętrznych. W oparciu o kryteria WHO rozpoznano ISM. Zastosowano następujące leczenie: cetyryzyna 2 razy 10 mg i ranitydyna 2 razy 10 mg. Pacjentkę poinformowano o czynnikach, które mogą sprowokować degranulację MC, zalecono unikanie tych czynników oraz profilaktycznie zaopatrzono w adrenalinę w ampułkostrzykawce, cetyryzynę i prednizon. Uzyskano znaczną redukcję świądu i poprawę stanu skóry. Chora pozostaje pod stałą kontrolą Poradni Alergologicznej i Dermatologicznej AMG.

Przypadek 3.

Pacjentka, lat 55, została skierowana do Poradni Dermatologicznej AMG z powodu zmian skórnych o charakterze bardzo licznych plam rumieniowych barwy czerwonobrunatnej, w obrębie których stwierdzono teleangiektazje (ryc. 3.). Choroba obejmowała tułów oraz kończyny górne i dolne. Zmiany utrzymywały się od kilku lat, towarzyszył im umiarkowany świąd. W wywiadzie pacjentka podawała pogorszenie się stanu skóry pod wpływem emocji i wysiłku fizycznego oraz po ekspozycji na ciepło. Towarzyszyła temu duszność i uczucie znacznego osłabienia. W badaniu przedmiotowym oprócz zmian skórnych nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy. Objaw Dariera był słabo wyrażony. Na podstawie wywiadu i obrazu zmian skórnych ustalono wstępne rozpoznanie telangiektatycznej postaci CM, które potwierdzono badaniem histopatologicznym. Wysokie stężenie tryptazy mastocytowej (100 ng/ml) oraz obecność objawów ogólnych zależnych od degranulacji MC sugerowały układowy charakter choroby. Ocenę zaawansowania choroby przeprowadzono w Klinice Alergologii AMG. W rozmazie szpiku wykazano 18% MC, w cytofotometrii przepływowej obecność komórek CD2 i CD25, w densytometrii osteoporozę. W badaniu histopatologicznym materiału uzyskanego z trepanobiopsji nie wykazano zajęcia szpiku kostnego. Nie stwierdzono mutacji c-kit w MC szpiku kostnego. Inne badania laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej, badania układu krzepnięcia, badania funkcji wątroby, nerek, RTG klatki piersiowej, USG brzucha nie wykazały upośledzenia funkcji narządów wewnętrznych.

Ostatecznie rozpoznano telangiektatyczną postać CM. Włączono leczenie: cetyryzyną 2 razy 10 mg, ranitydyną 2 razy 10 mg, prednizonem 15 mg dziennie, podawano też alendronian sodu, witaminę D i wapń z powodu osteoporozy. Ze względu na obecność reakcji anafilaktycznych w wywiadzie zwrócono uwagę chorej na konieczność unikania czynników wywołujących degranulację MC i zaopatrzono ją w adrenalinę w ampułkostrzykawce, cetyryzynę i prednizon. Od czasu rozpoczęcia leczenia utrzymuje się stabilizacja zmian, chora jest pod stałą kontrolą Poradni Dermatologicznej i Alergologicznej AMG. Ze względu na wysoki odsetek MC w badaniu cytologicznym, obecność komórek CD 2 i CD 25 w immunofenotypizacji, obecność objawów ogólnych zależnych od degranulacji MC oraz wysoki poziom tryptazy mastocytowej pacjentka wymaga okresowej kontroli, przeprowadzenia ponownego badania histopatologicznego szpiku kostnego oraz obserwacji w kierunku SM.

Omówienie

Obraz kliniczny różnych odmian CM jest dość charakterystyczny i zwykle nie sprawia problemów diagnostycznych z wyjątkiem postaci rzadkich, mieszanych lub o nietypowym przebiegu, w których stwierdza się zmiany morfologicznie zbliżone do ksantomatycznych zmian ziarniniakowych czy wyprysku [12, 17]. W literaturze zwraca się uwagę na możliwość współistnienia kilku odmian klinicznych CM u tego samego pacjenta oraz na możliwość ewolucji tych zmian w czasie, podobnie jak u prezentowanej przez nas chorej (przypadek 2.), u której po wielu latach trwania UP doszło do rozwoju telangiektatycznej postaci CM [5, 9, 13]. Zmiany skórne u chorych z mastocytozą mogą nie tylko ulegać ewolucji w czasie, lecz także całkowicie ustępować. Zjawisko to może występować nie tylko u dzieci, u których w ok. 50% przypadków dochodzi do ustąpienia wykwitów przed okresem dojrzewania, lecz także u dorosłych [5, 7, 9]. Samoistne ustępowanie zmian skór-

nych u dorosłych jest jednak bardzo rzadkie. Opis jednego z takich przypadków opublikowali Brockow i wsp. [18]; dotyczył on ustąpienia zmian skórnych typu UP u dorosłego chorego, u którego doszło do rozwoju SM. Zgodnie z zalecanym obecnie algorytmem diagnostycznym (*European Competence Network on Mastocytosis*, ECNM) rozpoznanie CM może być postawione dopiero po wykluczeniu SM [1, 14]. Wszyscy dorośli pacjenci ze skórnymi objawami mastocytozy powinni być poddawani dokładnej diagnostyce obejmującej oznaczenie stężenia tryptazy mastocytowej, cytofotometrię przepływową, ocenę histopatologiczną zmian skórnych i szpiku kostnego oraz badanie genetyczne na obecność mutacji c-kit w kodonie 816 w MC szpiku kostnego [1, 2, 4]. Chorzy, u których rozpoznaje się jedynie skórną postać choroby, powinni być okresowo ponownie oceniani, gdyż SM rozwija się często dopiero po wielu latach trwania choroby [5, 9, 13, 19], jak to miało miejsce w opisywanym przypadku 2. W dwóch przedstawionych przypadkach zmiany skórne typu telangiektatycznej CM okazały się pierwszym objawem SM. Telangiektatyczna MPCM jest rzadkim wariantem choroby i niewiele jest danych dotyczących współistnienia zmian narządowych z tą postacią mastocytozy [5, 9].

U opisywanych pacjentek świąd skóry był miernie nasilony lub nie występował, a objaw Dariera, uważany za patognomoniczny dla CM, był u dwóch z nich słabo wyrażony lub nieobecny, co utrudniało ustalenie wstępnego rozpoznania. Pomocne okazało się oznaczenie tryptazy mastocytowej (100 ng/ml, 183 ng/ml, 192 ng/ml), której stężenia znacznie przekraczały 20 ng/ml – wartość uznaną za mniejsze kryterium diagnostyczne SM [1, 2, 4, 8]. Stężenie tego enzymu ma nie tylko znaczenie diagnostyczne, służy również do monitorowania postępu i aktywności choroby oraz oceny skuteczności leczenia [2, 20–22]. Należy jednak podkreślić, że podwyższone stężenie tryptazy mastocytowej może wystąpić także w innych schorzeniach, przede wszystkim w zespołach mielodysplastycznych i mieloproliferacyjnych, u pacjentów z reakcjami anafilaktycznymi, w zespole hipereozynofilowym oraz w końcowych stadiach niewydolności nerek [20, 22, 23].

We wszystkich przypadkach opisywanych przez autorów rozpoznanie kliniczne mastocytozy potwierdzono badaniem histopatologicznym wycinka skóry. Do klasycznych barwień histologicznych, uwidaczniających ziarnistości obecne w MC zalicza się błękit Astra, błękit toluidyny, barwienie metodą Giemzy, natomiast badanie immunohistochemiczne wykonuje się z zastosowaniem przeciwciał przeciw tryptazie i chymazie [9, 10, 15]. U 2 prezentowanych chorych dochodziło do zaostrzania się objawów skórnych po ekspozycji na ciepło, po spożyciu alkoholu lub wysiłku fizycznym, zaś u 1 występowały objawy ogólne (hipotensja i duszność), zależne od nagłego uwalniania mediatorów z MC pod wpływem działania różnych czynników. Objawy takie mogą występować na skutek mechanicznego drażnienia skóry, stresu emocjonalnego, po nagłych zmianach temperatury otoczenia, użądleniach przez owady błonkoskrzydłe, węże, meduzy, po spożyciu niektórych pokarmów zawierających aktywne polipeptydy (ryby, kraby, homary), w przebiegu zakażeń, pod wpływem działania toksyn bakteryjnych oraz po niektórych lekach, takich jak kodeina, narkotyczne leki przeciwbólowe, dekstran, polimyksyna B, radiologiczne środki cieniujące, leki sympatykomimetyczne i aspiryna [2, 10, 15, 22]. Wielu z tych czynników nie udaje się uniknąć w życiu codziennym, a biorąc pod uwagę fakt, że nasilenie objawów zależnych od nagłej degranulacji MC może być różne od nieznacznego osłabienia spowodowanego spadkiem ciśnienia tętniczego krwi, aż od wstrząsu anafilaktycznego włącznie, zaleca się edukację i zaopatrzenie chorych w indywidualne zestawy przeciwwstrząsowe [1, 2, 22, 24]. Wszyscy chorzy z SM oraz chorzy z CM, u których wystąpiły objawy ogólne, prowadzeni w Gdańskim Ośrodku Leczenia Mastocytozy zgodnie z zaleceniami ECNM, zostali poinformowani o konieczności unikania czynników wyzwalających oraz zaopatrzeni w adrenalinę w ampułkostrzykawce.

Rozpoznanie CM można ustalić dopiero po wykluczeniu obecności zmian narządowych [1, 2, 5]. Wysokie stężenie tryptazy mastocytowej stwierdzone u wszystkich przedstawionych chorych (kryterium mniejsze) sugerowało rozwój zmian układowych. Należy jednak pamiętać, że wykazano przypadki SM przebiegającej z niskim poziomem tego enzymu w surowicy [20, 23, 25].

W badaniu histopatologicznym materiału uzyskanego z trepanobiopsji, które odgrywa zasadniczą rolę w diagnostyce i ustalaniu rokowania w SM [1, 8, 26], u 2 pacjentek stwierdzono zajęcie procesem chorobowym szpiku kostnego, z obecnością nacieków z MC. Pozwoliło to na rozpoznanie SM zgodnie z kryteriami przyjętymi przez WHO [1, 8]. U wszystkich przedstawianych chorych wykazano ekspresję antygenów CD2 i CD25 na powierzchni MC szpiku kostnego (kryterium mniejsze) [1, 2, 8]. Podobnie Escribano i wsp. [27] wykazali w dużej grupie badanych ekspresję antygenów CD2 i CD25 na powierzchni MC szpiku kostnego u 100% chorych z SM [27]. Badanie genetyczne nie wykazało mutacji c-kit u żadnej z badanych chorych. Mutacja ta, stanowiąca kryterium mniejsze SM, występuje u chorych na mastocytozę ze zmienną częstością [1, 22, 24, 25].

U przedstawianych pacjentek nie znaleziono patologii w obrębie wątroby, śledziony, węzłów chłonnych, przewodu pokarmowego, cytopenii, patologicznych złamań kości, spadku masy ciała ani schorzeń hematologicznych, które występują w postaciach SM o ciężkim przebiegu, co pozwoliło na rozpoznanie we wszystkich opisanych przypadkach ISM [1, 2, 8, 24].

Postępowanie terapeutyczne u chorych na mastocytozę składa się z 5 zasadniczych elementów, takich jak: 1) edukacja chorych, 2) unikanie czynników stymulujących nagłą degranulację MC, 3) leczenie nagłych objawów zależnych od mediatorów MC, 4) leczenie objawów przewlekłych oraz 5) leczenie zmian narządowych (w tym lecze-

nie cytoredukcyjne, stosowane w agresywnej SM, w mastocytozie przebiegającej z klonalnym rozrostem linii komórkowych niemastocytarnych oraz w białaczce mastocytarnej) [1, 2, 10, 24].

Wszystkich prezentowanych chorych poinformowano o czynnikach ryzyka wystąpienia objawów ogólnych choroby i postępowaniu w wypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej oraz włączono u nich leki przeciwhistaminowe. W leczeniu SM stosuje się leki blokujące receptory histaminowe H1, które zmniejszają świąd skóry i zapobiegają nagłym spadkom ciśnienia obwodowego, oraz blokery receptorów H2 hamujące wydzielanie soku żołądkowego, co z kolei odgrywa istotną rolę w zapobieganiu chorobie wrzodowej, na którą pacjenci z mastocytozą są narażeni z powodu stymulującego sekrecję działania mediatorów uwalnianych z MC [2, 24, 28–31]. Zarówno z doświadczeń własnych, jak i doniesień innych badaczy wynika, że w wielu przypadkach leki przeciwhistaminowe nie kontrolują w pełni nasilonego świądu, który dla niektórych pacjentów staje się najuciążliwszym objawem choroby [24, 28–30]. Proponuje się w tych przypadkach zastosowanie kromoglikanu sodowego, który łagodzi świąd, mimo niewielkiego wchłaniania z przewodu pokarmowego bądź leków antyleukotrienowych oraz leczenia miejscowego [2, 24, 28–31]. Zaleca się możliwie krótkie stosowanie, ze względu na objawy uboczne tego leczenia, miejscowych preparatów steroidowych o słabej i średniej sile działania, miejscowych leków przeciwhistaminowych, takie jak dimetindan (Fenistil), emolienty lub fotochemoterapię [7, 12, 29]. PUVA-terapia powoduje z reguły poprawę stanu skóry i zmniejszenie świądu lub nawet całkowite ustąpienie objawów choroby, jednak istnieje tendencja do nawrotów po kilku miesiącach od zaprzestania leczenia [2, 7, 12, 29, 31], jak miało to miejsce u prezentowanej chorej (przypadek 2.). Ogólne stosowanie kortykosteroidów w ISM można rozważyć w wybranych przypadkach w celu ograniczenia objawów ogólnych, związanych z działaniem mediatorów uwalnianych z MC [1, 10, 28, 30, 31]. Jednak leczenie to obarczone jest ryzykiem rozwoju poważnych objawów niepożądanych, przy czym u chorych na mastocytozę szczególnie szybko może dojść do rozwoju osteoporozy, gdyż proces ten jest u nich nasilany przez mediatory uwalniane z MC [2, 28, 30]. Niektórzy autorzy uważają, że chorzy, u których występuje osteoporoza, powinni być zawsze diagnozowani w kierunku MS, jeśli nie stwierdza się u nich czynników ryzyka wystąpienia osteoporozy [10, 14, 30, 32]. Wczesne rozpoznanie i leczenie osteoporozy u chorego na mastocytozę, jak to miało miejsce u jednej z opisywanych chorych (przypadek 2.), odgrywa istotną rolę w profilaktyce patologicznych złamań kości będących następstwem tej choroby [10, 14, 32]. Prezentowane pacjentki, podobnie jak wszyscy chorzy na CM i SM, wymagają okresowej kontroli w celu oceny stopnia zaawansowania choroby. Pozostają zatem pod kontrolą Gdańskiego Ośrodka Leczenia Mastocytozy, który w 2004 r. otrzymał status centrum doskonałości (*Centre of Excellence*) w ramach ECNM. Dzięki współdziałaniu wielu klinik i zakładów o różnych profilach gdańska placówka może stać się ośrodkiem, w którym chorzy na mastocytozę z całej Polski będą mogli być diagnozowani i leczeni.

Piśmiennictwo

1. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. Conference Report of "Year 2000 Working Conference on Mastocytosis". Leuk Res 2001; 25: 603-25.
2. Escribano L, Akin C, Castells M, et al. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. Ann Hematol 2002; 81: 677-90.
3. Metcalfe DD. Classification and diagnosis of mastocytosis: current status. J Invest Dermatol 1991; 96: 2S-4S.
4. Akin C, Metcalfe DD. Systemic mastocytosis. Annu Rev Med 2004; 55: 419-32.
5. Hartmann K, Henz BM Cutaneous mastocytosis – clinical heterogeneity. Int Arch Allergy Immunol 2002; 127: 143-6.
6. Weber S, Kröger-Krasagakes S, Grabbe J, et al. Mast cells. Int J Dermatol 1995; 34: 1-10.
7. Hartman K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. Br J Dermatol 2001; 144: 682-95.
8. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. Mast cell proliferative disorders: current view on variants recognized by the World Health Organization. Hematol Oncol Clin North Am 2003; 17: 1227-41.
9. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. Leuk Res 2001; 25: 519-28.
10. Lange M, Szczerkowska-Dobosz A, Jasiel-Walikowska E. Mastocytoza układowa – spektrum kliniczne, diagnostyka i leczenie. Przegl Dermatol 2005; 3: 245-9.
11. Kettelhut BV, Matcalfe DD. Pediatric mastocytosis. J Invest Dermatol 1991; 96: 15-18S.
12. Soter NA. The skin in mastocytosis. J Invest Dermatol 1991; 96: 32-9S.
13. Brockow K. Urticaria pigmentosa. Immunol Allergy Clin North Am 2004; 24: 287-316.
14. Lange M, Nedoszytko B, Niedoszytko M. Sprawozdanie z Working Conference on Standards and Standardization in Mastocytosis, Vienna 2005. Post Dermatol Alergol 2005; 6: 304-5.
15. Roszkiewicz J, Lange M. Mastocytozy: spektrum kliniczne, diagnostyka, leczenie. Przegl Dermatol 2000; 87: 369-77.
16. Kalayciyan AK, Kotogyan A. Teleangiectasia macularis eruptiva perstans. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001; 15: 263-4.
17. Husak R, Blume-Peytavi U, Pfrommer C, et al. Nodular and bullous cutaneous mastocytosis of the xanthelasmoid type: case report. Br J Dermatol 2001; 144: 355-8.
18. Brockow K, Scott LM, Worobec AS, et al. Regression of urticaria pigmentosa in adult patients with systemic mastocytosis. Arch Dermatol 2002; 138: 785-90.
19. Zalewska A, Młynek A, Sysa-Jędrzejowska A i wsp. Mastocytoza układowa – opis przypadku. Przegl Dermatol 2005; 4: 303-6.
20. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M. 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: 136-41.
21. Lange M, Szczerkowska-Dobosz A, Babińska A i wsp. Mastocytoza układowa – przypadek własny. Przegl Dermatol 2005; 3: 229-33.

22. Valent P, Akin C Sperr W, et al. Mastocytosis: Pathology, genetics, and current opinions for therapy. Leuk Lymphoma 2005; 46: 35-48.
23. Schwartz LB. Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytosis and associated hematologic disorders. Leuk Res 2001; 25: 553-62.
24. Tefferi A, Pardanani A. Clinical, genetic, and therapeutic insights into systemic mast cell disease. Curr Opin Hematol 2004; 11: 58-64.
25. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. Mast cell proliferative disorders: current view on variants recognized by the World Health Organization. Hematol Oncol Clin North Am 2003; 17: 1227-41.
26. Brockow K, Akin C, Huber M, et al. 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: 508-16.
27. Escribano L, Diaz-Agustin B, Bellas C, et al. Utility of flow cytometric analysis of mast cells in the diagnosis and classification of adult mastocytosis. Leuk Res 2001; 25: 563-70.
28. Worobec AS, Metcalfe DD. Mastocytosis: current treatment concepts. Int Arch Allergy Immunol 2002; 127: 153-5.
29. Wolff K. Treatment of cutaneous mastocytosis. Int Arch Allergy Immunol 2002; 127: 156-9.
30. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of art. Br J Hematol 2003; 122: 1-23.
31. Zalewska A. Mastocytozy – klasyfikacja, obraz kliniczny i leczenie. Med Sci Rev – Dermatologia 2002; 1: 72-9.
32. Lidor C, Frisch B, Gazit D, et al. Osteoporosis as the sole presentation of bone marrow mastocytosis. J Bone Miner Res 1990; 5: 871-6.