

# Uogólniona skórna mastocytoza przebiegająca z anafilaksją

Diffuse cutaneous mastocytosis with anaphylaxis

Magdalena Lange<sup>1</sup>, Andrzej Kaszuba<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Jadwiga Roszkiewicz

<sup>2</sup>Klinika Dermatologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Kaszuba

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 1: 52–57

## Streszczenie

Uogólniona mastocytoza skóry (*diffuse cutaneous mastocytosis*, DCM) stanowi bardzo rzadką postać kliniczną mastocytozy, dotyczącą prawie wyłącznie niemowląt. Istotą DCM jest uogólniony rozrost mastocytów (*mast cells* – MC) w skórze, co prowadzi do zajęcia procesem chorobowym całej lub prawie całej skóry. Do typowych cech tej postaci choroby należą rozlane pogrubienie i żółtopomarańczowe zabarwienie skóry, dodatni objaw Dariera oraz duża skłonność do tworzenia rozległych zmian pęcherzowych. W przebiegu DCM dochodzi również do rozwoju objawów ogólnych zależnych od mediatorów uwalnianych przez MC w procesie ich degranulacji, takich jak nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, skurcz oskrzeli, biegunka, wymioty, zlewne rumienie skóry i krwawienie z przewodu pokarmowego. Ryzyko zajęcia procesem chorobowym narządów wewnętrznych w DCM jest trudne do oceny ze względu na rzadkie występowanie tej postaci mastocytozy; opisano jednak przypadki przebiegające z obecnością nacieków z MC w szpiku kostnym oraz układzie limforetikularnym. W niniejszej pracy autorzy opisali przypadek 3-letniego chłopca z DCM, u którego występowały rozległe zmiany pęcherzowe, nasilone objawy ogólne zależne od mediatorów uwalnianych z MC oraz wstrząsy anafilaktyczne.

**Słowa kluczowe:** uogólniona mastocytoza skóry, mastocytoza u dzieci, mastocytoza układowa.

## Abstract

Diffuse cutaneous mastocytosis (DCM) is a very rare form of cutaneous mastocytosis occurring almost exclusively in infants. In DCM there is widespread cutaneous mast cell (MC) proliferation involving the entire or almost the entire skin. Diffuse thickening of the skin, yellowish-orange pigmentation, pronounced Darier's sign and tendency towards extensive bullous eruptions are characteristic changes of this disorder. Degranulation of MC results in development of mediator-related symptoms: hypotension, bronchospasm, diarrhoea, vomiting, flushing and gastrointestinal bleeding. The risk of internal organ involvement is difficult to estimate because DCM is uncommon; however, mast cell infiltration of bone marrow and the reticuloendothelial system has been reported. We present a 3-year-old boy suffering from DCM with generalized bullous rash, severe mediator-related symptoms and anaphylaxis.

**Key words:** diffuse cutaneous mastocytosis, paediatric mastocytosis, systemic mastocytosis.

## Wprowadzenie

Mastocytozy stanowią różnorodną grupę rzadko występujących chorób, charakteryzujących się rozplemem i nagromadzeniem komórek tucznych – mastocytów (*mast cells* – MC), w skórze i innych narządach, najczęściej w szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie i węzłach chłonnych [1–3]. Skórna manifestacja stanowi najczęstszą postać schorze-

nia. Zgodnie z zaleceniami WHO mastocytozę skóry (*cutaneous mastocytosis* – CM) dzieli się na następujące postacie kliniczne:

1. plamisto-grudkową skórą mastocytozę (*maculopapular form* – MPCM),
  - a. typowa pokrzywka barwnikowa (*urticaria pigmentosa* – UP),

**Adres do korespondencji:** dr med. Magdalena Lange, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk; tel. +48 058 3492588, e-mail: jacek.lange@viega.pl

- b. postać grudkowo/tarczkowa (*papular/plaque form*),
  - c. postać guzkowa (*nodular form*),
  - d. postać telangiektatyczna (*telangiectatic type*);
2. znamię mastocytowe (*mastocytoma*) – pojedyncza zmiana,
  3. uogólnioną skórną mastocytozę (*diffuse cutaneous mastocytosis* – DCM) [4].

Proces chorobowy może rozpocząć się w każdym wieku, najczęściej dotyczy jednak wieku niemowlęcego; w 55% przypadków CM rozwija się przed ukończeniem 2. roku życia [2, 3, 5]. Mastocytoza u dzieci obejmuje przede wszystkim skórę, bardzo rzadko dochodzi u nich do zajęcia narządów wewnętrznych i rozwoju mastocytozy układowej (*systemic mastocytosis* – SM) [1, 3, 5, 6]. Na obraz kliniczny mastocytozy składają się 2 grupy objawów: objawy zależne od infiltracji skóry przez MC, dające charakterystyczne dla mastocytozy plamistogrudkowe osutki z dodatnim objawem Dariera (polegającym na zaczerwienieniu i obrzęku wykwitów na skutek pocierania) oraz objawy ogólne, zależne od mediatorów uwalnianych przez MC [2, 5, 7]. MC są bowiem źródłem mediatorów o szerokim zakresie biologicznego oddziaływania, takich jak histamina, serotonina, czynniki chemotaktyczne dla eozynofików i neutrofilów, liczne enzymy (tryptaza, chymaza i inne), proteoglikany (heparyna i siarczan chondroityny), metabolity kwasu arachidonowego (leukotrieny, tromboksan, prostaglandyny, czynnik aktywujący płytki) i cytokiny (m.in. IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TNF-alfa) [1–3]. Do nagłej degranulacji MC może dojść pod wpływem działania licznych czynników stymulujących, m.in. bodźców fizycznych (nagłe oziębienie lub ogrzanie, mechaniczne podrażnienie skóry), ukąszenia owadów (najczęściej błonkoskrzydłych), czy leków (np. kodeina, narkotyczne leki przeciwbólowe, dekstran, radiologiczne środki cieniujące, sympatykomimetyki, leki zwiotczające mięśnie) [2, 6–9]. Masywne uwolnienie mediatorów manifestuje się klinicznie uogólnionym rumieniem skóry (*flushing*), gwałtownym spadkiem ciśnienia tętniczego krwi, niekiedy dusznościami, biegunką i wymiotami o różnym stopniu nasilenia aż do wstrząsu anafilaktycznego włącznie [5, 8–10].

Uogólniona skórna mastocytoza (DCM) stanowi niezmiernie rzadką postać kliniczną CM, dotyczącą prawie wyłącznie niemowląt [3, 5, 11, 12]. Do pierwszych objawów choroby, które mogą pojawić się już w pierwszej dobie po urodzeniu lub we wczesnym okresie niemowlęcym, należą erytrodermia, nasilony dermografizm oraz powstawanie rozległych zmian pęcherzowych, czasami o charakterze krwotocznym [3, 11, 13]. W tej postaci następuje uogólniony rozrost MC w skórze, co prowadzi do zajęcia procesem chorobowym całej skóry. Zmiany mają charakter zlewny, skóra jest ciastowato nacieczona, zgrubiała, niekiedy zliszajowaciała. W obrębie tej pachydermicznie zmienionej skóry może pojawić się ogniskowy masywny rozrost MC, co klinicznie manifestuje się obecnością rozsianych guzków, guzów lub wykwitów plamistogrudko-

wych, występujących na tle zlewnych zmian naciekowych; objaw ten opisywany jest w literaturze jako *leather-grain skin* [11, 13, 14]. Skóra cechuje się często żółtopomarańczowym lub żółtobrazowym zabarwieniem, do 2.–3. roku życia występuje duża skłonność do erytrodermii i powstawania krwotocznych zmian pęcherzowych, nawet pod wpływem niewielkich bodźców mechanicznych. Uporczywy świąd z okresowym nasilaniem się, wybitnie nasilony objaw Dariera oraz występowanie objawów ogólnych zależnych od nagłej degranulacji MC należą do charakterystycznych cech DCM [3, 11, 13, 14]. W przebiegu choroby dochodzi bowiem do gwałtownych, napadowych spadków ciśnienia tętniczego krwi, zlewnego zaczerwienienia całej skóry (*flushing*), wymiotów, biegunek, niekiedy również krwawienia z przewodu pokarmowego, zaburzeń oddychania z bezdechem i sinicą oraz stanów wstrząsowych [3, 11, 13, 14]. Opanowanie tych objawów w wieku niemowlęcym decyduje zwykle o rokowaniu, gdyż – podobnie jak w innych postaciach CM rozpoczynających się we wczesnym dzieciństwie – również w DCM występuje tendencja do poprawy stanu klinicznego [11]. Ryzyko rozwoju zmian narządowych w tej postaci mastocytozy jest trudne do oceny ze względu na rzadkie występowanie DCM i kazuistyczny charakter większości doniesień [3, 5, 11, 13–15]. Opisano przypadki zejścia śmiertelnego niemowląt z tą postacią CM, związane z zajęciem układu limforetikularnego, szpiku kostnego oraz przewodu pokarmowego [15–17].

W niniejszej pracy autorzy opisali przypadek 3-letniego chłopca z DCM, przebiegającą z nasilonymi objawami ogólnymi zależnymi od mediatorów uwalnianych z MC w procesie ich degranulacji i anafilaksją w wywiadzie.

### Opis przypadku

3-letni chłopiec, urodzony w 39. tyg. ciąży siłami natury o masie urodzeniowej 2910 gram, 10 punktów wg skali Apgar, w ocenie pediatrycznej noworodek zdrowy, u którego nie stwierdzano zmian skórnych. Od 1. mies. życia u dziecka zaczęły pojawiać się na skórze wysiewy drobnych bąbli pokrzywkowych oraz większe wykwyty obrzękowe w miejscach ucisku lub niewielkiego urazu mechanicznego, ustępujące samoistnie po kilku lub kilkunastu godzinach. Około 2. mies. życia po ciepłej kąpeli cała skóra zaczęła ulegać zlewnemu zaczerwienieniu, któremu towarzyszył duży niepokój dziecka, bóle brzucha i biegunki, co zinterpretowano jako typowe dla okresu niemowlęcego bóle kolkowe. W 6. tyg. życia zaszczepiono dziecko na WZW typu B oraz błonicę-tężec-krztusiec; nie obserwowano objawów poszczepiennych. Zgodnie z kalendarzem szczepień w 3. mies. życia chłopca poddano szczepieniu na błonicę-tężec-krztusiec oraz *poliomyelitis*. W 2. dobie po szczepieniu na skórze owłosionej głowy pojawił się rozległy bąbel pokrzywkowy o średnicy ok. 1,5 cm. W 3. dobie zaobserwowano wysiew bąbli pokrzywkowych na brzuchu oraz pojedyncze wykwyty pęcherzowe o średnicy ok. 0,5 cm na skórze tułowia i lewym udzie.



**Ryc. 1. i 2.** Niemowlę z DCM w wieku 4 mies. Na skórze tułowia i kończyn masywny wysiew zmian pęcherzowych z komponentą krwotoczną

Po upływie 2 tyg. (w wieku 3,5. mies.) doszło do masywnego wysiewu zmian pęcherzowych z wyraźną komponentą krwotoczną, zlokalizowanych na tułowiu, kończynach, szyi i skórze owłosionej głowy. Wolne od zmian chorobowych były jedynie twarz, dłonie i stopy. Nie udało się ustalić czynnika sprawczego; w dniu poprzedzającym wysiew zmian pęcherzowych dziecko było zdrowe, nie otrzymywało żadnych leków. Chłopiec w stanie ogólnym ciężkim trafił na Oddział Dziecięcy Szpitala Wojewódzkiego w Bełchatowie, gdzie wysunięto podejrzenie zespołu SSSS (*Staphylococcal Scalded Skin Syndrom*). Badania laboratoryjne wykazały wysoką leukocytozę, a z treści pęcherzy wyhodowano gronkowce koagulazoujemne. Przez cały czas hospitalizacji dziecko nie gorączkowało, 2-krotnie obserwowano wysiewy nowych zmian pęcherzowych (ryc. 1. i 2.). Włączono antybiotykoterapię ogólną (Cefuroxim i Amikacin), jałowe opatrunki oraz ogólne postępowanie jak w oparzeniu II stopnia i uzyskano poprawę kliniczną. Z powodu kolejnego wysiewu zmian pęcherzowych włączono Clindamycyn w syropie, po którym wystąpiły wymioty, biegunka i rozwinął się pełnoobjawowy wstrząs anafilaktyczny, opanowany przez domięśniowe podanie Dexamethasonu.

Po uzyskaniu poprawy stanu ogólnego dziecko przekazano na Oddział Dermatologii Dziecięcej Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala w Łodzi, gdzie przeprowadzono diagnostykę w kierunku chorób pęcherzowych. W surowicy dziecka nie wykryto ani przeciwciał swoistych dla ww. dermatoz, ani przeciwciał przeciwwądrowych ANA. Badanie immunopatologiczne wycinka skóry również nie pozwoliło na potwierdzenie żadnej z chorób pęcherzowych o podłożu autoimmunologicznym. Badanie histopatologiczne wykazało pęcherz podnaskórkowy, w obrębie naskórka duży obrzęk śródskórkowy z tendencją do tworzenia pęcherzyków tuż pod naskórkiem oraz mocno nasilony naciek zapalny z komórek limfocytarnych, granulocytów i komórek nabłonkowych. Wyniki tych badań nie pozwoliły na postawienie jednoznacznego rozpoznania,

dlatego też wysunięto podejrzenie, że zmiany mają charakter wtórny do toczącego się procesu nowotworowego i dziecko przekazano do Kliniki Chorób Dzieci Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Łodzi w celu dalszej diagnostyki.

Podczas hospitalizacji w klinice zdecydowano o założeniu wkłucia centralnego, aby ułatwić podawanie leków. Po dożylnym zastosowaniu ketaminy wystąpił wstrząs anafilaktyczny, który został z trudem opanowany. Wykonano USG jamy brzusznej i przeciemiękkowe USG głowy, które nie wykazały odchyłań od stanu prawidłowego. Badanie RTG klatki piersiowej i konsultacje pulmonologiczne wykluczyły proces zapalny, choroby rozrostowe oraz obecność zmian swoistych. W surowicy nie stwierdzono przeciwciał typu *pemphigus*, *pemphigoid*, przeciwciał przeciwwądrowych ani odchyłań w podstawowych badaniach laboratoryjnych. Pomimo prowadzonej steroidoterapii i antybiotykoterapii zarówno podczas hospitalizacji, jak i pomiędzy kolejnymi pobytami w szpitalu, dochodziło do cotygodniowych wysiewów rozległych zmian pęcherzowych na podłożu rumieniowym, które były poprzedzone napadowym rumieniem całej skóry, wymiotami i biegunką. Wobec powyższego zdecydowano o ponownym pobraniu wycinka ze zmian skórnych. Rozsiany naciek z MC w skórze właściwej pozwolił na rozpoznanie mastocytozy.

W związku z ciężkim przebiegiem choroby i obecnością nasilonych objawów ogólnych zdecydowano o podjęciu diagnostyki w kierunku układowego charakteru mastocytozy. Wykonano trepanobiopsję kości. Ocena histopatologiczna szpiku kostnego nie wykazała nacieków z MC ani zwiększonej liczby tych komórek. Obraz mikroskopowy był umiarkowanie bogatokomórkowy, a stosunek ilościowy układu czerwono- do białokrwinkowego wyraźnie przesunięty na korzyść tego drugiego i równy 1:8. Układ erytroblastyczny – o skąpej reprezentacji szpikowej – charakteryzował się torem odnowy głównie mikroblastycznym. Szereg ziarnisty był bardzo liczny, reprezentowany



**Ryc. 3. i 4.** DCM u 3-letniego dziecka. Widoczne rozlane nacieczenie skóry tułowia i kończyn z obecnością licznych, płaskowyniosłych, zlewających się grudek (*leather-grain skin*)

przez prekursorzy na wszystkich szczeblach rozwoju, jednak z wyraźną przewagą pałeczkowatych i segmentowanych neutrofilii. Stwierdzono obecność megakariocytów, płytkujących bardzo obficie. W preparatach obecne były liczne duże skupiska płytek krwi. W licznym układzie fagocytowo-mononuklearnym stwierdzono obecność zmian wodniczkowych w cytoplazmie większości monocytów. Układ chłonny ilościowo i jakościowo pozostał bez zmian. W celu uzupełnienia diagnostyki w kierunku oceny zmian narządowych i poszukiwań ewentualnych pozaszpikowych ognisk nacieków z MC wykonano scyntyografię kości oraz TK jamy brzusznej, które nie wykazały odchyłeń od stanu prawidłowego. Po znieczuleniu dożylnym, zastosowanym w celu przeprowadzenia diagnostyki obrazowej, wystąpiło zaczerwienienie skóry, szczególnie okolicy twarzy i moszny, które ustąpiło po podaniu dożylnym glikokortykosteroidów.

Podczas hospitalizacji zastosowano antybiotykoterapię ogólną, metyloprednizolon, cetirizinę, hydroxyzynę, ranitydynę, montelukast, ketokonazol, kromoglikan sodowy oraz miejscowo Clotrimazol krem i 2% roztwór piktaniny, uzyskując stopniową poprawę stanu klinicznego. Przeprowadzona diagnostyka onkologiczna wykluczyła toczący się proces nowotworowy oraz obecność zmian narządowych typowych dla SM.

Od ponad 2 lat chłopiec pozostaje pod kontrolą Kliniki Dermatologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, gdzie był leczony przewlekłe lekami przeciwhistaminowymi, blokującymi receptory H1 i H2 (Cetirizina, Hydroxyzyna, Clemastina, Ranitydyna), kromoglikanem sodowym oraz miejscowo preparatami steroidowymi i antybiotykowymi (piwalan prednizolonu i siarczan neomycyny oraz neomycyna i bacytracyna). Rodziców zaopatrzone w zestaw przeciwwstrząsowy zawierający epinefrynę w ampułkostrzykawce i Dexamethason oraz poinformowano o zasadach stosowania tych leków. W 2. roku życia stan dziecka uległ znacznej poprawie, wysiewy zmian pokrzyw-

kowych stały się rzadsze, a towarzyszące im objawy ogólne zależne od nagłej degranulacji MC mniej nasilone.

W lipcu 2006 r. opisany przypadek był konsultowany w Klinice Dermatologii AM w Gdańsku, należącej do *European Competence Network on Mastocytosis* (ECNM). W badaniu przedmiotowym stwierdzono rozlane nacieczenie prawie całej skóry, z obecnością licznych płaskowyniosłych grudek, nadających skórze strukturę opisywaną w literaturze jako *leather-grain skin* (ryc. 3. i 4.), wzmożony dermatografizm oraz dodatni objaw Dariera. Z wywiadu wynikało, że od ponad roku na skórze nie występują zmiany pęcherzowe. Nie stwierdzono powiększenia wątroby, śledziony i węzłów chłonnych ani odchyłeń w morfologii krwi obwodowej oraz biochemicznych parametrach wątrobowych i nerkowych. Oznaczono poziom tryptazy mastocytowej, który wynosił 21 ng/ml ( $N < 5$  ng/ml). Rozpoznano uogólnioną skórną mastocytozę. Rodziców dziecka poinformowano o czynnikach mogących stymulować nagłą degranulację MC i konieczności ich unikania. Zalecono stałą opiekę dermatologiczną, kontrolę morfologii krwi i parametrów biochemicznych co 6 mies. oraz oznaczanie poziomu tryptazy mastocytowej przynajmniej raz w roku w celu monitorowania ciężkości przebiegu choroby. Utrzymano podawanie Cetirizyny oraz zalecono posiadanie podręcznego zestawu przeciwwstrząsowego.

## Omówienie

DCM należy do najrzadszych i najciężej przebiegających mastocytoz skórnych u dzieci; ocenia się, że stanowi ona ok. 1–3% wszystkich mastocytoz ograniczonych do skóry [11–13, 16]. Na obraz kliniczny opisanej po raz pierwszy przez Degosa i wsp. w 1951 r. DCM składały się takie objawy, jak uogólniony rumień skóry z jej żółtobrazowym zabarwieniem, pachydermicznym pogrubieniem, zwłaszcza w okolicy dołów pachowych i pachwin, oraz strukturą porównywaną do skórki pomarańczy (*peau*

*d'orange*), a także świąd i tendencja do tworzenia się zmian pęcherzowych [18].

Obecnie wiadomo, że obraz kliniczny, przebieg i nasilenie objawów ogólnych zależnych od mediatorów uwalnianych przez MC mogą być bardzo różne. Zlewne nacieczenie przez MC całej lub prawie całej skóry – charakterystyczne dla tej postaci CM – powoduje, że nawet niewielkie podrażnienie mechaniczne lub uraz skóry może prowokować powstanie nie tylko miejscowego zaczerwienienia i obrzęku typowego dla objawu Dariera, ale także objawu *flushing*, nagłego spadku ciśnienia tętniczego krwi, skurczu oskrzeli oraz biegunki i wymiotów, tj. objawów zależnych od mediatorów uwalnianych przez MC w procesie ich degranulacji [3, 11, 13, 14].

Opisano liczne przypadki DCM, w których doszło do rozwoju zmian narządowych, jak również przypadki zakończone zejściem śmiertelnym niemowląt i matek dzieci, spowodowane wstrząsem anafilaktycznym lub krwawieniem z przewodu pokarmowego, związanym z obecnością wrzodu trawiennego [15–17, 19, 20]. U pacjentów z mastocytozą stymulujące sekrecję soku żołądkowego działanie histaminy predysponuje bowiem do rozwoju choroby wrzodowej. W części przypadków wraz z wiekiem dziecka skóra staje się mniej reaktywna, ustępuje skłonność do tworzenia się zmian pęcherzowych, objawy ogólne zależne od mediatorów stają się mniej nasilone i nie dochodzi do rozwoju SM, jak stało się to w opisanym przez autorów przypadku [11, 21]. Tendencja do samoistnego całkowitego ustępowania zmian skórnych, typowa dla innych postaci CM u dzieci, w DCM oceniana jest jednak zwykle jako niewielka; rozlane nacieczenie, przebarwienie i wzmożony dermografizm mogą utrzymywać się do wieku dorosłego [11, 14, 21, 22].

W literaturze spotyka się również kazuistyczne przypadki DCM, w których – pomimo uogólnionego nacieczenia skóry, a niekiedy także współistnienia guzów o utkanie mastocytarnym – nie obserwowano objawu *flushing* ani innych objawów ogólnych zależnych od degranulacji MC [18, 22]. Na ogół jednak w przebiegu DCM dochodzi do napadówch rumieni skóry, epizodów hipotensji, biegunek i wymiotów o różnym stopniu nasilenia aż do wstrząsu anafilaktycznego włącznie, jak stało się to w opisywanym przez nas przypadku. Hannford i wsp. [16] oceniający grupę 173 dzieci z CM rozpoznali DCM jedynie w 3 przypadkach; u wszystkich dzieci z tą postacią mastocytozy obserwowali *flushing*, świąd skóry, bóle brzucha i biegunki. U dwojga z tych dzieci rozpoznano SM z zajęciem wątroby, śledziony, węzłów chłonnych oraz szpiku kostnego u jednego z nich.

Jednym z najbardziej charakterystycznych objawów DCM jest występowanie zmian pęcherzowych. Do tworzenia się pęcherzy może dochodzić również w UP i w obrębie zmian typu mastocytoma, zwłaszcza u dzieci poniżej 2.–3. roku życia, co zależy nie tylko od uwalnianych przez MC substancji mediatorowych, ale również od większej skłonności skóry dzieci do zmian pęcherzowych [3,

11–13]. W DCM zmiany pęcherzowe są jednak z reguły bardzo liczne, rozległe, często krwotoczne [3, 11, 13]. Tendencja do tworzenia się zmian krwotocznych w obrębie skóry i krwawień z przewodu pokarmowego może się wiązać z masywnym uwalnianiem heparyny i innych mediatorów w procesie degranulacji [13, 20]. W starszym piśmiennictwie w celu określenia DCM, w której dominującym objawem klinicznym były nasilone zmiany pęcherzowe, używano nawet terminu *bullous mastocytosis* [23]. Kettelhut i Golitz podkreślają, że rozległe zmiany pęcherzowe mogą wyprzedzać wystąpienie innych objawów mastocytozy i przypominać obrazem klinicznym *Staphylococcal Scalded Skin Syndrom*, *erythema multiforme* lub wrodzone choroby pęcherzowe [11, 13, 14, 23]. Dlatego też proponuje się, by w diagnostyce różnicowej chorób przebiegających z tworzeniem się pęcherzy w wieku noworodkowym i niemowlęcym uwzględniać DCM. Rozległe zmiany pęcherzowe zdominowały również obraz kliniczny opisanego przez autorów przypadku i stały się powodem diagnostyki w kierunku szerokiego spektrum klinicznego chorób pęcherzowych. Zmianom pęcherzowym w DCM przypisuje się też pewne znaczenie prognostyczne. Zaobserwowano, że w przypadkach, w których zmiany te stanowią pierwszy objaw mastocytozy, występuje większe ryzyko rozwoju SM niż w przypadkach, kiedy zmiany pęcherzowe pojawiają się wtórnie do uogólnionego nacieku skóry [13, 17, 24]. De Bascco opisał 8 niemowląt z SM, u których choroba rozpoczęła się od zmian pęcherzowych [17].

Za podstawę rozpoznania DCM uważa się badanie histopatologiczne wycinka skóry. Pomimo znacznych różnic klinicznych pomiędzy DCM i UP, obraz histopatologiczny w obu tych odmianach mastocytozy jest podobny i charakteryzuje się naciekiem z MC w skórze właściwej, zwłaszcza wokół naczyń i przydatków, co może czasami prowadzić do zaburzenia prawidłowej architektury skóry [5, 11, 21, 24]. Ocena histopatologiczna skóry pozwoliła na postawienie ostatecznego rozpoznania również w opisanym przez autorów przypadku, który sprawiał duże trudności diagnostyczne.

Ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju choroby układowej u pacjentów z DCM i bardzo ciężki przebieg kliniczny choroby u opisywanego dziecka zdecydowano o podjęciu diagnostyki w kierunku zmian narządowych. Wyniki przeprowadzonych badań z biopsją szpiku włącznie nie dały podstaw do rozpoznania SM, pacjent nie spełniał bowiem głównego kryterium diagnostycznego dla SM, które stanowi obecność nacieków z MC w szpiku kostnym lub narządach innych niż skóra [1, 2, 8]. Poziom tryptazy mastocytowej był nieznacznie podwyższony (21 ng/ml) powyżej wartości przyjętej jako jedno z kryteriów mniejszych SM (20 ng/ml) [1, 2, 8, 25]. Inne kryteria mniejsze, takie jak obecność mutacji c-kit 816D oraz obecność CD2 i CD25 dodatnich MC w szpiku kostnym, nie były oznaczane, co jednak nie wpłynęłoby na zmianę rozpoznania w analizowanym przypadku. Zgodnie z zaleceniami ECNM zawartymi w najnowszym konsensusie, w pediatrycznych

przypadkach mastocytozy diagnostyka w kierunku SM powinna obejmować przede wszystkim badanie fizykalne, morfologię krwi obwodowej, poziom tryptazy mastocytowej, podstawowe parametry biochemiczne krwi obwodowej i okresową kontrolę kliniczną [1, 2, 5, 8]. Podejście występowania zmian narządowych oraz wysokie i narastające w czasie stężenie tryptazy mastocytowej (ponad 100 ng/ml) stanowi podstawę do dalszej diagnostyki inwazyjnej z biopsją szpiku włącznie.

W prezentowanym przypadku dziecko było leczone przewlekłe lekami przeciwhistaminowymi zarówno blokerami receptorów H1, jak i H2, które zmniejszają świąd skóry i nasilenie objawów ogólnych zależnych od mediatorów, zapobiegają nagłym epizodom spadku ciśnienia tętniczego krwi oraz obniżają ryzyko rozwoju choroby wrzodowej [2, 6–8, 26–28]. Nasilone objawy ogólne zależne od degranulacji MC i wstrząs anafilaktyczny opanowywano przez podawanie dożylnie glikokortykosteroidów zgodnie z ogólnie przyjętym schematem terapeutycznym. Rodziców dziecka poinformowano o możliwości wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego, czynnikach mogących stymulować uwalnianie substancji mediatorowych z MC, konieczności unikania tych czynników oraz zaopatrzone ich w podręczny zestaw przeciwwstrząsowy. Dobra współpraca z rodzicami/opiekunami dziecka i ich wiedza dotycząca istoty choroby oraz konieczności szybkiej interwencji w stanach naglących jest szczególnie istotna w postępowaniu terapeutycznym, co zgodnie podkreślają wszyscy autorzy opracowujący schematy leczenia mastocytoz [1, 2, 5–8, 26–28].

Rokowanie w omawianym przez nas przypadku jest dobre. Zarówno objawy skórne, jak i ogólne ulegają bowiem stopniowej poprawie, a dziecko rozwija się prawidłowo. Pozostaje ono pod stałą kontrolą dermatologiczną i opanowanym do perfekcji postępowaniem profilaktycznym rodziców. Konieczna jest jednak dalsza systematyczna kontrola kliniczna i okresowe oznaczanie poziomu tryptazy mastocytowej, będącej nie tylko istotnym kryterium diagnostycznym, ale także przydatnym parametrem w monitorowaniu ciężkości przebiegu mastocytozy [8, 25].

Pomimo że minęło już ponad 50 lat od opisanego DCM i ponad 135 lat od pierwszego opisu CM dokonanego przez Nettleshipa i Taya, diagnostyka i leczenie mastocytozy nadal pozostaje wyzwaniem dla lekarzy i naukowców.

#### Piśmiennictwo

- Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25: 603-25.
- Escribano L, Akin C, Castells M, et al. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 2002; 81:677-90.
- Roszkiewicz J, Lange M. Mastocytozy: spektrum kliniczne, diagnostyka i leczenie. *Przegl Dermatol* 2000; 87: 369-77.
- Valent P, Horny HP, Li CY, et al. Mastocytosis. In: World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics in Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Varderman JE (eds). IARC Press, Lyon 2001; 1: 291-302.
- Hartmann K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol* 2001; 144: 682-95.
- Zalewska A. Mastocytozy – klasyfikacja, obraz kliniczny i leczenie. *Med Sci Rev – Dermatologia* 2002; 1:72-9.
- Lange M, Szczerkowska-Dobosz A, Jasiel-Walikowska E. Mastocytoza układowa – spektrum kliniczne, diagnostyka i leczenie. *Przegl Dermatol* 2005; 3: 245-9.
- Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of art. *Br J Haematol* 2003; 122: 695-717.
- Lange M, Szczerkowska-Dobosz A, Babińska A i wsp. Mastocytoza układowa – przypadek własny. *Przegl Dermatol* 2005; 3: 229-33.
- Marciniak J, Jutel M. Znaczenie mastocytozy w reakcjach anafilaktycznych. *Post Dermatol Alergol* 2006; 1: 17-20.
- Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res* 2001; 25: 519-28.
- Hartmann K, Henz BM. Cutaneous mastocytosis – clinical heterogeneity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 143-6.
- Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991; 96: S15-8.
- Middelkamp Hup MA, Heide R, Tank B, et al. Comparison of mastocytosis with onset in children and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 115-20.
- Murphy M, Walsh D, Drumm B, et al. Bullous mastocytosis: a fatal outcome. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 452-5.
- Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 15-21.
- DiBacco RS, DeLeo VA. Mastocytosis and the mast cell. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 709-22.
- Willemze R, Ruiters DJ, Scheffer E, et al. Diffuse cutaneous mastocytosis with multiple cutaneous mastocytomas. *Br J Dermatol* 1980; 102: 601-7.
- Simone JV, Hayes WT. Bullous urticaria pigmentosa with bleeding. *J Pediatr* 1971; 78: 160-6.
- Smith TF, Welch TR, Allen JB, et al. Cutaneous mastocytosis with bleeding: probable heparin effect. *Cutis* 1987; 39: 241-4.
- Beer WE, Emslie ES, Hughes M. Diffuse cutaneous mastocytosis, 22 years on. *Br J Dermatol* 1990; 122: 571-2.
- Husak R, Blume-Peytavi, Pfrommer C, et al. Nodular and bullous cutaneous mastocytosis of the xanthelasmoid type: case report. *Br J Dermatol* 2001; 144: 355-8.
- Golitz LE, Weston WL, Lane AT. Bullous mastocytosis: diffuse cutaneous mastocytosis with extensive blisters mimicking scaled skin syndrome or erythema multiforme. *Pediatr Dermatol* 1984; 1: 288-94.
- Verbov JL, Borrie PF. Diffuse cutaneous mastocytosis. *Br J Dermatol* 1971; 84: 190-1.
- Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, et al. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 136-41.
- Wolff K. Treatment of cutaneous mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 156-9.
- Worobec AS, Metcalfe DD. Mastocytosis: current treatment concepts. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 153-5.
- Marone G, Spadaro G, Granata F, et al. Treatment of mastocytosis: pharmacologic basis and current concepts. *Leuk Res* 2001; 25: 583-94.