

ODOS IR SISTEMINĖ MASTOCITŪZĖ: GYDYMO METODAI

Morta Mažeikaitė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: anafilaksija, antihistaminiai vaistai, histaminas, odos mastocitozė, sisteminė mastocitozė.

Santrauka

Mastocitozė – tai heterogeniška retųjų susirgimų grupė, kuriai būdinga perteklinė mastocitų proliferacija ir akumuliacija odoje, kaulų čiulpuose ir kituose vidaus organuose (dažniausiai kepenyse, blužnyje, limfmazgiuose ar gastrointestinalinėje virškinamojo trakto dalyje). Įvykus mastocitų degranuliacijai, į sisteminę kraujotaką išsiskiria daug vazoaktyvių mediatorių, sukeliančių specifinius klinikinius simptomus. Pasaulio sveikatos organizacijos paskelbtoje ligų klasifikacijoje išskirti 3 pagrindiniai mastocitozės variantai: odos mastocitozė – pažeidimas atsiranda izoliuotai tik odoje, sisteminė mastocitozė, kai patologinės mastocitų sankaupos išplinta organizme ir pažeidžiami kaulų čiulpai ir (ar) kiti ekstrakutaniniai organai bei solidiniai mastocitų navikai (mastocitų sarkoma). Pacientams svarbu žinoti mastocitų degranuliaciją skatinančius veiksnius ir jų vengti. Efektyviai simptomų kontrolei pasirenkami antihistaminiai vaistai, o nesant teigiamo klinikinio atsako, derinami su mastocitų aktyvumą slopinančiais vaistais, leukotrienų antagonistais. Ligai itin išplitus, skiriami gliukokortikosteroidai. Lokaliai bėrimų gydymui taikoma fototerapija. Straipsnyje aptariami taikytini gydymo metodai, diagnozavus odos ar sisteminę mastocitozės formą bei pakopinio medikamentinio plano sudarymas, siekiant efektyvios simptomų kontrolės.

Įvadas

Mastocitozė – retų susirgimų grupė, kuriai būdinga perteklinė mastocitų (putliųjų ląstelių) proliferacija ir akumuliacija. Įvykus mastocitų degranuliacijai, greitai ir gausiai į sisteminę kraujotaką išsiskiria įvairių bioaktyviųjų mediatorių, iš kurių svarbiausi – histaminas ir triptazė [1]. Jų poveikyje atsiranda specifiniai klinikiniai simptomai: odos niežulys, bėrimai (dažniausiai pūkšlės dėmės, papulės), veido raudonis (angl. flushing), bronchokonstrikcija, vagina pilvo, kaulų, galvos skausmai, lėtinis nuovargis [2]. Kliniškai mas-

tocitozė skirstoma į tris pagrindinius variantus: odos (kutaninė) mastocitozė (OM), kai pažeidimas atsiranda vien tik odoje, sisteminė mastocitozė (SM), kai patologinės mastocitų sankaupos išplinta, pažeidžiami kaulų čiulpai ir (arba) kiti ekstrakutaniniai organai (kepenys, blužnis, limfmazgiai) bei solidiniai mastocitų navikai (mastocitų sarkoma) [1,2]. Vaikams mastocitozė dažniausiai (80–92% atvejų) pasireiškia tik odos bėrimais, jau per pirmuosius penkerius gyvenimo metus. Diagnozavimo pikas nustatytas suaugusiems, 30–49 metų amžiaus grupėje. Pasiskirstymas tarp lyčių apylygis, moterų ir vyrų sergamumo dažnumas panašus [3]. Mastocitozė įtariama remiantis apžiūros duomenimis, specifiniais klinikiniais radiniais, patvirtinama atlikus biopsinės medžiagos histopatologinį tyrimą. Priešingai nei vaikams, suaugusiems daugiausiai diagnozuojama sisteminė ligos forma, o odos mastocitozė sudaro kiek mažiau nei 5 proc. visų atvejų [4]. Sparčiai vystantis imunologijos mokslui, kuriamos pažangios diagnostikos technologijos, įgalinančios greičiau, efektyviau vykdyti tyrimus, o svarbūs mokslininkų atradimai bei pasaulinė informacijos sklaida lėmė, kad per pastaruosius 20 metų Europoje ir JAV ši patologija įtariama ir nustatoma kur kas dažniau. Nustačius ligą ir paskyrus tinkamą veiksmingą gydymą, galima efektyviai kontroliuoti varginančius simptomus, sumažinti diskomfortą kasdienėje veikloje [3]. Dažniausiai gydymas pradedamas nuo II kartos antihistamininių vaistų, efektyviai slopinančių alerginio pobūdžio simptomus: niežulį, paraudimą, bėrimų plotą. H1, H2 receptorių antagonistus galima derinti su mastocitų degranuliaciją slopinančiais vaistais. Alerginiams simptomams malšinti vartojami leukotrienų receptorių antagonistai, o bėrimams gausiai išplitus dideliame odos plote, skiriami tepamieji gliukokortikosteroidai [4].

Tyrimo tikslas – apžvelgti pastarųjų metų mokslinę literatūrą ir išnagrinėti naujausius odos ir sisteminės mastocitozės atvejų gydymo metodus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros bei dokumentų apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma PubMed (MedLine), Google Scholar, UpToDate, ClinicalKey ir Scien-

ceDirect duomenų bazėse. Ieškota straipsnių, publikuotų ne vėliau kaip 2011 metais, akcentuojant per pastaruosius 5 metus atnaujintus literatūros duomenis. Visateksčiai straipsnių atrankos kriterijai – pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad jų turinys tikslingas šiai apžvalgai. Pasirinktos tik anglų kalba skelbtos publikacijos.

Diskusija

Gydymo metodai. Odos mastocitozės prognozė – itin palanki, varginantys simptomai ir bėrimai dažniausiai išnyksta paauglystėje, prasidėjus brendimui. Sistemine mastocitozės forma dažniausiai serga suaugusieji, pediatriams pacientams ji nustatoma itin retai (galima indolentinė SM forma, tačiau jai nereikalingas agresyvus gydymas) [5]. Pacientų edukacija – pirminė ir svarbiausia priemonė, siekiant tinkamai kontroliuoti ligos simptomus, klinikinę eigą [2]. Tikslingas ligą sunkinančių veiksnių (skatinančių mastocitų aktyvaciją ir degranuliaciją) atpažinimas bei mokėjimas jų išvengti (1 lentelė).

Vaikams dažniausiai taikoma trumpalaikė terapija arba vaistai, vartojami tik esant poreikiui [2]. Papildomai sudaroma mažai histamino turinčių produktų dieta – vengiama fermentuotų, raugintų produktų, kaip antai: pieno gaminiai (sūriai, jogurtas, kefyras), raugintos daržovės, gausiai sūdyti, rūkyti mėsos gaminiai, duona, alkoholis. Nėra gydymo, kuris galėtų visiškai panaikinti odos bėrimus, sergant OM ar SM [2,3]. Simptomams lengvinti vartojami geriamieji II kartos antihistamininiai vaistai (rupatadinas), nesukeliantys mieguistumo, efektyviai slopinantys niežulį, mažinantys odos paraudimą ir bėrimų aktyvumą [5]. Jei vieni antihistamininiai vaistai nėra veiksmingi, juos galima derinti su ligos patogenezės mechanizmą veikiančiais, t. y. mastocitų aktyvumą mažinančiais vaistais (mastocitų stabilizatoriais): natrio kromoglikatu. Alerginiams simptomams malšinti skiriami leukotrienų receptorių antagonistai (montelukastas), tepamieji gliukokortikosteroidai (skiriami trumpalaikiam gydymui, jei bėrimai gausūs, apima didelį kūno plotą) [6]. Sergant mastocitoze, ūmių anafilaksinių reakcijų rizika yra didesnė, lyginant su bendrąja populiacija, todėl pacientams išrašomas pirmosios pagalbos rinkinys, kuriame yra adrenalino (epinefrino) autoinjektorius. Pacientas ir (ar) jo artimieji apmokomi, kaip ir kada prireikus teisingai panaudoti pirmosios pagalbos priemonės alerginių būklių metu, stipriai dūstant ar apalpus [7]. Toks rinkinys privalomas vaikams, kurių odos mastocitozė itin išplitusi, o anamnezėje jau būta anafilaksijos epizodų. Vykdomi klinikiniai tyrimai apie natūralių flavanoidų (pvz.: luteinas, kvercetas) naudą ir efektyvumą slopinant mastocitų mediatorių sekreciją, mažinant uždegiminiuosius procesus [5].

Suaugusiems dažniau nei vaikams skiriama siaurabangės

ultravioletinės spinduliuotės B (UVB) fototerapija, tačiau pastebėta, kad jos poveikis malšinti odos niežėjimą bei gydyti pažeidimus yra trumpalaikis, – taikant ilgesnį laiką, didėja odos vėžio rizika. Chirurginio gydymo, sergant OM, prireikia itin retai, nebent medikamentinis gydymas yra visiškai neveiksmingas [6].

Siekiant palengvinti nemalonius virškinamojo trakto simptomus (pykinimas, epigastriumo srities skausmai), išsivysčius peptinei opai, sudaroma dieta (patartina vengti baltymais gausių produktų, rūkytų, aštrių, riebių maisto gaminių), vartojami protonų siurblio inhibitoriai [8]. SM atveju esant gastrointestinių, dermatologinių, hematologinių sutrikimų, skiriamas interferonas alfa (IFN- α), kladribinas (purinų analogas), galima derinyje kartu su gliukokortikosteroidais. Vartojantys imunomoduliuojančius vaistus pacientai ir jų artimieji informuojami apie nepageidaujamą vaistų poveikį: karščiavimą, neutropeniją, trombocitopeniją, autoimuninių ligų bei depresijos riziką [7,8]. Nepriklausomai nuo KIT mutacijos tipo, sergantiesiems agresyvios eigos SM ar mastocitų leukemija, skiriamas gydymas tirozinkinazės inhibitoriais (midostaurinas). Gydymo strategija priklauso nuo vadinamųjų B ir C lygio kriterijų [6].

- B lygis: kaulų čiulpų biopsijoje rasta mastocitų infiltracija >30%, serumo triptazės koncentracija > 200 ng/ml, displazijos požymiai, hepatosplenomegalija, kepenų funkcija nesutrikusi;

- C lygis: vienas ar daugiau citopenijos epizodų (hemoglobino koncentracija <10 g/dL, absoliutus neutrofilų skaičius <1x10⁹/L arba trombocitų skaičius <100x10⁹/L), sunki osteoporozė, hepatosplenomegalija su kepenų funkcijos sutrikimu, ascitas, portinė hipertenzija, malabsorbcija su žymiu kūno svorio kritimu.

1 lentelė. Mastocitų aktyvaciją skatinantys veiksniai [6].

Plėviasparnių vabzdžių (bitės, širšės, vapsvos, kamanės) įgėlimai, repelentai, gyvačių nuodai, kontaktas su medūzomis
Staigūs temperatūros pokyčiai: šaltis ↔ karštis
Mechaninė trintis: masažas, spaudimas, trynimasis, kasymas
Intervencinės procedūros: operacijos, endoskopijos, biopsijos
Vaistai: <ul style="list-style-type: none"> • narkotiniai analgetikai (pvz.: kodeinas, morfinas) • radiokontrastinės medžiagos • nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (pvz.: ibuprofenas) • aspirinas • raumenų relaksantai • beta laktaminiai antibiotikai
Kita: stiprios emocijos, stresas, intensyvi fizinė veikla, aštrus maistas, alkoholis, produktai, gausūs salicilatų (nektarinai, ananasai, pomidorai, paprikos), infekcijos (bakterinės, parazitinės, virusinės), febrilus karščiavimas

Įdomu paminėti, kad sisteminės mastocitozės atveju chemoterapinis gydymas ar kaulų čiulpų transplantacija taikoma tik nedaugeliui pacientų [9]. Šiuo atveju pacientai prižiūrimi daugiadalykės gydytojų specialistų komandos, kurioje svarbų vaidmenį atlieka gydytojai onkohematologai [8,9].

Išvados

1. Tobulėjančių molekulinės diagnostikos technologijų taikymas imunologijai per pastaruosius du dešimtmečius įgalino dažniau įtarti ir diagnozuoti mastocitozę.

2. Svarbiausias gydymo taktikos aspektas – tai edukacija apie ligos simptomus provokuojančius veiksnius ir gebėjimas jų išvengti.

3. Efektyvi klinikinių simptomų kontrolė užtikrinama taikant lokaliai, kai reikia – sisteminę farmakoterapiją: antihistaminiai vaistai, galimi deriniuose su mastocitų aktyvumą slopinančiais vaistais, leukotrienų antagonistais; bėrimams išplitus, gydoma gliukokortikosteroidais. Anafilaksinių reakcijų atveju skiriamas adrenalino autoinjektorius.

4. Suaugusiems, dažniau nei vaikams, skiriama siaurabangės ultravioletinės spinduliuotės B fototerapija, malšinti odos niežėjimą ir gydanti pažeidimus.

5. Agresyvios eigos SM ar mastocitų leukemijos atvejais skiriamas gydymas tirozinkinazės inhibitoriais (midostaurinas).

Literatūra

1. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017;129(11):1420-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-731893>
2. Wagner N, Staubach P. Mastocytosis - pathogenesis, clinical manifestation and treatment. *JDDG* 2018;16(1):42-57. <https://doi.org/10.1111/ddg.13418>
3. Delves PJ. Mastocytosis - immunology; allergic disorders. MSD Manual Professional Edition 2020. <https://www.msmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/allergic,-autoimmune,-and-other-hypersensitivity-disorders/mastocytosis>
4. Metcalfe DD, Mekori YA. Pathogenesis and pathology of mastocytosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2017;12(1):487-514. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052016-100312>
5. Carter MC, Clayton ST, Komarow HD, Brittain EH, Scott LM, Cantave D, et al. Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;136(6):1673-1679.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.024>
6. Frieri M, Quershi M. Pediatric mastocytosis: a review of the literature. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*.

2013;26(4):175-80.

<https://doi.org/10.1089/ped.2013.0275>

7. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *International Archives of Allergy and Immunology* 2012;157(3):215-25. <https://doi.org/10.1159/000328760>
8. Horny H-P, Sotlar K, Valent P. Mastocytosis. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2014;34(2):315-21. <https://doi.org/10.1016/j.iaac.2014.01.005>
9. Brockow K, Ring J. Update on diagnosis and treatment of mastocytosis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2011;11(4):292-9. <https://doi.org/10.1007/s11882-011-0199-2>

CUTANEOUS AND SYSTEMIC MASTOCYTOSIS: CURRENT TREATMENT OPTIONS

M. Mažeikaitė

Keywords: anaphylaxis, antihistamines, cutaneous mastocytosis, histamine, systemic mastocytosis.

Summary

Mastocytosis is a rare, highly heterogeneous hematological disorder characterized by clonal proliferation and accumulation of mast cells in the skin, bone marrow and internal organs (liver, spleen, lymph nodes and gastrointestinal tract). When mast cells degranulate, two of the main enzymes released are histamine and tryptase, which cause the presentation of various clinical features. Mastocytosis can be divided into variants of cutaneous mastocytosis, in which manifestations primarily involve the skin with no systemic symptoms, systemic mastocytosis, when organ systems other than the skin are affected, and localized mast cell tumors (mast cell sarcoma). Medications may vary, depending on the type of mastocytosis and the body organs affected. Treatment generally includes controlling symptoms, treating the targeted organs and regular monitoring. In this review, several research studies together with articles from international medical journals focusing on up-to-date treatment options of mastocytosis were discussed.

Conclusions: 1) Showcasing innovative advances in the expanding field of immunology has led to an increased number of diagnosed mastocytosis cases in the last two decades. 2) Identifying and avoiding factors that may trigger mast cells to degranulate help keeping symptoms under control. 3) Treatment for mastocytosis includes antihistamines, leukotriene modifiers, mast cell stabilizers and topical corticosteroids. In case of anaphylactic shock, an epinephrine injector is prescribed. 4) Ultraviolet light B phototherapy can be applied for skin lesions. 5) Midostaurin, a drug that targets the KIT mutation has been approved for the treatment of systemic mastocytosis.

Correspondence to: mazeikaite.morta@gmail.com

Gauta 2021-11-27