

MASTOCITIZĖS KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS VAIKAMS IR DIAGNOSTIKOS ASPEKTAI

Morta Mažeikaitė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: mastocitų aktyvacijos sindromas, odos mastocitozė, serumo triptazė, vaikai.

Santrauka

Mastocitozė – reta liga, kuriai būdinga vieno ar daugiau organų infiltracija plazminėmis ląstelėmis – mastocitais. Odos mastocitozė sudaro 85–90 proc. visų vaikams diagnozuojamų mastocitozės atvejų. Ji pasižymi pastoviais, nenykstančiais rudai-raudonos spalvos bėrimo elementais, atsirandančiais dar kūdikystėje, bet kurioje kūno dalyje. Mastocitoze sergančius vaikus vargina įvairaus stiprumo odos niežulys (83% atvejų), atsiranda veido raudonis (65% atv.), pūkšlinis bėrimas (53% atv.), diskomfortas epigastriumo srityje (41% atv.), kaulų laužymo pojūčiai (18% atv.), rečiausiai – galvos svaigimas (iki 12% atv.), dažnesnis mokyklinio amžiaus vaikams. Ligos eiga daugumai vaikų – gerybinė. Simptomai regresuoja paauglystėje, brendimo laikotarpiu. Daliai vaikų (5–30%), sergančių odos mastocitoze, simptomai išlieka ir gyvenimo eigoje liga progresuoja į sisteminę mastocitozę. Šios ligos diagnostika paremta apžiūros duomenimis, specifiniais klinikiniais požymiais ir galutinai patvirtinama biopsinės medžiagos histopatologinio tyrimo išvada. Serumo triptazės lygis koreliuoja su mastocitų proliferacijos laipsniu, todėl reikšmingas sisteminės mastocitozės diagnostikai. Įtarus sisteminę ligos plitimą, kaulų čiulpų biopsija vaikams atliekama itin retai, dažniau skiriama reguliari kontrolinė gydytojo dermatovenerologo apžiūra.

Įvadas

Mastocitozė – retas susirgimas. Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) kasmet diagnozuojama apie 5–10 naujų atvejų 1 milijonui gyventojų, tačiau tikėtina, kad ši liga gali būti kur kas labiau paplitusi, nes jaučiantiems nežymius simptomus mastocitozė taip ir lieka nediagnozuota [1]. Nors tikslus pediatriinių pacientų odos mastocitozės (OM) paplitimas nenustatytas, 1 iš 500 vaikų, besikreipiančių į gydytoją dermatovenerologą dėl dilgėlinę primenančių bėrimų, gali sirgti mastocitoze [2]. Odos mastocitozė daugeliui vaikų (iki 92%) pasireiškia vien bėrimais odoje, nėra sisteminės

simptomatikos. Dažniausiai diagnozuojamos šios 3 odos mastocitozės formos: pigmentinė dilgėlinė, mastocitoma, difuzinė odos mastocitozė [1]. Priešingai nei pediatrijoje, suaugusiems 95 proc. atvejų diagnozuojamas sisteminis mastocitozės (SM) variantas. Vertinant vaikų amžių diagnozės nustatymo metu, pastebėta, kad didžiausią procentinę dalį sudaro vaikai iki 2 metų ir paaugliai, vyresni nei 15 metų. 80 proc. vaikų simptomai išryškėja iki penkerių metų amžiaus. Daugiau nei ¾ iš jų – iki 2 metų [3,4]. Beveik visi tirti atvejai sukelti spontaninių genų mutacijų, šeiminis paveldimumas autosominiu dominantiniu būdu aprašomas itin retai [3]. Mastocitozės diagnostika paremta apžiūros duomenimis, specifiniais klinikiniais požymiais ir galutinai patvirtinama biopsinės medžiagos histopatologinio tyrimo išvada [2]. Pastebėta koreliacija tarp simptomų pasireiškimo pradžios ir ligos supiktybėjimo rizikos: pirmiems OM simptomams atsiradus paauglystės ar net vėlesniu laikotarpiu liga dažniau linkusi progresuoti į SM. Supiktybėjimo rizika siekia 7 proc., kai mastocitozė diagnozuojama jaunuoliams [3].

Tyrimo tikslas – apžvelgti pastarųjų metų mokslinę literatūrą ir pristatyti šaltinių duomenis apie vaikams specifiską klinikines mastocitozės išraiškas bei ligos diagnostikos algoritmą, taikomą pediatrijoje.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinė literatūra bei dokumentų apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma PubMed (Medline), Google Scholar, UpToDate, ClinicalKey ir ScienceDirect duomenų bazėse. Ieškota straipsnių, publikuotų nuo 2012 metų, akcentuojant per pastaruosius 5 metus pateiktus atnaujintus literatūros duomenis. Iš viso atrinkta 10 publikacijų (9 iš jų anglų, 1 – lietuvių kalba). Mokslinių straipsnių atrankos kriterijai – pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad jų turinys tikslingas šiai apžvalgai.

Diskusija

Klinikiniai požymiai. 85–90 proc. visų vaikams diagnozuojamų mastocitozės atvejų sudaro odos mastocitozė, įskaitant pigmentinės dilgėlinės (*urticaria pigmentosa*) formą [1]. Ji pasižymi pastoviais, neišnykstančiais rudai-raudonos

spalvos bėrimo elementais: makulopapulėmis, plokštelėmis, pūslėmis, mazgais (skersmuo > 1 cm), atsirandančiais dar kūdikystėje, bet kurioje kūno dalyje. Dažnu atveju vargina pažeistų sričių niežulys, stebima aplinkinė eritema [3]. 2016 m. Stambulo universiteto mokslininkai Z. Tamay, D. Özçeker aprašė klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 71 vaikas: 75 proc. atvejų diagnozuota makulopapulinė OM, 17 proc. sudarė mastocitoma, o 8 proc. – difuzinė OM [4]. Apskaičiuota, kad apie 65 proc. mastocitoze sergančiųjų sudaro vaikai, o 35 proc. – suaugusieji. Dažniausiai OM simptomai vaikams regresuoja paauglystėje, brendimo laikotarpiu. Daroma prielaida, jog kasmet pažeistos odos plotas ir bėrimų aktyvumas turėtų sumažėti apie 10 procentų [1,5]. Mastocitoma sergantiems vaikams, dažniausiai net neskiriant jokie medikamentinio gydymo, bėrimai savaime pranyksta iki 10 metų amžiaus, o piktybinių odos darinių išsivystymo rizika nedidelė. 15–30 proc. vaikų, sergančių OM, simptomai išlieka ir gyvenimo eigoje liga progresuoja į SM.

Sios ligos eiga daugumai pediatriinių pacientų – gerybinė. JAV nacionalinio sveikatos instituto (NIH) atliktame tyrime pastebėta, kad 83 proc. mastocitoze sergančių vaikų vargino įvairaus stiprumo odos niežulys, 65 proc. atvejų atsirado veido raudonis, 53 proc. – pūklinis bėrimas, 41 proc. – diskomfortas epigastriumo srityje, 18 proc. – kaulų laužymo pojūčiai, o rečiausiai – galvos svaigimas (iki 12% atvejų), dažnesnis mokykliniame amžiuje [2,6]. Gausus, iš degranulavusių mastocitų išsiskyrusio histamino kiekis sukelia aktyvesnę skrandžio rūgšties sekreciją – dėl to padidėja peptinių opų rizika, galimas kraujavimas [7]. Simptomų paūmėjimas dažnu atveju susijęs su mastocitų aktyvumo padidėjimu dėl įtariamo mastocitų aktyvacijos sindromo – dideliame kiekiui aktyvių mediatorių patekus į sisteminę kraujotaką, pasireiškia jau aptarti klinikiniai simptomai, galima alerginė anafilaksinė reakcija [6].

Diagnostika

Renkant anamnezę itin svarbu išsiaiškinti, ar pacientas neturi žaibiškai išsivystančios alergijos, pvz.: vabzdžių įgėlimui, maisto produktams, vaistams ar rentgenokonstrastinėms medžiagoms. Įvertinama odos būklė, atliekamas Darier testas, kuris laikomas patognominiu odos mastocitozės požymiu (teigiamas būna vidutiniškai apie 94 proc. ligos atvejų) [4,5]. Jo metu mechaniškai sudirginus odą bėrimo srityje, susidaro pūklė, atsiranda aplinkinė eritema. Darier testas makulopapulinės OM ar odos mastocitomos atveju gali sukelti gausų aktyvių mediatorių išsiskyrimą iš mastocitų bei staigią anafilaksinę reakciją, todėl turi būti atliekamas tik gydymo įstaigoje [3]. Įtarus sisteminį ligos plitimą, palpuojant įvertinami vidaus organų (limfmazgių, kepenų, blužnies) kontūrai, dydis (dėl galimos organomegalijos) [7].

Įtariant OM, iš pažeidimo vietos paaimama odos biopsija.

SM atveju, kaulų čiulpų biopsijos vaikams atlikti nerekomenduojama, ypač esant dviprasmiškiems apžiūros duomenims, nepatvirtinus ekstrakutaninio ligos išplitimo [1]. Iš biopsinės medžiagos paruoštas tepinėlis dažomas toluidino mėlynuoju (Giemsa metodus), kartu atliekamas imunohistocheminis tyrimas, kurio metu mastocitai identifikuojami pagal ekspresuojamus specifinius antigenus: triptazę, CD117 (KIT) ir CD25 [6].

Pasaulio sveikatos organizacijos parengtos diagnostikos gairės nurodo, jog reikia atlikti šiuos pagrindinius tyrimus: periferinio kraujo tyrimą, inkstų ir kepenų funkciją atspindinčius tyrimus, iširti serumo triptazės, C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentraciją kraujo serume, papildomai galima nustatyti kalcio koncentraciją kraujyje. Serumo triptazės lygis koreliuoja su mastocitų proliferacijos laipsniu, todėl reikšmingas SM diagnostikai, o tyrimo jautrumas siekia 83 proc., specifiskumas – 98 procentus [8]. Dėl sąlyginai nedidelio jautrumo – tai nėra specifinis mastocitozės žymuo. Triptazės koncentracija: < 20 ng/ml būdinga sergantiems odos mastocitoze arba esant neišplitusiai sisteminėi ligos formai, > 20 ng/ml – laikoma mažuoju SM diagnostikos kriterijumi [7]. Galima matuoti metilhistamino kiekį šlapime – tai netiesioginis rodiklis mastocitų degranuliacijai nustatyti, tačiau praktikoje skiriamas itin retai [9,10]. Kompaktiškai išsidėsčiusių mastocitų infiltratų (≥ 15 ląstelių agregatų) identifikavimas kaulų čiulpuose ir (ar) kituose ekstrakutaniniuose organuose yra didysis diagnostinis kriterijus, pagrindžiantis SM diagnozę [1,2]. Norint įvertinti sisteminį mastocitozės plitimą vaikams, jau sergantiems OM, kaulų čiulpų biopsija nerekomenduojama ir atliekama nebent tais atvejais, jei randama kliniškai reikšmingų pakitimų: labai aukšta serumo triptazės koncentracija (>100 ng/ml) arba, lyginant su pradine verte, koncentracija padidėja daugiau kaip 20 proc.; periferiniame kraujyje ryški citopenija, limfopenija; vargina ekstrakutaniniai simptomai; nustatyta hepatosplenomegalija [7]. Išskiriama, kad sisteminių simptomų dominavimas vaikams daugeliu atvejų yra sukeltas mastocitų degranuliacijos bei gausaus mediatorių išsiskyrimo ir nepagrindžia sisteminės mastocitų infiltracijos ar hiperplazijos organizme [2].

Svarbus diagnostikos aspektas – genetiniai tyrimai. Polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu identifikuojama receptoriaus KIT D816V alelio mutacija, rasta kaulų čiulpuose, periferiniame kraujyje ar kitame ekstrakutaniniame organe [9]. Tėkmės citometrijos metodu mastocituose aptinkama netipiška, patologinė CD25 ir (ar) CD2 žymenų ekspresija – tai itin specifiški žymenys SM diagnostikoje. Jei nerandama nei vieno iš dviejų, galima tirti CD30, kuris dažniausiai ekspresuojamas sergant agresyvios eigos SM ar mastocitų leukemija [4,9].

KIT D816V mutacija vaikams nustatoma 20–40 proc. atvejų, net ir nustačius – kaulų čiulpų biopsija nerekomen-

duojama [7]. Verčiau pasirenkama taktika – reguliarius kontroliniai vizitai (angl. *watch-and-wait strategy*) pas gydytoją dermatovenerologą kas 6-12 mėnesių, kol brendimo laikotarpiu simptomai regresuos: dinamikoje stebimi odos bėrimai, vertinami laboratorinių bei instrumentinių tyrimų rezultatai [9].

Išvados

1. Mastocitozė įtariama remiantis apžiūros duomenimis, specifiniais klinikiniais radiniais, patvirtinama atlikus biopsinės medžiagos histopatologinį tyrimą.

2. Odos mastocitozė – dažniausia pediatrijoms pacientams diagnozuojama ligos forma.

3. 70–85 proc. vaikų, sergančių odos mastocitoze, bėrimų aktyvumas ir pažeistos odos plotas pradeda laipsniškai mažėti prasidėjus brendimui, paauglystės laikotarpiu simptomai visiškai regresuoja.

4. Serumo triptazės lygis koreliuoja su mastocitų proliferacijos laipsniu – laikomas sisteminės mastocitozės diagnostikos kriterijumi.

5. KIT D816V alelio mutacija vaikams nustatoma 20–40 proc. atvejų.

Literatūra

- Méni C, Bruneau J, Georjin-Lavialle S, Le Saché de Peuffeilhoux L, Damaj G, Hadj-Rabia S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *British Journal of Dermatology* 2015;172(3):642-51. <https://doi.org/10.1111/bjd.13567>
- Habashy J, Robles DT. Mastocytosis: background, pathophysiology, etiology. 2020. <https://emedicine.medscape.com/article/1057932-overview>
- 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>
- Blatt K, Cerny-Reiterer S, Schwaab J, et al. Identification of the Ki-1 antigen (Cd30) as a novel therapeutic target in systemic mastocytosis. *Blood* 2015;126(26):2832-2841; *Blood* 2018;131(12):1390-1390. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-832063>
- Valent P, Escobano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Gratian C, Brockow K, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy* 2014;69(10):1267-74. <https://doi.org/10.1111/all.12436>
- 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>

- 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.iac.2014.01.005>
- Morgado JMT, Sánchez-Muñoz L, Teodósio CG, Jara-Acevedo M, Álvarez-Twose I, Matito A, et al. Immunophenotyping in systemic mastocytosis diagnosis: 'CD25 positive' alone is more informative than the 'CD25 and/or CD2' WHO criterion. *Modern Pathology* 2012;25(4):516-21. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.192>
- Tuysuz G, Ozdemir N, Apak H, Kutlubay Z, Demirkesen C, Celkan T. Childhood mastocytosis: results of a single center. *Turk Pediatri Arsivi* 2015;50(2):108-13. <https://doi.org/10.5152/tpa.2015.2332>
- Kaušaitė J, Matuzevičienė R. Sisteminė mastocitozė: mastocitų leukemijos klinikinis atvejis. *Laboratorinė medicina*, 2019;21(1):3-7. <https://zurnalas.lmd.lt/straipsnis/sisteminemastocitoze-mastocitu-leukemijos-klinikinis-atvejis>

PEDIATRIC MASTOCYTOSIS: CLINICAL FINDINGS AND DIAGNOSTIC CRITERIA

M. Mažeikaitė

Keywords: children, cutaneous mastocytosis, mast cell activation syndrome, serum triptase.

Summary

Pediatric mastocytosis is a rare disease, which affects the skin and multiple organs due to an increase in mast-cell load in the body. The most common form of mastocytosis in the pediatric population is cutaneous mastocytosis, in which the mast-cell hyperplasia occurs in the skin. Children very commonly present to pediatricians with different skin rashes ranging from urticaria to eczema to poison ivy. Conducted studies had shown that 83% of the children present with pruritis, 65% with flushing, 53% with vesicles, 41% with abdominal pain, 18% with bone pain, and least commonly 12% with headache. Pediatric mastocytosis is generally a benign disease that is transient in nature, as there is generally a spontaneous regression of the condition by puberty. The diagnosis of this disease is based on examination data, clinical findings and is confirmed by the histopathology report. Serum tryptase levels correlate with the degree of mast cell proliferation and therefore is considered as a clinical marker for systemic mastocytosis. In cases of suspected systemic mastocytosis bone marrow biopsy is rarely performed in children, usually watch-and-wait strategy is selected as a more reasonable decision. The dermatologist will recommend a time frame for follow-up appointments.

Conclusions: 1. The diagnosis of mastocytosis is based on examination data, specific clinical findings and histopathological examination is considered the “gold standard” to confirm the disease. 2. The most common form of mastocytosis in the pediatric population is cutaneous mastocytosis. 3. 70–85% of pediatric mastocytosis cases were found to have complete remission by puberty. 4. Serum tryptase is a significant diagnostic marker for systemic mastocytosis. 5. KIT D816V mutation is typically detected in 20–40% of pediatric mastocytosis cases.

Correspondence to: mazeikaite.morta@gmail.com

Gauta 2021-11-29