

Osobliwości kliniczne mastocytozy u dzieci

Atypical clinical presentations of mastocytosis in children

Magdalena Lange¹, Anetta Gwiazdowska¹, Joanna Chylicka¹, Anton Żawrocki², Bogusław Nedoszytko¹

¹Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

²Katedra i Zakład Patomorfologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wojciech Biernat

Przegl Dermatol 2011, 98, 247–254

SŁOWA KLUCZOWE:

mastocytoza skóry, mastocytoza u dzieci, tryptaza mastocytowa, diagnostyka.

KEY WORDS:

cutaneous mastocytosis, childhood mastocytosis, tryptase level, diagnosis.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Magdalena Lange
Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet
Medyczny
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
e-mail: m.lange@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Mastocytozy stanowią grupę rzadko występujących chorób, cechujących się patologicznym rozrostem mastocytów (ang. *mast cells* – MC) w skórze, szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie i węzłach chłonnych. U dzieci główną postacią choroby jest mastocytoza skóry (ang. *cutaneous mastocytosis* – CM).

Cel pracy. Przedstawienie czterech nietypowych przypadków CM u dzieci, o zróżnicowanym obrazie klinicznym w celu zobrazowania szerokiego spektrum zmian skórnych i towarzyszących im objawów zależnych od mediatorów uwalnianych z MC. Omówienie wskazań do diagnostyki narządowej u dzieci.

Opis przypadków. Opisano obraz kliniczny i badania diagnostyczne wykonane u 3 dziewczynek i 1 chłopca w wieku od 9. miesiąca do 6. roku życia. Rozpoznano rozsianą CM z odczynem pęcherzowym, rozległą zmianę typu *mastocytoma*, postać tarczową i guzkową CM. Podwyższone stężenie tryptazy mastocytowej i nasilone objawy ogólne zależne od degranulacji MC występowały jedynie u dziewczynki z rozległymi zmianami skórnymi i okresowymi wysiewami pęcherzy. W żadnym przypadku nie stwierdzono mastocytozy układowej (ang. *systemic mastocytosis* – SM) i wstrząsu anafilaktycznego w wywiadzie.

Wnioski. Nietypowe obrazy kliniczne utrudniają rozpoznanie CM u niemowląt i małych dzieci. Wskazane jest u nich przeprowadzenie wstępnej diagnostyki w kierunku SM, monitorowanie przebiegu choroby oraz profilaktyka reakcji anafilaktycznych.

ABSTRACT

Introduction. Mastocytosis is a group of rare diseases characterized by abnormal growth of mast cells (MC) in the skin, bone marrow, liver, spleen and lymph nodes. In children cutaneous mastocytosis (CM) is the predominant form.

Objective. Presentation of four atypical cases of childhood CM with various clinical manifestations to demonstrate the wide spectrum of skin lesions and MC mediator-related symptoms and discuss indications to perform diagnostic procedures for systemic mastocytosis (SM) in children.

Case reports. We describe the clinical presentation and diagnostic procedures performed in 3 girls and 1 boy aged from 9 month to 6 years. Disseminated CM with bullous lesions, large mastocytoma, plaque type and nodular type of CM were diagnosed. Elevated serum tryptase

level and severe MC mediator-related symptoms were present only in a girl with extensive skin involvement and periodic blistering. SM or anaphylactic shock in the case history were not present in our children.

Conclusions. Atypical clinical manifestations in infants and small children make the diagnosis of CM difficult. Initial diagnosis of SM, follow-up and prevention of anaphylaxis are recommended in paediatric mastocytosis cases.

WPROWADZENIE

Mastocytozy są bardzo zróżnicowaną grupą chorób, których wspólną cechą etiopatogenetyczną jest wzmożone gromadzenie się mastocytów (ang. *mast cell* – MC) w skórze i/lub innych narządach, najczęściej w szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie i węzłach chłonnych [1–3]. Mastocytoza układowa (ang. *systemic mastocytosis* – SM), w przebiegu której dochodzi do zajęcia procesem chorobowym narządów wewnętrznych, to klonalna choroba MC w większości przypadków wiążąca się z somatyczną mutacją (D816) w obrębie eksonu 17 genu KIT w komórkach tucznych. Mutacja ta powoduje konstytutywną aktywację receptora komórkowego KIT, co prowadzi do uruchomienia sygnalizacji komórkowej regulującej procesy proliferacji i różnicowania MC [4–6]. Mastocytozę układową obserwuje się przede wszystkim u dorosłych [4, 5, 7]. Doniesienia o występowaniu postaci układowej u dzieci mają charakter kazuistyczny. U pacjentów pediatrycznych przeważa skórna postać mastocytozy (ang. *cutaneous mastocytosis* – CM), której patogenezą nie jest ostatecznie wyjaśniona [7–9]. Rozważa się znaczenie wydłużonego czasu przeżycia MC i zaburzeń równowagi pomiędzy proliferacją a apoptozą komórek tucznych, która może prowadzić do ich ogniskowego gromadzenia w skórze, oraz nadekspresję czynnika wzrostu komórek macierzystych stymulującego proliferację i różnicowanie się MC [10–12]. W 2010 roku ukazała się publikacja autorów francuskich, którzy dokonali analizy genetycznej całej sekwencji genu KIT w materiale biopsyjnym ze zmian skórnych, pobranym od dzieci z CM. Sugerują oni, że CM u dzieci jest chorobą klonalną, w większości przypadków związaną z aktywującymi mutacjami w obrębie genu c-KIT [13].

Pierwsze objawy choroby u około 2/3 pacjentów chorujących na mastocytozę pojawiają się w dzieciństwie i najczęściej dotyczą skóry [5, 7–9]. W około 15% przypadków ma ona charakter wrodzony, u 30% chorych rozpoczyna się przed 6. miesiącem życia, a u kolejnych 10% przed 2. rokiem życia. Rodzinne występowanie mastocytozy opisywane jest w piśmiennictwie rzadko [7, 9].

Pod względem klinicznym mastocytozy stanowią bardzo heterogenną grupę. O obrazie choroby decydują dwie zasadnicze grupy objawów: zależne od narządowej infiltracji MC oraz wywołane przez mediatory uwalniane z MC w procesie ich degranulacji [14, 15]. Aktywacja MC i sekrecja mediatorów zachodzi zarówno w wyniku reakcji anafilaktycznej, jak i w odpowiedzi na różne bodźce fizyczne. Najczęściej są nimi: ekspozycja na ciepło lub zimno, drażnienie mechaniczne, leki, jady owadów błonkoskrzydłych oraz niektóre substancje chemiczne. Do najistotniejszych mediatorów o szerokim spektrum biologicznego oddziaływania należą: aminy biogenne (histamina, serotonina), proteoglikany i enzymy (tryptaza, chymaza, hydrolazy), prostaglandyny oraz liczne cytokiny (m.in. interleukiny IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, SCF, TNF- α) [2, 16]. Do najczęstszych objawów klinicznych zależnych od mediatorów zalicza się: napadowe spadki ciśnienia tętniczego, zawroty i bóle głowy, rumień skóry, biegunki, wymioty, bóle brzucha; rzadziej dochodzi do ciężkich reakcji anafilaktycznych, ze wstrząsem włącznie. Objawy te występują w sposób przewlekły lub w postaci napadów [14–16].

Mastocytoza skóry stanowi zróżnicowaną grupę dermatoz cechujących się nagromadzeniem MC w skórze. Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO) [17] wyróżnia się jej trzy postacie:

- 1) plamisto-grudkową mastocytozę skórą (ang. *maculo-papular CM* – MPCM),
- 2) *mastocytoma*,
- 3) uogólnioną mastocytozę skórą (ang. *diffuse CM* – DCM).

Plamisto-grudkowa CM charakteryzuje się osutką utworzoną z różnej wielkości wykwitów plamistych i grudkowych barwy brunatnawej, które na skutek pocierania powierzchni przekształcają się w bąble pokrzywkowe. Objaw ten, nazywany objawem Dariera, uznawany za patognomiczny dla CM, jest wynikiem degranulacji MC pod wpływem bodźców mechanicznych [4, 5, 7]. Zmiany skórne o charakterze MPCM dawniej określano jako

pokrzywkę barwnikową (*urticaria pigmentosa* – UP). Obecnie unika się stosowania terminu pokrzywka w odniesieniu do mastocytoz. Pojęcie *mastocytoma* dotyczy jedynie pojedynczej zmiany guzkowej. Uogólniona mastocytoza skórna jest wyjątkowo rzadką i najcięższą postacią CM, której istotę stanowi nacieczenie przez MC całej skóry [7, 9, 15].

CEL PRACY

Przedstawiamy cztery nietypowe, trudne diagnostycznie przypadki CM u dzieci o zróżnicowanym obrazie klinicznym w celu zobrazowania szerokiego spektrum zmian skórnych i objawów zależnych od uwalnianych z MC mediatorów, które mogą występować w przebiegu tej grupy dermatoz.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek nr 1

Dziewczynka 13-miesięczna z licznymi zmianami plamisto-naciekowymi barwy brunatnawej z komponentą pęcherzową, zlokalizowanymi na twarzy, skórze owłosionej głowy, szyi i tułowiu została skierowana do Kliniki Dermatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (GUM) w celu ustalenia rozpoznania (ryc. 1.). W badaniu przedmiotowym stwierdzono wybitnie dodatni objaw Dariera. Na kończynach górnych i dolnych obserwowano nieliczne zmiany plamisto-grudkowe o niewielkim nasileniu.

Z wywiadu uzyskano informacje, że dziecko pochodzi z ciąży bliźniaczej, niepowikłanej, zostało urodzone o czasie, a brat bliźniak jest zdrowy. Pierwsze zmiany skórne o charakterze drobnych pęcherzyków były obecne od urodzenia. W okresie niemowlęcym zmiany pęcherzowe na podłożu skóry klinicznie

niezmienionej występowały okresowo pod wpływem niewielkich urazów mechanicznych i ciepła. Wysiewowi pęcherzy towarzyszyły inne objawy zależne od mediatorów uwalnianych z MC, takie jak: rumień skóry, niepokój oraz świąd skóry. W 3. miesiącu życia stopniowo zaczęły się pojawiać płasko-wyniosłe, plackowate zmiany rumieniowo-naciekowe, w obrębie których okresowo występowały pęcherze. W 10. miesiącu życia doszło do nasilenia zmian pęcherzowych. Podejrzewano liszajec pęcherzowy i włączono leczenie kotrimoksazolem z sulfametoksazolem. W 5. dobie tej terapii dziecko trafiło do szpitala z powodu omdlenia z zasinieniem powłok skórnych. Na twarzy, głowie, klatce piersiowej, plecach i brzuchu występowały zlewne zmiany rumieniowo-pęcherzowe. Po zastosowaniu antybiotykoterapii, steroidoterapii ogólnej oraz leków przeciwhistaminowych uzyskano poprawę stanu miejscowego.

W Klinice Dermatologii GUM rozpoznano rozsia-
naną CM z komponentą pęcherzową. Morfologia krwi obwodowej i stężenie transaminaz były w granicach normy. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej nie stwierdzono patologii. Stężenie tryptazy mastocytowej było podwyższone i wynosiło 38,5 ng/ml (norma: 5–11,4 ng/ml). Włączono leki przeciwhistaminowe i zaopatrzone dziecko w indywidualny zestaw przeciwwstrząsowy. Rodziców poinformowano o konieczności unikania czynników prowokujących degranulację MC. Dziecko pozostaje pod kontrolą Poradni Dermatologicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego.

Przypadek nr 2

Dziewczynkę w wieku 9 miesięcy z rozległą, płasko-wyniosłą zmianą rumieniowo-naciekową, obejmującą prawie całą pierś prawą (ryc. 2.), skierowano do Kliniki Dermatologii GUM z podejrzeniem wro-



Ryc. 1. Przypadek nr 1. Rozsiana CM z komponentą pęcherzową
Fig. 1. Case no 1. Diffuse cutaneous mastocytosis with blistering



Ryc. 2. Przypadek nr 2. Mastocytoma
Fig. 2. Case no 2. Mastocytoma of the skin

dzzonego znamienia barwnikowego. Stwierdzono tam wybitnie dodatni objaw Dariera i na podstawie obrazu klinicznego rozpoznano *mastocytoma*. W wywiadzie nie odnotowano objawów ogólnych zależnych



Ryc. 3. Przypadek nr 3. Postać tarczkowa CM
Fig. 3. Case no 3. Plaque type CM



Ryc. 4. Przypadek nr 4. Postać guzkowa CM
Fig 4. Case no 4. Nodular type CM

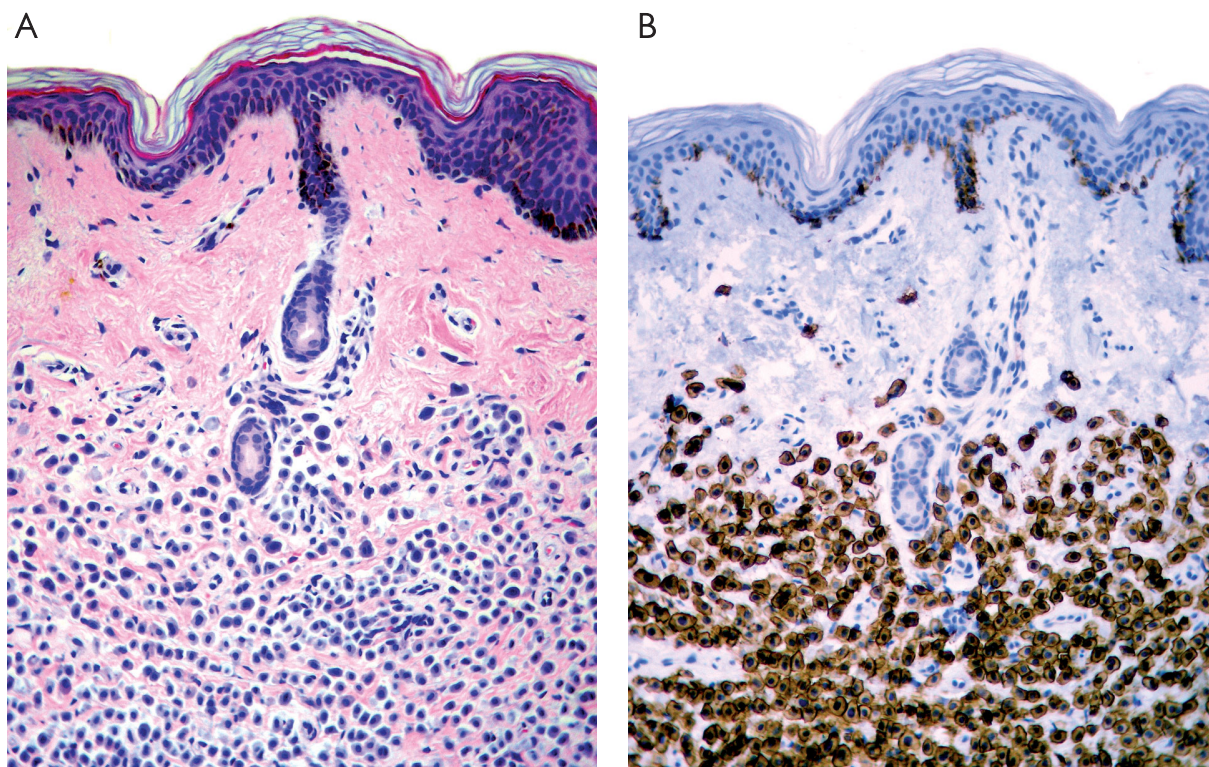
od degranulacji MC. Zmiana skórna o charakterze brunatnawej plamy pojawiła się w pierwszych dniach życia. Rodzice obserwowali obrzęk i odczyn rumieniowy po ciepłej kąpeli, spoceniu i podrażnieniu mechanicznym. Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych nie wykazały odchyłeń od normy, podobnie jak stężenie tryptazy mastocytowej, które wynosiło 3,14 ng/ml. Dziewczynka od 3 lat jest pod kontrolą Poradni Dermatologicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego. Okresowo w obrębie *mastocytoma* występują wysiewy zmian pęcherzowych, którym towarzyszy umiarkowany świąd. Objaw Dariera pojawia się już po niewielkim urazie mechanicznym, jakim jest zdejmowanie ubrania. *Mastocytoma* rośnie wraz ze wzrostem dziecka, obejmując prawie całą pierś. Pozostaje zmianą pojedynczą, która nie wywołuje objawów ogólnoustrojowych. W okresach zaostrzeń stosowane są doustnie leki przeciwhistaminowe oraz miejscowo preparaty steroidowe i antybiotykowe.

Przypadek nr 3

Dziewczynka 6-letnia z licznymi zmianami plamisto-tarczkwatymi zlokalizowanymi na tułowie, kończynach górnych i dolnych, obejmującymi około 30% powierzchni skóry (ryc. 3). Początek choroby w 2. miesiącu życia. Pierwsze plamisto-rumieniowe zmiany rozpoznawano jako wyprysk kontaktowy i leczono bez poprawy miejscowymi preparatami kortykosteroidowymi. W Klinice Dermatologii stwierdzono dodatni objaw Dariera i na podstawie obrazu klinicznego rozpoznano tarczkwą postać CM (MPCM-plaque type). Chorobę potwierdzono w badaniu histopatologicznym. Oprócz umiarkowanie nasilonego świądu, zmianom skórnym nie towarzyszyły objawy zależne od degranulacji MC. W badaniach laboratoryjnych, takich jak morfologia krwi obwodowej i próby wątrobowe, oraz badaniu USG jamy brzusznej nie stwierdzono nieprawidłowości. Stężenie tryptazy mastocytowej było w granicach normy i wynosiło 11,4 ng/ml. Zalecono unikanie czynników prowokujących degranulację MC, zastosowano leki przeciwhistaminowe w okresach zaostrzeń zmian skórnym oraz zaopatrzone dziecko w indywidualny zestaw przeciwwstrząsowy. Dziecko pozostaje pod kontrolą Poradni Dermatologicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego, gdzie monitorowany jest przebieg choroby.

Przypadek nr 4

Chłopiec w wieku 1 roku z licznymi zmianami guzkowymi barwy brunatnawej zlokalizowanymi na tułowie oraz kończynach górnych i dolnych został skierowany do Kliniki Dermatologii w Gdańsku z podejrzeniem histiocytozy (ryc. 4.). Pierwsze



Ryc. 5. Obraz histopatologiczny CM. W barwieniu hematoxyliną i eozyną w obrębie skóry właściwej widoczny grudkowy naciek MC (A), wykazujących błonową ekspresję receptora CD117 (B)

Fig. 5. Histopathology. In haematoxylin and eosin staining apparent follicular infiltration of MC within the dermis (A), showing membrane receptor expression CD117 (B)

guzki pojawiły się na tułowiu w 4. miesiącu życia, stopniowo ich liczba się zwiększała. Zmianom tym nie towarzyszył świąd i inne objawy chorobowe. W badaniu przedmiotowym zwrócono uwagę na żółtawe zabarwienie guzków, których średnica wynosiła 0,5–1,5 cm, oraz stwierdzono wybitnie dodatni objaw Dariera. W wywiadzie rodzice podawali, że w obrębie niektórych wykwitów po potarciu dochodzi do zaczerwienienia oraz tworzenia się pęcherzy. Ze względu na znaczne podobieństwo obrazu klinicznego do *xanthogranuloma juvenile* pobrano biopsję ze zmian skórnych. W badaniu histopatologicznym obserwowano skupiska MC w skórze właściwej, co stanowiło podstawę do rozpoznania guzkowej postaci CM (ryc. 5A, B). W morfologii krwi nie stwierdzono odchyień, stężenie tryptazy mastocytowej było w normie i wynosiło 4,74 ng/ml. Ze względu na nieznaczne podwyższenie stężenia transaminaz i niewielkiego stopnia powiększenie wątroby dziecko skierowano do Poradni Hepatologicznej, gdzie wykluczono patologię wątroby. Zastosowano postępowanie terapeutyczne podobne jak w przypadku 3. Podczas dwuletniej obserwacji dziecka w Poradni Dermatologicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego ustąpiła skłonność do tworzenia się zmian pęcherzowych, tryptaza mastocytowa utrzymywała się na

niskim poziomie, a parametry wątrobowe powróciły do normy.

OMÓWIENIE

Mastocytoza u dzieci jest przede wszystkim chorobą skóry, której często towarzyszy świąd i różne nasilone objawy ogólne związane z degranulacją MC. Zróżnicowany obraz kliniczny CM bywa przyczyną powstawania licznych klasyfikacji tej grupy dermatoz i rozbieżności nomenklaturowych [4, 18, 19]. Z pewnością przedstawiony we wstępie podział CM według zaleceń WHO na trzy duże grupy jest uzasadniony, gdyż DCM jest najcięższą postacią choroby, związaną ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznej i rozwoju SM, a pojedyncza zmiana typu *mastocytoma* najła-

Tabela I. Podział mastocytozy skóry według Hartmann i Henz [20]
Table I. Classification of cutaneous mastocytosis according to Hartmann and Henz [20]

plamisto-grudkowa mastocytoza skóry
postać tarczkowa mastocytozy skóry
guzkowa mastocytoza skóry/ <i>mastocytoma</i>
uogólniona skórna mastocytoza
telangiektatyczna mastocytoza skóry

godniejszym wariantem CM, w którym dotąd nie opisano współistnienia z SM. Niemniej jednak zakwalifikowanie wszystkich pozostałych obrazów klinicznych do grupy MPCM jest pewnym uproszczeniem, gdyż nie odzwierciedla szerokiego spektrum objawów CM. Hartmann i Henz [20] proponują przedstawiony w tabeli I podział CM uwzględniający kryteria morfologiczne w korelacji z przesłankami rokowniczymi. Plamisto-grudkowa CM, określana dawniej jako *urticaria pigmentosa* i charakteryzująca się występowaniem drobnych zmian plamisto-grudkowych, jest najczęstszym typem CM. Autorki podkreślają, że MPCM wykazuje niewielką tendencję do samoistnego ustępowania, występuje zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, u których zwykle towarzyszy indolentnej SM [20]. Postać tarczowa CM (*plaque type*), cechująca się dużymi, kilkucentymetrowymi, płasko-wyniosłymi zmianami rumieniowo-naciekowymi, jest odmianą typową dla dzieci, ulegającą zwykle samoistnej regresji w okresie pokwitania, związaną z korzystnym rokowaniem [18–20]. Przedstawiony przypadek dotyczący 6-letniej dziewczynki z *plaque type* CM charakteryzował się łagodnym przebiegiem klinicznym, brakiem objawów ogólnych zależnych od degranulacji MC i niskim stężeniem tryptazy mastocytowej w surowicy.

Występowanie licznych zmian guzkowych, będących wynikiem ogniskowego nacieczenia skóry przez MC, określa się jako guzkową odmianę CM, a określenie *mastocytoma* dotyczy jedynie pojedynczej zmiany guzkowej [4, 17]. W przedstawionym przypadku *mastocytoma* jest zmianą bardzo rozległą, co zdarza się niezwykle rzadko. Ze względów estetycznych oraz biorąc pod uwagę typowy obraz kliniczny, nie pobrano wycinka do badania histopatologicznego. Rokowanie w tym przypadku jest korzystne, gdyż zmiany tego typu mają tendencję do samoistnego ustępowania, w miejscach po pęcherzach nie dochodzi do bliznowacenia, a podrażnienie mechaniczne nie powoduje u pacjentki objawów ogólnych zależnych od degranulacji MC. Podobnie korzystne rokowanie dotyczy przedstawionego chłopca z guzkową postacią CM, u którego objawy choroby ograniczone są do skóry, a stężenie tryptazy mastocytowej jest niskie.

Postać telangiektatyczna CM odpowiada zmianom określanym tradycyjną nazwą *teleangiectasia macularis eruptiva perstans* i występuje u dzieci sporadycznie [19–21]. W grupie 150 dzieci z CM monitorowanych w Klinice Dermatologii GUM nie stwierdzono tej odmiany mastocytozy.

Obecnie nie wyróżnia się postaci pęcherzowej jako oddzielnej odmiany CM, ponieważ zmiany pęcherzowe mogą towarzyszyć wszystkim postaciom choroby [18–22]. Najczęściej występują one do 2. roku życia, co wiąże się z większą skłonnością do

tworzenia się pęcherzy u małych dzieci. Sugeruje się, że uwalniane z MC proteazy mogą być odpowiedzialne za oddzielanie się naskórka na granicy skórno-naskórkowej i powstawanie zmian pęcherzowych [23]. Niektórzy autorzy są zdania, że występowanie rozległych zmian pęcherzowych z komponentą krwotoczną jako pierwszego objawu CM może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem rozwoju SM [9, 24]. Obserwacje dotyczące przebiegu mastocytozy u dzieci i dorosłych w Gdańskim Ośrodku Leczenia Mastocytozy nie potwierdzają tego typu zależności, jednak CM z rozległymi zmianami pęcherzowymi towarzyszą zwykle nasilone objawy ogólne zależne od degranulacji MC. W przedstawionym przypadku 13-miesięcznej dziewczynki z CM przebiegającą z okresowymi wysiewami zmian pęcherzowych zmiany skórne są bardzo rozległe, wykazują tendencję do zlewania się i przypominają DCM [25, 26]. Twarz, kończyny górne i dolne, zwłaszcza ich odsiebne części, są jednak wolne od zmian chorobowych. W tym przypadku nie można rozpoznać DCM, gdyż istotę tej postaci stanowi zajęcie całej lub prawie całej skóry. Cechą charakterystyczną DCM jest obecność nacieków z MC zarówno w wycinkach pobranych ze zmian skórnych, jak i z nielicznych obszarów klinicznie niezmięconej skóry [25–27]. U opisywanej dziewczynki obserwowano dość ciężki przebieg choroby – nasilone, występujące w sposób napadowy objawy ogólne zależne od mediatorów oraz rozległe zmiany pęcherzowo-nadżerkowe będące przyczyną hospitalizacji. Wysokie stężenie tryptazy mastocytowej, wynoszące 38,5 ng/ml, korelowało z rozległością i nasileniem objawów CM. Stężenie tryptazy mastocytowej przekraczające 20 ng/ml stanowi jedno z kryteriów mniejszych rozpoznania SM, dlatego też dziecko spełniające je wymaga dokładnej diagnostyki i monitorowania przebiegu choroby [27, 28]. Wobec prawidłowych wyników badań laboratoryjnych i niewykazującego odchylenia od normy wyniku badania USG jamy brzusznej nie stwierdzono u pacjentki wskazań do wykonania biopsji szpiku kostnego. Ze względu na rzadkie występowanie SM u dzieci obecnie zaleca się przeprowadzenie badania histopatologicznego szpiku kostnego jedynie w wybranych przypadkach, w których stężenie tryptazy mastocytowej przekracza 100 ng/ml, podwyższa się w okresie monitorowania oraz gdy stwierdza się objawy wskazujące na rozwój SM, przede wszystkim istotne nieprawidłowości w morfologii krwi obwodowej, powiększenie węzłów chłonnych oraz hepato- lub splenomegalie [4, 27]. Uważa się, że stężenie tryptazy mastocytowej odzwierciedla „obarczenie” organizmu przez MC i z tego względu uznawane jest za podstawowy parametr w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu mastocytozy [1, 4, 29].

Zróznicowany obraz kliniczny CM u dzieci oraz jej rzadkie występowanie powoduje duże trudności diagnostyczne, zwłaszcza u niemowląt, u których choroba rozpoczyna się od zmian pęcherzowych. Rozpoznanie wstępne obejmują u nich najczęściej zespół SSSS (ang. *staphylococcal scalded skin syndrome*), *impetigo bullosa*, *erythema multiforme* i inne choroby pęcherzowe wieku dziecięcego [30–32]. Podobnie w przedstawianych przypadkach CM przypominała inne dermatozy, takie jak: *impetigo bullosa*, znamię wrodzone, wyprysk i histocytozę. Nie stwierdzano typowych dla MPCM/*urticaria pigmentosa* brunatnawych zmian plamisto-grudkowych, obserwowano natomiast pęcherze, plackowate ogniska rumieniowe i tarczki oraz guzki. W przypadkach niejednoznacznych obrazów klinicznych rozstrzygające jest badanie histopatologiczne. Jedną z zalecanych obecnie metod diagnostycznych jest badanie immunohistochemiczne na obecność antygenu CD117 znajdującego się na powierzchni MC, który umożliwia identyfikację zarówno komórek zawierających ziarnistości, jak i tych ulegających degranulacji [4, 5, 27].

U dzieci rzadko dochodzi do rozwoju SM. Opisano jednak u nich przypadki zajęcia narządów wewnętrznych, zaburzenia hematologiczne i zgony w przebiegu tej choroby [33–35]. Zarówno dane z piśmiennictwa, jak i obserwacje własne wskazują, że schorzenie to wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznych, hipotensji oraz krwawienia z przewodu pokarmowego [7–9, 24, 25]. Mastocytoza u dzieci nie może więc być postrzegana jako choroba ograniczona tylko do skóry, wykazująca tendencję do samoistnego ustępowania. Wymaga ona przeprowadzenia dokładnej diagnostyki obejmującej badanie histopatologiczne wycinka skóry, morfologię krwi obwodowej z rozmazem, podstawowe badania biochemiczne, oznaczenie stężenia tryptazy mastocytowej, wykonanie badania USG jamy brzusznej oraz monitorowanie przebiegu choroby [27, 36], jak to miało miejsce w przedstawionych przypadkach.

Możliwości terapeutyczne u dzieci z CM są ograniczone. Zalecenia dotyczą przede wszystkim stosowania leków przeciwhistaminowych – zarówno blokerów H1, jak i H2 – oraz zaopatrzenia rodziców lub opiekunów w indywidualny zestaw przeciwwstrząsowy zawierający prednizon, adrenalinę w ampułkostrzykawce i cetyryzynę [1, 2, 14]. Niektórzy autorzy proponują podawanie kromoglikanu sodowego oraz leków antyleukotrienowych. Istotne znaczenie w profilaktyce reakcji anafilaktycznych odgrywa unikanie czynników prowokujących degranulację MC, takich jak: alergeny, jady i wydzieliny zwierząt (zwłaszcza jady owadów błonkoskrzydłych), leki (niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki do znieczulenia ogólnego, opioidy, α - i β -adrenolityki, kontra-

sty radiologiczne, dekstran, polimyksyna B) oraz czynniki fizyczne (wysokie i niskie temperatury, stres, alkohol, wysiłek fizyczny). Zarówno leczenie ogólne, jak i miejscowe CM ma charakter objawowy. W okresach zaostrzeń zaleca się przede wszystkim na zmiany skórne miejscowe preparaty kortykosteroidowe. Ze względu na wiele działań niepożądanych związanych ze steroidoterapią unika się długoterminowego leczenia tą metodą.

Przedstawione przypadki własne wskazują na dużą różnorodność objawów klinicznych u dzieci chorujących na CM i związane z tym trudności diagnostyczne. Niezwykle pomocne okazują się sprawdzenie objawu Dariera, który jest patognomoniczny dla CM, oraz szczegółowy wywiad [18, 19]. Zwrócenie uwagi na występowanie takich objawów, jak: rumień skóry, biegunki, wymioty, epizody hipotensji, omdlenia, zwłaszcza jeśli pojawiają się w sposób napadowy lub towarzyszy im wysiew zmian pęcherzowych, może ułatwić wczesną diagnostykę mastocytoz. We wszystkich wątpliwych przypadkach rozstrzygające jest badanie histopatologiczne wycinka ze zmian skórnych.

Piśmiennictwo

1. **Arock M., Valent P.:** Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev Hematol* 2010, 3, 497-516.
2. **Escribano L., Akin C., Castells M., Orfao A., Metcalfe D.D.:** Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 2002, 81, 677-690.
3. **Pardanani A., Akin C., Valent P.:** Pathogenesis, clinical features, and treatment advances in mastocytosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006, 19, 595-615.
4. **Valent P., Akin C., Escribano L., Fodinger M., Hartmann K., Brockow K. i inni:** Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007, 37, 435-453.
5. **Horny H.P., Sotlar K., Valent P., Hartmann K.:** Mastocytosis a disease of the hematopoietic stem cell. *Dtsch Arztebl Int* 2008, 105, 686-692.
6. **Longley B.J., Reguera M.J., Ma Y.:** Classes of c-KIT activating mutations. Proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk Res* 2001, 25, 571-576.
7. **Hartman K., Henz B.M.:** Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol* 2001, 144, 682-695.
8. **Carter M.C., Metcalfe D.D.:** Paediatric mastocytosis. *Arch Dis Child* 2002, 86, 315-319.
9. **Hartman K., Metcalfe D.D.:** Pediatric mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000, 14, 625-640.
10. **Hartman K., Hermes B., Rappersberger K., Sepp N., Mekori Y.A., Henz B.M.:** Evidence for altered mast cell proliferation and apoptosis in cutaneous mastocytosis. *Br J Dermatol* 2003, 149, 554-559.
11. **Nedoszytko B., Niedoszytko M., Lange M., van Doormaal J., Gleń J., Zabłotna M.:** Interleukin 13 promoter gene polymorphism – 1112C/T is associated with the systemic form of mastocytosis. *Allergy* 2009, 64, 287-294.
12. **Lange M., Niedozytko M., Niedozytko B., Glen J.:** Aetiopathogenesis of mastocytosis: current options. *Post Dermatol Alergol* 2009, 26, 142-145.

13. **Bodemar C., Hermine O., Palmerini F., Yang Y., Grandpeix-Guyodo C., Leventhal P.S. i inni:** Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol* 2010, 130, 804-815.
14. **Niedoszytko M.:** Mastocytoza – rozrostowa choroba komórek tłuszczowych związana z ryzykiem reakcji anafilaktycznej. *Pol Merk Lek* 2006, 126, 570-572.
15. **Lange M.:** Mastocytozy – co nowego? [w:] *Dermatologia – co nowego?* J. Szepietowski, A. Reich (red.). Cornetis, Wrocław, 2009, 131-139.
16. **Marciniak J., Jutel M.:** Znaczenie mastocytozy w reakcjach anafilaktycznych. *Post Dermatol Alergol* 2006, 23, 17-20.
17. **Valent P., Horny H.P., Li C.Y., Longley J.B., Metcalfe D.D., Parwaresch R.M. i inni:** Mastocytosis (Mast cell disease). World Health Organization (WHO) classification of tumors. Pathology and Genetics. [w:] *Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman (red.). IARC Press, Lyon, 2001, 291-302.
18. **Wolff K., Komar M., Petzelbauer P.:** Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res* 2001, 25, 519-528.
19. **Hartmann K., Henz BM.:** Cutaneous mastocytosis – clinical heterogeneity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002, 127, 143-146.
20. **Hartmann K., Henz BM.:** Classification of cutaneous mastocytosis: a modified consensus proposal. *Leuk Res* 2002, 26, 483-484.
21. **Hannaford R., Rogers M.:** Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas J Dermatol* 2001, 42, 15-21.
22. **Roszkiewicz J., Lange M.:** Mastocytozy: spektrum kliniczne, diagnostyka, leczenie. *Przegl Dermatol* 2000, 87, 369-377.
23. **Walker T., von Komorowski G., Scheurlen W., Dornbeineke A., Back W., Bayerl C.:** Neonatal mastocytosis with pachydermic bullous skin without c-kit 816 mutation. *Dermatology* 2006, 212, 70-72.
24. **Kettelhut B.V., Metcalfe D.D.:** Paediatric mastocytosis. *Ann Allergy* 1994, 73, 197-207.
25. **Lange M., Kaszuba A.:** Uogólniona skórna mastocytoza przebiegająca z anafilaksją. *Post Dermatol Alergol* 2007, 24, 52-57.
26. **Heide R., Zuidema E., Beishuizen A., den Hollander J.C., van Gysel D., Seyger M.M.B. i inni:** Clinical aspects of diffuse cutaneous mastocytosis in children: two variants. *Dermatology* 2009, 219, 309-315.
27. **Heide R., Beishuizen A., de Groot H., den Hollander J.C., van Doormaal J.J., de Monchy J.G.R. i inni:** Mastocytosis in children: a protocol for management. *Pediatr Dermatol* 2008, 25, 493-500.
28. **Lange M., Renke J., Gleń J., Niedoszytko M., Nędoszytko B.:** Serum tryptase, interleukin 6 and SCORMA Index as disease severity parameters in childhood mastocytosis. *Post Dermatol Alergol* 2010, 27, 238-245.
29. **Akin C., Metcalfe D.D.:** Surrogate markers of disease in mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002, 127, 133-136.
30. **Oranje A.P., Soekanto W., Sukardi A., Vuzevski V.D., van der Willigen A., Afiani H.M.:** Diffuse cutaneous mastocytosis mimicking staphylococcal scalded skin syndrome: report of three cases. *Pediatr Dermatol* 1991, 8, 147-151.
31. **Golitz L.E., Weston W.L., Lane A.T.:** Bullous mastocytosis: diffuse mastocytosis with extensive blisters mimicking scalded skin syndrome or erythema multiforme. *Pediatr Dermatol* 1984, 1, 288-294.
32. **Has C., Misery L., David L., Cambazard F.:** Recurring staphylococcal scalded skin syndrome-like bullous mastocytosis; the unity of cytodiagnosis and the rapid regression with steroids. *Pediatr Dermatol* 2002, 19, 220-223.
33. **Waxtein L.M., Vega-Memije M.E., Cortes-Franco R., Domingues-Soto L.:** Diffuse cutaneous mastocytosis with bone marrow infiltration in a child: a case report. *Pediatr Dermatol* 2000, 17, 198-201.
34. **Shah P.Y., Sharma V., Worobec A.S., Metcalfe D.D., Zwick D.:** Congenital bullous mastocytosis with myeloproliferative disorder and c-kit mutation. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39, 119-121.
35. **Olgun N., Oren H., Oren B., Irken G., Polat M., Cevik N.:** Diffuse erythrodermic cutaneous mastocytosis with bone marrow infiltration. *Dermatology* 1993, 187, 127-129.
36. **Lesiak A., Olejniczak I., Narbutt J.:** Skórne postacie mastocytozy u dzieci – opis trzech przypadków. Diagnostyka i leczenie. *Post Dermatol Alergol* 2010, 27, 50-56.
37. **Wolf K.:** Treatment of cutaneous mastocytosis. *Int Arch Immunol* 2002, 127, 156-159.
38. **Valent P., Akin C., Sperr W.R., Mayerhofer M., Fodinger M., Fritsche-Polanz R. i inni:** Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma* 2005, 46, 35-48.

Otrzymano: 8 III 2011 r.

Zaakceptowano: 13 V 2011 r.