

Mastocytózy u dětí

MUDr. Renata Faberová, Ph.D.¹, doc. MUDr. Josef Feit, CSc.²

¹Kožní oddělení Pediatrické kliniky FN Brno – pracoviště dětské medicíny

²Anatomicko-patologický ústav FN Brno – pracoviště medicíny dospělého věku

Mastocytózy u dětí jsou většinou benigní onemocnění, která jsou charakterizována nahromaděním mastocytů v kůži. Mohou být i v jiných orgánech a ve sliznicích. Nejčastější orgánové postižení je gastrointestinálního traktu. U dětí je na rozdíl od dospělých systémové postižení vzácné. Prognóza je velmi dobrá s tendencí ke spontánní regresi do puberty. U dospělých bývá časté orgánové postižení, a proto jsou průběh i prognóza závažnější.

Klíčová slova: mastocyty, patogeneze, klinické formy mastocytóz, diagnóza, prevence, terapie.

Children mastocytosis

Children mastocytosis are mostly benign diseases. They are characterized by mast cell accumulation in skin. They also can be in various organs and tissues. Most frequently they are in gastrointestinal tract. Different to adult patients, children systemic mastocytosis are rare. Prognosis is very good and it has determination to adolescence spontaneous regression. Defect of organs is frequent by adult patients, therefore continuance and prognosis are more significant.

Key words: mast cell, pathogenesis, clinical form of mastocytosis, diagnosis, prevention, treatment.

Pediatr. pro Praxi 2010; 11(3): 166–168

Úvod

Mastocytózy jsou onemocnění, která jsou charakterizována nahromaděním žírných buněk, mastocytů v různých orgánech, nejčastěji v kůži, ale i v jiných orgánech a ve sliznicích. Z orgánů bývá postižen zejména GIT (gastrointestinální trakt), játra, slezina.

Mastocytózy mají jak benigní, tak i maligní charakter (leukemie ze žírných buněk).

Kožní mastocytózy jsou lokalizované a generalizované (1).

Etiologie a patogeneze onemocnění souvisí se vznikem a zráním mastocytů.

Mastocyt vzniká z pluripotentní buňky kostní dřeně, která na svém povrchu nese znak CD 34.

K diferenciaci v mastocyty dochází pod vlivem T lymfocytů, které produkují růstový faktor interleukin 3. Pro zrání mastocytů je také důležitý další růstový faktor, který je produkován fibroblasty. Jedná se o tzv. „mast cell growth factor/stem cell factor“ (MCGF/SCF). MCGF/SCF stimuluje i proliferaci melanocytů, což vede

i ke zmnožení jejich granulí a vysvětluje pigmentaci kožních morf.

Tento faktor produkovaný fibroblasty je také růstovým faktorem pro kmenové buňky kostní dřeně a může vysvětlovat asociaci mastocytózy s myelodysplastickým onemocněním.

Molekulární genetické principy, zejména somatické a bodové mutace, hrají u těchto onemocnění významnou roli.

Mastocyty mají na svém povrchu velké množství vysokoafinních receptorů pro IgE. Prostřednictvím alergenu dochází k přemostění dvou vysokoafinních receptorů pro IgE a dochází k metabolické aktivitě mastocytů. V aktivovaných mastocytech vznikají nitrobuňčné metabolické děje, jejichž výsledkem je uvolňování preformovaných mediátorů ze sekrečních granulí, ale i syntéza novotvořených lipidových metabolitů buněčných membrán a zánětlivých cytokinů (tabulka 1), (2, 3). Výsledná reakce je charakterizována kopřivkou, svěděním, možností rozvoje astmatického záchvatu až anafylaktické reakce.

Anafylaktická reakce začíná obvykle do 30 minut po expozici alergenu, zvláště pokud byl parenterálně podán. Možný je i bifázický průběh, kde se příznaky po původním zlepšení po několika hodinách vracejí. Protrahovaný průběh vzniká nejspíše po orálním podání alergenu. Vlny příznaků anafylaxe se mohou vracet řadu hodin i dnů (4).

Klasifikace mastocytárních onemocnění

Jednoduché rozdělení mastocytárních onemocnění je na formy, které jsou omezené pouze na kůži, a na tzv. systémové mastocytózy s postižením dvou nebo více orgánů, včetně kůže.

Nejčastějším projevem onemocnění, který je lokalizován pouze na kůži a vzniká v časném dětském věku i u novorozenců, je urticaria pigmentosa, dále solitární mastocytom.

Modernější je klasifikace dle Metcalfa z roku 1991 (tabulka 2). Poslední klasifikace WHO je z roku 2002 (tabulka 3) (1, 5, 6).

Tabulka 1. Mediátory aktivovaných mastocytů

Preformované granulární mediátory	Histamin
	Heparin, chondroitinsulfát
	Neutrální protézy: tryptáza, chymáza, katepsin G, karboxypeptidáza
	Kyselé hydroxylázy
Novotvořené lipidové mediátory	Prostaglandin D2
	Leukotrieny
	PAF (faktor aktivující destičky)
Cytokiny	TNFα (tumor nekrotizující faktor α)
	Chemotaktické faktory (cytokiny),
	přitahující buňky zánětu eosinofily
	a neutrofilů – ECP, NCP Interleukiny (IL-8)

Tabulka 2. Klasifikace mastocytóz dle Metcalfa

Typ I:	
■	Pouze kožní forma
■	Orgánové příznaky s projevy nebo bez projevů UP (urticaria pigmentosa)
Typ II: MCT s hematologickým onemocněním s projevy nebo bez projevů UP	
■	Myeloproliferativní MCT
■	Myelodysplastická MCT
Typ III: Agresivní typ – lymfadenoplastická MCT s enzino-filií, s projevy nebo bez projevů UP	
Typ IV: Leukemie z žírných buněk	

Tabulka 3. Klasifikace mastocytóz dle WHO

1. Kožní MCT
2. Systémová MCT bez hematologického onemocnění
3. Systémová MCT s hematologickým onemocněním
■ Myeloproliferativní syndrom
■ Myelodysplastický syndrom
■ Akutní myeloidní leukemie
■ Non Hodgkinův lymfom
4. Systémová agresivní MCT
■ Mastocytová leukemie
■ Mastocytový sarkom
■ Extrakutánní mastocytom

Jednotlivé typy mastocytóz u dětí

Solitární mastocytom je kožní tumoriformní útvar, jehož podkladem je lokální nahromadění mastocytů v dermis, které může být i kongenitální. Nejčastěji má tvar oválného ložiska v průměru až 2 cm, lehce nad niveau kůže. Zbarvení je světle červenohnědé. Většinou spontánně involuje do 4 let věku dítěte (1, 5–7).

Urticaria pigmentosa je nejčastější projev mastocytárního onemocnění u dětí. Ve většině případů je omezená pouze na kůži. Tvoří až 75 % všech mastocytóz. Začíná mezi 3.–9. měsícem věku dítěte. Klinický obraz je charakterizován světle hnědými plošnými papulami až makulami v průměru 1–5 mm (obrázek 1). Mohou být diseminované po celém těle. Rozsah postižení a závažnost projevů po provokačních faktorech (tabulka 4), které vedou k metabolické aktivitě mastocytů, jsou různé a mohou vyústit až v anafylaktický šok. Při degranulaci mastocytů dochází k naduření a zarudnutí ložisek, klinický obraz se mění do obrazu urtikarie. Vlivem mediátorů mastocytů může dojít k tzv. flush – intenzivní zarudnutí obličeje trvající asi 20 minut i déle, bez zapocení a bez zvýšené teploty (dítě vypadá jako „ulítané“). Současně může být i bolest hlavy.

Urticaria pigmentosa u dětí má dobrou prognózu se spontánním ústupem do puberty. U dospělých mohou být projevy urticaria pigmentosa častěji spojeny se systémovým postižením (1, 5–8).

Tabulka 4. Nejčastější provokační faktory vedoucí k aktivaci mastocytů

Faktory fyzikální	Náhlé rychlé změny teplot Fyzický stres: mechanické dráždění, rány, sport, chirurgické operace Psychický stres: emoce
Potraviny uvolňující histamin	Burské oříšky, vlašské ořechy, lískové ořechy, čokoláda, jahody, maliny, banány, ananas, exotické ovoce, koryši, alkohol, rajčata, koření, vaječný bílek
Potraviny bohaté na histamin	Konzervy, zejména rybí, plody moře, víno, fermentované sýry, uzeniny, nakládané kyselé zelí
Různé	Včelí a vosí bodnutí, hadí kousnutí

Difúzní erytrodermická mastocytóza (obrázek 2) je vzácná generalizovaná kožní mastocytóza u dětí, zcela výjimečně u dospělých. Typické jsou pruritus, erytrodermie. Kůže je infiltrovaná mastocyty, klinicky je ztlustělá, lichenifikovaná, těstovitá, s četnými drobnými lesklými papulemi žlutavého nádechu. Často dochází ke tvorbě serosanguinolentních puchýřů i po mírné traumatizaci. Barva kůže je žluto-oranžově-červená. Současné postižení gastrointestinálního traktu není výjimečné. Celkové příznaky z uvolňování mediátorů žírných buněk jsou časté: flush, hemoragie, hypotenze, průjem, dyspnoe až šok. Začíná většinou v kojeneckém věku, někdy přetrvává do dospělosti. Pokud není postižení GIT, může se samovolně zhojit do 5 let věku (1, 5, 6).

Teleangiectasia macularis eruptiva perstans je vzácná forma, která se objevuje většinou u dospělých. Projevuje se erytematózními makulami s teleangiektáziemi, které splývají v mapovitá ložiska, zejména na hrudníku a končetinách. Na podráždění reagují edémem a pruritem. Darierův příznak často chybí. Časté bývá postižení kostí. Ložiska perzistují a nereagují na léčbu (1, 6, 9).

Systémové mastocytózy (SM). Diagnóza je podmíněná infiltrací alespoň jednoho vnitřního orgánu, nejčastěji GIT (gastrointestinální trakt), jater, sleziny, ale také kostí. Vzácné je postižení žlučníku, srdce, plic, ledvin, mezenteria a mozkových plen.

Infiltrované mohou být i lymfatické uzliny. Incidence stoupá s věkem. Příznaky se odvíjejí od postiženého orgánu. Jsou různého stupně a mají různou prognózu. SM jsou často spojeny s hematologickým onemocněním (tabulka 6). Kožní léze bývají přítomny až ve 30 % případů (2, 3, 6, 8, 9).

Diagnóza mastocytóz

Diagnóza mastocytóz se opírá o anamnestické údaje, klinický obraz, fyzikální vyšetření. Ve sporných případech o histologické vyšetření, nejčastěji v rámci diferenciální diagnostiky s xanthogranuloma juvenile.

Pro fyzikální vyšetření je charakteristický „Darierův příznak“, kdy po mechanickém tře-

ní vzniká zduření, erytém až vezikuly v kožních morfách (obrázek 3). Histologický obraz „Darierova příznaku“ uvádí obrázek 4. V histologickém obraze je zmnožení mastocytů v různém množství a tvarech.

Obrázek 1. Urticaria pigmentosa



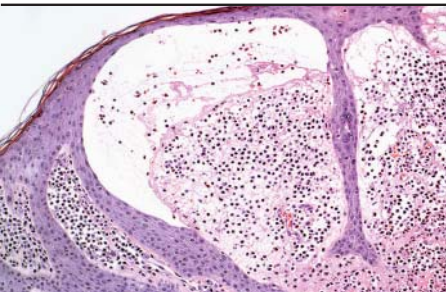
Obrázek 2. Difúzní erytrodermická mastocytóza



Obrázek 3. Urticaria pigmentosa s pozitivním „Darierovým příznakem“ v oblasti pravé i levé lopatky



Obrázek 4. Histologický obraz pozitivního „Darierova příznaku“ u urticaria pigmentosa – infiltrát žírných buněk (mastocytů) s příměsí eozinofilů, výrazný edém přecházející v subepidermální vezikulu



Mastocyty jsou buď okrouhlé buňky s pravidelnými jádry a eosinofilní středně širokou cytoplazmou, nebo to jsou buňky protáhlého tvaru s dendritickými výběžky. Typická jsou intracytoplazmatická granula, která jsou ve standardním barvení hematoxylin-eosin neviditelná. Pro jejich znázornění se používají speciální barvení, jako je Giemsa, kresylviolet, toluidinová modř, chloracetázová reakce a další.

Diagnóza bývá snadná u tumoriformních forem, naopak je nesnadná u forem s jen minimálním zmnožením mastocytů. V těchto případech hrají zásadní roli informace klinika, které navedou patologa na použití speciálních barvení (která se běžně nepoužívají).

Běžně se v laboratorním vyšetření provádí krevní obraz a základní biochemie, zejména při podezření na systémové postižení. Změny v krevním obraze v rámci cytopenie (anémie, trombocytopenie, leukopenie) upozorňují na systémové mastocytózy s hematologickým onemocněním. Zde je indikována *punkce kostní dřeně*.

Jaterní testy bývají zvýšené u postižení jater, signifikatní jsou vysoké hladiny alkalické fosfatázy.

Hypocholesterolémie bývá častá a je považována za sekundární účinek heparinu na lipoproteinový metabolismus.

Hladiny mastocytárních mediátorů histaminu, prostaglandinu D2, tryptázy a heparinu se v séru rutinně neprovádějí, stejně tak i měření histaminu a prostaglandinu D2 a jejich metabolitů (N-methylhistaminu a kyseliny N-methylimidazoctové) v moči je komplikované.

Běžným vyšetřením, které směřuje k event. zjištění systémového postižení, je ultrazvukové vyšetření jater, sleziny, lymfatických uzlin. Dále oční a neurologické zhodnocení. *Endoskopické vyšetření GIT* se provádí při zažívacích obtížích (bolesti břicha, nauzea, zvracení, nadýmání, průjemy, neprospívání). Vhodná je i biopsie žaludeční sliznice k posouzení infiltrace mastocytů.

Rtg kostí a denzitometrie je indikována při bolestech kostí.

Při *anafylaktické reakci* může zpočátku pacient pociťovat brnění kolem úst a v obličeji. Následuje pocit tepla, zarudnutí, tlak na hrudníku, úzkost, slabost, pocení, zduření, erytém až vezikuly v kožních morfách, urtikariální projevy, známky angioedému. Obstrukce dýchacích cest může vést k akutnímu udušení. Mohou se objevit kontrakce hladkých svalů s křečemi v břiše, průjemem. Při nejtěžších formách anafy-

Tabulka 5. Nejčastější léky vedoucí k aktivaci mastocytů

Léky	Morfin, kodein, protamin, amfetamin, makromolekulární látky (Dextran)
	Antibiotika (polymyxin B, kollimycin, neomycin)
	Celková anestetika (halothan, D-tubokuranin)
	Antihypertenziva (reserpin, hydralazin)
	Salicyláty, nesteroidní antirevmatika
	Thiamin, quinin, skopolamin, pilokarpin, chymotrypsin, ACTH (kortikotrofin)
	Kontrastní jodové preparáty (je doporučována antialergická premedikace)

laktické reakce nastává porucha vědomí, hypotenze, bradykardie, arytmie (1–9).

Terapie mastocytóz

Kožní formy mastocytóz nevyžadují léčbu. Pokud dojde k uvolnění mediátorů z žírných buněk a ke klinickým projevům: zduření, erytému, vzniku bulózních projevů, využíváme antihistaminika, anti-H1 a lokální kortikosteroidy.

Důležitá je prevence, která spočívá ve vyloučení provokačních faktorů, které mohou vyvolat degranulaci mastocytů. Jedná se o podměty fyzikální, jako je např. horká koupel nebo plavání ve studené vodě. Dětem nesmíme podávat některé potraviny: kořeněná jídla, některé druhy sýrů či mořské plody. Důležitá je také eliminace léků, které jsou schopny navodit degranulaci mastocytů. Je třeba se také vyhnout psychickému stresu (tabulky 4, 5).

V terapii se využívají antihistaminika, anti-H1: snižují účinek histaminu. U zažívacích potíží je vhodná kombinace antagonistů H1 a H2. Disodium cromoglykát (Nalcrom) stabilizuje mastocytární membránu, ovlivňuje tok kalciových iontů a inhibuje uvolnění mediátorů mastocytóz. Používá se u GIT obtíží.

Celkové kortikosteroidy se mohou podávat u těžkých kožních forem s postižením GIT ve spolupráci s gastroenterologem.

Léčebný efekt PUVA (fotochemoterapie) spočívá v interakci psoralenů a ultrafialového záření úseku A. Psoraleny patří do skupiny furokumarinů. Dnes se používají synteticky vyráběné psoraleny. Fotochemoterapie je metodou volby u kožních projevů UP, zejména u dospělých. Jedním z účinků fotochemoterapie je imunomodulační efekt, ovlivňuje jednotlivé elementy imunitního systému, snižuje infiltraci kůže mastocytů.

Celkové kortikosteroidy se mohou podávat u těžkých kožních forem s postižením GIT ve spolupráci s gastroenterologem.

Adrenalin je lékem volby při anafylaktických reakcích. Lze ho podat i.v., i.m. nebo s.c. v dávce 0,01 mg/kg. Anafylaktický šok vyžaduje přijetí pacienta na JIP a komplexní monitorování.

Další komplikace, které vyplývají ze systémového postižení, jsou léčeny ve spolupráci se specialisty příslušných odborností (1–10).

Závěr

U dětí jsou nejčastější kožní formy, které mají dobrou prognózu se spontánní remisí.

Rodiče musejí být upozorněni na možnost výrazných celkových až anafylaktoidních reakcí u dětí s mastocytárním onemocněním. Je třeba se vyvarovat provokačním faktorům, které by tuto reakci mohly navodit.

Některé mastocytózy mohou přetrvávat do dospělého věku s příznaky systémových mastocytóz, kde je třeba znát vyšetřování dle pravidel se zaměřením na tkáňová a orgánová postižení.

Literatura

1. Arock M. Mastocytoses: classification, diagnostic biologique et traitement. *Annales de Biologie Clinique* 2004; 6: 657–659.

2. Feger F, Ribadeau DA, Leriche L, et al. Kit and c-kit mutations in mastocytosis: a short overview with special reference to novel molecular and diagnostic concepts. *Int. Arch. Allergy, Immunol*, 2002; 127: 110–114.

3. Kiszewski AE, Duran-Mc, Kinster C, Orozco Covarrubias L, et al. Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol* 2004; 18: 285–290.

4. Novák I, et al. Intenzivní péče v pediatrii. Galén, Karolinum, 2008, první vydání, 563–569.

5. Bučková H, Buček J, Faberová R. Mastocytární onemocnění v dětském věku, jejich diagnostika a léčebné postupy. *Česko-Slovenská pediatrie* 1999; 3: 162–167.

6. Flaguel B. Mastocytose cutanée. *Rev. Prat.* 2006; 56: 1745–1751.

7. Polášková S. Mastocytózy v dětském věku. *Trendy v medicíně* 2005/2006; 6: 101–107.

8. Stein DH. Mastocytosis: a review. *Pediatr. Dermatol.* 1986; 3: 365–375.

9. Brockow K, Scott LM, Worobec AS, et al. Regression of urticaria pigmentosa in adult patients with systemic mastocytosis. *Arch. Dermatol.* 2002; 138: 785–790.

10. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Cazala JB, et al. Mastocytoses et anesthésie. *Annales francaises d'anesthésie et de réanimation* 2009; 1: 61–73.

MUDr. Renata Faberová, Ph.D.
Kožní oddělení Pediatrické kliniky, FN Brno
Černopolní 9, 625 00 Brno
rfaberova@seznam.cz