

Арифов С.С.¹, Ганиева Ш.Т.¹, Маликова Н.Н.¹, Абдурашидов А.А.¹, Солметова М.Н.²

¹ Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
Ташкент, Узбекистан

² Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

Клинический случай кожного мастоцитоза у близнецов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в создание статьи.

Подана: 11.09.2024

Принята: 30.09.2024

Контакты: solmetova.malika@gmail.com

Резюме

В статье кратко изложены этиология, патогенез, патогистология, клиника, диагностика и лечение кожного мастоцитоза. Приведено описание клинического семейного случая данного заболевания у сестер-близнецов.

Ключевые слова: кожный мастоцитоз, пигментная крапивница, этиология, патогенез, патогистология, клиника, диагностика, современные методы лечения

Arifov S.¹, Ganieva Sh.¹, Malikova N.¹, Abdurashidov A.¹, Solmetova M.²

¹ Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

Clinical Case of Cutaneous Mastocytosis in Twins

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made a significant contribution to the creation of the article.

Submitted: 11.09.2024

Accepted: 30.09.2024

Contacts: solmetova.malika@gmail.com

Abstract

The article summarizes etiology, pathogenesis, pathohistology, clinic, diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis. The description of the clinical family case of this disease in twin sisters is given.

Keywords: cutaneous mastocytosis, pigment hives, etiology, pathogenesis, pathohistology, clinic, diagnostics, modern methods of treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Мастоцитоз – редкое заболевание, протекающее с накоплением тучных клеток в тканях или костном мозге. Мастоцитоз встречается одинаково часто у мужчин и женщин. Самое раннее проявление заболевания наблюдается в младенческом возрасте. Заболевание чаще возникает спорадически без генетической предрасположенности. Наследственный мастоцитоз – достаточно редкое явление. Однако описано около 50 случаев семейного заболевания [1, 17].

В 1869 г. Неттлшип и Тау впервые описали клиническую картину поражения кожи при мастоцитозе у двухлетней девочки как разновидность хронической крапивницы, регрессирующую с формированием стойких коричневых пятен. На этом основании был введен термин «пигментная крапивница» для обозначения кожных высыпаний при мастоцитозе [11, 19].

Мастоциты (тучные клетки) – клетки иммунной системы, участвующие в функционировании иммунитета. Мастоциты находятся в коже, лимфатических узлах, костном мозге, печени и селезенке. При увеличении количества мастоцитов наблюдаются приступы тяжелой потливости, заложенность носа и отеки на его слизистой оболочке, нехватка воздуха, боли в костях.

Исследования показали, что частота встречаемости мастоцитоза у детей составляет 5,4% и в 50% случаев заболевания наблюдается до 2 лет. При этом с рождения дерматоз диагностируется у 15% пациентов, в возрасте до 6 мес. – у 30%, до 2 лет – у 10%, от 2 до 15 лет – у 10% пациентов [25].

В детском возрасте мастоцитоз в большинстве случаев ограничивается только поражением кожи. Системные проявления отмечены менее чем у 20% больных детей, в то время как у взрослых пациентов системная форма развивается значительно чаще [13, 25]. У детей мастоцитоз обычно протекает по транзиторному сценарию, а для взрослых, напротив, характерно хроническое течение заболевания [8].

В отношении этиологии мастоцитоза единой точки зрения нет. По мнению многих авторов, заболевание начинается именно в ретикулогистиоцитарной системе, и, возможно, существенное влияние оказывают генетические факторы [14, 23]. В патогенезе мастоцитоза большое значение имеют гистамин, гепарин, пептидаза, при этом роль гистамина изучена хорошо. В процессе дегрануляции, когда гранулы продвигаются из центра к периферии, происходит высвобождение гистамина, гепарина и пептидазы. Для дегрануляции необходимо воздействие на мастоциты иммунных (иммуноглобулин E) и неиммунных (лекарственные средства, бактериальные токсины, яды змей и пчел, продукты питания, физические факторы, эмоциональное напряжение) активаторов. В частности, гистамин увеличивает проницаемость сосудов, расширяет капилляры, венулы, терминальные артериолы, стимулирует желудочную секрецию, повреждает тромбоциты, повышает уровень 5-оксиндолуксусной кислоты, а также способствует развитию геморрагических явлений [8, 14]. Только у взрослых незрелые мастоциты могут вызвать малигнизацию процесса [14, 19].

■ КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В национальном клиническом протоколе по диагностике и лечению мастоцитоза (2021 г.) выделены кожный мастоцитоз и системный мастоцитоз [16, 20]. Кожную форму заболевания классифицируют на макулопапулезную, также называемую пигментной крапивницей, диффузную и локализованную мастоцитому кожи [24].

Кожный мастоцитоз у детей проявляется преимущественно в пятнисто-папулезной форме (60–80%), в виде мастоцитомы – у 10–15%, в диффузной форме – у 1–2% [15].

В клиническом течении пигментной крапивницы выделяют следующие три стадии: прогрессирующую, стабилизации процесса, регресса [6, 23].

В прогрессирующей стадии появляются пятна, папулы, волдыри, везикулы. У детей прогрессирующая стадия протекает с выраженными экссудативными явлениями. Вначале возникают зудящие волдыри, преимущественно на коже туловища, но могут быть на коже конечностей, лица, волосистой части головы и в полости рта. На ладонях и подошвах стоп высыпаний не бывает. Волдыри и везикулы появляются на видимо здоровой коже или на отечном фоне. Пятна обычно овально-округлой формы, темно-красного цвета, с четкими границами, при диаскопии они не бледнеют. Размеры колеблются от размеров просяного зерна до 2–3 см. Иногда пятна могут сливаться, образуя очаги неправильной формы с фестончатыми краями и придавая коже вид «стеганого одеяла» [7, 17, 20].

Стадия стабилизации наступает на втором году жизни, когда прекращаются появления новых элементов. Стадия регресса наступает к 5–6 годам жизни [13, 17]. Общее состояние пациентов не страдает. Субъективно иногда беспокоит зуд [1, 11].

Узловатая форма мастоцитоза встречается у детей в первые годы жизни, особенно у новорожденных. Ксантелазмоидные очаги располагаются изолированно или группами, имеются плоские узелки диаметром до 1,5 см, с овальными очертаниями, четкими границами, их поверхность гладкая или в виде апельсиновой корки. При многоузловом мастоцитозе высыпания полушаровидные, диаметром 0,5–1,0 см, розового, красного или желтого цвета. Они могут распространяться по всему кожному покрову. Феномен Дарье – Унны слабо выражен. На поверхности узла появляются пузыри, однако симптом Никольского отрицательный [6, 7, 26].

Узловатая форма у новорожденных протекает тяжело. Общее состояние ребенка ухудшается, усиливается зуд, появляются отек и покраснение кожи, также беспокоит тахикардия, головная боль, нарастает раздражительность, могут отмечаться боли в желудке и диарея [7, 17].

Очень редко мастоцитоз выражается только буллезными элементами, которые также наблюдаются у детей или новорожденных. При этом пузыри напряженные, диаметром 20 мм и более, располагаются субэпидермально, содержимое пузырей серозное или геморрагическое. Симптом Никольского отрицательный [17].

Диффузный кожный мастоцитоз представляет собой крайне редкую форму кожного мастоцитоза. Характеризуется обычно генерализованной эритемой с желто-оранжевым оттенком, получившей название *honne orange* (фр. «оранжевый человек»), в пределах которой кожа утолщена по типу пахидермии [6, 17].

Самым характерным для мастоцитоза является симптом Дарье – Унны (механическое воздействие вызывает уртикароподобные изменения кожных высыпаний). Симптом обусловлен высвобождением из гранул тучных клеток большого количества гистамина, гепарина, вследствие чего происходит расширение сосудов и повышение проницаемости их стенок [4, 27].

У взрослых встречается редкая телеангиэктатическая пятнистая стойкая форма мастоцитоза, которая протекает с телеангиэктазиями на фоне гиперпигментации [16, 17].

Существует системная, или кожно-висцеральная, форма мастоцитоза, которая встречается редко у детей раннего возраста, но чаще наблюдается у взрослых. Поражение желудочно-кишечного тракта протекает с возможным увеличением лимфоузлов, вероятным проявлением гепатомегалии, артралгии. У 25–50% пациентов в плазме крови и моче выявляется высокий уровень гистамина [16, 21].

К злокачественной форме мастоцитоза относят тучноклеточную саркому (лейкоз). При этом наряду с кожей поражаются костная система и внутренние органы [6, 17].

Патоморфологическая картина при диффузном кожном мастоцитозе и мастоцитоме представляет собой массивный инфильтрат из тучных клеток в сосочковом и сетчатом слоях дермы [15].

■ ЛЕЧЕНИЕ

Во-первых, необходимо устранить факторы, которые провоцируют реакцию дегрануляции тучных клеток. У детей часто отмечается благоприятный прогноз, т. е. заболевание, склонное к спонтанному регрессу. В связи с этим необходим правильный подбор симптоматической терапии. Назначают антигистаминные препараты первого и второго поколения, которые хорошо контролируют зуд, ощущение жжения кожи. Препаратами первой линии являются неседативные антигистаминные блокаторы H1-рецептора, стабилизаторы мембран тучных клеток и антидепрессанты с противозудным действием. Однако некоторым пациентам с рефрактерными симптомами могут потребоваться повышенные дозы этих препаратов. Для устранения симптомов рекомендуют короткие курсы топических глюкокортикостероидов (ГКС) высокой потенции. Системные ГКС назначаются для краткосрочной терапии при крайне тяжелом течении кожного мастоцитоза или при буллезных поражениях [2, 5, 9].

Из немедикаментозных методов лечения рекомендуют фототерапию или фотохимиотерапию в виде NB-UVA, UVA1 или PUVA – терапии, которые рассматриваются как вторая линия лечения. Лучи, проникая через кожу, снижают активность тучных клеток и приводят к уменьшению зуда, улучшению самочувствия пациентов и частичной ремиссии заболевания. Применение фототерапии показано при отсутствии положительного эффекта от лечения антигистаминными препаратами. Фототерапия в детском возрасте не рекомендуется [3, 12, 24].

Таким образом, мастоцитоз является самостоятельным заболеванием с хорошо изученной клинической картиной, но его патогенез недостаточно понятен, а лечение требует совершенствования.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим собственное наблюдение. В клинику обратилась мать близнецов с жалобами на зудящие высыпания по всему телу у обеих девочек. Девочки-близнецы 2021 г. р. от первой беременности, не от родственного брака. С рождения до 2 недель дети были исключительно на грудном вскармливании, в дальнейшем были добавлены искусственные смеси. Со слов матери, дети болеют с 6-месячного возраста, когда мать у обеих дочерей заметила пятна светло-коричневого и желтоватого цвета в области живота. Но она не придавала этому значения, думая, что высыпания самостоятельно прекратятся. Однако через несколько дней появились новые аналогичные элементы сыпи, которые стали увеличиваться в размере. Спустя 6–7 дней мать

отметила наличие узелков, которые при механическом воздействии превращались в уртикарные высыпания. Дети лечились неоднократно у педиатра по месту жительства с помощью болтушек, мазей (название лекарств не помнит), которые выписывал врач. Но эффект от терапии не был отмечен.

Беременность у матери протекала без патологии. У ближайших родственников и родителей наследственность данным заболеванием неотягощена. Рост, развитие и интеллект девочек соответствуют возрасту. Из перенесенных заболеваний мать указала на частые ОРВИ.

Осмотр

Дети правильного телосложения, умеренного питания. Общее состояние удовлетворительное, жалоб на заболевания внутренних органов не предъявляют. При клиническом осмотре отклонений со стороны внутренних органов не было выявлено.

Кожно-патологический процесс у близнецов носит невоспалительный симметричный характер, элементы высыпания располагаются на туловище, руках и лице. Высыпания представлены множественными округлыми, желтовато-коричневыми или коричневыми папулами и пятнами с четкими границами, в размере от 0,5 до 1,0 см в диаметре. Некоторые элементы сыпи, сливаясь, образуют большие очаги (рис. 1). Субъективно пациенты отмечают умеренный зуд. Симптом Дарье – Унны положительный (рис. 2).

Девочки были обследованы в Республиканской кожно-венерологической клинической больнице Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (МЗ РУз) согласно стандартам по диагностике и лечению по дерматовенерологии, утвержденным МЗ РУз (2021 г.).

Лабораторные исследования

В общем анализе крови отмечена гипохромная анемия (Hb 105 г/л) и повышение эозинофилов до $8 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови отклонений от нормы не было выявлено. УЗД внутренних органов без признаков патологии.

Анализ мочи, кала и биохимические параметры крови без патологических изменений. У обеих девочек было отмечено повышение уровня IgE до 250 МЕ/л.

С целью уточнения диагноза была произведена диагностическая биопсия кожи из очага поражения для патоморфологического исследования. Результаты исследования выявили гиперкератоз, умеренно выраженный акантоз. Во всех слоях дермы определялись тучные клетки. Придатки кожи были сохранены (рис. 3А). При увеличении объекта отмечены тучные клетки, имеющие округлую или веретенообразную форму с низким ядерно-цитоплазматическим соотношением, клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой, четкими границами цитоплазмы, крупными темными ядрами. Также определяются другие воспалительные клетки, включая гистиоциты, единично эозинофилы и лимфоциты (рис. 3В).

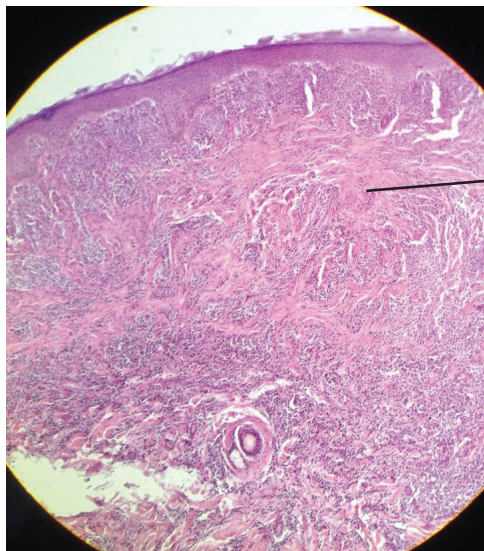
Пациентам назначены дезлоратадин в виде сиропа по 2,5 мл в день и наружно фенистил гель 3 раза в день, ультрафиолетовое облучение с длиной волны 311 нм 2 раза в неделю, всего 10 процедур. Близнецы соблюдали гипоаллергенную диету. В процессе терапии кожно-патологический процесс значительно разрешился.



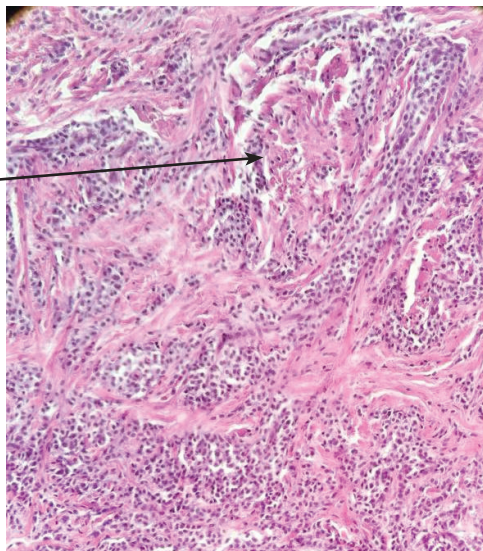
Рис. 1. Клиническая картина, пациенты Ф., З.
Fig. 1. Clinical picture, patients F., Z.



Рис. 2. Положительный симптом Даррье – Унны
Fig. 2. Positive symptom of Darrie – Unna



А



В

Рис. 3. Патогистологическая картина: А – увеличение $\times 40$; В – увеличение $\times 100$
Fig. 3. Pathohistological picture: А – magnification $\times 40$; В – magnification $\times 100$

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мастоцитоз кожи обычно проявляется у детей. Описанный нами редкий случай мастоцитоза у близнецов представляет определенный интерес как для практических дерматологов, так и для врачей смежных специальностей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adaskevich VI. *Actual Dermatology*. Moscow: Medical Book. 2000; 67–68 pp. (in Russian)
2. Azaña JM, Torreló A, Matito A. Update on mastocytosis (part 2): categories, prognosis, and treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:15–22.
3. Brazzelli V, Grassi S, Merante S, et al. Narrow-band UVB phototherapy and psoralen-ultraviolet A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis: a study in 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016;32:238–46.
4. Brockow KW, Metcalfe DD. Mastocytosis, *Clinical immunology – principles and practice*. Mosby International Ltd, London, Edinburgh, New York. 2001;11:23–28.
5. Broesby-Olsen S, Dybedal I, Gülen T, et al. Multidisciplinary management of mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:602–12.
6. Butov YS, ed. *Skin diseases and sexually transmitted infections*. Moscow, 2002. 260–264 pp. (in Russian)
7. Butov YS, Skripkin YK, Ivanova OA, eds. *Dermatovenerology: national guidelines*. Moscow: Geotar-Media. 2020; 718–726 pp. (in Russian)
8. Castells M. Mastocytosis: classification, diagnosis and clinical presentation. *Allergy Asthma*. 2004;25:33–36.
9. Czarny J, Lange M, Ługowska-Umer H, et al. Cutaneous mastocytosis treatment: strategies, limitations and perspectives. *Adv Dermatol Allergol*. 2018; XXXV(6):541–545.
10. Fitzpatrick TB, Wolff K. *Dermatology in General Medicine*. 7th ed. McGraw-Hill Medical, New York. 2008; 1436–1443 pp.
11. Gasich NA, Davidenko EY. A case of mastocytosis in a newborn baby. *Sibirskiy zhurnal dermatologii i venerologii*. 2008;(3):20–23. (in Russian)
12. Guhl S, Hartmann K, Tapkenhinch S, et al. Ultraviolet irradiation induces apoptosis in human immature, but not in skin mast cells. *J Invest Dermatol*. 2003;121:837–44.
13. Hartmann K, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14:625–640.
14. Kalamkaryan AA, Kasimov N, Kovalev VM. Towards the clinic and therapy of nodular mastocytosis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1989;(3):53–57. (in Russian)
15. Kasikhina EI, Potekaev NN, Katunina OR, et al. Pathomorphology of mastocytosis of the skin. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/patomorfologiya-mastotsitoza-kozhi>. Accessed February 10, 2024. (in Russian)
16. Khaliulin GYu. Mastocytosis: clinical manifestations, diagnostic methods, and patient management strategy. *Lechashchii vrach*. 2012;8:83. (in Russian)
17. Lebedeva T.Yu., Federyakina O.B., Dubenskiy V.V., et al. Mastocytosis in children. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012;10(3):26–32. (in Russian)
18. Lukina EA, Solovyeva TI. Abdominal syndrome in patient with mastocytosis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2002;12(2):77–81. (in Russian)
19. Makarova SG, Chistova LV, Balabolkin II, et al. Cutaneous visceral form of mastocytosis with hepatolienal syndrome in a 5-year-old child. *Pediatr*. 1998;(2):100–103. (in Russian)
20. Melikyan AL, Subortseva II, et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of mastocytosis. *Rossiyskiy zhurnal gematologii i transfuziologii*. 2021;66(2):280–311. (in Russian)
21. Melikyan AL, Subortseva IN, Goryacheva SR, et al. Mastocytosis (literature review and description of clinical cases). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014;86(12):127–134. (in Russian)
22. Pardanani A, Kimlinger T, Reeder T. Bone marrow mast cell immunophenotyping in adults with mast cell diseases: a prospective study of 33 patients. *Leuk Res*. 2004;28:777–783.
23. Ponomarev AA, Kulikov EI, Karavaev IS, et al. *Rare cutaneous visceral syndromes*. Ryazan, 1998. 527–536 pp. (in Russian)
24. Roupe G. Urticaria pigmentosa and sunlight. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1987;16(2 Pt. 1):387–388.
25. Silva I, Carvalho S, Pinto P. Mastocytosis: a rare case of anaphylaxis in pediatric age and literature review. *Allergo Immunopathol*. 2008;36:154–163.
26. Skripkin YK, Butov YS, eds. *Clinical dermatovenerology*. Vol. 2. Moscow: Geotar-Media. 2009. (in Russian)
27. Tereshchenko VN, Lesnikova MN, Kornilov AB. Generalised nodular infiltrative form of mastocytosis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2005;(3):29–31. (in Russian)
28. Zverkova FA. *Children's skin diseases*. Saint Petersburg, 1994. 208–212 pp. (in Russian)