

Агрессивный системный мастоцитоз с поражением кожи по типу генерализованной пигментной крапивницы (клинический случай)

Е. В. Соколовский, В. В. Ястребов, А. В. Щербатых, Е. Р. Мачулайтене

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. академика И. П. Павлова»
Минздрава России
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 4

Описан клинический случай агрессивного системного мастоцитоза с поражением кожи по типу генерализованной пигментной крапивницы. Приведены данные литературы по этиологии, патогенезу, диагностике и терапии дерматоза.

Ключевые слова: **мастоцитоз, клинический случай, диагностика, лечение.**

Контактная информация: alyona_shch@bk.ru Вестник дерматологии и венерологии 2017; (2): 60—63.

Aggressive systemic mastocytosis with skin involvement, the type of generated urticaria pigmentosa (clinical case)

E. V. Sokolovskiy, V. V. Iastrebov, A. V. Shcherbatykh, E. R. Machulaitene

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg
Lev Tolstoy str., 6/8, bldg 4, St. Petersburg, 197022, Russia

The authors describe the clinical observation of a case of the aggressive systemic mastocytosis with skin involvement, the type of generalized urticaria pigmentosa. They also present literature data concerning the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of dermatosis.

Key words: **mastocytosis, clinical case, diagnosis, treatment.**

Corresponding author: alyona_shch@bk.ru Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 2: 60—63.

■ Мастоцитоз — группа заболеваний, обусловленных накоплением и пролиферацией тучных клеток в тканях.

Впервые описание мастоцитоза дали E. Nettleship и W. Tay в 1869 г. Авторы рассматривали изменения кожи как «хроническую крапивницу, оставлявшую бурые пятна». В 1878 г. A. Sangster предложил определение патологии кожи «пигментная крапивница», а в 1953 г. R. Degos ввел термин «мастоцитоз», ставший общепризнанным [1, 2].

Мастоцитоз достаточно редкое заболевание. Среди всех дерматологических болезней мастоцитоз встречается в 0,01–0,1% случаев [1, 3]. Заболеваемость среди мужчин и женщин одинаковая [1]. Этиология до сих пор остается неизученной. Однако многие дерматологи обращают внимание на наличие мутации D816V в гене c-KIT. Данная мутация выявляется у 80–90% пациентов с системным мастоцитозом [4].

В настоящее время выделяют две основные формы мастоцитоза: кожную и системную, или кожно-висцеральную, при которой поражаются костный мозг, слизистая желудочно-кишечного тракта, печень и другие органы. В связи с разнообразием клинических проявлений кожного мастоцитоза было создано большое количество различных классификаций заболевания, однако общепринятой до сих пор нет, но можно выделить наиболее часто встречающиеся формы: пятнисто-папулезный мастоцитоз, диффузный кожный мастоцитоз и мастоцитомы [5].

Зуд кожи встречается примерно у 1/3 больных, а уртикарный дермографизм определяется у половины.

Одним из постоянных признаков кожного мастоцитоза является характерная буровато-коричневая окраска кожи, которая может варьировать от светлосерой до почти черной. Данная особенность обусловлена увеличением числа меланоцитов в эпидермисе. В ходе исследований установлено наличие так называемого энзиматического потенциала, позволяющего *in vitro* тучным клеткам регулировать процесс образования меланина из тирозина. Также для диагностики может оказаться полезным определение уровня гистамина в крови и моче и сывороточной триптазы [1].

Приводим описание клинического случая.

В декабре 2014 г. на кафедру дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России обратился пациент С. 44 лет, которому ранее был поставлен диагноз хронического васкулита кожи (на основании результатов биопсии кожи). Пациент предъявлял жалобы на высыпания без субъективных ощущений, появившиеся в 2004 г. Через два года с начала болезни пациент отметил генерализацию сыпи, и тогда (2006 г.) впервые по данному поводу обратился к дерматологу в г. Саратове.

При объективном осмотре: сливные пятнисто-папулезные высыпания, папулы до 0,5 см, кожные покровы красновато-серого цвета с коричневым оттенком, пре-

имущественная локализация папул на коже туловища, верхних конечностей, шеи.

Проведена повторная биопсия кожи правой боковой поверхности живота. Патоморфологическое исследование: в верхней части дермы большое количество тучных клеток (вокруг сосудов), в том числе и при окраске толуидиновым синим, встречаются лимфоциты и гистиоциты. Заключение: мастоцитоз кожи.

Наличие кожных проявлений характерно как для кожного, так и для системного мастоцитоза. Поэтому в целях дифференциальной диагностики была назначена трепанобиопсия костного мозга.

Трепанобиопсия из гребня подвздошной кости. ПАД: картина поражения костного мозга при системном мастоцитозе (общее содержание тучных клеток более 50%).

Лабораторное исследование от 02.12.2014

Исследование гемостаза:

протромбин (по Квику) — 87% (78–142%)

МНО — 1,09 (0,83–1,17).

Биохимическое исследование крови: показатели в пределах нормы.

Рентгеновская компьютерная томография от 28.10.2014

Заключение: взрывной перелом тела LIV (травма от 09.01.2014) в стадии консолидации — в сравнении с данными от 15.04.2014 отмечается положительная динамика. Пятнистый остеопороз костей таза. Грыжа Шморля в теле Th_{xii}. Правосторонний сколиоз Th₇—S₁ (вероятнее, в грудном отделе противодуга).

УЗИ органов брюшной полости от 05.12.2014

Заключение: гепатомегалия; спленомегалия; диффузные изменения, уплотнения печени, поджелудочной железы; изменение формы, деформация стенки желчного пузыря.

Поставлен предварительный диагноз: системный мастоцитоз с поражением кожи. Больной направлен для дальнейшего обследования и лечения к гематологу.

Проведено дополнительное обследование пациента: генетическое исследование биоматериала — кровь периферическая: выявлена мутация D816V в гене c-KIT.

Кроме того, в ходе дополнительного обследования были получены следующие данные: по результатам УЗИ — гепатомегалия и спленомегалия; уровень сывороточной триптазы 100 мкг/л (при норме до 11,4 мкг/л); по результатам остеосцинтиграфии — признаки патологических изменений скелета диффузного характера.

Поставлен окончательный диагноз: агрессивный системный мастоцитоз с поражением кожи по типу пятнисто-папулезной генерализованной пигментной крапивницы, переходящей в эритродермическую форму, а также с поражением костного мозга, печени, селезенки, костей скелета (26.12.2014).

Диагноз системного мастоцитоза поставлен на основании *одного большого критерия*: наличие мультифокального плотного заполнения более чем 15% тучных клеток участка (биоптата) костного мозга или других внеклеточных органов, и *двух малых критериев*: мутация KIT в кодоне 816 (KITD816V) в образце крови из костного мозга или других органов; повышение уровня триптазы в сыворотке крови более 20 мкг/мл. Наличие поражения опорно-двигательного аппарата (пятнистый остеопороз), гепатомегалии и спленомегалии обуславливает диагноз агрессивного системного мастоцитоза [6].

Назначена терапия интерфероном — Interferon alpha-2b в дозировке 3 млн МЕ ежедневно внутримышечно (15.01.2015). Данный препарат уменьшает симптомы дегрануляции тучных клеток, снижает инфильтрацию тучными клетками костного мозга. К сожалению, почти в 50% случаев терапия осложняется токсичностью (гриппоподобные симптомы, боли в костях, лихорадка, депрессия, гипотиреоз, цитопения) [6].

С момента начала терапии пациент находился под динамическим наблюдением. Через месяц от на-

чала терапии состояние пациента без видимой динамики, отмечает разбитость, слабость; лейкопения ($2,6 \cdot 10^{12}/л$). Способ введения препарата изменен на подкожный.

Через 2 мес. терапии интерфероном сохраняется недомогание, но в меньшей степени. Состояние удовлетворительное. Высыпания отчетливо побледнели, особенно на лице и конечностях. Лимфоузлы и печень не увеличены. Селезенка не пальпируется. Лейкопения $2,5 \cdot 10^{12}/л$.

Через 3 мес. терапии сохраняется лейкопения ($2,3 \cdot 10^{12}/л$). Дальнейшее разрешение высыпаний. Лимфоузлы и печень не увеличены, селезенка +3 см.

К концу 5-го мес. лейкоциты — $3,8 \cdot 10^{12}/л$. Положительная динамика кожи. Кожные высыпания бледные. Состояние удовлетворительное.

Лимфоузлы и печень не увеличены, селезенка +3 см.

Спустя 6 мес. терапии интерфероном — медленный регресс высыпаний, особенно на коже лица, плечевого пояса и конечностей. Состояние удовлетворительное.



Рисунок Состояние кожного процесса до терапии (слева) и спустя год после лечения (справа)

Лимфоузлы и печень не увеличены, селезенка +3 см. Терапия продолжена.

Спустя 8 мес. — дальнейший регресс сыпи. Лимфоузлы и печень не увеличены, селезенка +1,5 см. Анализ крови в норме. По данным УЗИ от 08.09.2015: селезенка — 17 × 11 × 7,0 см; печень — 16,5 см, левая доля — 10,0 × 7,5 см. Состояние удовлетворительное.

Через год от начала терапии интерфероном состояние удовлетворительное.

Сцинтиграфия от 21.12.2015 по сравнению с 18.12.2014 — без динамики. Триптаза — 106 мкг/л.

Таким образом, за год терапии интерфероном наступил частичный регресс сыпи. Из побочных эффектов терапии можно отметить лейкопению — до $2,3 \cdot 10^{12}$ /л; спустя полгода терапии показатели близки к норме.

Как было отмечено ранее, мастоцитоз является достаточно редким заболеванием с неспецифической клинической картиной, что обуславливает трудности при диагностике. По этой причине при первом обращении к врачу в 2006 г. пациенту был поставлен диагноз хронического васкулита, подтвержденный гистологически. Следующие 8 лет заболевание прогрессировало: генерализация высыпаний, потемнение оттенка кожи.

Только в конце 2014 г. в клинике дерматовенерологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова были проведены необходимые исследования, а в начале 2015 г. поставлен окончательный диагноз: агрессивный системный мастоцитоз с поражением кожи по типу пятнисто-папулезной генерализованной пигментной крапивницы, переходящей в эритродермическую форму, а также с поражением костного мозга, печени, селезенки, костей скелета. На основании этого пациенту была назначена адекватная терапия. Данный клинический случай является иллюстрацией того, как проведенные в неполном объеме исследования привели к постановке неправильного диагноза. Мастоцитоз, несомненно, является редким заболеванием, однако надо учитывать его вероятность при постановке диагноза.

Описанный случай наблюдения агрессивного системного мастоцитоза с поражением кожи, костного мозга, печени, почек и костей скелета представляет клинический интерес для практических врачей как пример достаточно поздней постановки диагноза в связи с недостаточным и несвоевременным обследованием. В то же время обращает на себя внимание весьма умеренно выраженный клинический эффект со стороны кожи при лечении интерфероном (рисунок). ■

Литература

1. Skripkin Ju.K., Butova Ju.S., Ivanov O.L. Dermatology. National guideline. M: GJeOTAR-Media; 2013; 896. [Скрипкин Ю.К., Бутова Ю.С., Иванов О.Л. Дерматовенерология. Национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа; 2013; 896.]
2. Rahmatullina N.M., Garifullina G.Z. Clinical cases of mastocytosis in medical practice; Kazanskij medicinskij zhurnal 2015; 96: (4): 598—601. [Рахматуллина Н.М., Гарифуллина Г.З. Клинические случаи мастоцитоза во врачебной практике. Казан мед журн 2015; 96: (4): 598—601.]
3. Belozorova V.L., Bondarenko N.P., Bondarenko M.Ju. Case mastocytosis of newborn child; Medichni perspektivi; 2011; (2): 68—72. [Белозерова В.Л., Бондаренко Н.П., Бондаренко М.Ю. Клинический случай мастоцитоза у новорожденного ребенка. Медицинские перспективы. 2011; (2): 68—72.]
4. Maud A.W. Hermans, Mark J.A. Rietveld, Jan A.M. van Laar, Virgil A.S.H. Dalm, Maurice Verburg, Suzanne G.M.A. Pasmans, Roy Gerth van Wijk, P. Martin van Hagen, Paul L.A. van Daele. Systemic mastocytosis: A cohort study on clinical characteristics of 136 patients in a large tertiary centre. Eur J Inter Med 2016; (5): 25—30.
5. Pal'cev M.A., Potekaev N.I., Kazanceva I.A., Krjazheva S.S. Clinico-morphological diagnostics and principles of treatment of skin diseases. Guidelines for doctors. M: Medicina 2010; 230—234. [Пальцев М.А., Потекаев Н.И., Казанцева И.А., Кряжева С.С. Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней. Руководство для врачей. М: Медицина 2010; 230—234.]
6. Animesh Pardhanani MBBS, PhD, Ayalew Tefferi MD; Systemic mastocytosis in adults: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2013; (5): 612—624.

об авторах:

Е. В. Соколовский — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России

В. В. Ястребов — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России

А. В. Щербатых — врач-интерн кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России

Е. Р. Мачулайтене — врач-гематолог высшей категории отделения гематологии поликлиники с КДЦ ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье