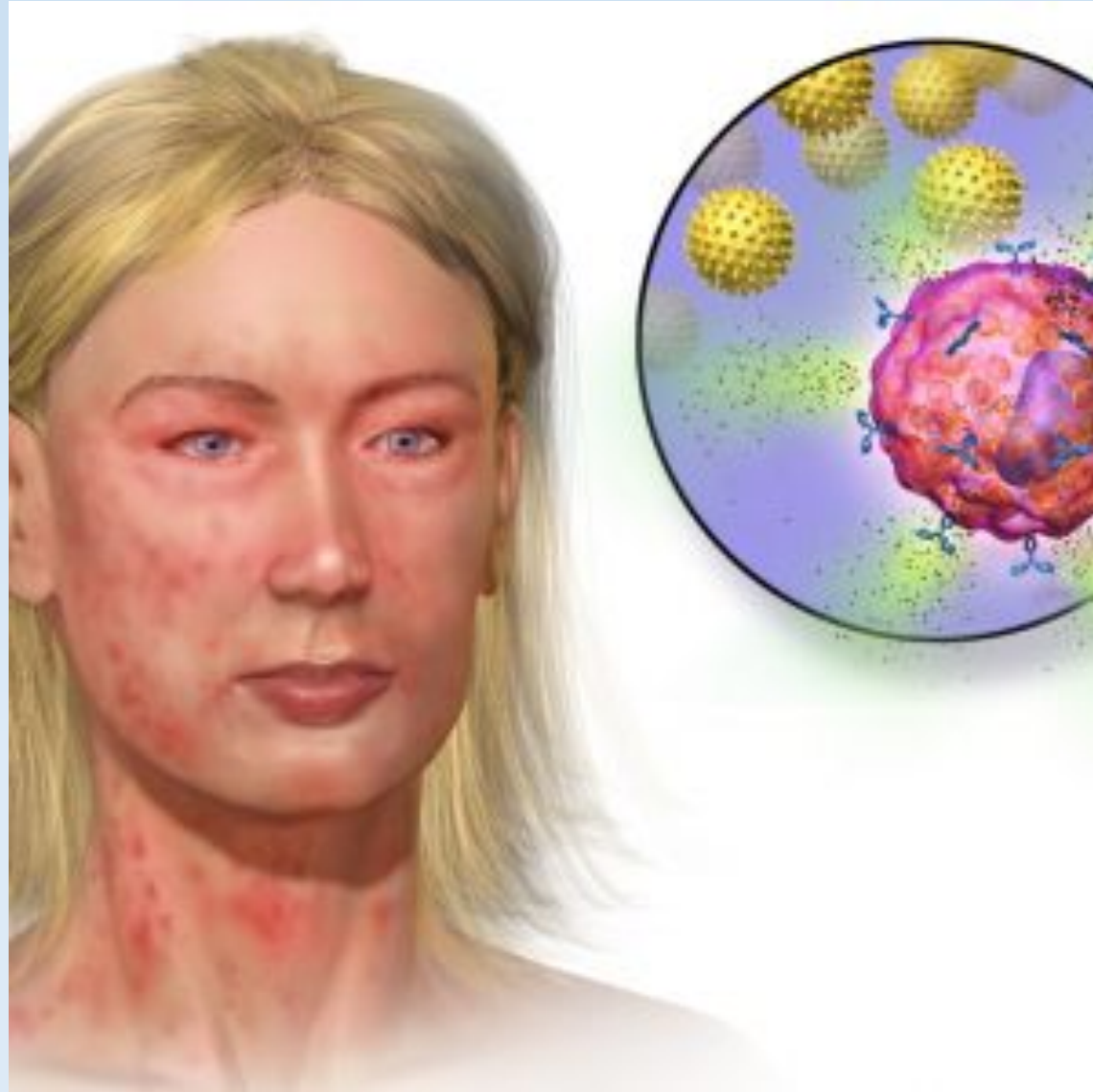
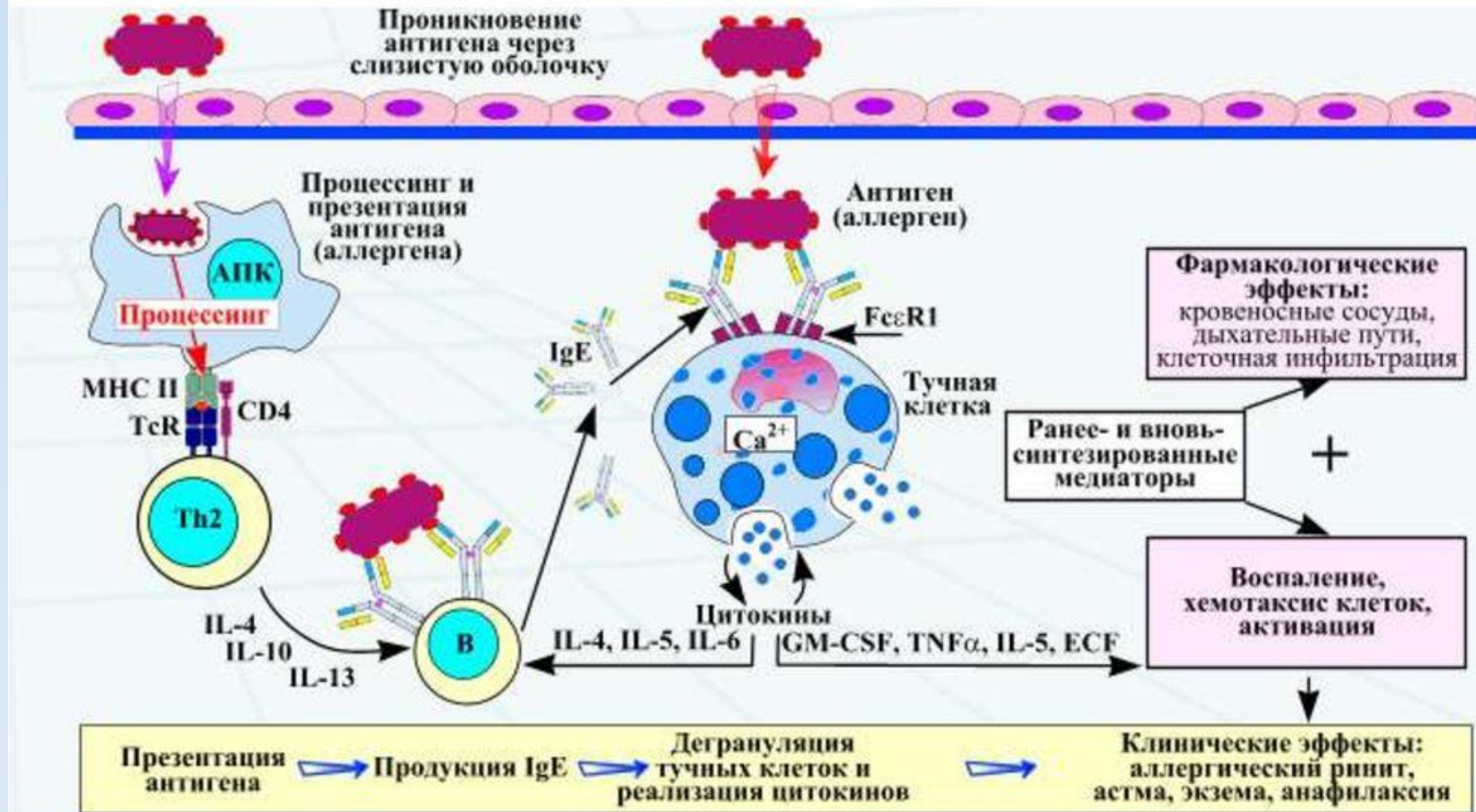


«Мастоцитоз»



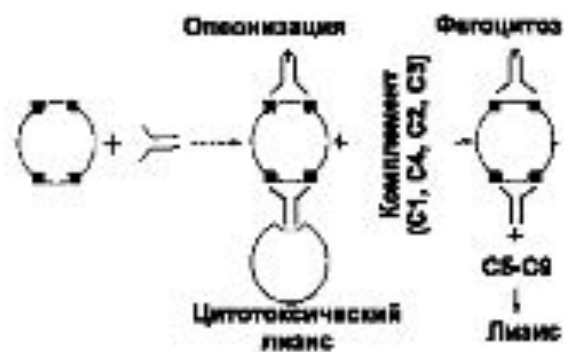
Основные этапы развития анафилаксии



Тип I



Тип II



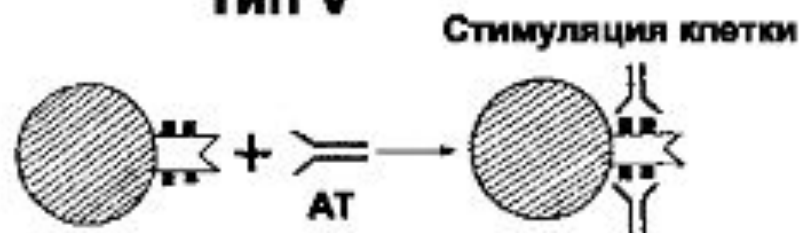
Тип III



Тип IV



Тип V



Обозначения



■ Ag



└┘ Рецептор для Ag



└┘ Рецептор медиатора

Anaphylactic Reaction

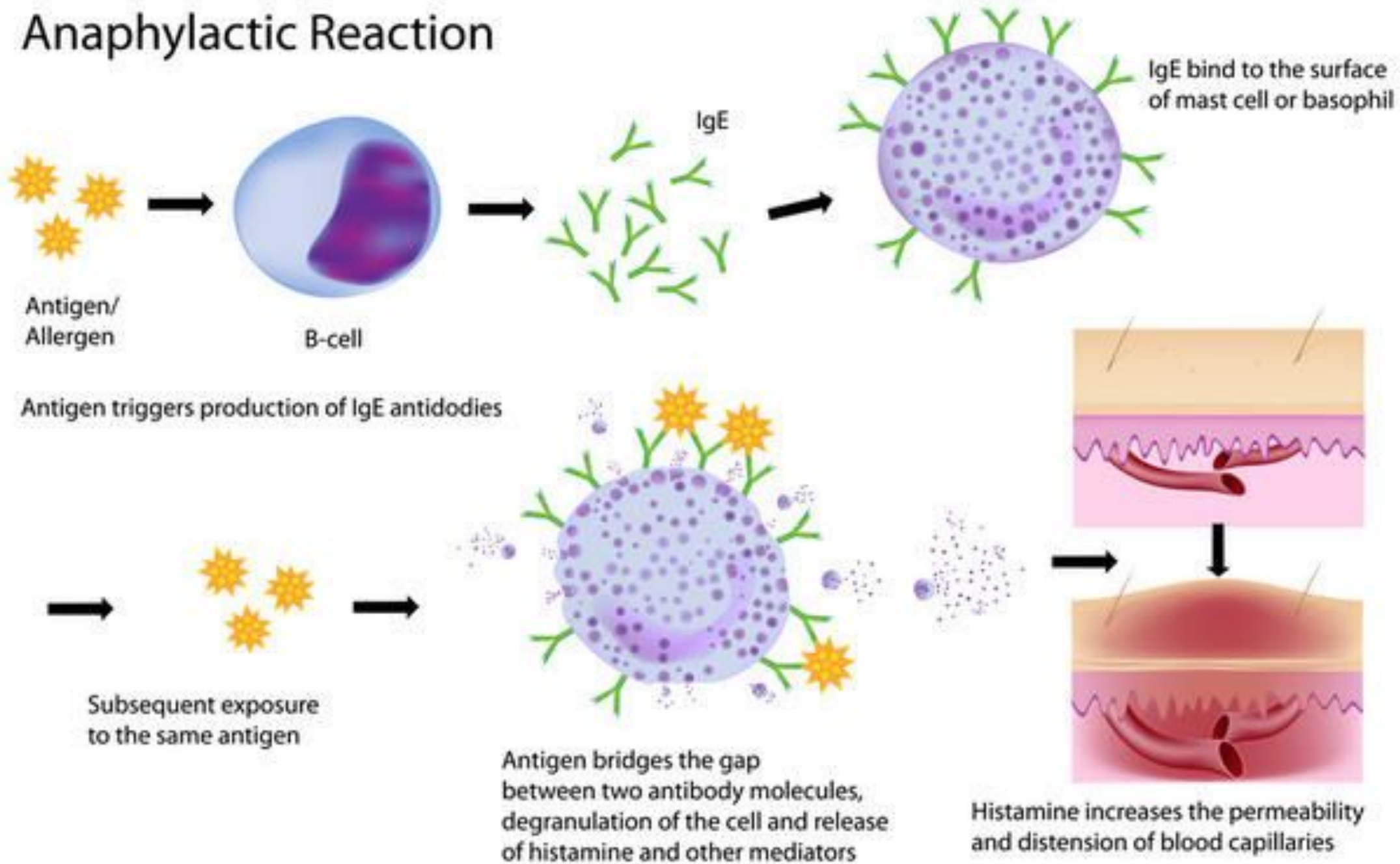


Figure 22-29 The Mechanism of Anaphylaxis (Part 1 of 2)

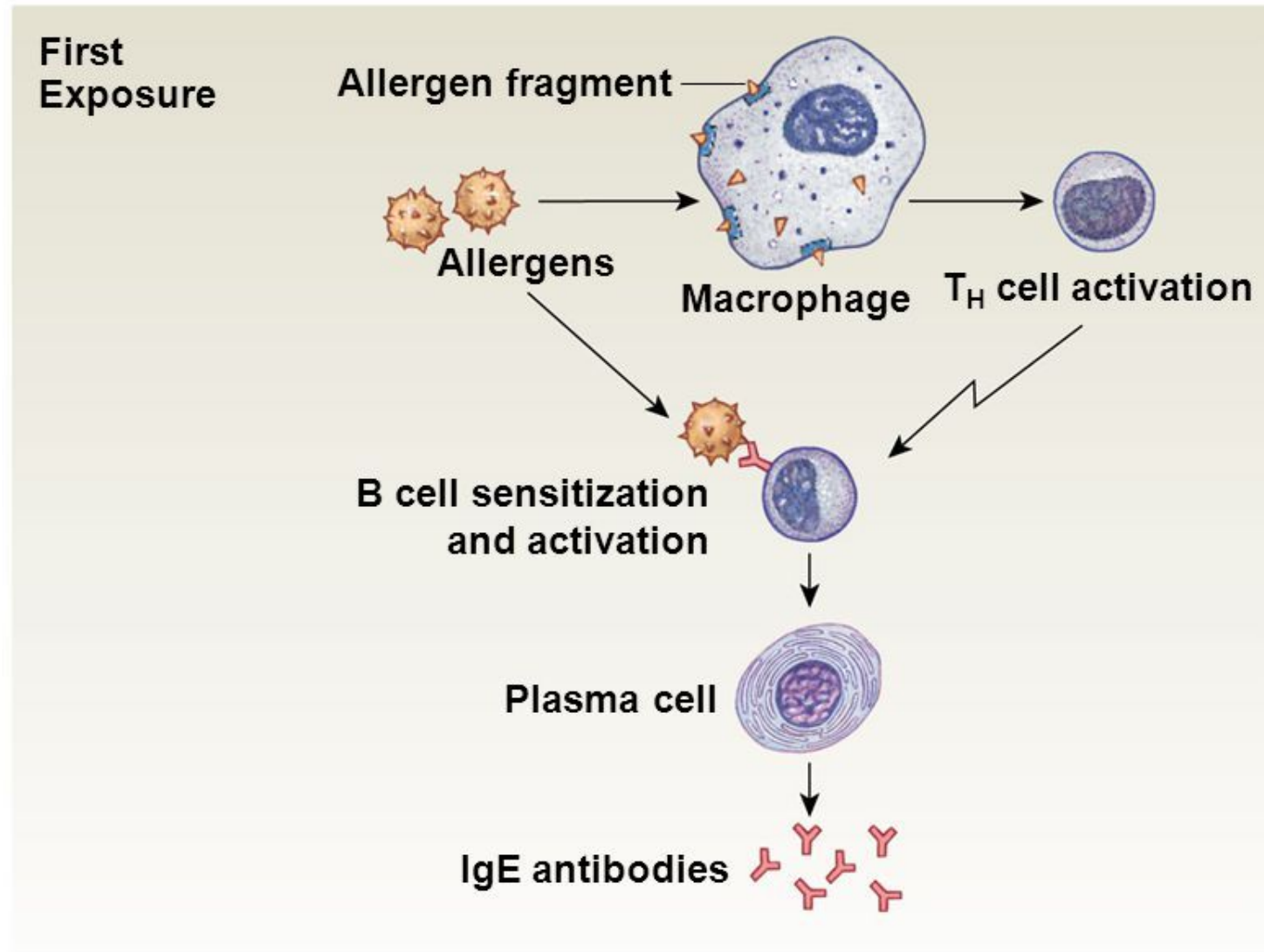
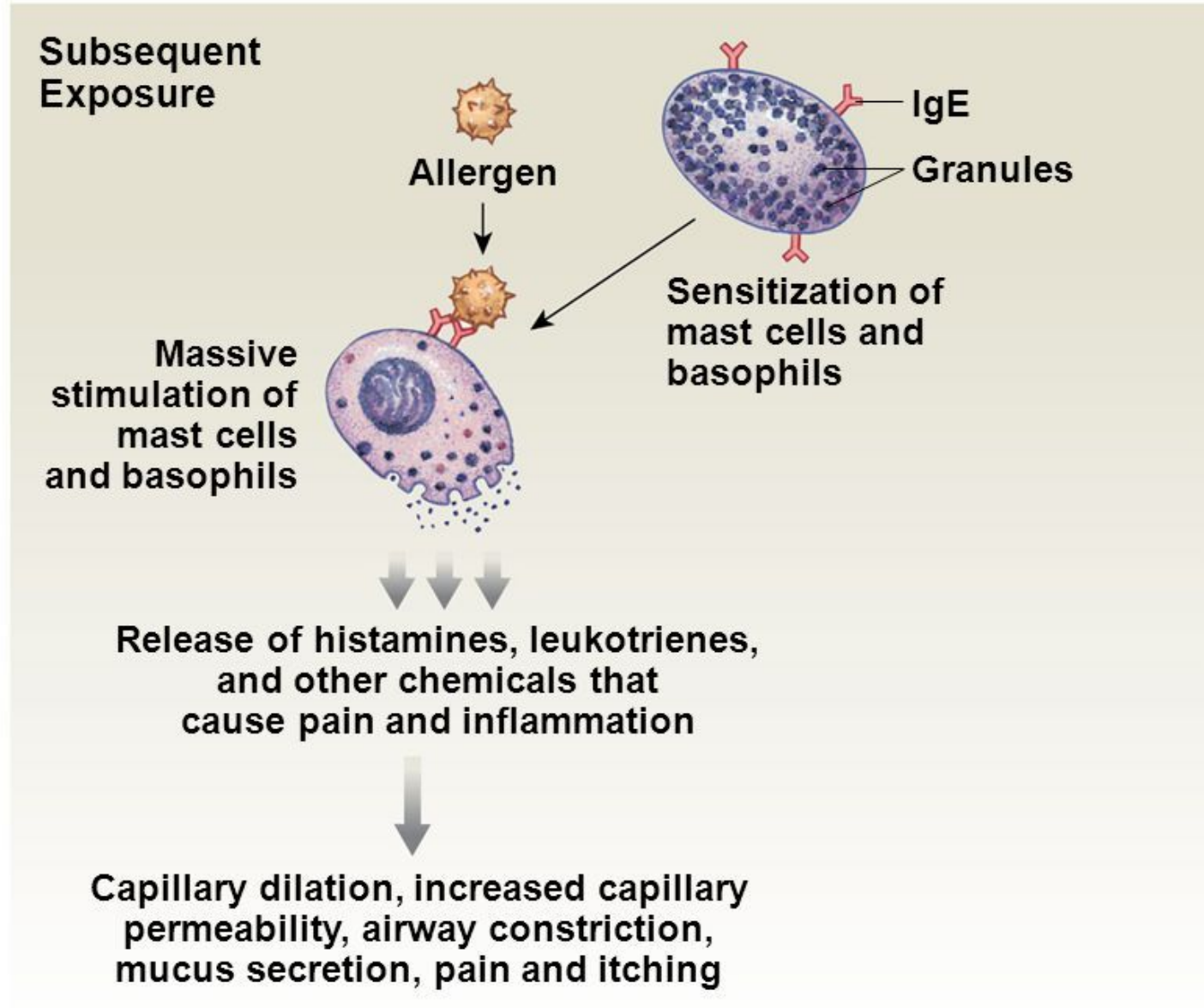
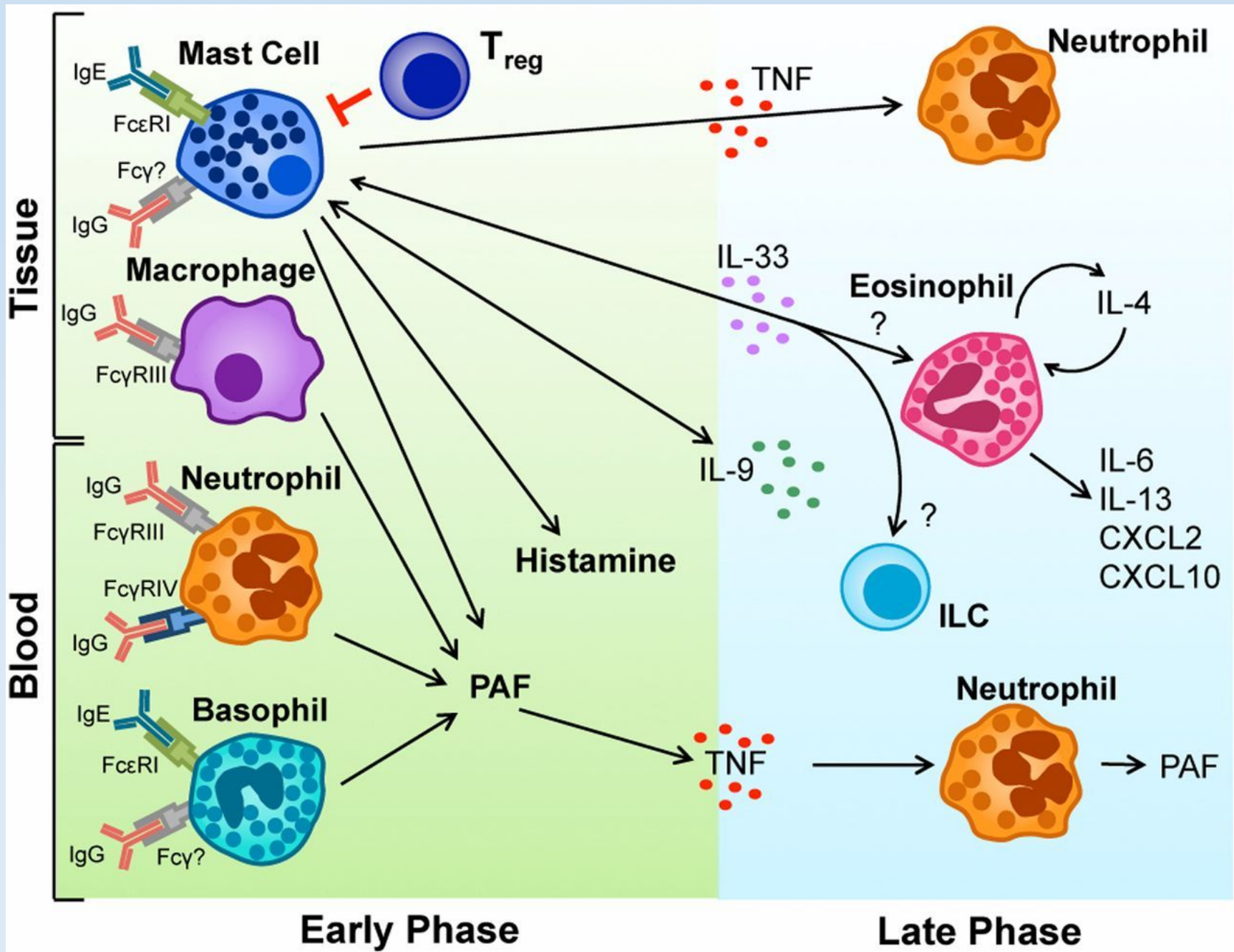


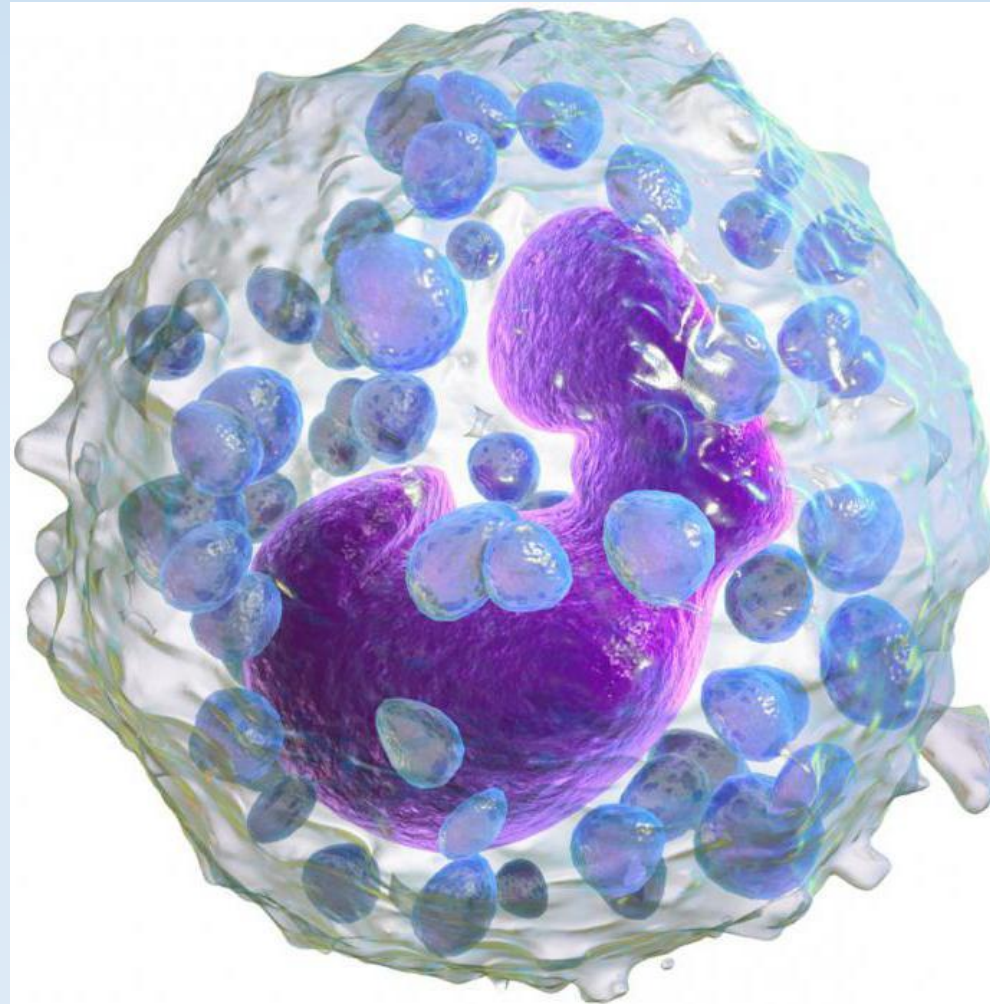
Figure 22-29 The Mechanism of Anaphylaxis (Part 2 of 2)



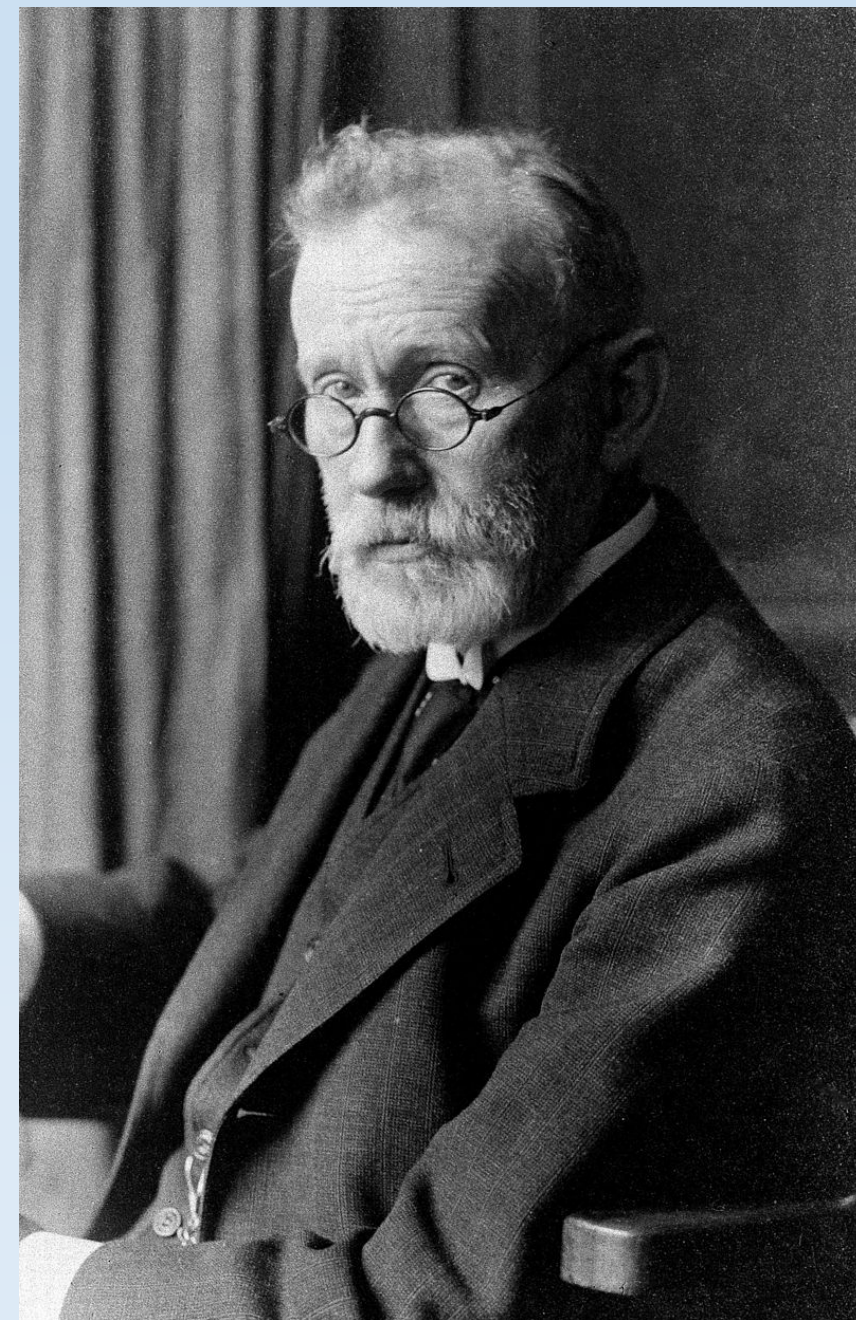


Мастоцитоз (тучноклеточный лейкоз) - системное заболевание, морфологическим субстратом которого является массивная инфильтрация кожи, различных органов и тканей тучными клетками (мастоцитами, лаброцитами, тканевыми базофилами).

Заболевание редкое, его частота не зависит от пола. Обычно развивается в течение первых двух лет жизни ребенка (75% случаев) и в половине случаев самопроизвольно разрешается к пубертатному периоду. Системным мастоцитозом чаще болеют взрослые.



Тучные клетки были впервые описаны Р. Ehrlich в 1878 г. и названы так из-за особой окраски крупных гранул. Внешний вид этих гранул привел к ошибочному мнению ученого о том, что они существуют, чтобы кормить окружающие ткани (отсюда название клеток «Mastzellen», от немецкого Mast, или «откорм» животных). В настоящее время тучные клетки рассматриваются как очень мощные клетки иммунной системы, участвующие во всех воспалительных процессах и, особенно, IgE-опосредованных механизмах.

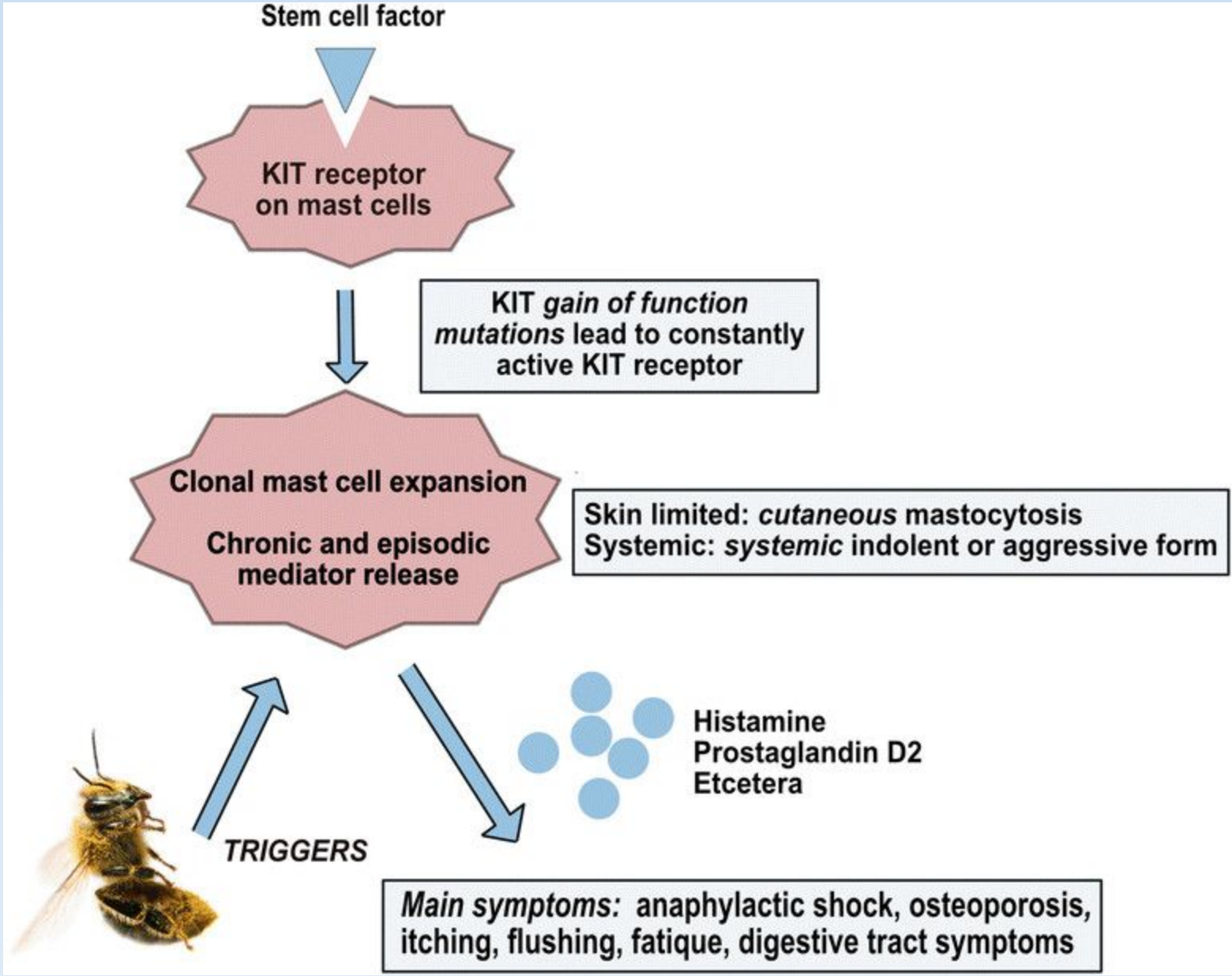


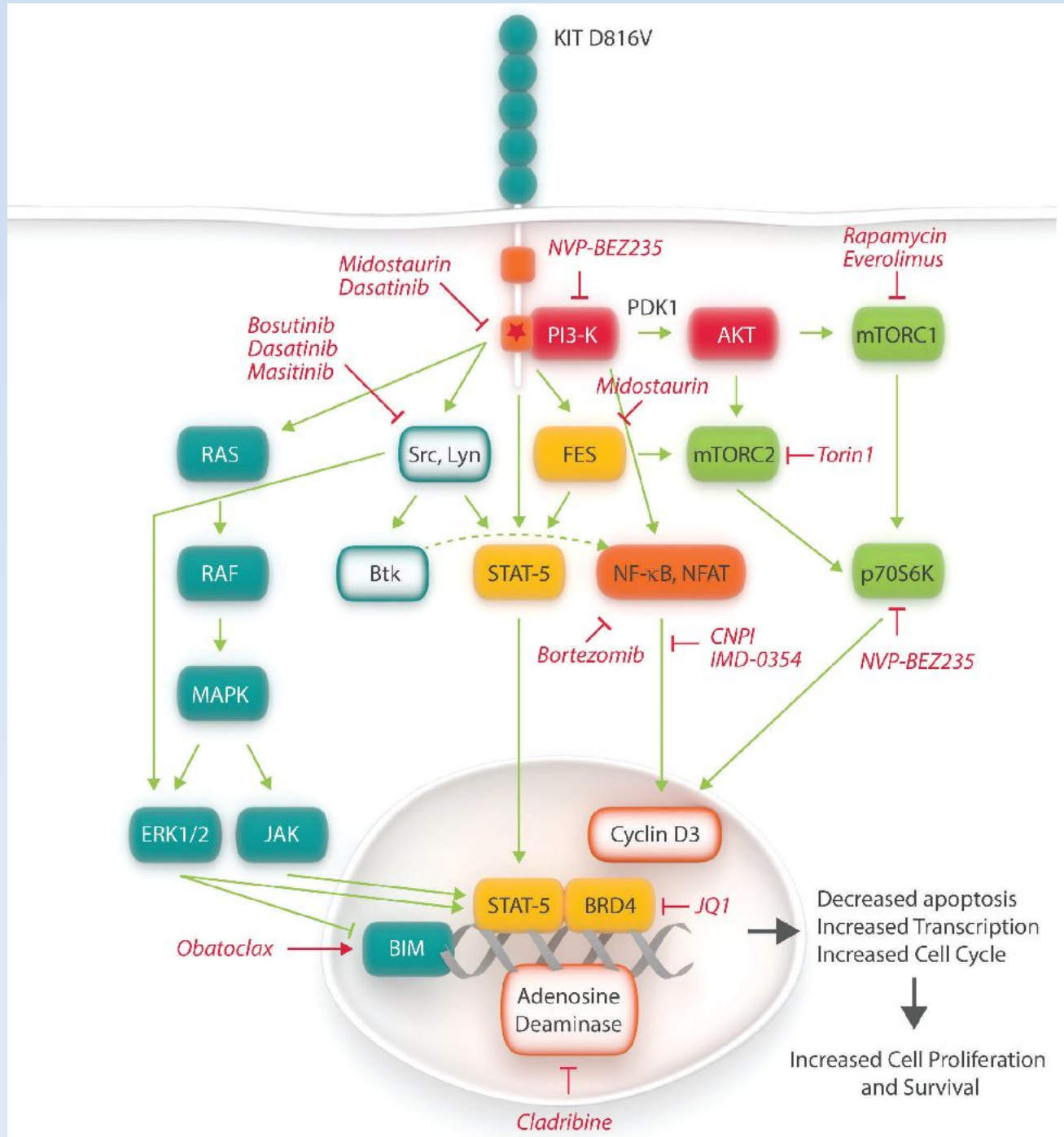
Этиология и патогенез

На данный момент этиология и патогенез до конца не изучены. Считается, что у детей мастоцитоз – это временное проявление гиперреактивности тучных клеток, дебютирующее в раннем возрасте, протекающее в виде кожных форм и спонтанно регрессирующее при достижении ребенком пубертатного возраста. Мастоцитоз у взрослых – клональное заболевание опухолевой природы, но, как правило, со стабильным многолетним течением.



- *Этиология* заболевания неизвестна. Тучные клетки распространены практически во всех органах и располагаются в непосредственной близости к лимфатическим и кровеносным сосудам, эпителиальным поверхностям и периферическим нервам, что позволяет им выполнять защитные и регуляторные функции, а также участвовать в различных воспалительных реакциях.
- *Патогенез* заболевания основан на высвобождении различных медиаторов тучных клеток, включая гепарин, гистамин, лейкотриены и цитокины воспаления. Обширная инфильтрация органа тучными клетками, приводит к нарушениям в его функциях. Среди причин, которые способны запустить выделение медиаторов, отмечают тяжелые физические нагрузки, действие различных токсических веществ химического или органического происхождения. Также в этиологии заболевания отмечается мутация генов, которые кодируют рецептор тирозинкиназы. Существует теория о передаче заболевания аутосомно-доминантным путем, хотя большая часть пациентов не имеет семейного анамнеза.





F
i
e
s
t
i
o
d
v
t
i
n
p
e
c
n
k
E
s
p
s
A
v
a
a
c
h
r
n
d
c
t
g
a
i
r
[
v
J
(
i
s
c
b
f
i
s
i
r

Mast cell activators

Receptor-binding agonists

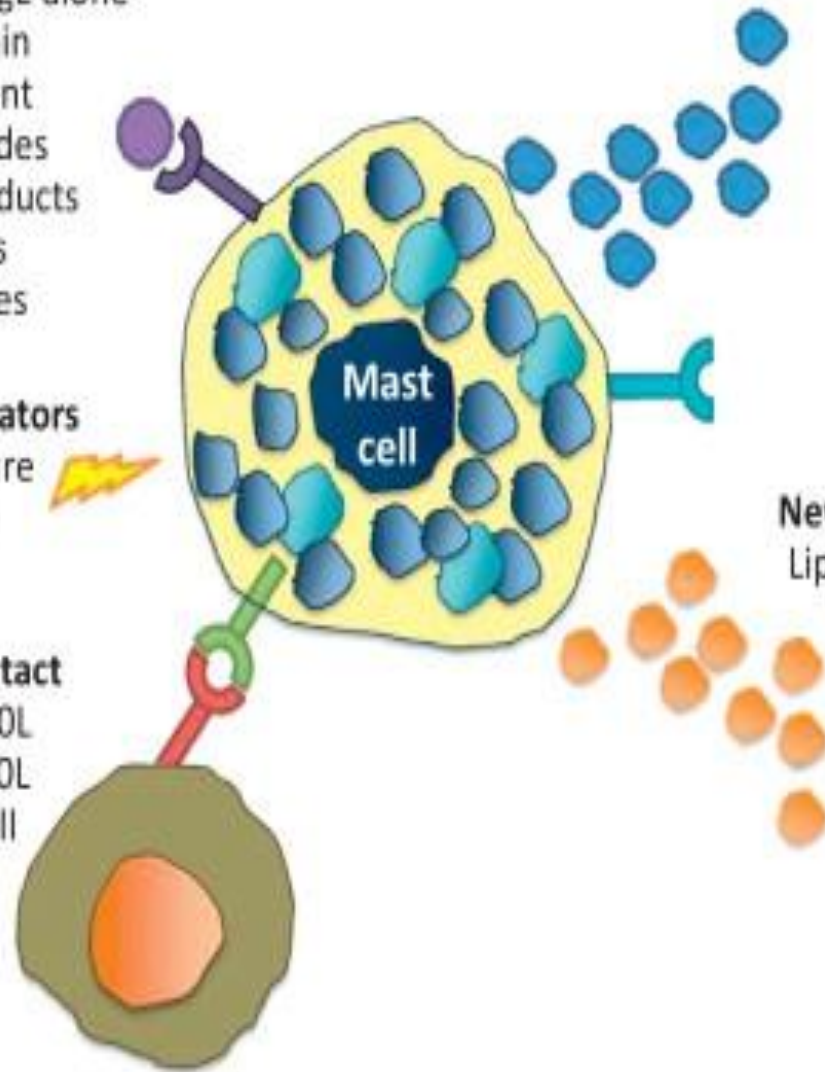
IgE + antigen or IgE alone
Ig light chain
Complement
Neuropeptides
Microbial products
Cytokines
Chemokines

Physical activators

Temperature
Pressure

Cell-cell contact

OX40/OX40L
CD40/CD40L
TCR/MHCII



Mast cell molecules

Preformed mediators

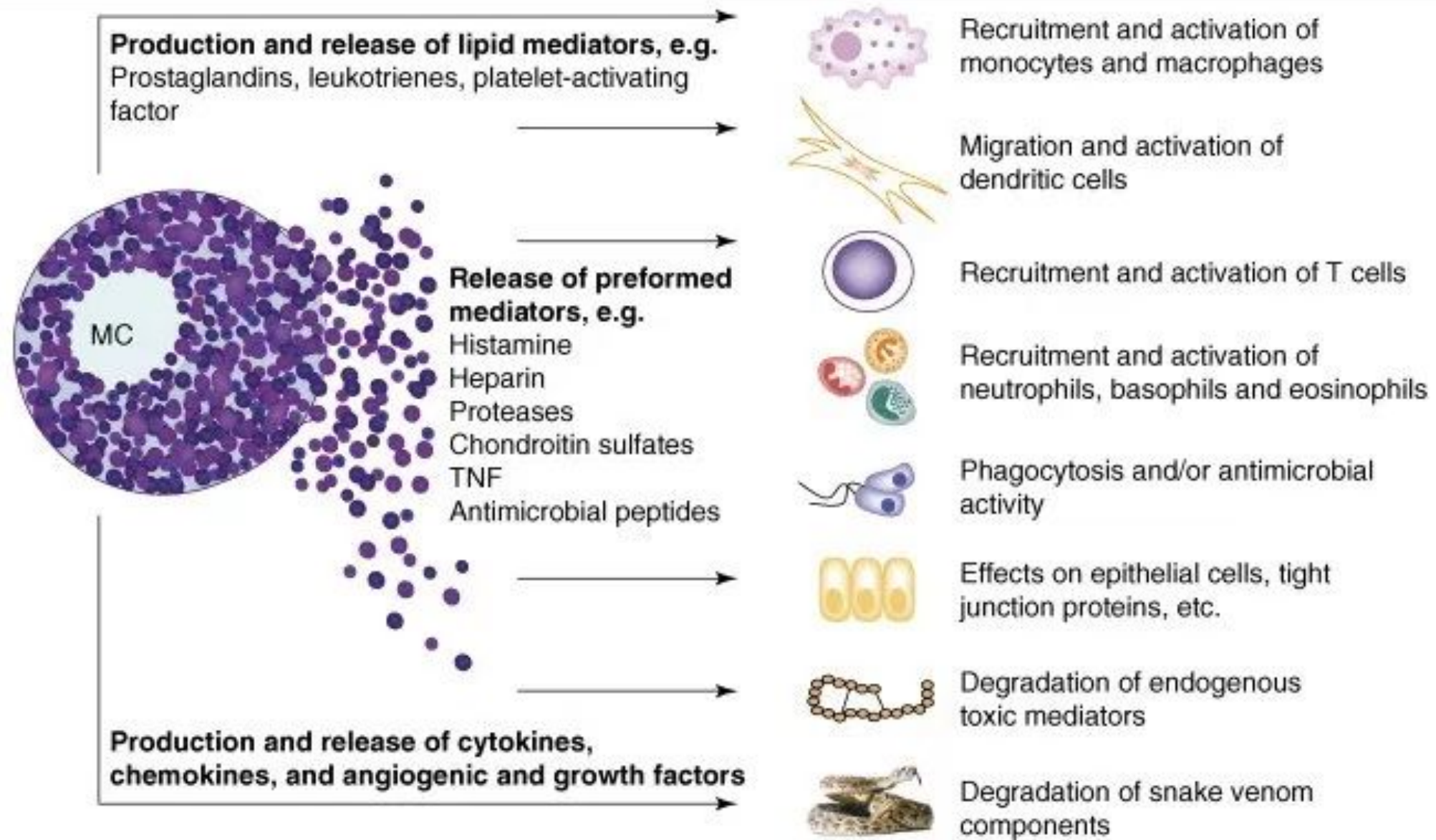
Histamine
Proteases
Serotonin
Heparin
IL-4, TNF, GM-CSF

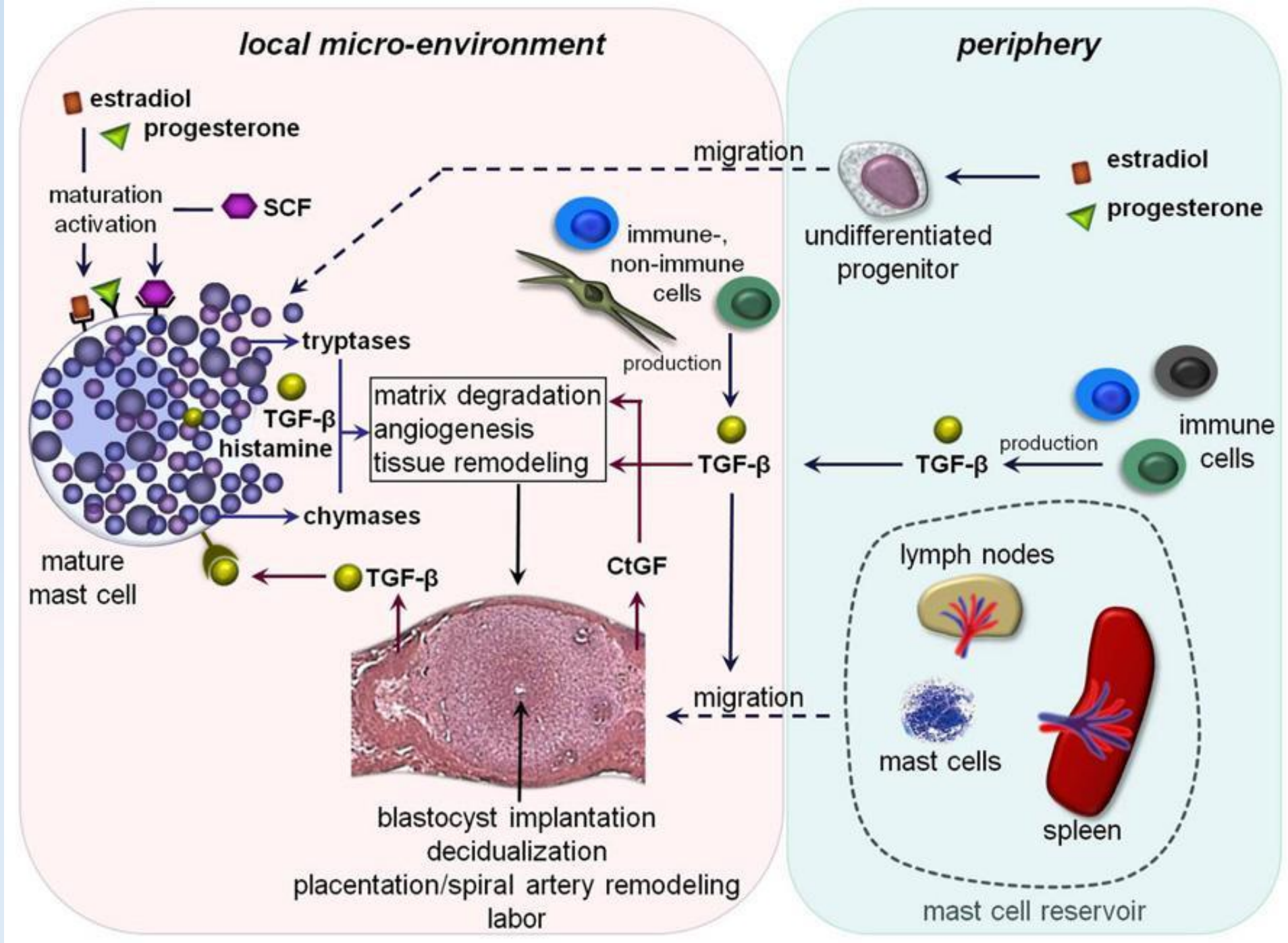
T and B cell ligands

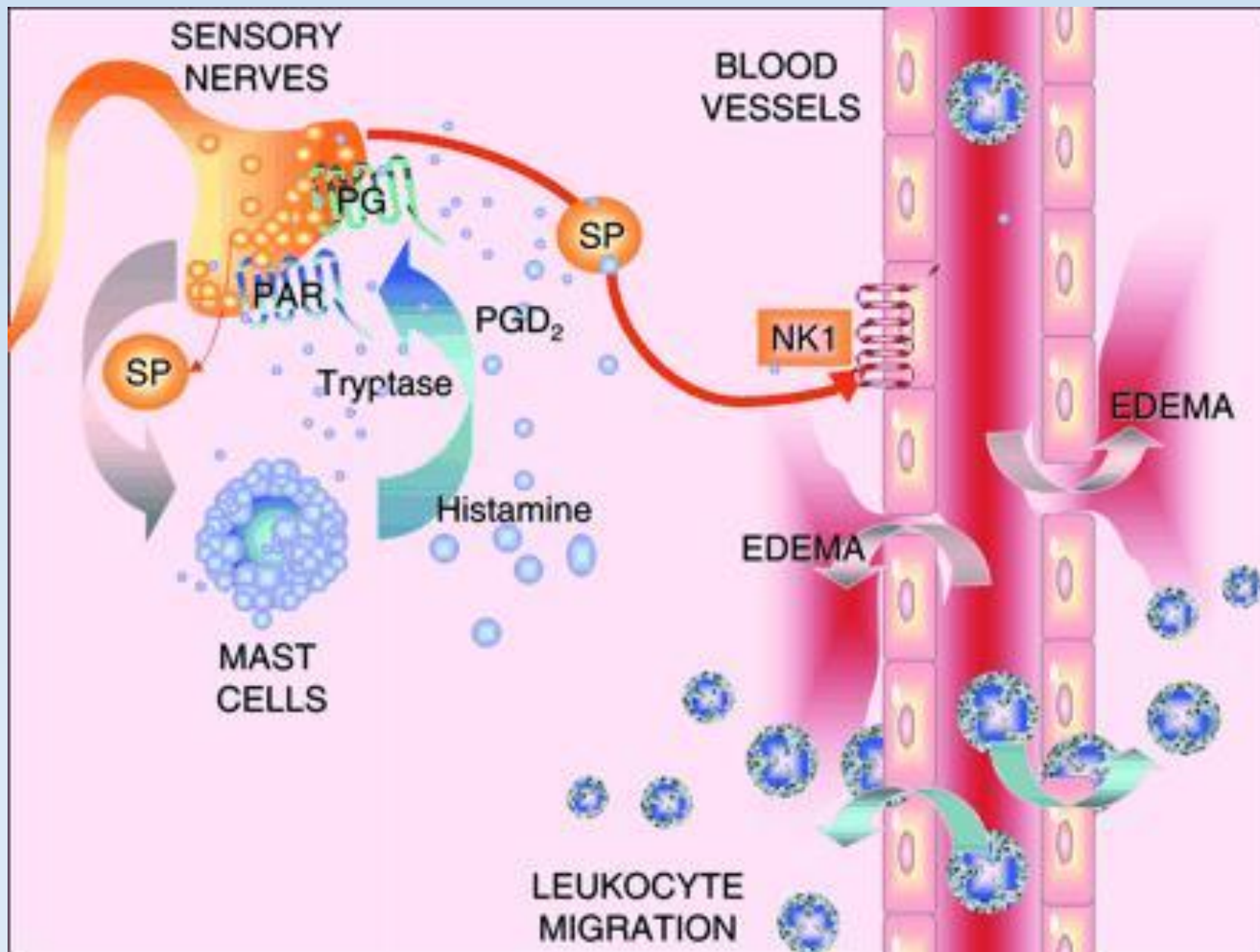
PD-L1, OX40L, CD30L,
CD40L, CCL19, 4-1BB

Newly synthesized mediators

Lipid derived: prostaglandins
Leukotrienes
PAF
Cytokines
Growth factors
Chemokines
Free radicals
Others: substance P







Классификация

Исходя из клинических особенностей, различают четыре формы заболевания:

- **Кожный мастоцитоз младенческого возраста** чаще всего развивается у детей в первые два года жизни. Отличительной чертой этого вида проявления болезни, является полнейшее отсутствие каких-либо поражений во внутренних органах. Все кожные проявления, как правило, полностью исчезают в пубертатном периоде и больше никогда не проявляются. Детская форма, протекающая с ярко выраженной симптоматикой, требует своевременного и правильного лечения.
- **Кожный мастоцитоз подростков и взрослых** характеризуется обильной инфильтрацией тучными клетками не только кожных покровов, но также и разных внутренних органов. Однако, в отличие от более сложной, системной формы болезни, возникающие при данной форме заболевания, изменения во внутренних органах не прогрессируют. Лишь в некоторых случаях, кожная форма может перейти в системную.
- **Системный мастоцитоз** в основном развивается у взрослых и представляет прогрессирующее поражение различных внутренних органов в сочетании с изменениями кожи. Эта форма заболевания встречается лишь в 10% случаев и развивается, как правило, вслед за кожными проявлениями.
- **Тучноклеточная лейкемия** - злокачественная форма мастоцитоза, которая обусловлена перерождением тучных клеток. Инфильтраты из измененных тучных клеток широко поражают внутренние органы и ткани, что приводит к летальному исходу. При этой форме болезни кожные проявления обычно полностью отсутствуют.

CHART 5: Classification of mastocytosis

Classification of mastocytosis

Cutaneous mastocytosis

- 1) Urticaria pigmentosa
- 2) Diffuse cutaneous mastocytosis
- 3) Mastocytoma
- 4) TMEP

Systemic mastocytosis (not associated with hematological disorders or mast cell leukemia)

- 1) Indolent systemic mastocytosis
- 2) Latent systemic mastocytosis

Systemic mastocytosis (associated with other hematological disorders)

- 1) Myeloproliferative syndrome
- 2) Myelodysplastic syndrome
- 3) Acute myeloid leukemia
- 4) Non-Hodgkin lymphoma

Aggressive systemic mastocytosis

- 1) Mast cell leukemia
- 2) Mast cell sarcoma
- 3) Extracutaneous mastocytoma

Source: Prendiville JS et al.³²

Мастоцитоз делится на две группы:

- Локализованный мастоцитоз (локализованный в одной ткани)
- Системный мастоцитоз (вовлечение одной или нескольких тканей)

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицирует мастоцитоз как:

- Кожный мастоцитоз
- Системный мастоцитоз
- Тучноклеточный лейкоз
- Саркома тучных клеток
- Внекожная мастоцитоза

***По степени тяжести* вне зависимости от вида, мастоцитоз бывает:**

- 1 степени – легкое течение с редкими осложнениями;
- 2 степени – умеренное течение, осложнения учащаются вне зависимости от мер профилактики;
- 3 степень – тяжелое течение, осложнения очень часты и практически не поддаются предотвращению;
- 4 степень – крайне тяжелое течение, требуется немедленная госпитализация.

Кожный мастоцитоз

Клинические формы кожного мастоцитоза у детей:

- Пигментная крапивница(60-80% случаев)
- Солитарная мастоцитома(10-35%)
- Диффузный кожный мастоцитоз(5%)

Клинические формы кожного мастоцитоза у взрослых:

- Генерализованный кожный мастоцитоз
- Эритродермическая форма мастоцитоза
- Телеангиэктазия макулярная эруптивная персистирующая

Системный мастоцитоз

Клинические формы системного мастоцитоза у взрослых:

- Вялотекущий (индолентный) системный мастоцитоз
- Системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическим заболеванием (не тучных клеток):
- Агрессивный системный мастоцитоз

Другие формы пролиферации тучных клеток:

- Лейкемия тучных клеток
- Саркома тучных клеток
- внекожная мастоцитома

Мастоцитоз характеризуется пятью основными типами поражений кожи.

- 1. **Макуло-папулезные проявления.** При этом возникают множественные красно-коричневые пятнышки с сильной пигментацией. При проведении особой пробы трением (проба Дарье-Унны) они приобретают вид красных бугорков.
- 2. **Узловой тип** – появление внутри кожи множественных шаровидных узлов размерами до 1 см, плотной консистенции красного, розового или желтого цвета. Поверхность узлов гладкая, проба Дарье-Унны отрицательная. Узлы могут сливаться в бляшки.
- 3. **Солидарный тип** – единичные узлы размером от 2 до 5 см, гладкие или сморщенные в «апельсиновую корочку», консистенции резины. Может возникать до 3-4 узлов на шее, туловище, предплечьях. Тест Дарье-Унны положительный, а при травмировании поверхности узла на нем могут возникать пузырьки или гнойнички, покалывание. При обратном их развитии кожа над ними западает и морщится.
- 4. **Эритродермическая или диффузная форма** - это крупные зудящие очаги коричнево-желтого цвета в области подмышек или ягодичных складок. Они имеют неправильную форму с четкими границами, на ощупь плотные. Поверхность за счет трения может изъязвляться, возникают расчесы и трещины. По мере прогрессирования очаги расползаются, и кожа становится плотной, консистенции теста, цвет ее от розового до темно-коричневого. Тест Дарье-Унны резко положителен, а незначительные травмы очагов дают образование пузырей и зуда. Постепенно процесс регрессирует.
- 5. **Телеагиозктазийная форма** в основном возникает у женщин и проявляется красно-коричневыми пятнами, состоящими из скопления расширенных подкожных сосудов. Эти пятна различной формы и размера, расположены на резко пигментированной кожной основе. На месте их трения возникают волдыри, поражается в основном грудь и конечности, возможен зуд и распространение процесса на кости.

Кожный мастоцитоз

Все формы кожного мастоцитоза характеризуются положительной пробой Дарье-Унны. Приблизительно две трети случаев кожного мастоцитоза встречаются у детей.

Кожный мастоцитоз классифицируется следующим образом:

- Одиночная мастоцитома
- Макулопапулезный кожный мастоцитоз
- Диффузный кожный мастоцитоз
- Телангиэктатический кожный мастоцитоз
- Бляшковидный мастоцитоз(ксантелазмоидный)
- Одиночная(солитарная) и множественная узелковая мастоцитома

Одиночная мастоцитома и макулопапулезная мастоцитома являются наиболее распространенными формами мастоцитоза у детей.

Одиночная мастоцитомы





Макулопапулезный кожный мастоцитоз



Диффузный кожный мастоцитоз



Телеангиэктатический кожный мастоцитоз



Mediator release syndrome

General

- Fatigue
- Weight loss

Central nervous system

- Headache
- Altered cognitive function

Skin

- Pruritus
- Urtication

Lungs

- Bronchoconstriction

Cardiovascular

- Flush
- Syncope
- Hypotension
- Tachycardia

Abdomen

- Abdominal pain
- Peptic ulcer disease
- Gastric hypersecretion
- Diarrhea
- Vomiting
- Nausea

Bones

- Bone remodeling

Mast cell infiltration

General

- Lymph node enlargement

Skin

- Mastocytoma
- Urticaria pigmentosa
- Diffuse cutaneous mastocytosis
- Telangiectasia macularis eruptiva perstans

Abdomen

- Hepatosplenomegaly
- Ascites
- Impaired liver function
- Malabsorption
- Diarrhea
- Weight loss

Bones

- Bone marrow lesions
- Hematologic disease (e.g. leukemia, lymphoma)
- Skeletal lesions (osteoporosis, pathologic fractures)

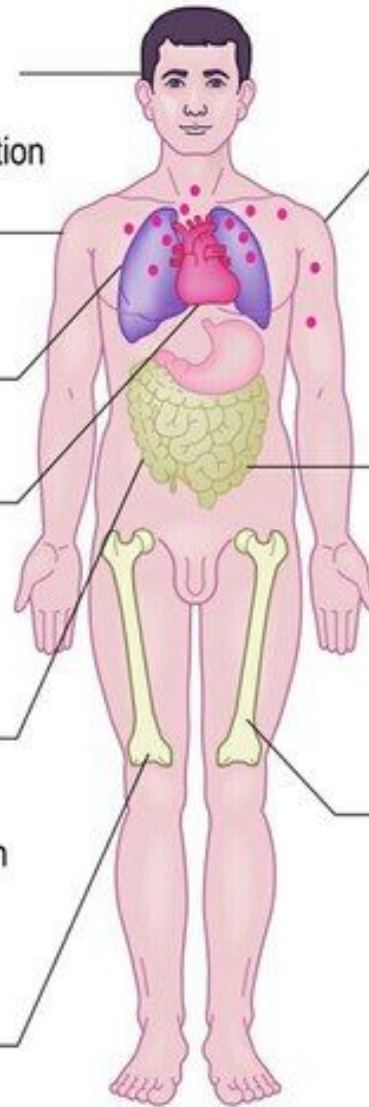
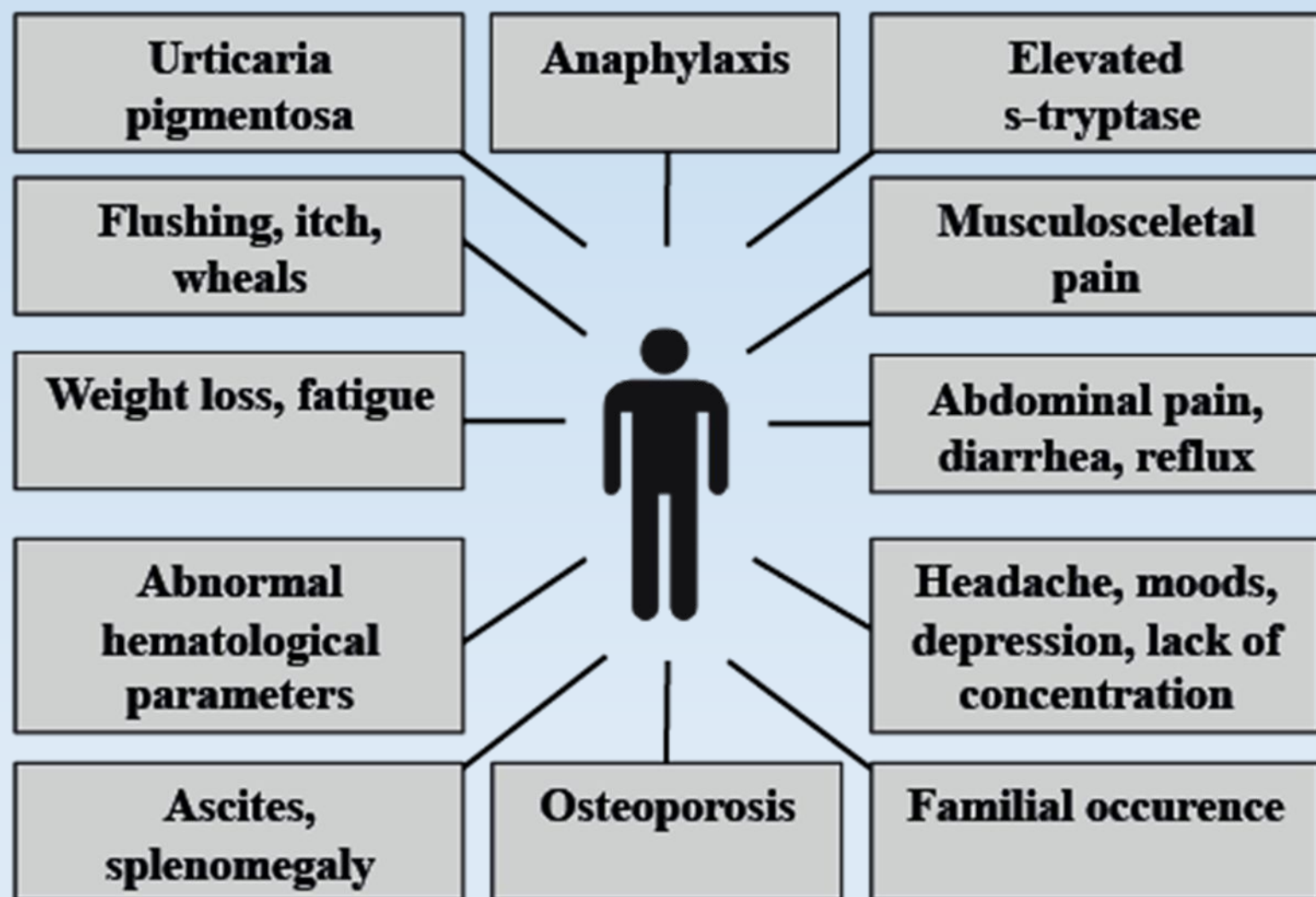


Fig. 22.4 Clinical manifestations of mastocytosis.



Проявления кожных форм

При данной форме поражения затрагивают в основном кожные покровы.

При этом основными симптомами являются:

- кожный зуд
- краснота кожи
- приступы сердцебиений
- снижение давления
- периодические подъемы температуры

Системный мастоцитоз

- Вялотекущий (индолентный) системный мастоцитоз
- Системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическим заболеванием (не тучных клеток):
- Агрессивный системный мастоцитоз

Системный мастоцитоз диагностируется наличием определенного количества признаков:

1 основные критерии и 1 или более незначительные критерии или, альтернативно, наличие 3 младших критериев. Диагностика требует биопсии тканей и использования специальных пятен.

Индолентный системный мастоцитоз

Индолентный системный мастоцитоз является наиболее распространенным и наименее серьезным представлением системного мастоцитоза у взрослых - он характеризуется низкой нагрузкой на тучные клетки ($<30\%$), наличием связанных с медиатором симптомов, таких как покраснение кожи и диарея (обычно макулопапулезный кожный мастоцитоз).

Агрессивный системный мастоцитоз

Агрессивный системный мастоцитоз обусловлен неконтролируемой пролиферацией неопластических клеток и приводит к нарушению функции органов. Это приводит зуду, низкому кровяному давлению, анафилаксии, диарее и кровотечениям из желудочно-кишечного тракта. Эти пациенты могут иметь высокий уровень триптазы в сыворотке.

Могут возникать следующие осложнения:

- цитопатия (низкие показатели крови)
- Кровотечения
- Остеолиз или остеопороз
- Малабсорбция
- Потеря веса
- Спленомегалия
- Гепатомегалия
- Асцит



Более редкие формы вялотекущего системного мастоцитоза

- Изолированные мастоцитоз костного мозга
- Хорошо дифференцированный системный мастоцитоз (круглые клетки; компактные, мультифокальные тучные инфильтраты без экспрессии CD25; мутация набора вне кодона 816)
- Пограничный системный мастоцитоз (доброкачественный гиперцеллюлярный костный мозг; дисплазия; костномозговые инфильтраты >30%; сывороточная триптаза >200 нг / мл; увеличение селезенки, печени, лимфатических узлов без нарушения работы органов)

Другие формы пролиферации тучных клеток

- **Лейкемия тучных клеток**

Лейкемия тучных клеток обнаруживается, когда атипичных тучных клеток (клетки с многодолевыми или множественными ядрами) 10% и более в периферической крови и 20% и более в костном мозге. Прогноз плохой. Продолжительность жизни таких пациентов обычно меньше одного года.

- **Саркома тучных клеток**

Саркома тучных клеток является крайне редкой формой мастоцитоза. На сегодняшний день в мире описаны лишь единичные случаи этого заболевания. Это разрушительная саркома, состоящая из весьма нетипичных тучных клеток. В этих случаях при постановке диагноза не было найдено системное поражение. Тем не менее, была описана вторичная генерализация с вовлечением внутренних органов и кроветворной ткани. В терминальной стадии саркома тучных клеток может быть неотличима от агрессивного СМ или лейкемии тучных клеток. Прогноз у больных саркомой тучных клеток плохой.

Саркому тучных клеток не следует путать с внекожными мастоцитомами, редкими доброкачественными опухолями тучных клеток без разрушительного роста.

- **Внекожная мастоцитома**

Внекожная мастоцитома является доброкачественной опухолью тучных клеток, где локализованная область пролиферации тучных клеток отсутствует в коже.

Системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическим заболеванием (не тучных клеток)

Составляет 1/3 всех случаев системного мастоцитоза. Это связано с одновременными миелопролиферативными новообразованиями (в которых наблюдается увеличение производства клеток крови костного мозга) и миелодисплазией (в которой костный мозг производит слишком мало клеток крови).

- Как правило, пациенты с СМ, ассоциированным с гематологической патологией, — пожилые люди, имеющие различную системную симптоматику (~30% случаев заболеваний СМ). Гематологическая патология может включать: истинную полицитемию, гиперэозинофильный синдром, хроническую миело- или моноцитарную лейкемию, лимфоцитарную лейкемию, первичный миелофиброз, лимфогранулематоз.
- Наиболее частая сопутствующая патология — хроническая мономиелоидная лейкемия. Реже — лимфоидная неоплазия (обычно — В-клеточная, например, плазмноклеточная миелома). Обычно такие пациенты не имеют высыпаний на коже. Прогноз зависит от сопутствующего заболевания, однако наличие СМ ухудшает прогноз.

Диагностика

Диагностика мастоцитоза основывается на выявлении инфильтрации тучными клетками биоптатов пораженных органов и тканей.

1) Пункция и трепанобиопсия костного мозга. При системном мастоцитозе диагностическими признаками являются цитологическая картина обилия тучных клеток в пунктате костного мозга и множественные очаговые скопления мастоцитов в трепанобиоптате, реже наблюдаются очагово-диффузные и диффузные инфильтраты. Морфология тучных клеток характеризуется сильной изменчивостью, поэтому гистологический анализ гематоксилин-эозиновых препаратов необходимо дополнять гистохимическим исследованием с окраской толуидиновым синим. Данная реакция выявляет специфическую для мастоцитов метахроматическую окраску цитоплазматических гранул, содержащих комплексы гепарина и основных белков. Для идентификации тучных клеток применяются также иммуногистохимические реакции с антителами против специфических антигенов мастоцитов: c-kit (CD117) и триптазы (G3).

2) Хромосомный анализ клеток костного мозга выявляет у 30-40% больных мастоцитозами клональные аномалии, чаще связанные с делециями 5, 7, 11 и 20 хромосом.

3) Молекулярный анализ клеток костного мозга у большинства больных мастоцитозами обнаруживает активирующие мутации в поверхностном рецепторе (c-kit) для фактора роста тучных клеток (SCF).

4) Определение в крови или моче высокой концентрации продуктов секреции мастоцитов (гистамин, триптаза) или медиаторов, ассоциированных с функциональной активностью тучных клеток (растворимые CD117 и CD25, SCF) служит дополнительным диагностическим признаком опухолевого мастоцитоза. Наиболее информативно определение сывороточной концентрации триптазы с помощью иммуноферментного анализа.

Рентгенография костей скелета – необходима для выявления и оценки степени тяжести поражения костей (остеопороз или остеофиброз).

5) Денситометрия и МРТ являются более чувствительными методами и позволяют выявить поражение костей на ранних стадиях.

6) УЗИ и КТ печени и селезенки позволяют выявить их поражение и определить исходный объем органов, что необходимо для последующего контроля эффективности лечения.

7) Фиброгастроскопия и колоноскопия необходимы для выявления специфического поражения слизистой желудочно-кишечного тракта.

Согласно Консенсусу по стандартам и стандартизации мастоцитоза 2005 г., в биоптате следует определить такие маркеры, как:

- 1) **CD2** — Т-клеточный поверхностный антиген (в норме содержится на Т-лимфоцитах, естественных киллерах, тучных клетках). Отсутствие этого антигена на тучных клетках говорит о том, что инфильтрация тучными клетками не связана с мастоцитозом;
- 2) **CD34** — маркер адгезивной молекулы, экспрессированный на тучных клетках, эозинофилах, стволовых клетках;
- 3) **CD25** — альфа-цепь интерлейкина-2, экспрессируется на активированных В- и Т-лимфоцитах, на некоторых опухолевых клетках, включая тучные клетки. CD25 является маркером СМ;
- 4) **CD45** — общий лейкоцитарный антиген, присутствующий на поверхности всех представителей кроветворных рядов, кроме зрелых эритроцитов. В норме находится на поверхности тучных клеток;
- 5) **CD117** — трансмембранный рецептор c-KIT, находится на поверхности всех тучных клеток;
- 6) **антитела к триптазе.**

Критерии диагноза системного мастоцитоза

Для лабораторной диагностики СМ необходимо иметь, по крайней мере, один главный и один малый критерий или 3 малых критерия из нижеследующих.

- Главным критерием является густая инфильтрация тучными клетками (по 15 и более клеток) в костном мозге или другой ткани, помимо кожи.
- Малые критерии:
 - 1) атипичные тучные клетки;
 - 2) нетипичный фенотип тучных клеток (CD25+ или CD2+);
 - 3) уровень триптазы в крови выше чем 20 нг/мл;
 - 4) наличие мутации в кодоне 816 c-KIT в клетках периферической крови, костного мозга или пораженных тканях

Критерии диагноза кожного мастоцитоза:

Типичные клинические проявления (главный критерий) и один или два из следующих малых критериев:

- 1) мономорфный инфильтрат из тучных клеток, который состоит либо из агрегатов триптаза-позитивных тучных клеток (более 15 клеток в кластере), либо — рассеянных тучных клеток (более 20 в поле зрения при большом ($\times 40$) увеличении);
- 2) обнаружение с-KIT-мутации в кодоне 816 в тканях биоптата из очага поражения.

Дифференциальный диагноз

Дифференцировать мастоцитоз необходимо с:

- Веснушками
- пигментными невусами
- ксантомами.
- гемобластозы и лимфопролиферативные заболевания;
- гистиоцитоз из клеток Лангерганса, ксантогранулема;
- заболевания кожи (себоррейный дерматит, экзема, псориаз).

Узловую форму дифференцируют с дерматофибромой

Доброкачественную мастоцитому следует дифференцировать с саркомой из тучных клеток.

мастоцитоз младенческого возраста — с пузырьчаткой новорожденных, врожденной пойкилодермией Ротмунда-Томсона.

Кроме того, мастоцитоз необходимо дифференцировать от других заболеваний, характеризующихся увеличением тучных клеток в образцах для гистологического исследования. К таким заболеваниям относятся *лимфома, гемангиома, лимфогрануломатоз, дерматофиброма* и др.

ЛЕЧЕНИЕ

- **Лечение мастоцитоза**
- Симптоматическая терапия
- Химиотерапевтическое лечение,(интерферон альфа, кладрибин и иматиниб, мидастаурин).
- хирургическое вмешательство (спленэктомия)

Мастоцитомы обычно исчезают спонтанно.

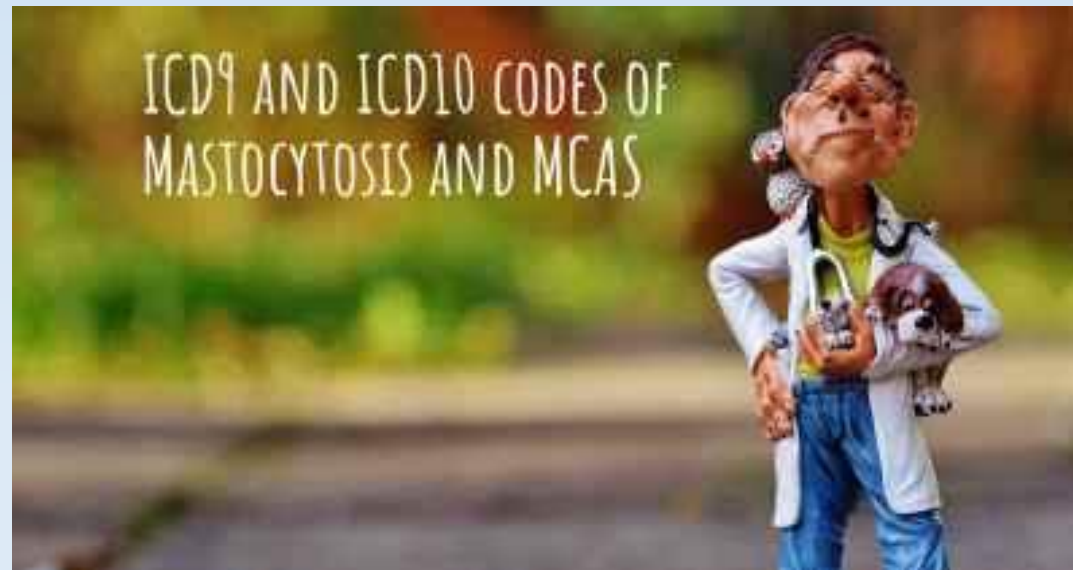
Зуд, вызванный **кожным мастоцитозом**, можно лечить антигистаминными препаратами. Для детей никакого другого лечения не требуется. В случае зуда и сыпи у взрослых применяют ультрафиолетовое облучение и кортикостероидные кремы для кожи.

Системный мастоцитоз невозможно излечить полностью, но симптомы можно подавить с помощью H_1 - и H_2 -блокаторов. H_1 -блокаторы (обычно называемые антигистаминными препаратами) могут облегчить зуд. H_2 -блокаторы снижают выработку кислоты в желудке и, таким образом, облегчают симптомы пептической язвы и помогают лечению язвы. Приём внутрь кромолина может облегчить проблемы пищеварения и боль в костях. Аспирин облегчает гипереремию, но может усугубить другие симптомы. Детям не дают аспирин из-за риска возникновения синдрома Рея.

- Если системный мастоцитоз проявляется в агрессивной форме, то подкожные инъекции *интерферона-альфа* один раз в неделю могут уменьшить воздействие заболевания на костный мозг. Также может помочь прием внутрь кортикостероидов (например, преднизолона), но только в течение короткого периода времени. При приеме внутрь более 3–4 недель кортикостероиды могут вызвать много побочных эффектов, иногда серьезных.
- При накоплении большого количества тучных клеток в селезенке, может потребоваться удаление селезенки. Если развивается лейкоз, может помочь применение химиотерапевтических препаратов (например, дауномицина, этопозида и меркаптопурина).
- Всегда нужно иметь при себе шприц-ручку с эпинефрином для оперативного оказания неотложной помощи в случае наступления анафилактической или анафилактоидной реакции.

Профилактика мастоцитоза :

Профилактика мастоцитоза заключается в предотвращении воздействия на организм активаторов дегрануляции тучных клеток, таких как простуда, воздействие холода, тепла, травма, инсоляция, лекарственные препараты (особенно морфино-опиумная группа алкалоидов и ацетилсалициловая кислота).



Спасибо за внимание!

