

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ МАСТОЦИТОЗА ВО ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

Наиля Марсовна Рахматуллина<sup>1,2\*</sup>, Гузалия Зиннатулловна Гарифуллина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №7, г. Казань, Россия;

<sup>3</sup>Клиника ООО «Здоровье семьи 1», г. Казань, Россия

### Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-598

Мастоцитоз — группа сравнительно редко встречающихся заболеваний, обусловленных пролиферацией тучных клеток в различных органах и тканях. В статье приведены данные в отношении этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и дифференциальной диагностики мастоцитоза, а также собственные клинические наблюдения. Представленные клинические случаи содержат в себе особенности течения данного заболевания в различных возрастных группах. Первый клинический случай ярко показывает дебют заболевания в раннем детском возрасте (6 мес) и ошибку в диагностике данного процесса. Клиническая картина мастоцитоза ошибочно расценивалась как проявление атопического дерматита, по поводу чего больной получал местную терапию без клинического эффекта. Второе клиническое наблюдение представлено у пациентки 30 лет. Были уточнены характер и распространённость процесса, назначено соответствующее лечение. В результате проведённого лечения у обоих пациентов наблюдалась положительная динамика. Представленные клинические наблюдения отражают актуальность проблемы во врачебной практике. Своевременная диагностика данного заболевания улучшает прогноз и способствует повышению качества жизни.

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

### CLINICAL CASES OF MASTOCYTOSIS IN CLINICAL PRACTICE

N.M. Rakhmatullina<sup>1,2</sup>, G.Z. Garifullina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia;

<sup>3</sup>LLC «Zdorov'e sem'i №1» Clinics, Kazan, Russia

Mastocytosis is a relatively rare group of diseases caused by the proliferation of mast cells in various organs and tissues. The article presents data on the etiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and differential diagnosis of mastocytosis, and own clinical observations. Presented clinical cases picture the features of the clinical course of the disease in different age groups. The first clinical case clearly shows the onset of the disease in early childhood (6 months), and misdiagnosis of this disease. The clinical picture of mastocytosis was wrongly assessed as a manifestation of atopic dermatitis, for which the patient received topical treatment without clinical effect. The second clinical observation is in 30 year old patient. The nature and spreading of the disease were assessed, proper treatment was administered. Both patients improved after treatment. Presented clinical observations reflect the importance of the problem in medical practice. Early diagnosis improves the prognosis of the disease and improves the quality of life.

**Keywords:** mastocytosis, clinical case, differential diagnosis, treatment.

Мастоцитоз — заболевание, в основе которого лежит инфильтрация тканей с пролиферацией лаброцитов (мастоцитов) и высвобождением из них биологических активных веществ.

Впервые описано Е. Nettleship и W. Тау в 1869 г. под названием «хроническая крапивница», оставляющая после себя постпигментацию в виде бурых пятен. В 1878 г. А. Sangster для подобных поражений кожного покрова предложил название «пигментная крапивница». Природа этих высыпаний была установлена Р. Unna в 1887 г. в результате гистологических исследований. В 1953 г. R. Degos ввёл термин «мастоцитоз».

Мастоцитоз — редкое заболевание. Среди кожных болезней на каждые 1000 пациентов приходится 0,2–1 случай мастоцитоза, то есть 2–3 пациента на 10 000 [5]. Оба пола страдают одинаково часто. В Европе на учёте находятся приблизительно 100 000 пациентов, в мире — 1 млн.

В отношении этиологии мастоцитоза единой точки зрения нет, большинство авторов предполагают, что это системное заболевание ретикулоэпителиальной системы. Наличие семейных случаев, в том числе у однояйцевых близнецов, свидетельствует о возможной роли генетических

факторов. Не исключено как аутосомно-доминантное наследование с вариабельной пенетрантностью, так и аутосомно-рецессивное. Семейные случаи встречаются редко.

В патогенезе мастоцитоза наиболее полно изучена роль гистамина, меньше — гепарина. Роль пептидаз, за исключением эозинофильного хемотаксического фактора, остаётся неясной. Высвобождение гистамина, гепарина и пептидаз происходит в процессе дегрануляции мастоцитов, когда гранулы из центра продвигаются к периферии и затем выходят в экстрацеллюлярное пространство.

Дегрануляция происходит при воздействии на тучные клетки иммунных и неиммунных активаторов. Механизм первых связан с наличием у мастоцитов гликопротеиновых рецепторов, высокочувствительных к иммуноглобулином класса Е. Неиммунные активаторы представлены лекарственными препаратами, физическими факторами, бактериальными токсинами и др. [1].

Заболевание развивается в 75% случаев в возрасте до 2 лет [6, 9]. У детей, как правило, патология ограничивается поражением кожи и имеет тенденцию к спонтанному регрессу.

У взрослых преимущественно встречается системный мастоцитоз, который проявляется в виде инфильтрации различных органов без циркулиру-

юющих в кровеносной системе тучных клеток и тучноклеточного лейкоза, с вовлечением внутренних органов и циркуляцией тучных клеток в кровотоке.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (мастоцитоз, код Q82.2), выделяют пигментную крапивницу, узловатый мастоцитоз, диффузный мастоцитоз, мастоцитому, эритродермический мастоцитоз, пятнистую стойкую телеангиэктазию, буллезный мастоцитоз, атрофический мастоцитоз.

Клинические проявления мастоцитоза встречаются со следующей частотой: поражение кожных покровов — 85%, кожи и костей — 5%, системный мастоцитоз с поражением кожи — 10%, системный мастоцитоз без поражения кожи, ассоциированный с гематологическими заболеваниями, — 1%, агрессивный системный мастоцитоз — 5-15%, лейкопения тучных клеток — менее 2%, саркома тучных клеток — менее 2% [4].

Продолжительность жизни снижается при системном мастоцитозе, мастоцитозе, ассоциированном с гематологическим заболеванием, при агрессивном системном мастоцитозе, а также при лейкозе тучных клеток и саркоме тучных клеток. Более чем у 30% пациентов мастоцитоз сочетается с анафилаксией, причём анафилаксия может быть показателем мастоцитоза.

Кожный мастоцитоз может быть локализованным (мастоцитомой), проявляться как генерализованная форма в виде множественных пятен, папул и узлов, а также в виде стойкой эруптивной пятнистой телеангиэктазии или эритродермического (диффузного) мастоцитоза [3].

Наиболее часто встречается кожная форма заболевания — пигментная крапивница. Чаще возникает у детей. Тотальное поражение кожи встречаются только в 1% случаев. Заболевание обычно развивается в первые 2 года жизни ребёнка и заканчивается спонтанным выздоровлением в пубертатном периоде [8]. В начале заболевания возникают зудящие пятна розово-красного цвета, трансформирующиеся со временем в волдыри. Регресс волдырей приводит к образованию стойких пятен буровато-коричневого цвета, на фоне которых в дальнейшем появляются папулезные элементы.

У взрослых кожный процесс начинается сразу с появления пятнисто-папулезных элементов. Пятна имеют округлые очертания с чёткими границами, диаметр до 0,5 см, гладкую поверхность без признаков шелушения, цвет от светло-серого до розовато-буроватого.

Субъективные симптомы чаще отсутствуют, в 10-15% случаев возникает зуд [5].

Пятнистую и пятнисто-папулезную формы мастоцитоза необходимо дифференцировать с пигментными невусами, пятнистой идиопатической пигментацией, лекарственной токсикодермией.

Узловатая форма мастоцитоза представлена тремя клиническими разновидностями:

- ксантелазмоидной;
- многоузловатой;
- узловато-сливной.

Для ксантелазмоидной разновидности ха-

рактерны изолированные или сгруппированные плоские узелки или узловатые элементы диаметром до 1,5 см, овальных очертаний, с чёткими границами, плотной консистенции, гладкой или по типу апельсиновой корки поверхностью, от светло-жёлтой до желтовато-коричневой окраски, что придаёт им сходство с ксантелазмами.

При многоузловатом мастоцитозе высыпания полусферической формы, диаметром 0,5-1 см, розового, красного или жёлтого цвета.

Узловато-сливная разновидность отличается слиянием узлов в конгломераты, преимущественно в крупных складках [3].

Узловатую форму дифференцируют от ксантомы, ювенильной ксантогранулёмы, гистиоцитоза.

Диффузный мастоцитоз проявляется крупными желтовато-коричневыми очагами с чёткими границами и плотной консистенцией, расположенными в подкрыльцовых впадинах, паховых и межъягодичных складках.

У детей мастоцитоз встречается в 10-25% случаев [1]. Обычно возникает в возрасте до 2 лет, как правило, в первые 3 мес жизни. Представлена чаще всего одиночным опухолевидным образованием желтовато-коричневого цвета с розовым оттенком, округлыми или овальными очертаниями, чёткими границами, диаметром от 2 до 6 см, каучукоподобной консистенции. Мастоцитомой клинически напоминает пигментные невусы, невоксантоэндотелиому, гистиоцитому, меланому.

Телеангиэктатический мастоцитоз (стойкая пятнистая телеангиэктазия) — редкая форма мастоцитоза, встречающаяся преимущественно у взрослых. Клинически проявляется высыпаниями, состоящими из телеангиэктазий, расположенных на фоне гиперпигментации. Эту форму дифференцируют от врождённой пойкилодермии Ротмунда-Томсона, атрофической сосудистой пойкилодермии Якоби, пурпурозного и пигментного ангиодермита Гужера-Блюма.

Буллезный мастоцитоз, как правило, предшествует разнообразным проявлениям мастоцитоза или сочетается с ними. Буллезная сыпь часто сочетается с узловатыми и, реже, пятнисто-пигментными проявлениями. Буллезные высыпания имеют диаметр до 2 см, напряжённую покрывку, прозрачное или геморрагическое содержимое.

Симптом Никольского отрицательный. В мазках материала, взятого со дна пузырей, можно обнаружить мастоцитные клетки. При буллезных высыпаниях у детей, страдающих мастоцитозом, необходимо проводить дифференциальную диагностику с буллезным импетиго, укусами насекомых, герпетическим дерматитом Дюринга, буллезной формой многоформной экссудативной эритемы [8].

В диагностике мастоцитоза основное значение имеют характерные клинические проявления и положительный тест Дарье-Унны. Данный тест заключается в следующем: при энергичном растирании любого очага появляются эритема и набухание высыпаний.

Мониторинговые исследования при мастоци-

тозе: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови с определением активности аминотрансфераз; ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной области и забрюшинного пространства; определение гистамина и его метаболитов (N-метилгистамина, 1,4-метилмидазоловой уксусной кислоты) в сыворотке крови и моче; определение альфа-триптазы в сыворотке. Показатели альфа-триптазы от 15–20 нг/мл вызывают подозрение на системное поражение (норма менее 11 нг/мл) [7].

Большое диагностическое значение имеет гистологическое исследование материала.

Для идентификации тучных клеток применяют также иммуногистохимические реакции с антителами против специфических антигенов мастоцитов: c-kit (CD117) и триптазы (G3) [1].

Представляем два клинических случая мастоцитоза из нашей практики.

*Больной Д. 11 мес.* Родители обратились с жалобами на высыпания на туловище и конечностях, усиливающиеся при физическом раздражении кожи или купании.

Ребёнок в возрасте 6 мес переболел острой респираторной вирусной инфекцией, по поводу чего получал следующие препараты: свечи интерферон альфа-2b человеческого рекомбинантный (150 000 МЕ, виферон-1) — по 1 суппозиторию 2 раза в сутки; сироп ибупрофен (нурофен) — по 2,5 мл 3 раза в сутки в течение 5 дней.

На 3-и сутки приёма препаратов появились первые единичные элементы с локализацией на ягодицах и туловище. Был выставлен диагноз «Атопический дерматит», назначено местное лечение — крем метилпреднизолон ацепонат (адвантан), гипоаллергенная диета.

Положительной динамики на фоне лечения не было, свежие элементы продолжали появляться на новых участках кожи: на туловище, конечностях, волосистой части головы.

Из анамнеза было выявлено, что беременность и роды протекали без отклонений. Ребёнок находился на грудном вскармливании. Аллергологический анамнез без особенностей. Наследственность в плане аллергических заболеваний не отягощена, эквиваленты аллергии мать отрицала.

При объективном осмотре были выявлены множественные проявления на коже верхних, нижних конечностей, туловище и единичные элементы на волосистой части головы. Очаги были представлены в виде изолированных узелков диаметром от 1,0 до 1,5 см, овальных очертаний, с резкими границами, плотной консистенцией, гладкой поверхностью, светло-жёлтого цвета. Через несколько минут после трения элементов сыпи шпатель появлялись отёчность и покраснение, что доказывало положительный симптом Дарье-Унны. На непоражённых участках кожные покровы были бледно-розового цвета. Дермографизм красный. Волосы и ногти не изменены. Видимые слизистые оболочки свободны от высыпаний, розового цвета.

Были проведены следующие исследования.

Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 5 мм/ч, гемоглобин 112 г/л, эритроциты  $4,07 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $12,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные 6%, сегментоядерные 20%, эозинофилы 7% (норма 0,00–5,00), базофилы 1%, моноциты 8%, лимфоциты 58%, тромбоциты  $301 \times 10^9$ /л, цветовой показатель 0,8 ед.

Биохимическое исследование крови: общий белок 61 г/л, билирубин общий 6,10 мкмоль/л, мочевины 4,6 ммоль/л, сахар 4,28 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 16 ЕД%, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 24 ЕД%.

С целью дифференциальной диагностики с туберозной ксантомой были проведены исследования на липидный обмен: триглицериды 1,42 ммоль/л (норма 0,44–1,70), холестерин 3,28 ммоль/л (норма 2,20–4,71), липопротеиды высокой плотности 1,17 (норма >0,9), липопротеиды низкой плотности 1,79 ммоль/л (норма 0,00–3,50), липопротеиды очень низкой плотности 0,79 ммоль/л (норма 0,16–0,85).

При УЗИ брюшной полости выявлены признаки гепатоспленомегалии, которые соответствовали возрастным нормам; деформации и дисфункции жёлчного пузыря, реактивные изменения в поджелудочной железе.

На основании анамнеза, клинических, лабораторных данных был выставлен диагноз «Узловатый мастоцитоз».

Был назначен стабилизатор тучных клеток — кетотифен фумарат 0,5 мг/сут на 3 мес. По сопутствующему заболеванию больной получал панкреатин (Креон 10 000), раствор водного экстракта свежих листьев артишока полевого (хофитол) в течение 2 нед, по 3 курса через каждые 3 мес.

Было рекомендовано исключить приём нестероидных противовоспалительных препаратов, длительную инсоляцию, купания в горячей воде, трение кожных покровов.

Больной Д. находился под нашим наблюдением 1,5 года (частота визитов 1 раз в 3 мес). В течение данного времени ему курсами назначали антигистаминные препараты II поколения в дозах, соответствующих возрасту. В результате лечения наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения количества высыпаний.

В 2 года проведены повторные лабораторные исследования. Общий и биохимический анализы крови в пределах нормы; УЗИ брюшной полости — деформация жёлчного пузыря.

На 540-й день болезни пациента на коже присутствуют единичные папулёзные элементы светло-жёлтого цвета. Продолжается динамическое наблюдение за пациентом с коррекцией лечения.

Представляем второй клинический случай.

*Больная К. 30 лет* обратилась к нам с жалобами на высыпания на коже переднебоковой поверхности шеи и верхней трети груди. Отмечала спонтанное покраснение элементов, эпизодически беспокоил зуд. После инсоляции высыпания сопровождалась усилением гиперемии и зуда.

Больна с 13 лет. Первые клинические проявления были в виде высыпаний на коже шеи и

груди. Ранее лечение не проводилось. Аллергологической анамнез не отягощён. Эквиваленты аллергии отрицает.

Объективно на момент осмотра отмечались элементы на коже шеи и верхней трети груди в виде папул розовато-бурого цвета сферической формы, размером 0,5 см в диаметре, с чёткими границами, без признаков шелушения на поверхности. Симптом Дарье-Унны слабоположительный.

Для уточнения диагноза проведена биопсия поражённого участка с целью гистологического исследования. В гистологическом материале обнаружена инфильтрация верхней трети дермы тучными клетками, расположенными периваскулярно. В базальном слое эпидермиса повышено содержание меланина.

Из дополнительных методов проведены лабораторные исследования крови.

Общий анализ крови: СОЭ 5 мм/ч, гемоглобин 124 г/л, эритроциты  $4,30 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $7,4 \times 10^9$ /л, палочкоядерные 2%, сегментоядерные 47%, эозинофилы 4%, базофилы 2%, моноциты 8%, лимфоциты 37%, тромбоциты  $320 \times 10^9$ /л, цветовой показатель 0,85 ед.

Биохимическое исследование крови: общий белок 76 г/л, мочевина 5,2 ммоль/л, креатинин 97 мкмоль/л, билирубин 9,1 мкмоль/л, глюкоза 4,1 ммоль/л, холестерин 5,6 ммоль/л, АЛТ 26 ЕД%, АСТ 24 ЕД%, амилаза крови 6,0 мг/с.л., С-реактивный белок – отрицательно.

При УЗИ брюшной полости выявлена деформация жёлчного пузыря в области дна и тела.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия: язвления гастродуоденита, рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

Учитывая анамнез, клиническую картину заболевания, данные гистологического исследования был выставлен диагноз «Пигментная крапивница».

Были назначены блокаторы гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов курсами по 30 дней в течение 3 мес в следующей последовательности: цетиризин 10 мг в сутки 30 дней, эбастин 20 мг в сутки 30 дней, дезлоратадин 5 мг в сутки 30 дней. Местно на высыпания – мазь бетаметазон (целестодерм-В) под окклюзионную повязку на 2 нед, 3 курса с интервалом 2 нед.

В результате проведённого лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения инфильтрации в очагах высыпаний, изменения цвета элементов с розово-бурого на бледно-розовый, а также уменьшения зуда.

Были даны следующие рекомендации: исключение физических факторов, лекарственных препаратов (либераторов гистамина), вызывающих дегрануляцию тучных клеток; ежегодное обследование, включающее общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови с определением аминотрансфераз, УЗИ брюшной области.

В настоящее время больная К. находится под наблюдением.

Таким образом, представленные наблюдения отражают актуальность проблемы мастоцитоза во врачебной практике, так как данное заболевание встречается редко и вызывает трудности в постановке диагноза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедева Т.Ю., Федерякина О.Б., Дубенский В.В., Катунина О.Р. Мастоцитоз у детей // Тверской мед. ж. – 2014. – №1. – С. 48-61. [Lebedeva T.Y., Federyakina O.B., Dubensky V.I.V., Katunina O.R. Mastocytosis in children. *Tverskoy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 1: 48-61. (In Russ.)]
2. Лебедева Т.Ю., Федерякина О.Б., Дубенский В.В. и др. Клинический случай мастоцитоза у новорождённого ребёнка // Верхневолжский мед. ж. – 2012. – Т. 10, №4. – С. 15-16. [Lebedeva T.Y., Federyakina O.B., Dubensky V.I.V. Neonatal cutaneous mastocytosis: case report. *Verkhnevolskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 10 (4): 15-16. (In Russ.)]
3. Пальцев М.А., Потехаев Н.Н., Казанцева И.А. и др. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи. – М.: Медицина, 2005. – 484 с. [Paltsev M.A., Potekhaev N.N., Kazantseva I.A. *Kliniko-morfologicheskaya diagnostika zabolevaniy kozhi*. (Clinical and morphological diagnosis of skin diseases.) Moscow: Meditsina. 2005: 484 p. (In Russ.)]
4. Потехаев Н.С., Потехаев Н.Н. Мастоцитоз. В кн.: Клиническая дерматовенерология / Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – С. 535-544. [Potekhaev N.S., Potekhaev N.N. Mastocytosis, in *Klinicheskaya dermatovenerologiya*. (Clinical dermatovenerology.) Ed. by Yu.K. Skripkin, Yu.S. Butov. Moscow: GEOTAR-Media. 2009; Vol. 2: 535-544. (In Russ.)]
5. Скрипкина Ю.К., Бутова Ю.С., Иванова О.Л. Дерматовенерология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 896 с. [Skripkina Yu.K., Butova Yu.S., Ivanova O.L. *Dermatovenerologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. (Dermatovenerology. National guidelines.) Moscow: GEOTAR-Media. 2013: 896 p. (In Russ.)]
6. Халиуллин Ю.Г. Мастоцитоз: клинические проявления, методы диагностики и тактика ведения пациентов // Леч. врач. – 2012. – №8. – С. 83-90. [Khaliullin Yu.G. Mastocytosis: clinical manifestations, the methods of diagnostics and the tactics of observation of the patients. *Lechashchiy vrach*. 2012; 8: 83-90. (In Russ.)]
7. Юсупова Л.А., Гараева З.Ш., Юнусова Е.И., Мавлютова Г.И. Современные особенности диагностики, терапии и профилактики мастоцитозов // Леч. врач. – 2014. – №5. – С. 60-64. [Yusupova L.A., Garaeva Z.Sh., Yunusova E.I., Mavlyutova G.I. Today's peculiarities of diagnosis, treatment and prophylaxis of mastocytosis. *Lechashchiy vrach*. 2014; 5: 60-64. (In Russ.)]
8. Хегер П.Г. Детская дерматология / Пер. с нем. под ред. А.А. Кубановой, А.Н. Львова. – М.: Издательство Панфилова; БИНОРМ. Лаборатория знаний, 2013. – 648 с. [P.H. Huger. *Kinderdermatologie*. Schattauer. 2011: 664 p. Russ Ed.: P.H. Huger. *Detskaya dermatologiya*. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; BINORM. Laboratoriya znaniy. 2013: 648 p.]
9. Хабиф Т.П. Кожные болезни. Диагностика и лечение / Пер. с англ. под ред. А.А. Кубановой. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 672 с. [Habif T.P. *Skin Disease: Diagnosis and Treatment*. 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier Inc. 2005: 662 p. Russ Ed.: T.P. Habif. *Kozhnyye bolezni. Diagnostika i lechenie*. Moscow: MEDpress-inform. 2007: 672 p.]