

# Mastocytózy

MUDr. Monika Těšíková

I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU

Mastocytózy jsou poměrně vzácně se vyskytující onemocnění. Jsou podmíněny zvýšenou proliferací žírných buněk (mastocytů), nejčastěji v kůži, ale i v dalších orgánech – ve sliznici gastrointestinálního traktu, kostní dřeni, játrech, slezině aj. Klinické projevy jsou v nich navozeny účinkem mediátorů uvolňovaných ze žírných buněk. Existuje několik forem těchto onemocnění. Benigní formy kožní, formy systémové s celkovými projevy při vystupňované reakci až se šokovými stavy a formy maligní spojené s hematologickými malignitami. Pro diagnózu je rozhodující biotické vyšetření a poměrně typický kožní obraz. Typickým znakem pro kožní mastocytózy je tzv. Darierův příznak, kdy po mechanickém podráždění eflorescence dochází k uvolnění histaminu a dalších mediátorů a tím vzniku urtikariální reakce. Celý vyšetřovací proces směřuje k odhalení eventuální malignity. Účinná kauzální léčba neexistuje, převažuje léčba symptomatická či morbiditická.

**Klíčová slova:** žírná buňka, mastocytózy, klasifikace, diagnostika, léčba.

## Mastocytosis

Mastocytosis are a rather rare group of disorders. They are characterised by abnormal mast cells proliferation mostly in the skin, but also in the other organs – gastrointestinal tract, bone marrow, liver, spleen, central etc. The clinical symptoms are provoked by mast cell mediators. There exist a several types of disease. Benign forms involve skin only, systemic forms with general symptoms and possibility life of threatening periods, malignant forms are associated with hematology disorders. The most definitive criteria for the diagnosis is tissue biopsy and typical clinical appearance. Darier sign is special mark for this disorder. We can see urticarial reaction lesion after irritation due to histamin and another mediators. The whole investigation process aims to evaluate possible malignancy. Only symptomatic therapy is usually used.

**Key words:** mast cell, mastocytosis, classification, diagnosis, treatment.

Dermatol. praxi 2010; 4(1): 21–24

## Úvod

Mastocytózy jsou heterogenní skupinou onemocnění, charakterizovanou nahromaděním žírných buněk (mastocytů) v kůži či jiných orgánech. Z velké části se jedná o benigní onemocnění, některé typy ovšem mohou být závažné, zvláště ve spojení s malignitami, nejčastěji hematologickými.

## Mastocyt

Lidský mastocyt je 8–20 mikrometrů dlouhá buňka, vřetenovitého tvaru, s charakteristickými intracytoplazmatickými granuly. Granula jsou metachromatická, tj. barví se bazickými barvivý fialově (např. toluidinovou modří, dle Giemsy) (1). Mastocyty tvoří heterogenní skupinu tkáňových buněk, které plní svou úlohu při alergiích, při nákaze parazity, při zánětu, při angiogenezi, při remodelaci tkání, při regulaci melanocytů a intraepiteliálních lymfocytů.

Mastocyt popsal jako první Paul Ehrlich v roce 1877 jako buňku pojivové tkáně a nazval ji „mastzell“ právě pro obsah granulí, budících dojem jakoby „tukem přecpané buňky“ (1).

Histogeneticky se vyvíjí z pluripotentní buňky kostní dřene, nesoucí CD34 povrchový znak. K následné diferenciaci v mastocyt dochází jednak v kostní dřeni, jednak v cílové tká-

ni působením růstových faktorů. K diferenciaci dochází pod vlivem lymfocytů T, které produkují růstový faktor pro žírné buňky v podobě IL-3 (interleukinu-3). Z dalších buněk účastnících se na vyžívání mastocytů jsou důležité fibroblasty, které produkují růstový faktor, tzv. „mast cell growth factor/stem cell factor“ (MCGF/SCF) nutný k indukci a diferenciaci mastocytu. Každý mastocyt má na svém povrchu receptory pro IgE protilátky. Jedná se o vysokoafinní receptory v podobě FcεR1 (receptor pro krystalizovaný fragment IgE). Na zralé žírné buňce se vyskytují v počtu 105 až 106. Jejich úloha spočívá ve zprostředkování aktivace mastocytu s následnou produkcí a uvolněním zánětlivých mediátorů jednak preformovaných a uložených v granulích, jednak novotvořených.

Žírná buňka může být aktivována mechanizmy zprostředkovanými IgE, ale i na IgE nezávislými. Výsledkem obou procesů je uvolnění množství mediátorů ze sekrečních granulí uvnitř buňky a syntéza prozánětlivých cytokinů.

V případě IgE-zprostředkované aktivace žírné buňky je signálem alergen, který způsobí její degranulaci a uvolnění obsahu granulí do okolí. Preformovanými granulárními mediátory jsou biogenní aminy, zejména histamin, proteázy (tryptáza, chymáza, karboxypeptidáza)

a proteoglykany (heparin). Jako mediátory časně fáze alergické reakce (s uvolněním během několika minut) jsou zodpovědné za dilataci cév, bronchokonstrikci, edém, hypersekreci hlenu, kopřivku, svědění atd. Při systémovém působení jsou zodpovědné až za rozvoj astmatického záchvatu či šoku (2, 3). Produkce faktoru aktivujícího trombocyty (PAF, platelet activating factor) a de novo tvořených mediátorů, odvozených od kyseliny arachidonové, tedy prostaglandinu D2 (PGD2) a leukotrienů C4 a B4 (LTC4 a LTB4) je podkladem pozdní fáze alergické reakce (trvá až 30 minut od aktivace mastocytu). Tyto látky jsou biologicky velmi účinné, mají řadu efektů shodných s histaminem (3, 4). Dále žírná buňka produkuje GM-CSF (granulocyte/macrophage-colony stimulating factor, faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů), TNF-alfa (tumor nekrotizující faktor alfa) a IL-6, a dále IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 a interferon gama. Jejich tvorba vyžaduje syntézu nové mRNA, a proto se jejich produkce projeví až za několik hodin po aktivaci buňky (jako pozdní fáze alergické reakce). Uvedené cytokiny jsou odpovědné za chemotaxi a aktivaci převážně eozinofilů, což vede k buněčné infiltraci postižené tkáně těmito buňkami s rozvojem chronického zánětu, ke tkáňové remodelaci až fibróze.

Kromě stimulace antigenní, je možno degradaci vyvolat účinkem pseudoalergických aktivátorů, tzv. liberátorů histaminu. Mezi ně řadíme některá léčiva, biologické substance a potraviny a fyzikální faktory (tabulka 1).

Podle lokalizace žírných buněk se liší jejich výbava hlavními proteolytickými enzymy, chymázou a tryptázou. Tyto enzymy tvoří téměř 10 % všech proteinů obsažených v granulech. Lze shrnout, že zatímco tryptáza patří do enzymatické výbavy všech mastocytů, buňky obsahující oba enzymy jsou typickými mastocyty pojivové tkáně (5). A tyto buňky se pak nacházejí i v granulomech u mastocytárních onemocnění.

Tryptáza štěpí C3 složku komplementu, modifikuje řadu koagulačních proteinů, aktivuje kalikrein, štěpí kininogen. Chymáza je jedním z nejsilnějších známých angiotenzin konvertujících enzymů, dále štěpí bazální membránu v oblasti lamina lucida zóny bazální membrány, aktivuje interleukin-1B, potencuje účinek histaminu (5).

### Klasifikace mastocytóz

Klasifikace není v literatuře jednotná, nejčastěji autoři vychází z Metcalfeho klasifikace, případně z jejich různých modifikací (6).

- I. Kožní mastocytózy
  - Lokalizované – Mastocytom
  - Diseminované – Urticaria pigmentosa
  - Urticaria pigmentosa adultorum
  - Diseminovaný mastocytom
  - Teleangiectasia macularis eruptiva perstans
  - Difúzní – Difúzní mastocytóza
- II. Systémové mastocytózy
- III. Mastocytózy spojené s hematologickým onemocněním (maligní mastocytózy)

#### I. Kožní mastocytózy

Jedná se o onemocnění charakterizované patologickou akumulací žírných buněk v kůži, přičemž není postižen žádný další orgán. Tvoří až 90 % všech mastocytóz. Vyskytují se spíše v dětském věku (3).

#### Mastocytom

Mastocytom je častou formou mastocytózy, vyskytuje se přibližně u 10–15 % dětí s mastocytárním onemocněním. Objevuje se po narození nebo v prvních 3 měsících života. Projevuje se jako solitární i vícečetný hnědočervený kožní útvar do průměru několika centimetrů. Jeho podkladem je výrazné zmnožení mastocytů v dermis (2, 3, 7). Lokalizován je často na konč-

Tabulka 1. Liberátory histaminu

|                                  |                                                                                                                                                     |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Léčiva                           | kodein, morfin, heparin, chinin, kys. acetylsalicylová, nesteroidní antiflogistika, myorelaxancia, hypnotika, náhražky plazmy, RTG kontrastní látky |
| Biologické substance a potraviny | bakteriální toxiny, hadí jedy, hmyzí jedy, helmintózy, neuromediátory, látky obsažené v rybách a ústřicích, alkohol                                 |
| Fyzikální traumata               | horko, chlad, tlak, tření                                                                                                                           |

tinách, s výjimkou dlaní a plosek (7). Darierovo znamení je pozitivní. Většinou spontánně involuje, i když na druhou stranu může být sdružen se systémovou formou onemocnění projevující se záchvaty zrudnutí („flush“) (7).

#### Urticaria pigmentosa

Urticaria pigmentosa je nejčastějším typem mastocytóz, tvoří až 80 % mastocytárních onemocnění u dětí, vyskytuje se i u dospělých ve formě urticaria pigmentosa adultorum. Většinou se objevuje během prvních 6 měsíců života. Postižení kůže může být poměrně velkého rozsahu, s maximem na hrudníku. Kožní léze mají dosti typický obraz v podobě ostře ohraničených hnědočervených makul a papul s tendencí ke splývání do ložisek s elevovanými okraji. U kojenců mohou mít kožní projevy vystupňovanou podobu až do formy bulózní (2). Je přítomen pruritus, plastický dermatografismus a Darierův příznak, kdy mechanickým třením vznikne zduření, erytém až vezikuly v morfě jako důsledek účinku mediátorů uvolněných při degranulaci mastocytů (2, 3).

Pokud se tato forma objeví v časném dětském věku, projevy mají tendenci k postupné regresi. Kolem 10. roku věku se již nové eflorescence většinou neobjevují, léze se postupně zmenšují a dále pak zůstávají jen lehce pigmentované skvrny. Naproti tomu léze, které se začnou objevovat až po 10. roce věku, mají tendenci perzistovat a často se sdružují se systémovou formou mastocytózy.

#### Difúzní kožní mastocytóza (difúzní erythrodermická mastocytóza)

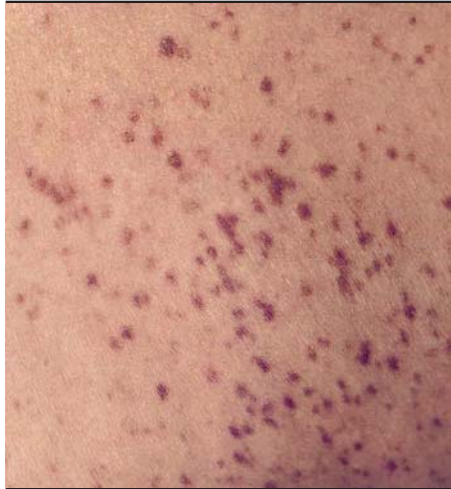
Difúzní kožní mastocytóza je vzácnou formou onemocnění, která se objevuje většinou u dětí do 3 let věku. Jedná se o difúzní infiltraci kůže celého těla mastocyty. Kůže má buď normální barvu nebo je červenožlutohnědá, ztlustělá, těstovitě prosáklá, svědí. Dermatografismus je vystupňovaný až do vzniku hemoragických bul, které jsou často prvním příznakem onemocnění již u novorozence (2, 3, 7).

Je zde riziko častějšího sdružení se systémovým postižením, zvláště gastrointestinálního traktu (průjem, krvácení). Ačkoli většinou tato forma mastocytózy spontánně regreduje do 5 let

Obrázek 1. Urticaria pigmentosa



Obrázek 2. Urticaria pigmentosa – detail



Obrázek 3. Difúzní kožní mastocytóza



věku, je zde riziko systémových účinků mediátorů uvolňovaných z granul, které mohou vést až hypotenzi a šokovému stavu. Tato forma onemocnění se se systémovým postižením sdružuje nejčastěji, orgánová lokalizace se projevuje hlavně v gastrointestinálním traktu (2, 3, 7).

#### Teleangiectasia macularis eruptiva perstans

Teleangiectasia macularis eruptiva perstans je vzácná forma mastocytózy, spíše u dospělých. Projevuje se rudými, teleangiektatickými makulami o průměru 2–6 mm, neostře ohraničenými, zvláště na trupu a končetinách (3). Na podráždění ložiska reagují lokálním edémem.

**Obrázek 4.** Urticaria pigmentosa adultorum**Obrázek 5.** Urticaria pigmentosa adultorum II

Vzácně kombinováno současně s projevy urticaria pigmentosa.

## II. Systémové mastocytózy, s/bez urticaria pigmentosa

Systémové mastocytózy jsou definovány mastocytární infiltrací minimálně jednoho vnitřního orgánu (např. kostní dřeň, gastrointestinálního traktu, skeletu) (8). Jejich výskyt stoupá s věkem a dosahuje 15–30 % u dospělých s kožními lézemi (9).

Vyvolávající podněty mohou být fyzikální (např. změny teploty, tření, sluneční záření), fyzické (námaha), psychické (emoční stres), potravinové (potraviny s histaminoliberačními účinky), biologické (bakteriální toxiny, hmyzí jed, polypeptidy z ryb, produkty parazitů), chemické (polymery), imunologické (IgE- či komplementem zprostředkované), medikamentózní (např. kyselina acetylosalicylová, opioidní analgetika, kontrastní látky obsahující jód) (9, 10). Klinickým projevem jsou cca 20minutové záchvaty, provázené zrudnutím a pocitem horka. Jde o důsledek vazodilatace, pacient se nepotí,

dochází k palpitacím, trpí závratí. Může se rozvinout výrazná hypotenze vedoucí až k šoku a srdečnímu selhání. Cennou diagnostickou známkou u nemocných je těžká letargie, přetrvávající několik hodin po záchvatu.

Z ostatních orgánů jsou nejčastěji postiženy kostní dřeň a gastrointestinální trakt. Kostní dřeň může být infiltrována mastocyty, důsledkem je pak její fibrotizace. Následkem jsou potom hematologické změny jako anemie, eozinofilie, trombocytopenie či leukocytóza (1, 8). Postižení zažívacího traktu bývá relativně časté. Základními projevy jsou bolesti břicha a průjem. Bolesti mohou být lokalizované do oblasti epigastria, kde jsou způsobeny hypersekrecí žaludeční kyseliny, vzniklé působením histaminu nebo bolesti kolikovitě v oblasti mezogastria způsobené edémem střevní stěny. Bolesti břicha mohou být spojeny se zrudnutím kůže (7). Komplikacemi jsou potom malabsorpce s hypoproteinemií, hypoalbuminemií, peptický vřed, ezofagitida až striktury jícnu, gastritida atd.

Z dalších orgánů může být postižena slezina s následným rozvojem fibrózy, hepatomegalie opět s rozvojem fibrózy, může se vyvinout portální hypertenze a ascites, při postižení kostí dochází k rozvoji osteoporózy a frakturám. Nejčastěji jsou postiženy dlouhé kosti, pánev, žebra. Periferní lymfadenopatie se projevuje postižením krčních, axilárních a inguinálních uzlin (7).

## III. Mastocytózy sdružené s hematologickým onemocněním (maligní mastocytózy), s/bez urticaria pigmentosa

Pro toto onemocnění je charakteristická mastocytární infiltrace orgánů včetně kostní dřeně se současnými příznaky myelodysplastického či myeloproliferativního syndromu či jiných hematologických malignit jako je akutní non-lymfocytární leukémie, maligní lymfom.

Jedná se o vzácné choroby. Vyšší riziko je u pacientů, u kterých se kožní příznaky mastocytózy objevují až v dospělosti. Klinicky se manifestují celou škálou projevů, od lymfadenopatie a hepatosplenomegalie, až po osteolytické a sklerotické kostní změny, fraktury kostí, sníženou funkci kostní dřeně a s důsledky z toho vyplývajícími, příznaky z postižení gastrointestinálního traktu. Stav může být provázen teplotami, hypotenzí, únavností, návaly horka a hubnutím (1, 11). Paradoxem je, že u nemocných s těmito agresivními formami mastocytóz často chybějí kožní projevy mastocytární infiltrace.

Pro tyto závažné formy mastocytóz jsou charakteristické nezralé formy žírných buněk. Myeloidnímu onemocnění může systémová mastocytóza buď předcházet nebo se objevit jako následná komplikace. Nepříznivými prognostickými známkami jsou vyšší věk pacienta, zvýšená buněčnost kostní dřeně, žírné buňky v periferní krvi, absence kožních lézí. Střední doba přežití je asi 2 roky (1).

## Diagnostické vyšetření

Základem je anamnéza a fyzikální vyšetření. Pátráme po záchvatovitěm zarudnutí, průjmech, bolestech břicha, intoleranci alkoholu, některých léků či potravin. Kožní příznaky urticaria pigmentosa nebo mastocytomu jsou poměrně dobře diagnostikovatelné, typický je pozitivní Darierův příznak, diagnóze může napomoci i přítomnost plastického dermatografizmu. Dále zjišťujeme přítomnost lymfadenopatie, hepatomegalie či splenomegalie.

Z laboratorních vyšetření se v krevním obraze může objevit anemie a leukopenie při proliferaci mastocytů v kostní dřeni, nejde však o charakteristickou známku onemocnění. Někdy se může vyskytnout eozinofilie jako následek produkce cytokinů mastocyty nebo v důsledku působení histaminu.

Z biochemických vyšetření jsou jaterní testy normální nebo jen mírně zvýšené, vyšší ALP ukazuje již na vážnější postižení jater. Z koagulačních parametrů dochází k prodloužení parciálního tromboplastinového času po atace v důsledku působení heparinu (8). Stanovení 24hodinové exkrece mastocytárních mediátorů a metabolitů v moči (histamin, prostaglandin D2, metabolity N-methylhistaminu) se standardně neprovádí, vzhledem k ne příliš velké specifičnosti, kolísání hodnot a možné falešné pozitivitě, např. při bakteriální infekci urotraktu (1, 8). Praktičtější a diagnosticky průkaznější je stanovení koncentrace histaminu v moči těsně po záchvatu. Stejně tak stanovení plazmatické hladiny histaminu není specifické, zvýšení hladiny je možné při kopřivce, karcinoidu, po stravě bohaté na histamin (8).

Zásadní je vyšetření biotické. Specifikou histologického vyšetření při podezření na tuto diagnózu je nutnost neznehodnotit vzorek degranulací mastocytů. Lokální anestetikum by mělo být bez adrenalinu a aplikováno striktně do okolí ložiska (8, 9). Preparát se barví toluidinovou modří nebo dle Giemsy.

Z dalších vyšetření je v indikovaných případech nutné vyšetření kostní dřeně pro průkaz infiltrace mastocytů případně k odhalení hema-

**Obrázek 6.** Urticaria pigmentosa adultorum III

tologické komplikace. Pokud je cílené podezření na postižení kostí, je nutné provedení kostní biopsie z podezřelého ložiska (1).

Dále dle subjektivních potíží volit další vyšetření jako sonografie břicha, endoskopie gastrointestinálního traktu, neurologické vyšetření, kostní scan. Veškerá vyšetření jsou důležitá k odhalení eventuální malignity. Pacient by měl být trvale dispenzarizován a mělo by být pátráno po příznacích progresu onemocnění či hematologických abnormalitách.

### Terapie

Účinná příčinná terapie mastocytóz zatím neexistuje. Nejdůležitější je prevence, tedy eliminace podnětů vyvolávajících degranulaci mastocytů. Poučený pacient by se pak měl vyhnout konzumaci alkoholu, potravinám obsahujícím větší množství vazoaktivních látek, velkému výkyvu teplot. Nutná je opatrnost při užívání některých léků (kys. acetylsalicylová, nesteroidní antiflogistika, kodein, kontrastní látky s jódem aj.) (8, 9).

Při přetrvávání potíží lze z medikamentózní terapie použít H1 antihistaminika zmírňující pruritus. Léky je nutné užívat pravidelně a v dostatečném dávkování. Při gastrointestinálních

potížích se užívají H2 blokátory (8, 9). Z dalších léků, které lze podat zvláště při systémových příznacích jsou stabilizátory buněčné membrány mastocytů, kromoglykát sodný a ketotifen. K léčbě těžších forem se doporučují kortikosteroidy v dávkách 40–60 mg denně po několik týdnů s následnou redukcí dávky (1).

Výše v textu bylo varováno před působením kyseliny acetylsalicylové jako možného spouštěcího faktoru záchvatu, avšak na druhé straně může působit proti účinku prostaglandinů a může zlepšit stav pacientů s vaskulárními kolapsy, kteří nereagují na léčbu antihistaminiky či H2 blokátory. Zavedení této léčby je však nutné za hospitalizace za přísného sledování (1, 9).

Pacienti s touto diagnózou by měli být vybaveni pohotovostním balíčkem pro případ anafylaktické reakce a měli by ho umět použít.

Kožní formy u dětí většinou léčbu nevyžadují a spontánně regredují. V dospělosti se s úspěchem používá PUVA terapie, která má morbiditický efekt na dobu až 2 let (12). Systémové steroidy na kožní projevy účinné nejsou (7). V případě spojení s malignitou je nutná chemoterapie. Mastocyty jsou však vůči ní rezistentní, přesto je nutná opatrnost, protože při radikální léčbě dochází k uvolnění zánětlivých mediátorů. Někdy pro lepší odpověď na chemoterapii pacient podstupuje splenektomii (1). Ke zvážení je i použití interferonu alfa při léčbě agresivních mastocytóz.

### Závěr

Prognóza je dobrá u dětí pouze s kožními projevy. Při přetrvávání urticaria pigmentosa do dospělosti stoupá pravděpodobnost objevení se systémových příznaků, v malém pro-

centu vzniku až agresivní formy onemocnění (2). Všichni ošetřující lékaři by měli být informováni o diagnóze u daného pacienta, aby nedošlo k podání nebezpečných léků. Nutná je dlouhodobá dispenzarizace a spolupráce pacienta s lékařem.

### Literatura

1. Valent P. Biology, classification and treatment of human mastocytosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108(13): 385–397.
2. Janniger CK. Childhood mastocytosis. *Cutis* 1992; 50(3): 187–188, 198.
3. Bučková H, Buček J, Faberová R. Mastocytární onemocnění v dětském věku, jejich diagnostika a léčebné postupy. *Čs. pediat* 1999; 54(3): 162–168.
4. Jílek P. Základy imunologie. Praha: Ewopharma, 1999: 75.
5. Lazarus GS. Mastocytosis: new understandings in cutaneous pathophysiology. *J Dermatol* 1996; 23(11): 769–772.
6. Metcalfe DD. Classification and diagnosis of mastocytosis: current status. *J Invest Dermatol* 1991; 96(3, Suppl): 2–4.
7. Soter NA. The skin in mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991; 96(3, Suppl): 32–39.
8. Golker L, Bernhard JD. Mastocytosis. *Lancet* 1997; 349: 1379–1385.
9. Alto WA, Clarq L. Cutaneous and systemic manifestation of mastocytosis. *Am Fam Physician* 1999; 59(11): 3047–3054.
10. Fučíková T, Bartůňková J, Litzman J, Panzner P. Základy klinické imunologie. Praha: RDI Press a Agentura Krigl, 1994: 148.
11. Lazúr J, Takáč M, Jonáš P, Poništ J, Jurenková E. Případ systémové mastocytózy. *Vnitřní lékařství* 1992; 38(7): 696–700.
12. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologia a venerologia*, Martin: Osveta, 2001: 1314–1319.

**MUDr. Monika Těšíková**  
I. dermatovenerologická klinika  
FN u sv. Anny v Brně a LF MU  
Pekařská 53, 656 91 Brno  
monika.tesikova@seznam.cz