

Глава 14

Редкие дерматозы

14.1. МАСТОЦИТОЗ

Мастоцитоз — группа гетерогенных заболеваний, характеризуемых скоплением тучных клеток в коже, а иногда и в других органах. Заболевание было впервые описано в 1869 г. E. Nettleship у девочки 2 лет. Название «ментная крапивница» предложил A. Sangster в 1878 г. Термин «мастоцитоз», который в основном и применяется в настоящее время, предложил в 1938 г. А. Сезари (A. Sezary), обнаружив при гистологическом исследовании инфильтрат, состоящий главным образом из тучных клеток (Mastzellen). J.V. Ellis в 1949 г. выявил у некоторых больных системный характер заболевания [1].

Мастоцитоз представляет собой клональное заболевание с характерными пролиферацией и накоплением тучных клеток (мастоцитов) в различных органах и тканях, преимущественно в коже и костном мозге, что приводит к широкому разнообразию клинических проявлений, главным образом вызванных избыточным высвобождением медиаторов тучных клеток. Вследствие этого у пациентов с мастоцитозом могут возникать симптомы, сходные с массивной активацией тучных клеток и высвобождением медиаторов. Наиболее часто заболевание проявляется анафилаксией. Возможными причинами анафилаксии у пациентов с мастоцитозом являются лекарственные препараты, хотя связь между мастоцитозом и лекарственной анафилаксией, по-видимому, не так сильна, как анафилаксия после укуса перепончатокрылых. По классификации ВОЗ опухолей кроветворных и лимфоидных тканей мастоцитоз входит в одну из восьми подкатегорий миелопролиферативных новообразований. Мастоцитоз в детском возрасте обычно представляет собой заболевание, ограниченное кожей, которое самопроизвольно регрессирует с возрастом, в то время как мастоцитоз у взрослых проявляется вовлечением многих органов и перманентным течением [1–4].

Эпидемиология. Заболеваемость мастоцитозом составляет примерно 1 случай на 1000–10 000 человек, в год появляется 5–10 новых случаев забо-

левание на 1 млн человек [4]. По данным литературы, у детей в 90% случаев заболевание появляется до двухлетнего возраста, чаще до года, и у 10% — в возрасте между 2 и 15 годами [4, 5]. Позднее начало заболевания коррелирует с повышенным риском развития системного заболевания [4]. Мастоцитоз возникает спорадически, семейные случаи встречаются очень редко, по данным литературы — лишь в 4% случаев [1–4, 6].

Классификация. Согласно классификации ВОЗ, первичный мастоцитоз делят на кожную и системную формы. Системная форма может быть с поражением кожи или без него [7, 8]. В 2016 г. европейские и американские эксперты опубликовали консенсусный документ [7], в котором кожный мастоцитоз разделили на три подгруппы:

- мастоцитомы;
- пятнисто-папулезный мастоцитоз (пигментная крапивница);
- диффузный мастоцитоз.

В отличие от классификации ВОЗ консенсусный документ заменил диагноз «пигментная крапивница» на пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз. В пятнисто-папулезном мастоцитозе выделяют мономорфный вариант с некрупными пятнисто-папулезными высыпаниями, который обычно наблюдается у взрослых, и полиморфный вариант с более крупными элементами различных размеров и формы, который обычно встречается у детей. Это разделение также имеет большое прогностическое значение, и его следует учитывать в диагностических алгоритмах [7, 8]. Клинические наблюдения показывают, что мономорфный вариант, если он развивается у детей, часто сохраняется и у взрослых, тогда как полиморфный вариант может разрешаться в период полового созревания. Классификация системного мастоцитоза, по данным консенсусного документа 2016 г., такова [7]:

- индолентный (вялотекущий) системный мастоцитоз;
- «глюющий» системный мастоцитоз;
- системный мастоцитоз, связанный с другими моноклональными гематологическими заболеваниями;
- агрессивный системный мастоцитоз;
- лейкомия тучных клеток.

В большинстве случаев поражение кожи является первым клиническим проявлением заболевания. Кожный мастоцитоз у детей чаще всего проявляется в виде изолированных кожных поражений и представляет собой относительно редкое явление с хорошим прогнозом и спонтанной регрессией в подростковом возрасте. Системный мастоцитоз с поражением костного мозга и других внутренних органов является более серьезным заболеванием и, нередко, сохраняющимся у взрослых. Системный мастоцитоз может протекать как с поражением кожи, так и без ее вовлечения. У пациентов с мастоцитозом в зрелом возрасте поражение кожи обычно связано с системным мастоцитозом, чаще всего с индолентным системным мастоцитозом [6, 7].

Этиология и патогенез. Причины развития мастоцитоза окончательно неизвестны. Тучная клетка, впервые описанная в 1878 г. немецким врачом Паулем Эрлихом, образуется в костном мозге и созревает под влиянием местных факторов роста, включая фактор стволовых клеток, в большинстве тканей и, что не менее важно, в коже, легких и ЖКТ. В настоящее время тучные клетки рассматривают как очень мощные клетки иммунной системы, участвующие во всех воспалительных процессах, особенно в опосредованных реакциях. Тучные клетки развиваются из плюрипотентных клеток-предшественников костного мозга, экспрессирующих на своей поверхности антиген CD34. Отсюда они рассеиваются в виде предшественников и подвергаются пролиферации и созреванию в определенных тканях. Нормальное развитие тучных клеток требует взаимодействия между фактором роста тучных клеток, цитокинов и рецепторов с-KIT, которые экспрессируются на тучных клетках на различных стадиях их развития. Фактор роста тучных клеток связывает белковый продукт протоонкогена с-KIT. Тучные клетки являются полипотентными эффекторными клетками иммунной системы, которые продуцируют биологически активные вещества гистамин, триптазу, химазу, карбоксипептидазу А, гепарин, лейкотриены, простагландины и цитокины и др. Однако роль каждого тучноклеточного-зависимого медиатора в патогенезе мастоцитоза остается неясной. Триптаза выступает количественно доминантной протеазой в гранулах и почти полностью специфична для тучных клеток, поэтому ее используют в качестве биомаркера при диагностике мастоцитоза или синдрома активации тучных клеток.

Медиаторы тучных клеток ответственны за широкий спектр клинических симптомов [7, 9]. Наиболее частыми симптомами, связанными с медиаторами тучных клеток, у пациентов с мастоцитозом являются приливы, зуд, образование пузырей, диарея, спазмы в животе и боль, рвота, гипотензивные эпизоды с сосудистым коллапсом, анафилаксия, головная боль и боль в суставах [9]. Другие симптомы, которые считаются типичными для синдрома активации тучных клеток, включают крапивницу, ангионевротический отек, зуд и заложенность носа, одышку, отек горла, кратковременное повышение активности триптазы в сыворотке. Факторы дегрануляции тучных клеток представлены в табл. 14.1 [3].

При системном мастоцитозе клональная экспансия тучных клеток происходит в одном или нескольких органах, а при кожном мастоцитозе возникает их специфическое накопление в дерме, вероятно, за счет сочетания повышенной пролиферации и снижения апоптоза.

Инfiltrация органов тучными клетками при системном мастоцитозе приводит к лимфаденопатиям, печеночной недостаточности, асциты, мальабсорбции, цитопении, остеопении, остеопорозу и остеолизам. Это объясняет неоднородность клинических проявлений мастоцитоза и затрудняет диагностику, особенно в случаях без кожного поражения.

Таблица 14.1. Факторы дегрануляции тучных клеток

Факторы	Клинические проявления
Физические агенты	Жар, механическое раздражение кожи, лихорадка, физические упражнения, инвазивные диагностические процедуры
Экологические агенты	Парфюмерия, пестициды
Эмоциональные факторы	Стресс, беспокойство
Яды	Укусы пчел, ос, огненных муравьев, змей
Лекарственные препараты	Ацетилсалициловая кислота и НПВС, опиоиды, общая и местная анестезия, контрастные вещества, интерферон, 2-хлордеоксиаденозин, гидроксимочевина, вакцины, декстраны
Продукты	Твердые сыры, копченое мясо, орехи, моллюски, шоколад и какао, цитрусовые, бобы, помидоры, острая пища, добавки: глутамат натрия, сульфиты
Другое	Менструации, прорезывание зубов, алкоголь

Примечание: НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

Основой заболевания является активирующая мутация в гене рецептора роста тучных клеток КИТ (рецептора протеинтирозинкиназы), чаще всего это точечная мутация с обменом аспарагиновой кислоты на валин в кодоне D816 (D816V). Активирующие соматические мутации протоонкогена *c-Kit* являются наиболее частыми генетическими аномалиями при мастоцитозе [9–12]. Ген *c-kit* кодирует КИТ (CD117), трансмембранный рецептор с присутствием тирозинкиназной активностью и плеiotропными эффектами на несколько типов клеток. Большинство гематопоэтических клеток перестают экспрессировать КИТ после дифференцировки, тогда как тучные клетки сохраняют зависимость от этого пути на протяжении всей своей жизни. При связывании с фактором стволовых клеток (stem cell factor, SCF) димеризация КИТ приводит к активации внутриклеточной тирозинкиназы. КИТ и его единственный лиганд SCF необходимы для ускорения созревания, выживания и функционирования тучных клеток. Взаимодействие между КИТ и его лигандом, фактором стволовых клеток (SCF), играет центральную роль в регуляции пролиферации, роста, дифференцировки, адгезии, хемотаксиса и выживания тучных клеток [9, 10]. *c-KIT*-мутация D816V была обнаружена приблизительно у 90% пациентов с системным мастоцитозом [9–12] и в эксперименте индуцирует независимое от лиганда конститутивное аутофосфорилирование рецептора КИТ, что приводит к нарушению регуляции нормального развития и пролиферации тучных клеток и, как следствие, к накоплению этих неопластических клеток в тканях [9, 10]. Помимо *c-KIT*-мутации D816V, другие менее распространенные КИТ-мутации были обнаружены

у взрослых с системным мастоцитозом, включая V560G, D815K, D816E, D816F, D816H и др. [9–12].

Первоначальные исследования показали, что соматические мутации в гене *c-KIT* приводят к созданию клональной популяции тучных клеток. У большинства педиатрических пациентов мутации *c-KIT* кодона 816 отсутствуют, и механизм, вызывающий пролиферацию тучных клеток, не ясен [10, 13]. С. Vodemer и соавт. сообщили о многоцентровом исследовании 50 детей с мастоцитозом. Путем анализа всей кодирующей последовательности *c-KIT* в образцах кожной биопсии они обнаружили, что большинство случаев заболевания у детей, как и у большинства взрослых, были связаны с *c-KIT*-активирующими соматическими мутациями. В этом исследовании у 42% детей с мастоцитозом выявлены мутации в кодоне 816, затрагивающие домен киназы (18 из 50 пациентов имели мутации D816V, а в трех других случаях обнаружена замена тирозина или изолейцина в кодоне 816) [14].

Кожный мастоцитоз определяется увеличением числа тучных клеток в коже при отсутствии вовлечения других тканей [1, 7, 10]. В неясных случаях, если гистология не является диагностической, наличие *c-KIT*-мутации D816V в кодоне 816 в очаге поражения подтверждает клональную природу кожного заболевания [10, 12, 14, 15].

Наблюдения, указывающие на то, что тучные клетки при кожном мастоцитозе у детей содержат *c-KIT*-активирующие мутации, помогают понять патофизиологический механизм мастоцитоза, хотя важный вопрос остается открытым: если пролиферация клеток зависит от *c-KIT*-мутаций при мастоцитозе как у детей, так и у взрослых, почему при мастоцитозе у детей наблюдается спонтанная регрессия? Для решения вопроса, связано ли спонтанное разрешение с конкретными мутациями, необходимо время [14].

Клиническая картина. Первые проявления кожного мастоцитоза возникают у 70% детей в возрасте от 1 до 12 мес, но могут встречаться и у новорожденных (15–31% случаев) [4, 5, 10, 13].

Наиболее часто у детей встречается *пятнисто-папулезный мастоцитоз* — полиморфный вариант, который обычно характеризуется стадийным течением, включающим прогрессирующую стадию, стабилизацию и стадию регресса. Для прогрессирующей стадии характерны приступообразные высыпания пятен, папул, волдырей розово-красного цвета округлой или овальной формы. Размер их варьирует от просяного зерна до 2–3 см в диаметре, иногда они имеют вид более крупных бляшек. Сыпь локализуется на коже туловища, конечностей, волосистой части головы, иногда на лице, редко — на ладонях и подошвах. Слизистые оболочки не поражаются. Обзор литературы подтверждает, что наиболее распространенным симптомом, связанным с медиаторами тучных клеток, у детей (48%) является зуд [2, 11, 13, 16, 17].

Патогномоничным для всех форм мастоцитоза признаком считается положительный симптом Унны–Дарье, когда при трении шпателем, пальцем

или прикосновении к коже теплого предмета пятна или папулы краснеют, отекают и увеличиваются, приобретая вид уртикарии. Набухание и отечность элементов сыпи, иногда весьма значительные, наблюдаются после мытья ребенка в теплой ванне, особенно при пользовании мочалкой и даже нежной губкой, нередко сопровождаются сильным зудом. Симптом Унны-Дарье обусловлен тем, что механическое или термическое раздражение приводит к выходу из гранул тучных клеток большого количества гистамина, гепарина и серотонина, что вызывает расширение сосудов, усиление порозности их стенок и высвобождение жидкости в окружающие ткани.

На прогрессирующей стадии наряду с существующими высыпаниями появляются свежие элементы, окраска их насыщенная (от светло-бежевой до кирпичевой), количество элементов увеличивается от единиц до сотен. Иногда возникают буллезные высыпания.

В стадии стабилизации, наступающей на втором году жизни или позднее, прекращается возникновение новых элементов сыпи. В этот период наблюдается лишь незначительная отечность существующих элементов после термического и механического раздражения или ультрафиолетового и солнечного облучения.

Регрессирующая стадия начинается в возрасте после 6–7 лет или к периоду полового созревания и характеризуется постепенным побледнением и иногда даже разрешением элементов, исчезновением симптома Унны-Дарье.

У детей грудного возраста мастоцитоз проявляется заметным полиморфизмом высыпаний, среди которых наиболее типичны пятнистые и пятнисто-папулезные элементы, несколько реже — узлы и пузыри. Высыпания могут быть различных размеров (рис. 14.1, 14.2). Буллезные высыпания при

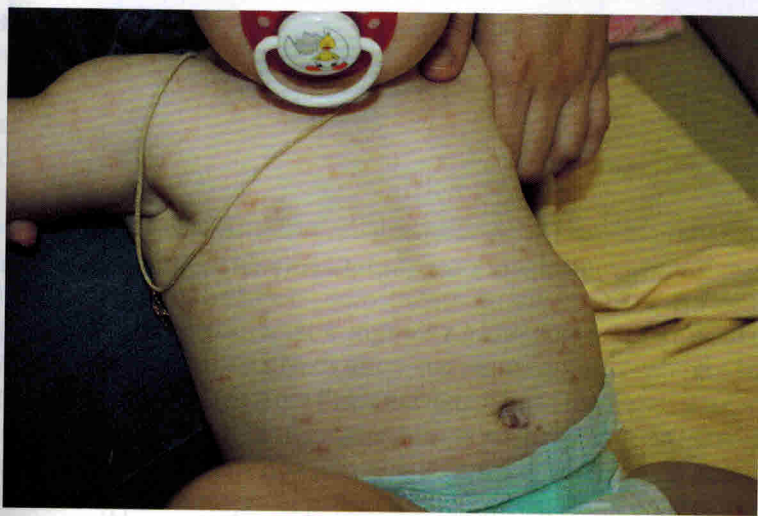


рис. 14.1. Мастоцитоз. Пятнисто-папулезная форма у 5-месячного ребенка. Множественные папулезные элементы желтовато-коричневого цвета