MASTOCITOZĖS

diagnostikos ir gydymo rekomendacijos

VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS
LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
LIETUVOS ALERGOLOGŲ IR KLINIKINIŲ IMUNOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS DERMATOVENEROLOGŲ DRAUGIJA

MASTOCITOZĖS

diagnostikos ir gydymo rekomendacijos

METODINĖS REKOMENDACIJOS

VILNIAUS
UNIVERSITETO
LEIDYKLA

2021

Apsvarstė ir rekomendavo išleisti
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto taryba (2021 m. rugsėjo 17 d., protokolas Nr. (1.2)150000-TP-10-8)

Apsvarstė ir leidimui pritarė Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų draugija (2021 m. balandžio 10 d., protokolas Nr. 01/20210410)

Apsvarstė ir leidimui pritarė Lietuvos dermatovenerologų draugija (2021 m. kovo 21 d., protokolas Nr. 21-03/2021)

Recenzentės:
doc. dr. Rūta Gancevičienė (Vilniaus universitetas)
prof. dr. Violeta Kvedarienė (Vilniaus universitetas)

Metodines rekomendacijas parengė:
Laura Malinauskienė, Matilda Bylaitė-Bučinskienė, Eglė Žilėnaitė, Kęstutis Černiauskas, Anželika Chomičienė, Jūratė Staikūnienė, Audra Blažienė, Neringa Gailiūtė

Autoriai nuoširdžiai dėkoja dr. Ugniui Mickiui (Valstybinis patologijos centras) už histologinius vaizdus ir jų aprašymą

Leidinio bibliografinė informacija pateikiama Lietuvos nacionalinės Martyno Mažvydo bibliotekos Nacionalinės bibliografijos duomenų banke (NBDB)

ISBN 978-609-07-0664-0 (spausdinta knyga)
ISBN 978-609-07-0665-7 (skaitmeninis PDF)

© Laura Malinauskienė, Matilda Bylaitė-Bučinskienė, Eglė Žilėnaitė, Kęstutis Černiauskas, Anželika Chomičienė, Jūratė Staikūnienė, Audra Blažienė, Neringa Gailiūtė 2021
© Vilniaus universitetas, 2021

Turinys

Apibrėžimas 7
Epidemiologija 8
Etiologija ir patofiziologija 9
Klasifikacija 11
Klinika 13
Simptomus provokuojantys veiksniai 39
Diagnostika 47
Laboratorinė diagnostika 48
Diagnozės formulavimas 53
Diferencinė diagnostika 54
Praktinis diagnostinis algoritmas 58
Mastocitozei būdingi klinikiniai variantai 62
Gydymo principai 63
Apibendrinimas 66
Literatūra 68

Santrumpos

ASM – agresyvi sisteminė mastocitozė
DOM – difuzinė odos mastocitozė
IgE – imunoglobulinas E
KČ – kaulų čiulpai
KLF – kamieninių ląstelių faktorius
MPOM – makulopapulinė odos mastocitozė
NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo
OM – odos mastocitozė
PL – putlioji ląstelė
PLAS – putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromas
PSO – Pasaulio sveikatos organizacija
SM – sisteminė mastocitozė

Apibrėžimas

Mastocitozė – tai heterogeniška ligų grupė, apibūdinama klonine pakitusių mastocitų (putliųjų ląstelių (PL) proliferacija ir kaupimusi viename ar keliuose organuose: dažniausiai odoje, virškinamajame trakte, kepenyse, blužnyje, kaulų čiulpuose, limfiniuose mazguose ar kauluose. Endokrininė sistema ir inkstai retai pažeidžiami. Sisteminė mastocitozė dažniausiai siejama su mieloidinės kilmės hematologinėmis ligomis.

Epidemiologija

Visos mastocitozės formos yra retos. Nėra žinomas tikslus šio susirgimo paplitimas. Retų ligų tinklalapyje *www.orpha.net* nurodoma, kad sistemine mastocitoze (SM) Europoje serga 1–5 asmenys iš 10 000, o odos mastocitoze (OM) – 0,1–0,8 proc. visų dermatologinių pacientų. Vyrai ir moterys serga vienodai dažnai, nors vaikystėje šiek tiek dažniau ja serga berniukai, o suaugus – moterys. 80 proc. vaikų mastocitozės atvejų pasireiškia pirmaisiais gyvenimo metais ir dažniausiai tai OM formos. Didelė dalis odos mastocitoze sergančių pacientų pasiekia remisiją ar pasveiksta sulaukę paauglystės. Suaugusieji dažniau serga sistemine mastocitoze, kuri linkusi persistuoti. OM sudaro iki 5 proc. suaugusiųjų formų.

Etiologija ir patofiziologija

PL yra imuninės sistemos ląstelės, kurios vystosi iš pliuripotentinių hematopoetinių ląstelių ir subręsta audiniuose. Iš kaulų čiulpų PL pirmtakės migruoja krauju į įvairius organus (odą, plaučius, virškinamojo trakto gleivines). PL fenotipas priklauso nuo audinio, kuriame jos bręsta, mikroaplinkos. PL augimą, išgyvenamumą, diferenciaciją reguliuoja kamieninių ląstelių faktorius (KLF) arba KIT ligandas, kuris veikia per transmembraninį tirozinkinazės receptorių (arba KIT receptorių, CD117). Šį receptorių koduoja cKIT genas.

PL dalyvauja įgimtame (apsaugant organizmą nuo infekcijų, neutralizuojant toksinus) ir įgytame imuniniame atsake. Taip pat PL svarbi antigeno pateikimui, reguliuojant T limfocitų atsaką, autoimuniniuose ir uždegiminiuose procesuose, alerginėse reakcijose. PL dalyvauja nuo imunoglobulino E (IgE) priklausomose reakcijose (jos sukeliamos antigeno – alergeno, kuris sujungia ant PL esančius antigenui specifinius IgE, sąveikos). Tačiau PL degranuliuoti gali ne tik per FcεRI stimuliaciją, bet ir stimuliuojant kitus receptorius (FcγRI/IIa, komplemento, su Mas susijusio G baltymo bei Toll-like), esančius PL paviršiuje. Priklausomai nuo to, kas aktyvuoja PL, išskiriamas skirtingų granulių turinys ir susidaro nauji mediatoriai.

Be alergenų, PL stimuliuoti gali ir kiti dirgikliai (bakterijos, grybeliai, virusai, vaistai, maistas, sunkieji metalai, virusai, „pavojaus signalai“, tam tikri neuropeptidai). Suaktyvintos PL išskiria įvairius mediatorius. Dalis jų yra jau susintetinti ir iš PL degranuliuojant išskiriami per 1–5 min. po stimuliacijos (histaminas, naviko nekrozės faktorius, triptazė ir kitos proteazės, beta heksoaminidazė). Kiti mediatoriai (fosfolipidų produktai – prostaglandinas D2 ir leukotrienai, įvairūs citokinai ir chemokinai) sintetinami *de*

novo ir išskiriami per 6–24 val. Skirtingi mediatoriai ir jų kombinacijos gali lemti įvairius klinikinius simptomus.

Sergant mastocitoze dažniausiai nustatoma somatinė *gain-of-function* taškinė cKIT geno mutacija.

KIT (CD117) yra III tipo tirozinkinazės receptorius, kurį ekspresuoja PL kraujodaros pirmtakų ląstelėse, lytinės ląstelės, melanocitai ir intersticinės virškinamajame trakte esančios Cajal ląstelės (jos perduoda lėtus elektrinius impulsus lygiesiems žarnyno raumenims). Šis receptorius funkciškai reikšmingas normaliam PL vystymuisi, hematopoezei, gametogenezei, melanogenezei ir žarnyno peristaltikai. KIT ekspresija nuslopinama diferencijuojantis kraujodaros kamieninėms ląstelėms į brandžias formas, išskyrus PL. KIT ir jo sąveika su ligandu, kamieninių ląstelių faktoriumi (SCF), yra esminis reguliuojant PL dauginimąsi, brendimą, chemotaksį ir gyvavimo trukmę.

cKIT protoonkogeno taškinė mutacija dažniausiai (80–90 proc.) įvyksta cKIT geno 17 egzono 816 kodone (D816V). Ši ar retesnės 815, 816, 817, 820 ir 839 kodonų mutacijos nulemia, kad šio geno aktyvacija nebepriklauso nuo tirozinkinazės (ar kamieninių ląstelių faktoriaus), o tai sukelia nevaldomą PL pirmtakių proliferaciją, prailgina subrendusių PL išgyvenamumą, sustiprina degranuliaciją po specifinių IgE susijungimo su Fcε I receptoriais. KIT receptoriaus aktyvacija taip pat susijusi su netipiška CD25 ir CD2 ekspresija ant PL (įprastai PL šių molekulių neekspresuoja). Taškinė cKIT geno mutacija aptinkama 1/3 mastocitoze sergančių vaikų. Sergant sistemine liga, ji randama iki 90 proc. atvejų nepriklausomai nuo ligos potipio.

Kitos retesnės (nustatomos < 5 proc. atvejų) somatinės KIT mutacijos, nustatytos suaugusiųjų SM, yra V560G, D815K, D816Y, insVI815-816, D816F, D816H ir D820G.

Neretai esant KIT D816V nustatomos ir papildomos mutacijos TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1, JAK2 ir N/KRAS genuose. Kol kas nežinoma, ar klinikinė mastocitozės raiška priklauso nuo vienos mutacijos ar kelių mutacijų kombinacijos.

Klasifikacija

Mastocitozės diagnozė pagal TLK-10-AM klasifikuojama kodu Q82.2. Pagal organų pažeidimą mastocitozė skirstoma į odos ir sisteminę. OM atveju pažeidžiama tik oda, SM atveju pažeidžiami ekstrakutaniniai organai (su ar be odos pažeidimo). Nuo 2016 m. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) išskyrė mastocitozę kaip atskirą nozologinį vienetą, nepriklausantį mieloproliferacinių navikų grupei (1 lentelė). Taip pat 2016 m. Europos ir JAV odos mastocitozės sutarime siūloma papildomai makulopapulinę odos

1 lentelė. Mastocitozės klasifikacija pagal Pasaulio sveikatos organizaciją (2016)

1. Odos mastocitozė
Makulopapulinė odos mastocitozė (s. pigmentinė dilgėlinė): • Monomorfinė makulopapulinė odos mastocitozė* • Polimorfinė makulopapulinė odos mastocitozė*
Difuzinė odos mastocitozė
Mastocitoma
2. Sisteminė mastocitozė
Indolentinė sisteminė mastocitozė
Rusenanti sisteminė mastocitozė
Agresyvi sisteminė mastocitozė
Sisteminė mastocitozė su susijusia hematologine (ne putliųjų ląstelių) neoplazija
Putliųjų ląstelių leukemija
3. Putliųjų ląstelių sarkoma

* Siūloma makulopapulinę odos mastocitozę išskirti į du variantus pagal 2016 m. Europos ir JAV odos mastocitozės sutarimą (dabartinėje Pasaulio sveikatos organizacijos klasifikacijoje šie variantai nėra išskirti).

mastocitozę pagal bėrimų išvaizdą skirstyti į du variantus: monomorfinį (maži makulopapuliniai bėrimai) ir polimorfinį (dideli, įvairių formų asimetriniai bėrimai) (2 lentelė). Naujame sutarime nurodoma, kad, radus tris odos mastocitomas, būklė dar vadinama odos mastocitomomis, o radus daugiau nei tris – makulopapuline odos mastocitoze. Skirtumai tarp vaikų ir suaugusiųjų mastocitozės nurodyti 3 lentelėje.

2 lentelė. Odos mastocitozės klasifikacija

Subforma	Variantas
Makulopapulinė odos mastocitozė (MPOM)	Monomorfinė
Makulopapulinė odos mastocitozė (MPOM)	Polimorfinė
Difuzinė odos mastocitozė (DOM)	–
Odos mastocitoma	–

3 lentelė. Vaikų ir suaugusiųjų mastocitozės tipiniai bruožai

Būdingas bruožas	Suaugusiųjų mastocitozė	Vaikų mastocitozė
Dažniausia mastocitozės forma	Lėtos eigos sisteminė mastocitozė	Odos mastocitozė
Tipinė ligos eiga	Lėtinė	Praeinanti būklė
Anafilaksijos dažnis (%)	50	< 10
Dažniausia KIT geno mutacijos vieta	17 egzono, D816V kodono mutacija	8, 9, 11, 17 egzonas arba neaptinkama
Tipinė bėrimų forma	Makulopapulinė	Makulopapulinė
Tipinė bėrimų morfologija	Monomorfinė	Polimorfinė
Makulopapulinio bėrimo elemento dydis	Mažas	Didelis
Tipinės bėrimų vietos	Liemuo, šlaunys	Liemuo, galva, galūnės

Klinika

Odos mastocitozė

Kloninė PL infiltracija odoje, kuri išoriškai pasireiškia tipišku bėrimu, vadinama odos mastocitoze (OM). OM gali pasireikšti vaikams ir suaugusiesiems. Dažniau izoliuota OM nustatoma vaikams, o suaugusiesiems – sisteminė mastocitozė (SM) su ar be odos bėrimo. Suaugusiesiems izoliuota odos mastocitozė būna labai retai, visada rekomenduojama atlikti detalų ištyrimą dėl galimos piktybinės hematologinės ligos.

Vaikystėje pasireiškianti odos mastocitozė

Vaikystėje pasireiškusi OM paprastai yra labiau heterogeninė nei suaugusiesiems. Vaikams būdingos visos trys OM formos: makulopapulinė odos mastocitozė (MPOM), difuzinė odos mastocitozė (DOM) ir mastocitomos. Dažniausiai OM išryškėja per pirmus 6 gyvenimo mėnesius, nors pasitaiko atvejų, kai OM stebima nuo gimimo.

Aprašomi du **MPOM** variantai: monomorfinis ir polimorfinis. Dažniausiai polimorfinei OM formai būdingi bėrimai būna įvairaus dydžio, ovalios formos, rudos ar raudonos spalvos (1A pav.). Palyginti su suaugusiaisiais, vaikams bėrimo elementai – papulės ir susiliejančios plokštelės paprastai būna stambesnės, jos neužti.

Bėrimų kraštai gali būti aiškiai iškilūs – plokštelės ar nečiuopiami ir susiliejantys su aplinkine oda – makulės. Paprastai bėrimai būna asimetriški. Tipinė bėrimo lokalizacija – kaklas, liemuo, galva ir galūnės. Veidas, delnai ir pėdos nebūna išberti. Šiai formai neretai būna teigiamas Darier simptomas – patrintas mastocitozės bėrimas per kelias minutes stipriau parausta ir patinsta, gali niežėti (2 pav.).

A

B

1 pav. Vaikų stambesni (1A ir 1B) ir smulkesni suaugusiųjų (1C ir 1D) makulopapulinės mastocitozės bėrimai (nuotr. 1A ir 1C – prof. M. Bylaitės-Bučinskienės, 1B ir 1D – doc. J. Staikūnienės)

C

D

2 pav. Teigiamas Darier simptomas – patrintas mastocitozės bėrimas parausta ir patinsta, atsiranda pūkšlė (nuotr. prof. M. Bylaitės-Bučinskienės)

Kita polimorfinės MPOM forma, kuomet formuojasi plokštelės ar mazgai. Svarbu atkreipti dėmesį, kad bėrimai ligos metu gali kisti: kūdikystėje susiformavę mazgai laikui bėgant gali transformuotis į plokšteles, kurios apie 5–10 gyvenimo metus gali virsti papulėmis / makulėmis. Vaikui pradėjus bręsti lytiškai odos bėrimai dažnai regresuoja. Mazginė forma iki suaugusiųjų amžiaus išlieka ypač retai. Iki 2–3 m. amžiaus vaikams mechaniškai sudirginus polimorfinius OM bėrimus, ypač galvos odoje, gali atsirasti ne tik niežtinčių pūkšlių, bet ir skausmingų pūslelių ir pūslių.

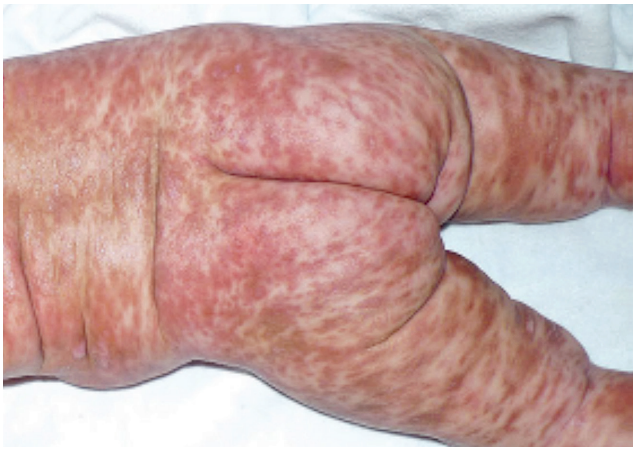
Nedidelei daliai vaikų pasireiškia monomorfinis makulopapulinis bėrimas (panašus į suaugusiųjų odos pažeidimą sergant mastocitoze). Dažniausiai vaikams sergant OM kraujo triptazės kiekis yra normos ribose. Kartais, esant labai išreikštiems bėrimams, triptazės kiekis gali būti padidėjęs, bet paprastai normalizuojasi per 1–2 me-

3 pav. Telangiektazinė erupcinė makulinė mastocitozė (*Telangiectasia macularis eruptiva perstans*, TMEP) (nuotr. prof. M. Bylaitės-Bučinskienės)

tus. Tik nedidelei daliai pacientų triptazės kiekis išlieka padidėjęs, iki jie suauga. Persistuojanti padidėjusi triptazės koncentracija didina tikimybę, kad pažeidimas gali būti sisteminis.

Labai retais atvejais bėrimai neatitinka nė vieno morfologinio tipo (polimorfinės ar monomorfinės MPOM), pvz., kieti geltoni bėrimai (anksčiau vadinta ksanteliazmoidine odos mastocitoze). Netipiniais atvejais kraujyje retai aptinkamas padidėjęs triptazės kiekis, o klinikinė prognozė yra gera, kaip ir esant tipiškai OM.

Senesnėje klasifikacijoje buvusi telangiektazinė OM forma, kai randama telangiektazinių ar raudonų makulinių bėrimų, šiuo metu taip pat priskiriama MPOM. Tai itin reta forma, ji pasireiškia < 1 proc. mastocitozės atvejų ir vadinama **telangiektazine erupcine makuline mastocitoze** (*Telangiectasia macularis eruptiva perstans*, TMEP).



4 pav. Vaikų difuzinė odos mastocitozė (DOM)
(nuotr. prof. M. Bylaitės-Bučinskienės)

Apie dešimtuosius gyvenimo metus rusvos, lyg įdegusios odos fone atsiranda smulkių, atskirų, 2–6 mm skersmens bėrimų – tai be aiškių ribų raudonos dėmės su telangiektazijomis ant krūtinės, pečių, kaklo ar viršutinės nugaros dalies (3 pav.). Darier simptomas būna neigiamas, odos niežėjimo pacientai nejaučia. Literatūroje aprašomi tik suaugusiųjų atvejai, nes liga, jei odos biopsija neimama, ilgai būna nediagnozuojama. Kartais kartu stebimi ir klasikinės mastocitozės makulopapuliniai bėrimai.

Apibendrinant galima teigti, kad polimorfinis MPOM bėrimas dažniausiai regresuoja iki pacientų lytinės brandos. Esant monomorfinei MPOM ir padidėjusiai triptazės koncentracijai savaiminė ligos remisija retesnė ir liga įprastai tęsiasi ir suaugus.

Vaikų difuzinė odos mastocitozė (**DOM)** yra itin reta, jai būdinga generalizuota odos eritema, odos sustorėjimas (pachidermija), o ne atskiri bėrimai. Pažeistos odos spalva būna tamsesnė, labiau gelsvai oranžinė. Tose vietose, kur oda yra itin sustorėjusi,

5 pav. Mastocitomos klinikinės išraiškos
(nuotr. prof. M. Bylaitės-Bučinskienės)

gali atsirasti plokštelių ir mazgų (4 pav.). DOM gali pasireikšti ir didelėmis skausmingomis pūslėmis, kurias gali išprovokuoti trynimas, kasymasis, aukšta aplinkos temperatūra, virusinės infekcijos ar dantų dygimas. Polinkis susidaryti pūslėms paprastai mažėja po 3–4 metų. Neretai vaikams gali pasireikšti raižantys pilvo skausmai ar viduriavimas. Šių pacientų kraujo triptazės kiekis paprastai

būna padidėjęs, tačiau nors pacientams dažniausiai nenustatoma sisteminio organų pažeidimo, šie vaikai turi būti reguliariai stebimi vaikų hematologo. Būtina atkreipti dėmesį į tai, kad terminas DOM apima tik pacientus, kuriems būdinga generalizuotas odos sustorėjimas ir patamsėjimas, bet ne tuos atvejus, kuomet MPOM eiga yra sunki ir bėrimai tampa susiliejantys. Kaip ir MPOM atveju, dažniausiai DOM eiga gerybinė, odos pokyčiai regresuoja vaikui lytiškai subrendus.

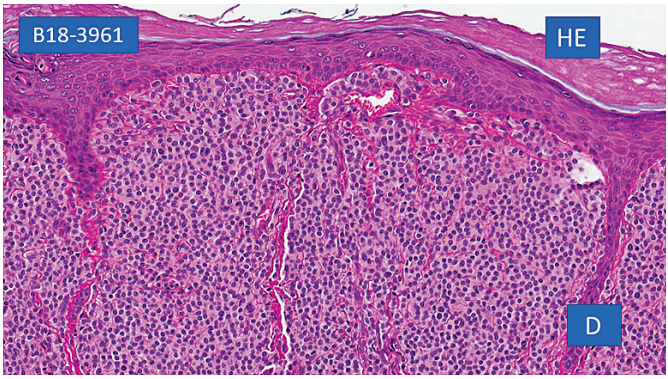
Mastocitoma apibūdinama kaip vienas, iškilus rusvas, rausvas ar gelsvas odos bėrimas (5 pav.). Šį bėrimo elementą patrynus atsiranda eritema ir vietinis patinimas. Kartais vienam pacientui gali būti kelios mastocitomos (iki trijų). Kraujo triptazės kiekis paprastai būna normos ribose, o sisteminis organų pažeidimas šiai OM formai nėra būdingas. Paprastai mastocitomos išnyksta suaugus.

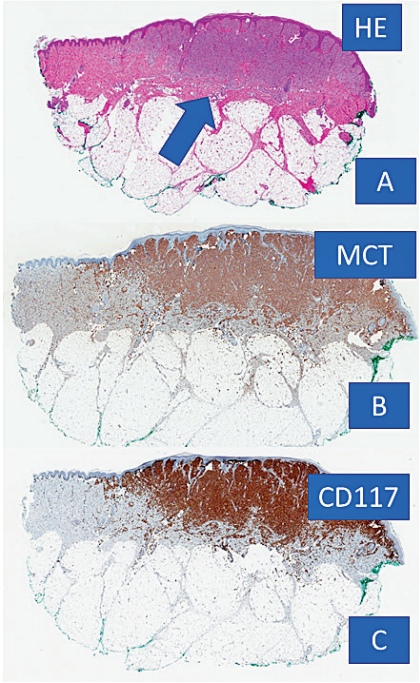
Galimos ir persiklojančios OM formos. Pvz., itin išplitusi polimorfinė MPOM gali būti labai panaši į DOM arba polimorfinę mazginę MPOM formą gali būti sunku atskirti nuo mastocitomų, ypač kai jos yra kelios.

Apžiūros metu vaikams, kuriems pasireiškė mastocitoma, Darier simptomas beveik visada būna teigiamas (5 pav.), tačiau atliekant šį mėginį reiktų nepamiršti, kad vien fiziniu odos dirginimu galima išprovokuoti anafilaksinį šoką.

KLINIKINIS ATVEJIS SU PATOLOGO KOMENTARU:

- 1 m. amžiaus mergaitė
- 2018 m.: pacientė nuo 2017 m. gegužės mėn. stebima dermatologo dėl nuo 2 gyv. savaitės atsiradusios pigmentinės (rausvai gelsvos) makulės (apie 1 × 0,3 cm) dešinio riešo srityje. Diferencinės diagnostikos tikslu buvo atlikta darinio rezekcija su biopsija.
- Makrovaizdas: odos ir poodžio fragmentas 1,7 × 0,9 × 0,2 cm, odoje gruoblėtas, pilkšvas, neaiškių ribų kiek iškilęs darinys 1 × 0,6 × 0,2 cm, nuo artimiausio odos rezekcijos krašto nutolęs 0,1 cm.
- Triptazė: 4,42 (norma < 11,4 µg/l) (2018)
- Diagnozė: odos mastocitozė (mastocitoma)





Mastocitoma odoje ribotas epitelioidinių mastocitų infiltratas (A, HE, 5×, rodyklė): ovoidiniai ar reniforminiai branduoliai ir eozinofilinė citoplazma (B, HE, 10×). Mastocitai imunohistochemiškai demonstruoja citoplazminę reakciją (mastocitų triptazė, 5×, B) ir membraninę reakciją (CD117, 5×, C)

Odos mastocitozė suaugusiesiems

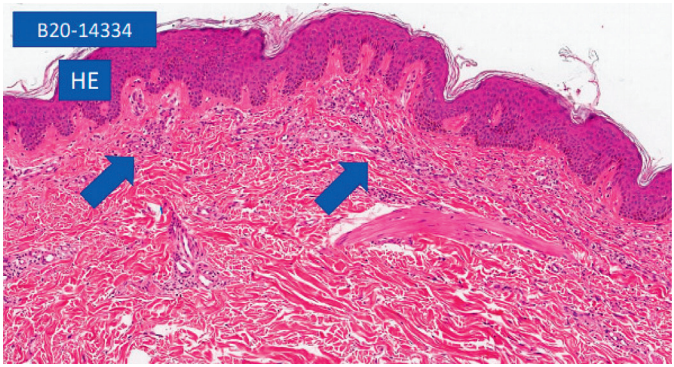
Suaugusiųjų OM dažnai būna susijusi su SM. Ligos eiga dažniausiai yra lėtinė. Apie 50 proc. suaugusiųjų pacientų ligos metu patiria anafilaksinę reakciją.

Suaugusiesiems būdingi maži, apvalūs, rusvi ar rausvi monomorfiški odos bėrimai, kurie seniau literatūroje vadinti pigmentine dilgėline (*Urticaria pigmentosa*) (1B pav.). Naujai atsiradę bėrimai diferencijuojami su spontanine dilgėline. Pagrindinis OM ir dilgėlinės skirtumas tas, kad OM bėrimai nepraeina per 24 val., kaip tipinės dilgėlinės atveju. Pirmiausia bėrimų atsiranda pažastyse ar apatinėje liemens srityje, vėliau gali išplisti viršutinėje liemens srityje, kaklo šonuose, ant rankų ir kojų. Dažniausiai veido odoje bėrimų nebūna. Tipiškai OM išsivysto 20–35 m. amžiaus pacientams, tačiau pasitaiko atvejų, kai pirmieji bėrimai atsiranda 65–70 m. amžiaus. Nuo 50 iki 95 proc. SM sergančių pacientų pasireiškia makulopapuliniai odos bėrimai. Pažengusios SM ir agresyvios SM atvejais taip pat gali atsirasti makulopapulinių bėrimų, kurie paprastai yra linkę susilieti, tačiau, progresuojant sisteminei ligai, gali ir regresuoti. Retais atvejais suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškė makulopapuliniai bėrimai, nenustatoma sisteminė PL infiltracija, o tik odos. Tokiu atveju diagnozuojama **tikroji makulopapulinė odos mastocitozė (MPOM)**.

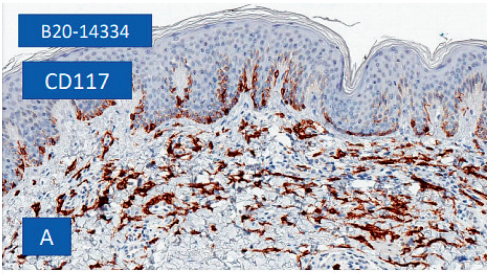
Kiti odos pažeidimo variantai (polimorfinė MPOM, DOM) suaugusiesiems nustatomi retai, o mastocitomų beveik neaptinkama.

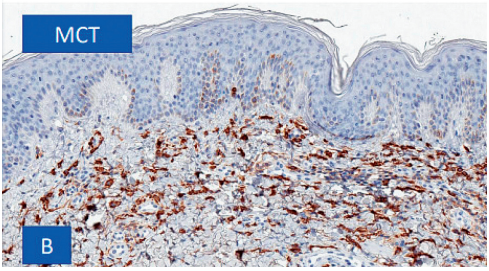
Odos mastocitozės eiga, klinikinis pasireiškimas ir bėrimų savybės, ligos progresavimo į SM tikimybė skiriasi priklausomai nuo mastocitozės pasireiškimo amžiaus.

KLINIKINIS ATVEJIS SU PATOLOGO KOMENTARU:
• 38 m. moteris • 2018 m. pastebėjo rusvą bėrimą dėmėmis ant krūtinės, kuris vėliau plito ant nugaros, veido, galūnių. Nuo šalčio – pūkšlės. • Triptazė: 25,5 (norma < 11,4 μg/l)



Odos biopsija (HE, 10×) su židininiais perivaskuliniais intersticiniais limfocitų, mastocitų ir eozinofilų infiltratais.





CD117+ (A, CD117, 20×) ir MCT (PL triptazė, angl. *mast cell tryptase*) (B, MCT, 20×)+ negausi perivaskulinė intersticinė mastocitų populiacija papilinėje dermoje

- Odos biopsija: odos mastocitozė
- 2020-06-15 VULSK PB: triptazės koncentracija normos ribose
- Kaulų čiulpų aspirato molekuliniai tyrimai: reikšmingų genominių aberacijų nenustatyta; KIT geno D816V mutacijos (TL-PGR) nenustatyta
- Trepanobiopsija: normali kaulų čiulpų histologinė struktūra
- Diagnozė: pigmentinė dilgėlinė

Sisteminė mastocitozė

SM yra liga, kai PL sankaupos nustatomos keliose organų sistemose, taip pat ir kaulų čiulpuose. SM būdingi B ir C simptomai arba ji gali būti asimptominė ir įtariama / nustatoma tik kartojantis anafilaksinėms reakcijoms, kurios išsivysto dėl PL aktyvacijos (4 lentelė).

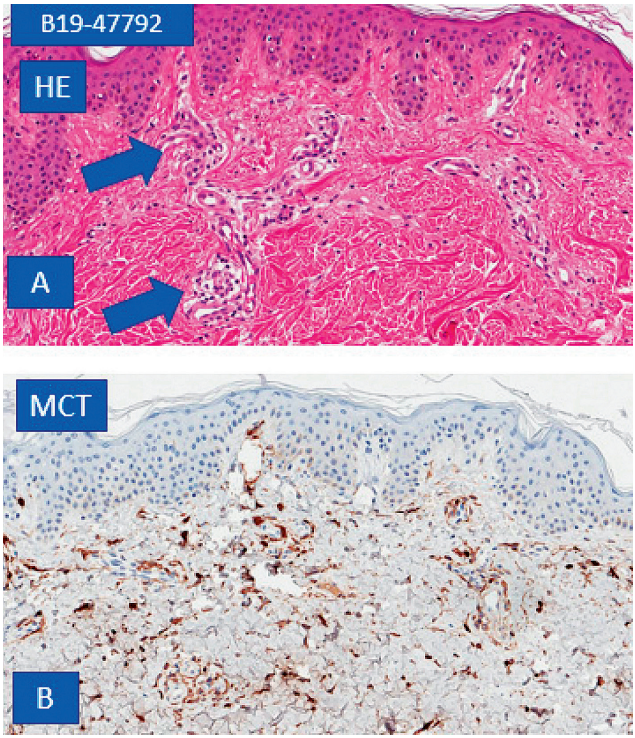
4 lentelė. B ir C simptomai

B (angl. *burden of disease*) simptomai	
1. Padidėjusi PL masė	> 30 proc. PL agregatų bioptate ir / ar serumo triptazė > 200 ng/ml
2. Displazijos ar mieloproliferacijos požymiai	MDS ar mieloproliferacijos požymiai KČ ir normalūs arba nedaug pakitę periferinio kraujo rodikliai, bet nėra asocijuotos hematologinės neoplazijos
3. Organomegalija	Padidėjusios kepenys be disfunkcijos ar ascito, limfmazgiai > 2 cm, palpuojama padidėjusi blužnis be hipersplenizmo
C (angl. *cytoreduction requiring*) simptomai	
1. Citopenijos	Absoliutus neutrofilų skaičius < 1 000/µl, Hgb < 100 g/L ir / ar trombocitų skaičius < 100 000/µl

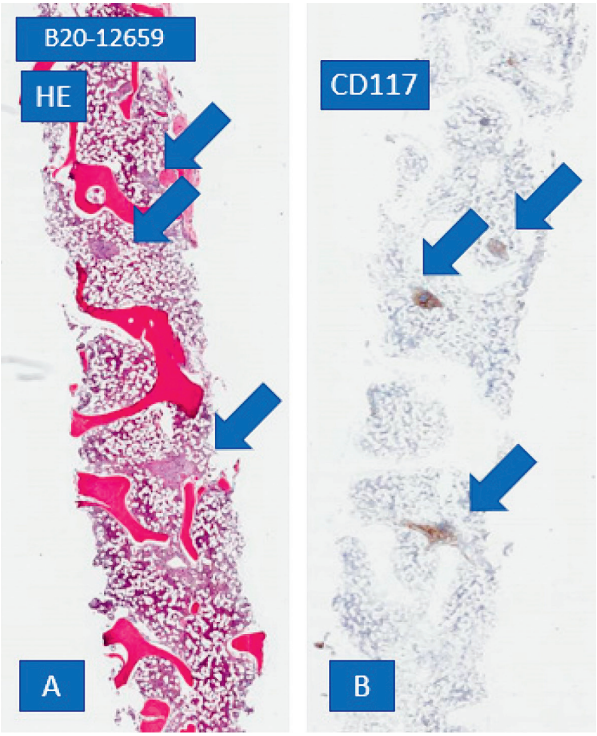
2. Kepenys	Palpuojama hepatomegalija, kepenų funkcijos nepakankamumas, ascitas ir / ar portinė hipertenzija
3. Kaulai	Dideli osteolizės židiniai su / be patologinių lūžių
4. Blužnis	Hipersplenizmas ir splenomegalija
5. Virškinamasis traktas	Malabsorbcija su kūno svorio mažėjimu ir hipoalbuminemija
6. Kiti	Gyvybei pavojingas vidaus organų pažeidimas kitose vidaus organų sistemose, kurį sukelia lokali putliųjų ląstelių infiltracija

KLINIKINIS ATVEJIS SU PATOLOGO KOMENTARU:

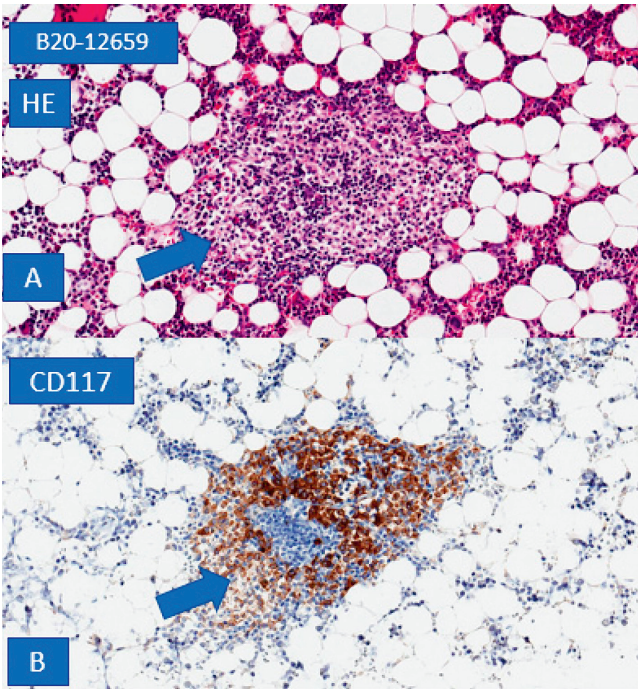
- 27 m. moteris
- Vargina **kūno odos bėrimai apie 10 metų** (po persirgtų vėjaraupių). Niežti periodiškai. Paūmėja esant temperatūrų skirtumui, suprakaitavus. Atsineštose nuotraukose matomos pūkšlės. Atsiradę bėrimai pranyksta per parą laiko. Viso kūno odoje rusvos dėmelės (daugiausia ant liemens, krūtinės, nugaros, rankų). **Teigiamas Darier požymis.**
- Triptazės koncentracija: 22,3 (norma < 11,4 μg/l)
- KIT geno D816V mutacijos nustatymas (TL-PGR) ribinis, nevertinamas, mutuotos alelės gali būti ~0,05 %; sunku diferencijuoti tarp specifinio ir nespecifinio signalo
- Kompiuterinė tomografija: padidėję kaklo II a gr. l/m, **splenomegalija, dauginiai nedideli sklerotiniai židiniai skelete** – pakitimai suderinami su sisteminės mastocitozės diagnoze.
- Trepanopsija: a) Sisteminė mastocitozė, ~5 % kaulų čiulpų (peritrabekulinis / perivaskulinis, folikulotropinis piešinys). Imunofenotipas: CD117+; CD25 > CD30+; CD2(–). Fokalinė retikulinė ir kolageninė fibrozė MF2. b) Kaulų čiulpų panhiperplazija, santykinė megakariopoezės hiperplazija / displazija: tikėtini perifokaliniai pokyčiai. Minimalūs pokyčiai su nežymiu perivaskuliniu mastocitų pagausėjimu (žr. patologo pastabą).
- Diagnozė: sisteminė indolentinė mastocitozė



Minimali blogai vizualizuojama perivaskulinė intersticinė mastocitų populiacija papilinėje dermoje (rodyklės) (A, HE, 20×), geriau vizualizuojama imunohistochemiškai (B, MCT, 20×).



Kaulų čiulpų biopsija: židininiai mastocitų infiltratai (A, HE, ×1), geriau vizualizuojami imunohistochemiškai (B, CD117, ×1).



Kaulų čiulpų biopsija: židininiai mastocitų infiltratai limfoidiniame folikule (A, HE, 20×), geriau vizualizuojami imunohistochemiškai (B, CD117, 20×).

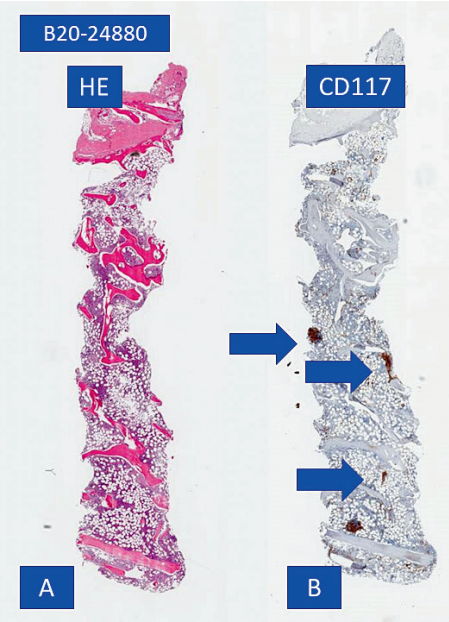
PATOLOGO PASTABA:

Esant mažoms mastocitų populiacijoms, be imunohistocheminio tyrimo vizualizavimas gali būti sudėtingas ir liga gali likti nediagnozuota;

KIT ar kiti molekuliniai tyrimai (paprastai iš aspirato) gali nenustatyti mažos mastocitų kloninės proliferacijos, todėl reikalingi kartotiniai tyrimai ligos eigos metu.

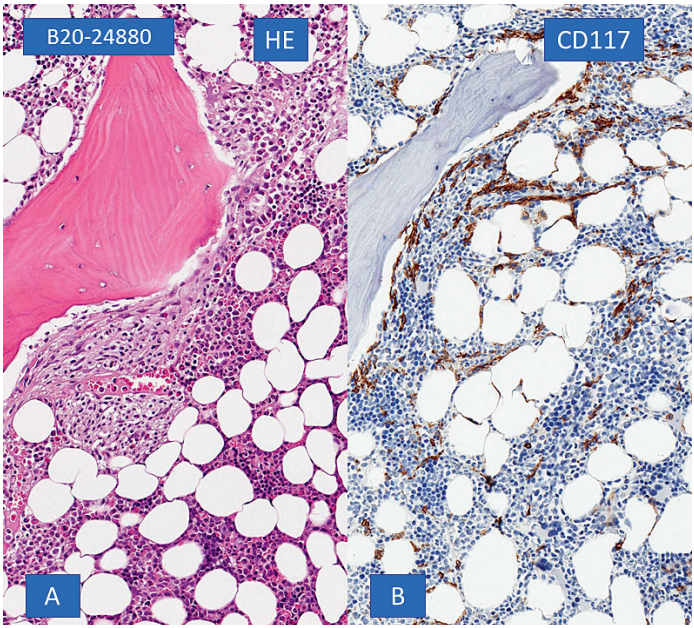
KLINIKINIS ATVEJIS SU PATOLOGO KOMENTARU:

- 69 m. moteris
- Nuo 2019 m. stebima hepatosplenomegalija (židininiai pokyčiai / navikas blužnyje) ir visceralinė / peripankreatinė limfadenopatija (iki 3 cm) bei odos pigmentacija. Epizodiškai konsultuota hematologo. 2020 m. atliktos dauginės virškinamojo trakto biopsijos, trepanobiopsija ir limfmazgio adatinė biopsija, nes prieš 5 metus atsirado viduriavimo ir vėmimo epizodų, svoris sumažėjo 15 kg. Pastaruosius 2 metus vėmimas ir viduriavimas kartojasi kasdien 1–2 k./d.
- Serumo triptazės koncentracija: 269 (norma < 11,4 μg/l)
- Molekuliniai tyrimai: KIT geno D816V sekos varianto nustatymas (TL-PGR): nustatyta D816V mutacija.
- Trepanobiopsija: agresyvi SM ~5 % kaulų čiulpų (peritrabekulinis, folikulotropinis, intersticinis ir perivaskulinis piešinys). Retikulinė fibrozė MF1. Imunofenotipas: CD117+, CD25+, triptazė putliosiose ląstelėse (angl. *mast cell tryptase*) (MCT)+, CD2(–); CD68+; CD30(–/+).
- Pasaito limfmazgio adatinė biopsija: sisteminė agresyvi mastocitozė: plitimas limfmazgyje (perivaskulinis, inter- bei perifolikulinis piešinys) (3/3 bioptatai). Imunofenotipas: CD117+; MCT+; CD25+; CD30–/+ (silpnas, fokalinis); CD2(–). Ki67 prolif. aktyvumas menkas (< 1 %).
- Odos biopsija: použdegiminė pigmentacija
- Dauginės GI trakto biopsijos: agresyvi SM: plitimas skrandžio *pylorus*, *duodenum*, plonosios žarnos, storosios žarnos gleivinės *lamina propria*. Imunofenotipas: CD117+; CD25+; MCT+/– (fokalinis/silpnas); CD30-/+ (pavienės) CD2(–).
- Diagnozė: agresyvi sisteminė mastocitozė (teigiama cKIT mutacija) su dauginiu organų pažeidimu



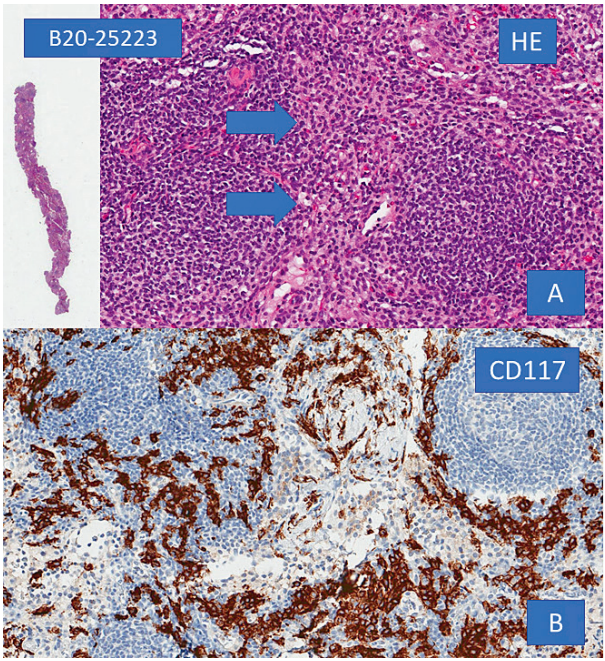
A. HE, 0,7×. Normalus trepanobioptato ląstelingumas. B. CD117, 0,7×. Multižidininė mazginė, peritrabekulinė ir intersticinė mastocitų infiltracija (rodyklė).

Agresyvi SM su dauginių organų įtraukimu.
Moteris 69 A. E. (Santaros klinikos)



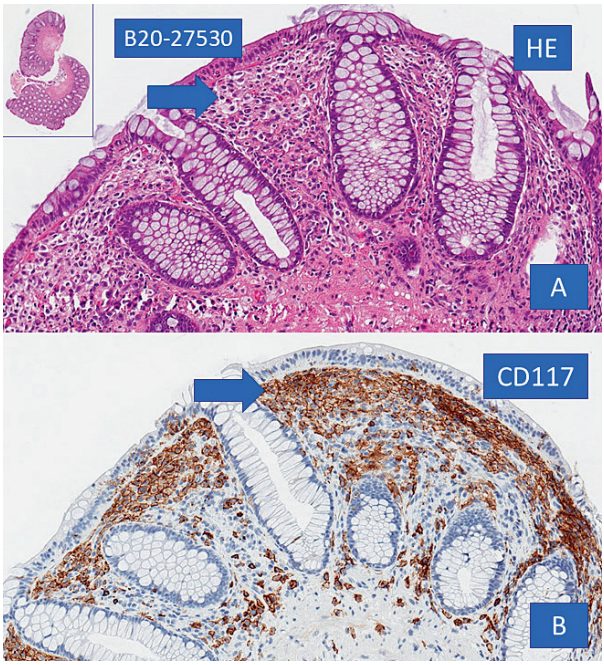
Trepanobioptatas: peritrabekulinė ir intersticinė vidutinio kalibro epitelioidinių ir šeivinių mastocitų infiltracija (A, HE 20×), itin ryški CD117 imunohistocheminėje reakcijoje (B, CD117 20×).

Agresyvi SM su dauginių organų įtraukimu.
Moteris 69 A. E. (Santaros klinikos)



Pasaito limfmazgio biopsija (HE 0,6x): sunkiai vizualizuojamas interfolikulinis mastocitų infiltratas (rodyklė, A, HE 20x), vizualizuojamas CD117 taikant imunohistocheminę reakciją (B, CD117 20x).

Agresyvi SM su dauginių organų įtraukimu.
Moteris 69 A. E. (Santaros klinikos)



C. Sigmoideus biopsija su blogai vizualizuojamu mastocitų infiltratu lamina propria (A, HE 20x), geriau matomu CD117 imunohistocheminėje reakcijoje (B, CD117 20x).

Agresyvi SM su dauginių organų įtraukimu.
Moteris 69 A. E. (Santaros klinikos)

Putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromas

Dėl įvairių priežasčių aktyvavus PL iš jų išsiskiria vazoaktyvūs ir prouždegiminiai mediatoriai. Dėl to pasireiškia simptomai, kurie koreliuoja su išsiskyrusių mediatorių kiekiu. Svarbu, kad simptomus gali sukelti keli skirtingi mediatoriai, pvz., histaminas, trombocitus aktyvuojantis faktorius, triptazė, įvairūs citokinai, leukotrienai, prostaglandinai. Dažniausi sisteminiai PL aktyvacijos simptomai yra ūmi dilgėlinė, paraudimas, raižantys pilvo skausmai, viduriavimas, hipotenzija ar sinkopė ir tachikardija (5 lentelė). Nors nė vienas iš jų nėra visiškai specifinis PL aktyvacijai, tikimybė, kad pacientas serga sistemine mastocitoze ar putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromu, padidėja, kai pasireiškia 2 ar daugiau tokių simptomų, o ypač kai simptomai regresuoja skiriant vaistus, veikiančius PL ar jų mediatorius. Esant sunkiems, pasikartojantiems simptomams dėl PL aktyvacijos ir jų išskiriamų mediatorių gali būti nustatomas putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromas (PLAS).

PLAS – ligų grupė, susijusi su nenormalia PL aktyvacija. Šis sindromas būdingas ne tik mastocitozei, tad jis skirstomas į:

- pirminį, kai nustatoma cKIT mutacija, kloninė (CD25+ ar CD2+) PL proliferacija (kartu su ar be mastocitozės diagnozės);
- antrinį arba nekloninį, kai nustatoma pagrindinė nepiktybinė liga. Dažniausiai tai nuo IgE priklausoma alergija arba kitos padidėjusio jautrumo reakcijos. Šiai grupei priskiriamas ir idiopatinis PLAS, kai nėra cKIT mutacijos ir nėra aiškios ligos, kuri paaiškintų PL aktyvaciją, bei nenustatomos padidėjusio jautrumo reakcijos (taip pat žr. 6 lentelę).

PLAS įtariamas, kai yra:

1) tipiniai, sunkūs, pasikartojantys PL aktyvacijos sukelti simptomai (ypač anafilaksija);
2) PL dalyvavimas gali būti įrodytas atliekant biocheminius tyrimus (pageidautina, nustatant triptazės kiekį);

3) simptomai mažėja skiriant gydymą, stabilizuojantį PL, ar vaistus, kurie slopina PL mediatorių gamybą, sekreciją ar susijungimą su receptoriais.

PLAS diagnozė nustatoma, jei yra visi trys kriterijai (7 lentelė).

Keli veiksniai vienu metu daugumai PLAS pacientų gali sukelti sunkią, gyvybei pavojingą anafilaksiją. Pvz., pacientams, sergantiems sistemine mastocitoze ir PLAS, kurie yra alergiški plėviasparnių vabzdžių nuodams (IgE sąlygota reakcija), yra pirminio ir antrinio PLAS kombinacija, todėl jiems įgėlus vabzdžiui rizika patirti gyvybei pavojingą anafilaksiją yra labai padidėjusi. Šiems pacientams reikalingas ypatingas dėmesys ir individualus gydymas – paprastai specifinė imunoterapija vabzdžių nuodais tęsiama visą gyvenimą, taip pat jiems papildomai gali reikėti gydymo omalizumabu ir (arba) kitų farmakologinių intervencijų.

PL aktyvacija gali sukelti ir lėtinius simptomus, kurie gali būti ne tokie sunkūs. Tokiems pacientams simptomai mažiau specifiški, pvz., galvos skausmai, pykinimas, nespecifiniai virškinamojo trakto simptomai. Vieni šie simptomai nėra sisteminės mastocitozės ar PLAS kriterijai. Galima ir vietinė (konkrečiame organe) PL aktyvacija. Šiems simptomams gydyti gali būti skiriami PL stabilizuojantys vaistai ar mediatorių antagonistai. Svarbu pabrėžti, kad yra daugybė ligų, kurių metu gali pasireikšti panašūs simptomai (pvz., psichiatrinės, infekcinės, kraujagyslinės, endokrinologinės, onkologinės ir pan.), todėl būtina tirti dėl jų, nes PLAS simptomai nėra specifiniai, o diagnozė patvirtinama tik paneigus galintį panašiai pasireikšti susirgimą (žr. skyrių „Diferencinė diagnostika“).

Sunki PL aktyvacija beveik visada siejama su ūmiais, sunkiais ir pasikartojančiais simptomais, pasireiškiančiais daugiau nei viename organe, dažnai kartu su hipotenzija ir anafilaksija. Nesant tokio pobūdžio simptomų, PLAS, o kartu ir SM mažai tikėtini.

5 lentelė. Dažniausi putliųjų ląstelių aktyvacijos sukeliami simptomai

Ūmiai atsiradęs simptomas*	Būdingas PL aktyvacijai	Tikėtinas PLAS	Komentaras
Ūmi dilgėlinė	++	+	Sunki ir ūmi dilgėlinė būdinga PLAS; tokiais atvejais ji būna su kitais sisteminiais simptomais
Staigus paraudimas	+	+/–	Sunkus ir staigus, išplitęs odos paraudimas būdingas PLAS; tokiais atvejais jis būna su kitais sisteminiais simptomais
Niežulys	+	+/–	Sunkus odos niežulys būdingas PLAS; tokiais atvejais jis būna su kitais sisteminiais simptomais
Angioedema	+	+	Sunki angioedema būdinga PLAS; tokiais atvejais ji būna su kitais sisteminiais simptomais
Nosies užburkimas	+/–	–	Tik kartu su kitais PLAS simptomais ir esant kitiems PLAS kriterijams
Nosies niežulys	+/–	–	Tik kartu su kitais PLAS simptomais ir esant kitiems PLAS kriterijams
Švokštimas	+	+/–	Tik kartu su kitais PLAS simptomais ir esant kitiems PLAS kriterijams
Balso užkimimas	+/–	–	Tik kartu su kitais PLAS simptomais ir esant kitiems PLAS kriterijams
Ryklės patinimas	+/–	+/–	Tik kartu su kitais PLAS simptomais ir esant kitiems PLAS kriterijams

Ūmiai atsiradęs simptomas*	Būdingas PL aktyvacijai	Tikėtinas PLAS	Komentaras
Galvos skausmas	+/–	–	Tik kartu su kitais PLAS simptomais ir esant kitiems PLAS kriterijams
Hipotenzija, sinkopė	++	+/–	Hipotenzija su / be šoko labai būdinga PLAS (būtina paneigti kitas ligas / būkles, kurios gali paaiškinti hipotenziją)
Tachikardija	+/–	+	Dažnai būna kartu su hipotenzija esant PLAS
Raižantys pilvo skausmai, pykinimas	+/–	+/–	Dažnai kartu su sisteminiais PLAS simptomais; jei jų nėra, diagnozė lieka neaiški
Viduriavimas	+/–	+/–	Dažnai kartu su sisteminiais PLAS simptomais; jei jų nėra, diagnozė lieka neaiški
Neurologiniai simptomai	?	?	Tik kartu su kitais PLAS simptomais ir esant kitiems PLAS kriterijams
Nuovargis	?	?	Tik kartu su kitais PLAS simptomais ir esant kitiems PLAS kriterijams

++ labai būdinga; + vidutiniškai būdinga; +/– mažai būdinga; – nebūdinga PLAS kaip vienas simptomas; ? nežinomas dažnis.

* Visi šie simptomai gali būti sukeliami putliųjų ląstelių mediatorių, taigi jei šie simptomai pasireiškia izoliuotai, jie nebūdingi PLAS. PLAS tikimybė didėja, kai yra du ir daugiau šių simptomų ir jie silpnėja skiriant putliąsias ląsteles stabilizuojančius ar jų mediatorius antagonistiškai veikiančius vaistus.

Pastaba: šie simptomai kaip putliųjų ląstelių aktyvacijos pasekmė yra tik tuomet, kai jie būna epizodiniai ir pasikartojantys bei negali būti paaiškinami kitomis ligomis ar būklėmis.

6 lentelė. PLAS klasifikacija (pagal Valent et al., 2019a)

Variantas	Apibūdinimas
Pirminis (kloninis) PLAS	Nustatyta KIT D816V mutacija ir PL dažniausiai ekspresuoja CD25 a) esant kartu patvirtintai odos ar sisteminei mastocitozei b) esant tik 2 mažiesiems sisteminės mastocitozės kriterijams
Antrinis (nekloninis) PLAS	IgE sukeliama alergija, kitos padidėjusio jautrumo reakcijos ar kitos imuninės ligos, kurios gali sukelti PL aktyvaciją, tačiau nenustatomos pakitusios PL ar KIT D816V mutacija
Idiopatinis PLAS	Atitinka PLAS diagnostikos kriterijus, tačiau nėra susijusios ligos, IgE sukeliamos alergijos ir nerandama neoplastinių / kloninių PL

IgE – imunoglobulinas E; PL – putliosios ląstelės; PLAS – putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromas; PSO – Pasaulio sveikatos organizacija; SM – sisteminė mastocitozė.

7 lentelė. PLAS diagnostikos kriterijai (Valent et al., 2012)

Kriterijus A: tipiški sunkios, pasikartojančios (epizodinės) sisteminės (pasireiškiančios bent 2 organų sistemose) putliųjų ląstelių aktyvacijos sukelti simptomai (dažniausiai anafilaksija)
Kriterijus B: putliųjų ląstelių dalyvavimas reakcijoje dokumentuotas biocheminiais tyrimais (pirmo pasirinkimo rodiklis: triptazės kiekio kraujyje padidėjimas nuo individualios normos + 20 proc. + 2 ng/ml*)
Kriterijus C: simptomai mažėja skiriant putliąsias ląsteles stabilizuojantį gydymą, medikamentus, slopinančius putliųjų ląstelių mediatorių gamybą ar atsipalaidavimą, ar jų sukeliamą poveikį**

* Kiti putliųjų ląstelių išskiriami mediatoriai ir jų metabolitai (histaminas ir histamino metabolitai, prostaglandinas D2 ir jo metabolitai, heparinas, IL-6, leukotrienai) taip pat gali būti tiriami, tačiau jų specifiškumas mažesnis lyginant su triptaze.
** Pvz., histamino receptorių blokatoriai.

Simptomus provokuojantys veiksniai

PL degranuliaciją gali sukelti įvairūs veiksniai, nors ne visi jie vienodai ir kiekvieną kartą sukelia simptomus mastocitoze sergantiems pacientams, taigi provokuojančius veiksnius reikia išsiaiškinti individualiai.

Galimi provokuojantys veiksniai:

- **medikamentai** (narkotikai, opioidai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, jodo kontrastinės medžiagos, vankomicinas, miorelaksantai);
- **fiziniai veiksniai** (fizinis krūvis, masažas ar odos trynimas, staigūs aplinkos temperatūros pasikeitimai, labai aštrus maistas);
- **operacijos ar medicininės manipuliacijos** (pvz., endoskopija, biopsija);
- **alkoholio vartojimas;**
- **infekcijos** (virusinės, bakterinės, parazitinės);
- **emocinis stresas;**
- **plėviasparnių vabzdžių ar nuodingų gyvūnų įgėlimas.**

Alergija plėviasparnių vabzdžių nuodams, PLAS ir mastocitozė

Iš visos populiacijos labiausiai PLAS paplitęs tarp pacientų, kurie kenčia nuo IgE priklausomos alergijos ir mastocitozės. Ypač svarbu atkreipti dėmesį į pacientus, kurie yra alergiški plėviasparnių vabzdžių (bičių, širšių, vapsvų) nuodams ir serga mastocitoze, nes jie gali patirti ypač sunkią ir net mirtiną anafilaksiją. Šiems pacientams rekomenduojama specifinė imunoterapija vabzdžių nuodais, taikant didesnes nuodų dozes, palyginti su alergiškais pacientais,

nesergančiais mastocitoze. Tokia imunoterapija yra tęsiama visą gyvenimą.

Mastocitozės ir anafilaksijos, sukeltos vabzdžių įgėlimų, ryšys stipresnis nei kitų priežasčių sukeltos anafilaksijos atveju (pvz., maisto ar vaistų). Mastocitozė nustatoma apytiksliai 2 proc. pacientų, alergiškų vabzdžių nuodams, o apie 25 proc. pacientų, sergančių mastocitoze, pasireiškia anafilaksija po vabzdžių įgėlimo.

Nustatyta, kad didžiausia sunkios anafilaksijos rizika yra specifinei pacientų grupei, sergančiai indolentine sistemine mastocitoze: dažniausiai tai vyrai, be odos mastocitozės požymių, neturintys KIT geno mutacijos ir turintys palyginti žemą triptazės lygį kraujyje. Ir gali būti priešingai: esant triptazės kiekio padidėjimui > 40 ng/ml, sistemine mastocitoze sergantiems asmenims rizika patirti anafilaksiją dėl bet kokios priežasties (ne tik vabzdžių nuodų) yra mažesnė. Tai buvo susieta su putliųjų ląstelių diferenciacijos sutrikimu ir disfunkcija. Esant agresyviai SM ar SM, susijusiai su hematologiniu neoplastiniu susirgimu, alergija vabzdžių nuodams paprastai nepasireiškia.

Įvertinti putliųjų ląstelių proliferacijos sutrikimą ir / ar padidėjusį serumo triptazės kiekį, įvykus anafilaksijai po vabzdžio įgėlimo, svarbu dėl kelių priežasčių:

- sergantis mastocitoze asmuo greičiau praranda apsauginį specifinės imunoterapijos poveikį ją nutraukus, o tai susiję su sunkia ar net mirtina anafilaksija pakartotinio įgėlimo metu;
- didesnė rizika patirti anafilaksiją specifinės imunoterapijos metu (leidžiant nuodus ar įgėlus vabzdžiui), nors dauguma šių pacientų gali būti saugiai gydomi alergenų specifine imunoterapija;
- įrodžius putliųjų ląstelių proliferacinį sutrikimą, gydymas nuodų specifine imunoterapija rekomenduojamas visą gyvenimą;
- pacientas, sergantis mastocitoze, turi turėti su savimi 2 epinefrino autoinjektorius.

Mastocitozė turi būti įtariama visiems pacientams, patyrusiems nepaaiškinamą anafilaksiją ar hipotenzinę reakciją be odos simptomų.

KLINIKINIS ATVEJIS

- 45 m. moteris
- Nuo 40 m. amžiaus prasidėjo anafilaksinės reakcijos po vapsvų įgėlimo: reakcijos per kelias minutes, išpila karštis, didelis bendras silpnumas, pilvo skausmas, vėmimas, netenka sąmonės
- Pacientė patyrė 6 anafilaksinius šokus
- Simptomai išsivysto ir nepaisant suleisto adrenalino
- Tyrimai: triptazė 23,2 ng/ml
- Teigiami įodiniai mėginiai su skirtingos koncentracijos vapsvų nuodais:
  - **spec. IgE vapsvoms – 1 kl., bitėms – 0 kl., širšėms – 0 kl.**
  - **Gyd. hematologo konsultacija – patvirtinta sisteminė mastocitozė.**
  - **Pradėta specifinė imunoterapija vapsvų nuodais. Stebėtos tik vietinės reakcijos.**
  - **Po 1 m. gydymo atliktas vabzdžio įgėlimo mėginys (7 pav.).**
  - Po 5 min. pacientei išsivystė viso kūno paraudimas, atsirado karščio pojūtis, tachikardija, triptazė 31 ng/ml. Provokacinis mėginys su vapsvų nuodais teigiamas, imunoterapijai naudota nuodų dozė per maža. Diagnozė: anafilaksija, sukelta vapsvų nuodų.
  - Nuodų dozė specifinei imunoterapijai padvigubinta ir po metų įgėlimo mėginys pakartotas – neigiamas.
  - Pacientė apsaugota nuo galimos anafilaksijos.

6 pav. Paciento ištyrimas dėl alergijos plėviasparnių nuodams. Kairėje matomi teigiami įodiniai mėginiai su bičių, širšių ir vapsvų nuodais.

7 pav. Provokacinio įgėlimo mėginio atlikimas. Pacientui stacionaro sąlygomis pasiruošus anafilaksijos rinkinį plėviasparnis vabzdys, kurio nuodams pacientas alergiškas ir gydomas imunoterapija, priverčiamas įgelti. Tuomet pacientas stebimas kelias valandas dėl sisteminės alerginės reakcijos išsivystymo. Sėkmingos specifinės imunoterapijos metu šis mėginys būna neigiamas. Sisteminei mastocitozei dažniausiai reikalinga didesnė nuodų dozė sėkmingai imunoterapijai negu pacientams, nesergantiems mastocitoze.

Padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistus

Bendra nejautra ir mastocitozė

Kai kurie medikamentai, naudojami perioperaciniu laikotarpiu, gali sukelti PL degranuliaciją, todėl rekomenduojamos atsargumo priemonės.

Prieš anesteziją:

Rekomenduojama aptarti individualią mastocitoze sergančio paciento riziką su hematologu, dermatologu ir alergologu.

Ankstesnių procedūrų / operacijų metu įvykus nepageidaujamoms reakcijoms ar įtariant alergiją vaistui, būtina pacientą tirti atliekant odos tyrimus, *in vitro* tyrimus ir provokacinius mėginius su vaistais ir / ar saugia alternatyva.

Operacijos dieną:

- Vengti specifinių vaistų, kurie galėjo sukelti ar sukėlė (patvirtinta tyrimais) padidėjusio jautrumo reakcijas anamnezėje.
- Tęsti tolesnį mediatorių antagonistinį gydymą.
- Suplanuoti procedūrą taip, kad būtų vengiama perteklinio šaldymo ar šildymo, spaudimo, sukeliamo, pvz., AKS matavimo aparato manžetės, ar užtrukusios anestezijos.
- Galima premedikacija H1 antihistaminais, benzodiazepinais (pagal poreikį) ir gliukokortikosteroidais.

Premedikacijos schemos pavyzdys: 50 mg prednizolono (arba metilprednizolono 32–48 mg arba deksametazono 4 mg) 13, 7 ir 1 val. iki procedūros ir klemastinas 1 mg/ml 2 ml į raumenis 1 val. iki procedūros.

Nėra tyrimų, patvirtinančių premedikacijos ar kokios nors specifinės premedikacijos schemos efektyvumą. Remiantis Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos sutarimu, įrodymai skirti premedikaciją yra menki ir jos rekomendacija, ekspertų nuomone, yra silpna.

Radiokontrastiniai tyrimai

Nėra žinoma, ar, lyginant su bendrąja populiacija, mastocitoze sergantiems pacientams yra didesnė anafilaksijos rizika atliekant tyrimus su radiokontrastinėmis medžiagomis. Nėra aprašyta mirtinos anafilaksijos atvejų skiriant radiokontrastines medžiagas mastocitoze sergantiems pacientams. Daugumoje centrų pacientams, sergantiems mastocitoze, yra taikomas konservatyvus požiūris: tyrimai atliekami turint gaivinimo priemones bei skiriant premedikaciją, nors jos efektyvumas nežinomas.

Antibiotikai, vaistai nuo uždegimo ir opioidai

Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos sutarime pateikta išvada, kad nėra aišku, ar beta laktaminiai antibiotikai gali sukelti anafilaksiją mastocitoze sergantiems pacientams dažniau nei nesergantiems.

Kai kurios medikamentų molekulės gali jungtis tiesiogiai prie MRGPRX2 receptorių ant PL ir sukelti nuo IgE nepriklausomą jų degranuliaciją, kuri kliniškai pasireiškia sistemine į anafilaksiją panašia reakcija (anksčiau vadinta anafilaktoidine ar pseudoalergija).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo kai kuriems pacientams gali sukelti anafilaksiją, tačiau nėra žinomi specifiniai pavojingesni preparatai. Galbūt anafilaksijai pasireikšti reikalingi kofaktoriai (pvz., alkoholis, fizinis krūvis ir pan.). Viename didžiausių tyrimų iš 212 mastocitoze sergančių pacientų 19-ai pasireiškė anafilaksinės reakcijos nuo aspirino, pirazolono, ibuprofeno, diklofenako, naprokseno ir metamizolio. Jos buvo dažnesnės nei mastocitoze nesergančių pacientų grupėje. Jeigu yra žinoma, kad pacientas toleruoja kurį nors NVNU, Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos sutarime rekomenduojama, kad jį pacientas turėtų vartoti.

In vitro ir *in vivo* tyrimai rodo, kad opioidai skiriasi pagal sugebėjimą atpalaiduoti histaminą iš PL. Didžiausiu PL degranuliuojančiu poveikiu pasižymi morfijus, buprenorfinas, kodeinas ir meperidinas. Fentanilis pasižymi mažiausiu ar neturi jokio poveikio

putliosioms ląstelėms. Taigi, nors įrodymų nedaug, mastocitoze sergantiems pacientams geriau rinktis fentanilį ir jo derivatus.

Vertinant teoriškai, didesnis putliųjų ląstelių skaičius ir padidėjęs jų dirglumas mastocitozės metu padidina vaistų sukeltos anafilaksijos riziką. Yra aprašyti sunkios anafilaksijos atvejai pacientams, sergantiems kloninėmis PL ligomis, kuriuos sukėlė NVNU, jodo kontrastinės medžiagos, antibiotikai, vaistai, naudoti perioperaciniu laikotarpiu, ir opioidai. Šiuo metu trūksta perspektyviųjų, kontroliuojamųjų tyrimų, kurie tyrinėtų anafilaksijos dažnį ir jos sunkumą mastocitoze sergantiems pacientams. Taigi kol kas negalima teigti, kad egzistuoja ryšys tarp greitojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijų į vaistus ir mastocitozės. Tačiau pacientai dėl PL ligų turi būti tiriami pasireiškus anafilaksijai ir nustačius bazinės triptazės kiekio padidėjimą bei esant odos mastocitozės simptomams.

Mastocitoze sergantys pacientai, kuriems pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos į vaistus, turi būti ištirti alergologiškai, kaip ir nesergantys mastocitoze pacientai. Kol ištyrimas bus atliktas, būtina vengti medikamentų, kurie galėjo sukelti simptomus. Nėra jokių duomenų, kad premedikacija prieš skiriant jodo kontrastines medžiagas ar anesteziją yra efektyvi, tačiau nėra ir įrodymų, kad ji neveiksminga. Praktikoje premedikacija prieš šias procedūras yra taikoma daugumoje centrų.

Skiepai nuo COVID-19

Remiantis Europos mastocitozės kompetencijos tinklo ir Amerikos putliųjų ląstelių ligų iniciatyvos sutarimu, mastocitoze sergantys pacientai skirstomi į tris sąlygines grupes pagal riziką patirti anafilaksiją skiepijant nuo COVID-19 infekcijos.

Maža rizika yra pacientams, niekada nepatyrusiems anafilaksijos (pvz., dėl vabzdžių nuodų) ir padidėjusio jautrumo reakcijų į vaistus, turinčius sudėtyje polietilenglikolio (PEG).

Tokie pacientai gali būti skiepijami ambulatorinėmis sąlygomis, kur yra anafilaksijos gydymo rinkinys, stebimi **30 min.** po vakcinacijos, būtina turėti adrenalino autoinjektorių ar anafilaksijos rinkinį. Galima (bet nebūtina) 30–60 min. iki vakcinacijos premedikuoti H1 antihistaminais.

Vidutinė anafilaksijos ***rizika*** yra tiems pacientams, kuriems anksčiau yra pasireiškusios anafilaksinės reakcijos, bet ne į PEG, arba buvo nepageidaujamos reakcijos į kitas vakcinas (pvz., karščiavimas, vietinis paraudimas, bendras negalavimas). Tokius pacientus rekomenduojama skiepyti ambulatoriškai, stebėti **30–60 min.** po vakcinacijos, būtina turėti adrenalino autoinjektorių ar anafilaksijos rinkinį ir pageidautina premedikuoti 30–60 min. iki vakcinacijos H1 antihistaminais.

Didelė anafilaksijos ***rizika*** yra tiems pacientams, kurie po pirmos COVID-19 vakcinos dozės patyrė įvairaus sunkumo anafilaksines reakcijas, kuriems įrodyta ar įtariama, kad gali būti jautrūs PEG ar polisorbatui 80/20, kuriems anksčiau yra buvusi anafilaksija dėl bet kurios vakcinos, taip pat pacientams, kuriems pasireiškia nekontroliuojami putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromo simptomai.

Tokius pacientus prieš skiepijant rekomenduojama ištirti alergologiškai atliekant odos mėginius su PEG ir polisorbato 80/20 turinčia vakcina. Jei odos mėginiai neigiami, skiepyti dienos stacionare ar gydymo įstaigoje, kur yra reanimacijos skyrius stebint **60 min.**, turėti adrenalino autoinjektorių ir premedikuoti 30–60 min. iki vakcinacijos H1 antihistaminais.

Ekspertų sutarimu, H1 antihistaminai yra pirmo pasirinkimo vaistai premedikacijai. Gliukokortikosteroidai, H2 antihistaminai ir montelukastas taip pat gali būti skiriami, nors tikėtina, kad sisteminiai steroidai gali turėti įtakos povakcininio imuniteto susidarymui. Jeigu pacientai gydomi omalizumabu, rekomenduojama jo dozę suleisti 1 sav. iki numatomos vakcinacijos, kad būtų pasiekta optimali omalizumabo koncentracija kraujyje.

Diagnostika

Diagnostika remiasi paciento anamneze, apžiūra, laboratoriniais ir histologiniais tyrimais. Mastocitozė turi būti įtariama visiems pacientams, patyrusiems nepaaiškinamą anafilaksiją ar hipotenzinę reakciją be odos simptomų.

Atliekant odos bėrimų apžiūrą, svarbus teigiamas Darier simptomas (2 pav.). Šį simptomą galima išgauti, kuomet įtariamas mastocitozei būdingas bėrimas yra vidutinio stiprumo jėga pabraukomas su gerklės apžiūrai naudojama liežuvio mentele. Simptomas teigiamas, jeigu po kelių minučių mechaninio dirginimo vietoje atsiranda pūkšlė su aplinkiniu paraudimu. Darier simptomas, skirtingai nei dermografinė reakcija, pasireiškia tik tame odos plote, kuriame yra bėrimas. Reiktų atkreipti dėmesį, kad suaugusiesiems Darier simptomas ne visada būna teigiamas, be to, blogai atlikus šį mėginį galima gauti klaidingai teigiamą rezultatą. Darier simptomą slopina sisteminių antihistamininių vaistų vartojimas.

Pagal paskutinį Europos ir JAV ekspertų grupių sutarimą OM diagnozuojama, jei yra tipinis odos bėrimas su teigiamu Darier simptomu (didysis kriterijus) ir kartu bent vienas iš mažųjų kriterijų: histologiškai patvirtinta PL infiltracija odoje ir / ar odos bėrime nustatyta aktyvi KIT mutacija. Suaugusiųjų odos mastocitozė – indikacija hematologiniam ištyrimui. Vaikų amžiuje hematologinis ištyrimas reikalingas tik tada, jeigu yra aukštas triptazės kiekis (> 100 ng/ml).

Laboratorinė diagnostika

PL aktyvacijos metu išskiriami ląstelėse esantys mediatoriai bei skatinama naujų mediatorių gamyba, kurie veikia skirtingas ląsteles – taikinius. Sunkios sisteminės reakcijos metu galima išmatuoti mediatorių kiekį įvairiuose biologiniuose skysčiuose.

Kai kurie mediatoriai yra specifiškesni – pvz., triptazė yra tiksliausia nustatant įvykusią PL aktyvaciją. Triptazė – tai serino proteazė, esanti putliosiose ląstelėse, kurios nedideli kiekiai yra nuolat aptinkami kraujyje. Daugiausia triptazę gamina PL, nedaug – bazofilai ir kaulų čiulpuose esančios ląstelės pirmtakės. Triptazės koncentracijos kraujyje nustatymas – tiksliausias ir patikimiausias pirminis tyrimas, kai įtariama SM (nustatoma padidėjusi bazinė triptazės koncentracija) ar įvykusi anafilaksija, tačiau jos diagnostinis jautrumas mažėja esant lengvoms reakcijoms ar vėliau paėmus kraują tyrimams.

Serumo triptazės tyrimas atliekamas:
- **įtariant anafilaksinę reakciją (ypač esant AKS sumažėjimui) per 30 min.–3 val. nuo reakcijos pradžios. Kitą dieną po reakcijos (ar vėliau) turi būti atliekamas triptazės tyrimas baziniam lygiui nustatyti;**
- **įtariant sisteminę mastocitozę;**
- **esant odos mastocitozei.**

Serumo triptazės kiekis gali būti padidėjęs sergant ūmine ar lėtine mieloleukemija ar mielodisplastiniu sindromu, taigi jo diagnostinė vertė kartu esant mieloidinėms neoplazijoms ribota.

Vertinant triptazės kiekį kraujyje, svarbūs keli aspektai:

1. PL aktyvaciją patvirtina epizodinis triptazės koncentracijos padidėjimas, susijęs su klinikiniais simptomais. Rekomen-

duojama kraują triptazės tyrimui imti po 30 min. – 3 val. nuo simptomų pradžios, o praėjus ne mažiau kaip 24–48 val. po simptomų išnykimo pakartotinai tirti jos koncentraciją nustatant individualų bazinį lygį.

2. Sutariama, kad triptazės koncentracijos padidėjimas 20 proc. + 2 ng/ml nuo bazinės triptazės labai būdingas PLAS. Tiriama praėjus 30 min. – 3 val. nuo anafilaksijos pradžios (maksimali triptazė) ir praėjus kelioms dienoms po simptomų regresijos (bazinė triptazė). Jei maksimali triptazė yra daugiau nei 120 proc. bazinės triptazės + 2 µg/l (bazinė triptazė × 1,2 + 2) – laikoma, kad įvyko anafilaksija. Pvz., jeigu bazinė triptazės koncentracija yra 5 ng/ml, padidėjimas iki 8 ng/ml leidžia įtarti PL aktyvaciją. Jeigu bazinė triptazės koncentracija yra > 20 ng/ml, pacientas turėtų būti tiriamas ir dėl kitų ligų, pvz., paveldimos alfa triptazemijos, sisteminės mastocitozės ir nemastocitinių mieloidinių neoplazijų.

Kiti mediatoriai: histaminas (plazmoje, šlapime), histamino metabolitai (šlapime), PGD_2 metabolitas ($11\beta\text{-}PGF_{2\alpha}$) paros šlapime ar leukotrieno (LT) C_4 metabolitas LTE_4 šlapime taip pat gali būti tiriami, tačiau jie mažiau specifiški nei triptazė ir nėra pakankamai duomenų, kaip interpretuoti jų kiekių pokyčius. Manoma, kad plazmos ir šlapimo histamino ar jo metabolitų koncentracijos padidėjimas 2 kartus ir daugiau ar bent 50 proc. nuo bazinio lygio, taip pat izoliuotai šlapime padidėjusi histamino metabolitų, PGD2 metabolitų ar LTE_4 koncentracija galėtų būti PL aktyvacijos požymis. Šių medžiagų tyrimas gali būti naudingas tada, jeigu neįmanoma atlikti triptazės tyrimo, jo rezultatai prieštaringi ar nepavyko paimti kraujo tyrimams, bet įmanoma surinkti šlapimo mėginį.

Galimi ir ląsteliniai bei bazofilų aktyvacijos tyrimai. Patikimas ir patvirtintas PL aktyvacijos kriterijus yra CD63 ir / ar CD203c ekspresija. Abu baltymai (antigenai) yra ekspresuojami ant aktyvuotų PL ir bazofilų, tačiau šie tyrimai rutiniškai neatliekami dėl didelės kainos ir sunkaus PL prieinamumo (jas galima gauti tik iš

8 lentelė. Indikacijos hematologo konsultacijai ir kaulų čiulpų biopsijai suaugusiems pacientams įtariant sisteminę mastocitozę

Absoliučios indikacijos
- Tipiški mastocitozei odos pakitimai (+/– odos biopsija) suaugusiajam
- Padidėjęs serumo triptazės kiekis (> 20 ng/ml arba > 30 ng/ml kaip izoliuotas radinys*) nesant žinomai šeiminei hipertriptazemijai ar kitai mieloidinei neoplazijai
- KIT D816V ekspresija kraujo leukocituose arba odos ląstelėse
- Putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromo simptomai pacientui, kurio triptazės kiekis > 20 ng/ml – esant ar nesant žinomos šeiminės hipertriptazemijos
- Neaiškios kilmės splenomegalija ir / ar limfadenopatija
- Neaiškios kilmės pakitimai periferiniame kraujyje, pvz., eozinofilija ir / ar citopenija

Santykinės indikacijos**
- Pasikartojantis anafilaksinis šokas po plėviasparnių vabzdžių įgėlimo (+/– patvirtinta alergija nuodams)
- Idiopatinis putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromas
- Neaiškios kilmės osteoporozė (ypač vyrams)
- Nespecifinis kolitas ir / ar neaiškios kilmės hepatopatija su ascitu
- Su histamino ir biogeninių aminų pertekliumi siejami simptomai, pvz., neaiškios kilmės galvos skausmas kartu su viduriavimu
- Nepaaiškinamas svorio mažėjimas
- Neaiškios kilmės virškinimo sistemos simptomai, išnykstantys po H2 antihistamininių vaistų vartojimo
- Neaiškios kilmės šarminės fosfatazės padidėjimas kraujyje
- Psichologiniai / psichiatriniai sutrikimai***

* Atmetus šeiminę hipertriptazemiją, kuomet bazinės triptazės serume kiekis > 30 ng/ml, yra indikacija kaulų čiulpų biopsijai, net ir jeigu kiti laboratoriniai tyrimai normalūs ir nėra jokių putliųjų ląstelių aktyvacijos požymių ar simptomų.

** Esant kelioms santykinėms indikacijoms, rekomenduojama atlikti kaulų čiulpų biopsiją.

*** Paneigus psichologinį sutrikimą ar psichiatrinę ligą padidėja tikimybė, kad bus nustatytas putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromas ar putliųjų ląstelių liga.

biopsinės medžiagos). Todėl šie tyrimų metodai neįtraukti į PLAS diagnostiką.

Esant triptazės kiekio padidėjimui ir įtariant mastocitozę, rekomenduotina atlikti kaulų čiulpų biopsiją (6 lentelė), bendrąjį kraujo, laktatdehidrogenazės tyrimą, viso kūno kompiuterinę tomografiją, cKIT D816V mutacijos tyrimą, tėkmės citometrijos tyrimą, densitometriją, kitų organų biopsiją pagal vyraujančią simptomatiką.

Kai kuriems pacientams pasireiškia PL mediatorių sukeliami simptomai, bet jie griežtai neatitinka PSO nurodytų sisteminės mastocitozės kriterijų, nepaisant nustatytos cKIT mutacijos ir CD25 ekspresijos ant kaulų čiulpų PL. Tokie atvejai klasifikuojami kaip putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromai.

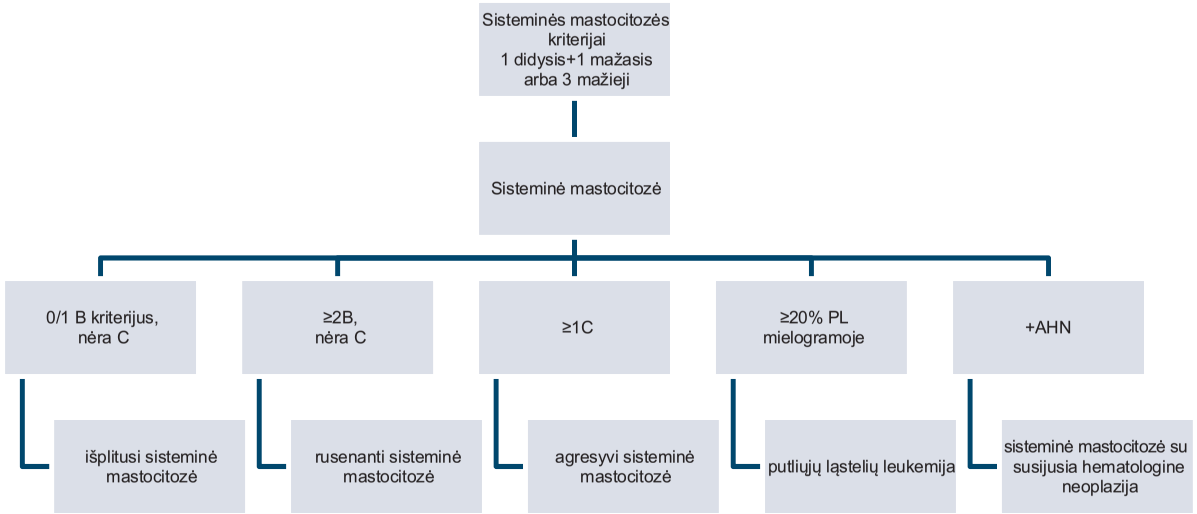
Indikacijos hematologo konsultacijai suaugusiems pacientams nurodytos 8 lentelėje.

SM diagnostikos algoritmas

Sisteminė mastocitozė diagnozuojama, kai yra aptinkamas 1 pagrindinis (didysis) kriterijus ir 1 mažasis ar bent 3 iš keturių mažųjų kriterijų (9 lentelė, 8 pav.).

9 lentelė. Sisteminės mastocitozės kriterijai

Didysis kriterijus	• Histologinis: multifokalinių (mažiausiai 15 putliųjų ląstelių) infiltratų radimas kaulų čiulpuose ar kitame ekstrakutaniniame organe
Mažieji kriterijai	• Atipinės (> 25 proc.) putliosios ląstelės kaulų čiulpuose ar šeivos formos putliosios ląstelės (> 25 proc.) ekstrakutaninių organų infiltratuose • Serumo triptazės kiekis > 20 ng/ml • CD2 ir / ar CD25 ekspresija kaulų čiulpų putliosiose ląstelėse • cKIT D816V mutacijos nustatymas kaulų čiulpuose ar kt. ekstrakutaniniuose organuose



8 pav. Sisteminės mastocitozės diagnostikos algoritmas

Diagnozės formulavimas

Toliau pateikiami diagnozių pavyzdžiai su Tarptautinės ligų klasifikacijos (TLK-10 AM) kodais:

- Q82.2 Mastocitozė
- C94.3 Mastocitų leukemija
- M9741/1 Neagresyvi sisteminė mastocitozė
- M9741/3 Piktybinė mastocitozė
- M9740/3 Putliųjų ląstelių sarkoma
- M9742/3 Putliųjų ląstelių leukemija
- D47.0 Neaiškios ir nežinomos eigos histiocitiniai ir putliųjų ląstelių navikai
- T78.2 Anafilaksinis šokas, nepatikslintas
- T78.0 Anafilaksinis šokas dėl nepageidaujamos reakcijos į maistą
- T88.6 Anafilaksinis šokas dėl tinkamai vartojamo tinkamo preparato nepageidaujamo poveikio

Diferencinė diagnostika

Paveldima alfa triptazemija yra autosominiu dominantiniu būdu paveldima būklė, kurios metu aptinkamas TPSAB1 geno, koduojančio alfą triptazę, germinalinės replikacijos sutrikimas. Ši mutacija gali sukelti šeiminį PLAS, kurio simptomai gali būti lėtiniai ir (arba) ūminiai. Nėra tiksliai žinoma, kiek pacientų, sergančių PLAS, serga ir paveldima alfa triptazemija ir atvirkščiai. Be PLAS sukeltų simptomų, gali pasireikšti ir kiti simptomai: disautonomija, lėtinis skausmas ir jungiamojo audinio sutrikimai, pvz., sąnarių hipermobilumas.

Labai retais atvejais padidėjęs triptazės kiekis gali būti nustatomas šeimose, neturinčiose genetinių (molekulinių) sutrikimų. Paprastai tokiu atveju padidėjimas yra nežymus.

Svarbu atkreipti dėmesį, kad triptazės kiekio padidėjimas *per se* nėra PL aktyvacijos ar PLAS rizikos veiksnys. Padidėjęs triptazės kiekis gali būti aptinkamas sergant mieloidiniais ne PL navikais, esant sunkiam inkstų funkcijos nepakankamumui, parazitozėms (10 lentelė).

10 lentelė. Diferencinė padidėjusio triptazės serume kiekio diagnostika

Susirgimas / būklė	Labiausiai tikėtina triptazės kilmė
Sisteminė mastocitozė	Kloninės PL
Mielomastocitinė leukemija	Mieloblastinės, supiktybėjusios PL
Ph+ lėtinė mieloleukemija	Kloniniai nebrandūs bazofilai
Lėtinė bazofilinė leukemija	Kloniniai nebrandūs bazofilai
Ūmi bazofilinė leukemija	Kloniniai nebrandūs bazofilai
Ūmi mieloleukemija	Mieloblastai
Mielodisplastinis sindromas (MDS)	Mieloblastai, bazofilai, PL

Mieloproliferacinis navikas (MPN)	Mieloblastai, bazofilai, PL
MDS/MPN persidengimo sindromas	Mieloblastai, bazofilai, PL
FIP1L1/PDGFRA + lėtinė eozinofilinė leukemija	Kloninės PL
Kitos ligos / būklės*	
Alerginės ligos	PL
Lėtinė dilgėlinė	PL
Lėtinės uždegiminės ligos	PL
Lėtinė helmintozė	PL
Šeiminė alfa triptazemija	PL
Sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas	PL
Sveikas individas**	PL
Klaidingai teigiamas tyrimo rezultatas***	–

* Šių ligų / būklių metu dažniausiai aptinkama normali triptazės koncentracija.

** Retais atvejais be jokios žinomos priežasties padidėjusi triptazės koncentracija gali būti nustatoma visiškai sveikam asmeniui.

*** Klaidingai teigiamas rezultatas galimas esant heterofiliniams antikūnams, tačiau naujos tyrimo metodikos leidžia išvengti tokio rezultato.

PL – putlioji ląstelė.

Dažniausiai nustatomas PL aktyvacijos simptomas, dėl kurio įtariama sisteminė mastocitozė, yra hipotenzija. Jeigu kartu yra ir kitų PL aktyvacijai būdingų simptomų, pvz., odos simptomai, galvos skausmas ir / ar viduriavimas, diagnozuojamas PLAS. PLAS diferencinė diagnostika pateikiama 11 lentelėje.

11 lentelė. Putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromo diferencinė diagnostika

Širdies kraujagyslių sistemos ligos
Miokardo infarktas
Endokarditas / endomiokarditas
Aortos stenozė su sinkope
Plaučių arterijos trombinė embolija
Endokrininės ligos
Ūminis hipotiroidizmas
Ūminė hipoglikemija
Antinksčių nepakankamumas
Hipopituitarizmas
Virškinimo sistemos sutrikimai (esant viduriavimui ir dehidratacijai)
Ūminė uždegiminė žarnyno liga
VIP sekretuojantis tumoras (VIPoma)
Krono ligos ar opinio kolito paūmėjimas
Intoksikacija maistu
Infekcinės ligos
Sunki bakterinė ar virusinė infekcija su / be septinio šoko
Ūminė žarnyno infekcija su dehidratacija
Ūminis encefalitas / meningitas
Ūminė parazitozė
Neurologinės / CNS ligos
Epilepsija
CNS auglys
Kitos CNS ligos
Intoksikacija
Psichiatriniai sutrikimai

Odos ligos
Paveldima ar įgyta angioedema
Paprastoji pūslinė
Ūminė sisteminė raudonoji vilkligė
Ūminės toksinės dermatozės
Kraujo ligos – ūminė anemija su / be hipovoleminio šoko
Ūminis kraujavimas iš virškinamojo trakto
Metroragija
Nepageidaujamos vaistų sukeltos reakcijos
Vaistų sukelta hipoglikemija
Vaistų sukelta hipotenzija
Vaistų sukeltas viduriavimas
Vaistų sukeltas CNS pažeidimas

Praktinis diagnostinis algoritmas

Esant sunkiai paciento būklei ir / ar vidutiniškai / sunkiai hipotenzijai, būtina kliniškai stabilizuoti pacientą prieš tiriant galimą simptomų etiologiją. Įtariant putliųjų ląstelių degranuliacijos sukeltą reakciją apžiūrint pacientą galima pastebėti tipinius mastocitozei odos pažeidimus.

Tolesniame etape svarbu apibrėžti:

1) reakcijos sunkumą;
2) ar reakcija sisteminė, kartu pasireiškusi bent 2 organų sistemose: širdies ir kraujagyslių, odos, plaučių ar virškinamajame trakte;
3) ar simptomai linkę kartotis;
4) ar simptomai gali būti dėl PL aktyvacijos. Tai galima patvirtinti, kai per 30 min. – 3 val. nuo reakcijos pradžios paimamas kraujo triptazės tyrimas, kuris vėliau yra lyginamas su baziniu triptazės lygiu. Jeigu reakcija nelabai sunki, PL aktyvacija mažai tikėtina (9 pav.).

Daugumai pacientų, sergančių sunkiu PLAS, simptomai pasireiškia dviejose ar daugiau organų sistemų ir yra suderinami su anafilaksinės būklės apibrėžimu. Esant sunkiems ir pasikartojantiems simptomams PLAS tikimybė yra labai didelė. PLAS kriterijai vertinami siekiant patvirtinti PL aktyvaciją net ir tuomet, kai simptomai nėra tokie sunkūs ar yra atipiniai. Kitu etapu reikia ieškoti galimų etiologinių simptomų priežasčių.

Daugumai pacientų PL aktyvaciją sąlygoja I tipo nuo IgE priklausanti alerginė reakcija. Kitiems galima įtarti mastocitozę. Mastocitozė įtariama, jei yra tipiški odos pakitimai, nuolatinis padidėjęs triptazės kiekis kraujyje ir nustatoma KIT D816V mutacija

periferinio kraujo leukocituose. Netiesioginiai mastocitozės požymiai yra padidėjęs bazinės triptazės kiekis, nustatytas po įvykusios reakcijos, D816V KIT mutacija cirkuliuojančiuose kraujo leukocituose ar kraujo formulės pakitimai (pvz., eozinofilija). Taip pat simptomai, leidžiantys įtarti sisteminę mastocitozę: neaiškios kilmės osteoporozė, virškinamojo trakto simptomai (viduriavimas, raižantys pilvo skausmai ar malabsorbcija). Padidėję *Red Española de Mastocitosis* (REMA) arba Nacionalinio sveikatos instituto klinikinio aktyvumo balai (NIHCAS) taip pat leidžia įtarti sisteminę mastocitozę. Šiems pacientams indikuotina atlikti kaulų čiulpų trepanobiopsiją.

Vienas iš įrankių, padedančių paskirti išsamų paciento, patyrusio anafilaksinę reakciją, ištyrimą dėl mastocitozės, atsižvelgiant į triptazės kiekį ir simptomus, yra REMA (*Clinical Reference Centre for the Spanish Network on Mastocytosis*) klausimynas (12 lentelė).

12 lentelė. Ispanų mastocitozės tinklo klausimynas kloniniams putliųjų ląstelių aktyvacijos sutrikimams nustatyti (MCAD – *clonal mast cell activation disorders*)

Lytis:	
• Vyras	+1
• Moteris	–1
Klinikiniai simptomai:	
• Dilgėlinės ar angioedemos nebuvimas	+1
• Dilgėlinė ir / ar angioedema	–2
• Presinkopė ir / ar sinkopė	+3
Triptazė:	
< 15 ng/ml	–1
> 25 ng/ml	+2
Balų suma < 2: putliųjų ląstelių aktyvacijos ligos tikimybė nedidelė Balų suma ≥ 2: putliųjų ląstelių aktyvacijos ligos rizika didelė	

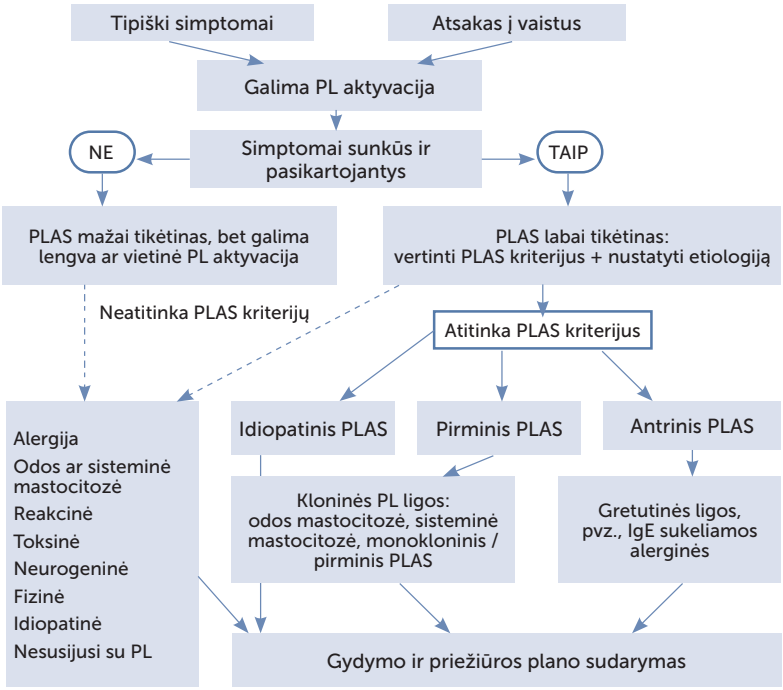
Svarbu atkreipti dėmesį, kad pacientai, sergantys PLAS, gali turėti ne vieną gretutinę ligą (pvz., mastocitozę ir alergiją). Pagal esančią priežastį PLAS skirstoma į pirminį (kloninį), antrinį (dažniausiai su IgE sąlygota alergija) ir idiopatinį PLAS. Esant kloniniam PLAS, galutinė diagnozė gali būti sisteminė mastocitozė, odos mastocitozė ar monokloninis PLAS (yra ne daugiau kaip 2 sisteminės mastocitozės kriterijai).

Sukurta ir validuota sisteminės mastocitozės išsivystymo / progresavimo rizikos skaičiuoklė suaugusiesiems, kuriems yra tik odos simptomai (13 lentelė).

13 lentelė. Sisteminės mastocitozės rizikos skaičiuoklė suaugusiesiems, sergantiems odos mastocitoze (Fuchs et al., 2021)

Rodiklis	Balas
Triptazė (ng/ml)	
< 10,0	–1
≥ 10,0 ir < 15,0	0
≥ 15,0 ir < 20,0	1
≥ 20,0	3
Kaulų simptomai ar osteoporozė	1
Konstituciniai ar kardiovaskuliniai simptomai	1

Interpretacija:
Gaunama suma nuo –1 iki 5 ir SM rizika tarp 10,7 ir 98,0 proc.:
Maža SM rizika – balų suma –1–0, rizika 10,7–24,7 proc.
Vidutinė rizika – 1–2 balai, rizika 47,1–70,7 proc.
Didelė rizika – 3–5 balai, rizika 86,8–98,0 proc.



9 pav. Diagnostinis algoritmas įtariant PLAS

Mastocitozei būdingi klinikiniai variantai

Literatūroje (pvz., Akin, Valent, 2014) pateikiami klinikiniai variantai, kada reikėtų įtarti mastocitozę ir atlikti detalesnius tyrimus. Ryškesniu šriftu išskirtos tipiškiausios mastocitozei būdingos klinikinės situacijos.

- **Vaikas ar suaugęs pacientas, kuriam stebimos hiperpigmentinės papulės.** Tai gali būti makulopapulinė odos mastocitozė (vaikams ar suaugusiesiems) arba mastocitoma (vaikams). Taip gali pasireikšti odos ar sisteminė mastocitozė.
- **Suaugęs asmuo, kuriam pasikartoja į anafilaksiją ar generalizuotą alerginę reakciją panašūs epizodai**, t. y. odos paraudimas, sinkopė ar presinkopė, hipotenzija, pilvo skausmai, viduriavimas. Paprastai nebūna dilgėlinės ir angioedemos. Tyrimais nenustatomas alerginis veiksnys.
- **Suaugęs asmuo, kuriam po plėviasparnio vabzdžio įgėlimo pasireiškė anafilaksinė reakcija su hipotenzija.**
- Suaugęs asmuo, kuriam yra kraujo formulės pokyčiai, splenomegalija, nuovargis, svorio kritimas, kuriam yra indikacijos hematologiniam ištyrimui.
- **Suaugęs asmuo, kuriam yra kaulų sklerotiniai ar liziniai pakitimai, panašūs į metastazes.**
- Suaugęs asmuo, kuriam yra nespecifiniai virškinamojo trakto simptomai, panašūs į kolitą, ir neaiškios kilmės splenomegalija.
- Suaugęs asmuo, kuriam nustatyta kraujo liga (dažniausiai mielodisplastinis sindromas, ūminė mieloleukemija ar lėtinė mielomonocitinė leukemija) ir KIT mutacija.
- Suaugęs asmuo, kuriam nustatyta osteoporozė ir patologiniai kaulų lūžiai ypač nesant osteoporozės rizikos veiksnių.

Gydymo principai

Mastocitozės gydymas skiriasi priklausomai nuo ligos formos ir simptomų (14 lentelė). Nėra gydymo, kuris pakeistų natūralią OM eigą. Esant OM rekomenduojama kasmetinė paciento stebėsena, įvertinant jo nusiskundimus, odos bėrimų dinamiką, triptazės kiekį, bendrąjį kraujo tyrimą, kepenų fermentus (taip pat ir šarminę fosfatazę) ir elektrolitus. SM – hematologinė liga, kurios gydymas ir stebėjimas priklauso nuo nustatytos SM formos.

Apibendrinant pasakytina, kad mastocitozės gydymas yra pakopinis ir susideda iš:

- konsultavimo ir mokymo;
- mastocitų išskiriamų mediatorių sukeliamų simptomų mažinimo;
- citoredukcinio gydymo.

Jei nėra jokių simptomų, atliekamas paciento artimųjų mokymas, kaip atpažinti simptomus ir kokį gydymą taikyti, atsiradus ūminėms būklėms. Be medikamentinio gydymo, simptomų kontrolei pacientai taip pat turėtų būti perspėti vengti simptomus provokuojančių faktorių, kurie nustatomi kiekvienam pacientui individualiai.

Jei vargina odos bėrimai ir simptomai – rekomenduojama tepti drėkinamuosius kremus ir bėrimų vietoje vidutinio stiprumo kortikosteroidų kremus. Dažnai bėrimams sumažinti taikoma lokali ar sisteminė šviesos terapija – UVB 311 nm, taip pat rekomenduojami H_1 antihistamininiai vaistai.

Pacientai, sergantys mastocitoze, dėl padidėjusios anafilaksijos rizikos su savimi turi nešiotis adrenalino autoinjektorių ir mokėti juo naudotis. Vienu metu turėtų būti išrašomi du adrenalino autoinjektoriai. Esant įrodytai alergijai plėviasparnių vabzdžių nuodams indikuotina specifinė imunoterapija.

14 lentelė. Mastocitozės gydymo galimybės

Būklė / indikacija	Rekomenduojamas gydymas
1. Anafilaksija / hipotenzija	H1 + H2 blokatoriai (pagrindinis gydymas) Gliukokortikosteroidai Specifinė imunoterapija (esant įrodytai alergijai plėviasparnių vabzdžių nuodams) Omalizumabas (esant nuo IgE priklausomoms alergijoms arba lėtinei dilgėlinei)
Tikėtinas arachidoninės r. metabolitų įsitraukimas (prostaglandino D2)	Aspirinas* + H2 blokatorius
Sunki anafilaksija / putliųjų ląstelių aktyvacijos sindromas	Omalizumabas
2. Virškinamojo trakto sutrikimai	
A. Opinės virškinamojo trakto ligos	H2 blokatoriai
B. Rezistentiška gydymui opinė virškinamojo trakto liga	PPI + H2 blokatoriai
C. Raižantys pilvo skausmai, vidurių užkietėjimas, viduriavimas	Tinkamos H2 blokatorių dozės
D. Lėtinis viduriavimas	Tinkamos H2 blokatorių dozės
E. Didelė PL infiltracija virškinamajame trakte	Citoredukcinis gydymas (esant C simptomams)
F. Esant ascitui ir hepatopatijai	Citoredukcinis gydymas (esant C simptomams)

Būklė / indikacija	Rekomenduojamas gydymas
3. Osteopenija ir osteoporozė	
A. Progresuojanti osteopenija	Bisfosfonatai, kai T rodiklis < –2 kartu su vitaminu D (+/– vitaminas K2)
B. Osteopatija su vitamino D deficitu	
C. Osteoporozė (T rodiklis < –2)	Bisfosfonatai kartu su RANKL inhibitoriumi ir / ar mažomis alfa interferono dozėmis
D. Rezistentiška osteoporozė	
4. Odos pažeidimas sergant sisteminė mastocitoze Sunkūs atsparūs gydymui odos simptomai	H1 blokatoriai kartu su gliukokortikosteroidais (sisteminiais / vietiniais) ir / ar UVA ar PUVA gydymu

* Aspirinas nerekomenduojamas pacientams, sergantiems virškinamojo trakto ligomis ar esant didelei virškinamojo trakto opų susiformavimo rizikai. Be to, aspirinas gali provokuoti padidėjusio jautrumo reakcijas kartu su sunkia hipotenzija. Norint slopinti prostaglandinų sintezę putliosiose ląstelėse pacientams, sergantiems mastocitoze, reikalingos didelės kasdienės aspirino dozės (≥ 500 mg per dieną).

H1 ir H2 – 1 ir 2 tipų histamino receptoriai; IgE – imunoglobulinas E.

SM diagnozę patvirtina ir gydo hematologai, odos formas – dermatologai, gydytojai alergologai ir klinikiniai imunologai. Gydytojas alergologas ir klinikinis imunologas visoms mastocitozės formoms gali parinkti optimalią PL išskiriamų mediatorių blokavimo strategiją, parengti planą, kaip mažinti sisteminių alerginių reakcijų riziką naudojant vaistus ar išvengti letalių reakcijų nuo vabzdžių nuodų.

Apibendrinimas

Mastocitozė yra reta liga, galinti pasireikšti vaikams ir suaugusiesiems. Priklausomai nuo pasireiškimo amžiaus ir išplitimo, jos prognozė skiriasi.

Esant tipiškiems ir pasikartojantiems putliųjų ląstelių aktyvacijos sukeltiems simptomams nenustačius alerginio veiksnio arba jeigu sisteminės anafilaksinės reakcijos (ypač be odos pažeidimo) buvo po vabzdžio įgėlimo, rekomenduojama tirti dėl mastocitozės.

Atlikus odos biopsiją (esant pažeidimų odoje) ir patvirtinus mastocitozę, suaugusį pacientą rekomenduojama siųsti alergologui (dėl anafilaksijos rizikos veiksnių išaiškinimo, specifinių alergijų ištyrimo, triptazės tyrimo) ir hematologui (dėl sisteminės mastocitozės). Esant odos formai galimas dermatologinis lokalus gydymas, esant kitiems simptomams skiriamas gydymas pagal poreikį. Nustačius mastocitozę, pacientui būtina skirti adrenalino autoinjektorių ir išmokyti juo naudotis, aptarti ir raštu pateikti rekomendacijas dėl pirmosios pagalbos įvykus anafilaksijai. Pacientus reikia reguliariai konsultuoti ir stebėti dėl progresavimo į sisteminę mastocitozę, osteoporozės vystymosi, alerginių reakcijų ar organų disfunkcijos atsiradimo.

Literatūra

1. Akin C, Valent P. Diagnostic Criteria and Classification of Mastocytosis in 2014. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34(2):207–214.
2. Blunk JA, Schmelz M, Zeck S, Skov P, Likar R, Koppert W. Opioid-induced Mast Cell Activation and Vascular Reponses is not Mediated by Mu-opioid Receptor: an in Vivo Microdyalisis Study in Human Skin. Anest Analg. 2004;98:364–370.
3. Bonadonna P, Brockow K, Niedoszytko M, Elberink HO, Akin C, Nedoszytko B, et al. COVID-19 Vaccination in Mastocytosis: Recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) and American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM). J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(6):2139–2144.
4. Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, Bilo MB, Brockow K, Oude Elberink H, et al. Drug Hypersensitivity in Clonal Mast Cell Disorders: ENDA/EAACI position paper. Allergy. 2015;70:755–763.
5. Coltoff A, Mascarenhas J. Relevant Updates in Systemic Mastocytosis. Leuk Res. 2019;81:10–18.
6. Fuchs D, Kilbertus A, Kofler K, von Bubnoff N, Shoumariyeh K, Zanotti R, et al. Scoring the Risk of Having Systemic Mastocytosis in Adult Patients with Mastocytosis in the Skin. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(4):1705–1712.
7. Gotlib J, George TI, Carter MC, Austen KF, Bochner B, Dwyer DF, et al. Proceedings from the Inaugural American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM) Investigator Conference. J Allergy Clin Immunol. 2021;147(6):2043–2052.
8. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous Manifestations in Patients with Mastocytosis: Consensus Report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(1):35–45.
9. Li Z. New Insights into the Pathogenesis of Systemic Mastocytosis. Int. J. Mol. Sci. 2021;22:4900.

10. Pardanani A. Systemic Mastocytosis in Adults: 2021 Update on Diagnosis, Risk Stratification and Management. Am J Hematol. 2021;1;96(4):508–525.

11. Platzgummer S, Bizzaro N, Bilò MB, Pravettoni V, Cecchi L, Sargentini V, et al. Recommendations for the Use of Tryptase in the Diagnosis of Anaphylaxis and Clonal Mastcell Disorders. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2020 Mar; 52(2):51–61.

12. Sanchez-Matas I, Matito-Bernechea A, Gonzales de Olano D. Prevalence of Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in 212 Patients with Mastocytosis in Spain. Allergy 2009;64(Suppl 90):574–575.

13. Stellato C, Cirillo R, Amato P, Casolaro V, Amato P, Casolaro V, Mastronardi P, et al. Human Basophil/Mast Cell Releasability. Anesthesiology 1992;77:932–940.

14. Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A. Risk Factors and Indicators of Severe Systemic Insect Sting Reactions. Allergy. 2019. doi:10.1111/all.13945.

15. Theoharides TC, Tsilioni I, Ren H. Recent Advances in Our Understanding of Mast Cell Activation – or Should it be Mast Cell Mediator Disorders? Expert Rev Clin Immunol. 2019; 15(6):639–656.

16. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. N Eng J Med. 2015;373(2):163–172.

17. Valent P. Mast Cell Activation Syndromes: Definition and Classification. Allergy. 2013;68:417–424.

18. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, Criteria and Global Classification of Mast Cell Disorders with Special Reference to Mast Cell Activation Syndromes: a Consensus Proposal. Int Arch Allergy Immunol. 2012;157:215–225.

19. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedoszytko M, et al. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019a;7:1125–1133.

20. Valent P, Akin C, Gleixner KV, Wolfgang R, Sperr WR, Reiter A, et al. Multidisciplinary Challenges in Mastocytosis and How to Address with Personalized Medicine Approaches. Int. J. Mol. Sci. 2019b;20:2976; doi:10.3390/ijms20122976.

21. Valent P, Akin C, Nedoszytko B, Bonadonna P, Hartmann K, Niedoszytko M, et al. Diagnosis, Classification and Management of Mast Cell Activation Syndromes (MCAS) in the Era of Personalized Medicine. Int J Mol Sci. 2020;21(23):9030.

22. Weiler CR. Mast Cell Activation Syndrome: Tools for Diagnosis and Differential Diagnosis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(2):498–506.

23. Weiler CR, Austen KF, Akin C, Barkoff MS, Bernstein JA, Bonadonna P, et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast Cell Activation Syndrome (MCAS) Diagnosis and Management. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(4):883–896.

Mastocitozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Metodinės rekomendacijos. Parengė: Laura Malinauskienė, Matilda Bylaitė-Bučinskienė, Ugnius Mickys, Eglė Žilėnaitė, Kęstutis Černiauskas, Anželika Chomičienė, Jūratė Staikūnienė, Audra Blažienė, Neringa Gailiūtė. – Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2021. – 72 p.

ISBN 978-609-07-0664-0 (spausdinta knyga)
ISBN 978-609-07-0665-7 (skaitmeninis PDF)

Leidiniu „Mastocitozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“ siekiama atsakyti į dažniausiai iškylančius klausimus apie mastocitozę, jos rizikos veiksnius, diagnostiką bei gydymą. Jis skiriamas įvairių specialybių gydytojams, rezidentams bei medicinos studijų programų studentams.

Viršelio dailininkė *Jurga Tėvelienė*
Kalbos redaktorė *Dalia Blažinskaitė*
Maketuotoja *Nijolė Bukantienė*

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, LT-10222 Vilnius
info@leidykla.vu.lt, *www.leidykla.vu.lt*
Knygos internete *www.knygynas.vu.lt*
Mokslo periodikos žurnalai *www.zurnalai.vu.lt*

Spausdino UAB „Baltijos kopija“
Kareivių g. 13B, LT-09109 Vilnius
Tiražas 500 egz., 1,8 aut. l.

Vidinių puslapų popierius kreidinis.....