

Występowanie objawów zależnych od mediatorów uwalnianych przez komórki tuczne u dzieci chorujących na skórny postać mastocytozy

The mast cell mediator-related symptoms among children with cutaneous mastocytosis

HANNA ŁUGOWSKA-UMER, MAGDALENA LANGE, MONIKA ZABŁOTNA, JOLANTA GLEŃ, JOANNA CHYLICKA, MONIKA SIKORSKA, BOGUSŁAW NEDOSZYTKO, ROMAN NOWICKI

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Praca finansowana z grantu MNSW nr N424939

Streszczenie

Wprowadzenie. Mastocytoza należy do grupy chorób mieloproliferacyjnych, cechuje się zwiększoną aktywnością i akumulacją mastocytów w organach wewnętrznych i skórze. W dziecięcej postaci mastocytozy w większości przypadków choroba dotyczy wyłącznie skóry. W wyniku aktywacji mastocytów dochodzi do uwalniania ich mediatorów co powoduje powstanie szeregu objawów klinicznych.

Cel pracy. Ocena częstości występowania objawów zależnych od mediatorów uwalnianych przez mastocyty u dzieci chorujących na skórny postać mastocytozy.

Materiał i metody. Zbadano 180 dzieci ze skórny postacią mastocytozy, w tym 100 chłopców i 80 dziewczynek. Poddano analizie objawy kliniczne, wykonano badanie fizykalne, badania laboratoryjne, w tym określono poziom tryptazy mastocytowej.

Wyniki. W badanej grupie 180 dzieci, 83,8% dzieci wykazywało postać kliniczną plamisto-grudkowej mastocytozy skórnej, 10% - postać mastocytoma, a 6,1% - uogólnioną mastocytozę skórny. Wśród objawów klinicznych zależnych od degranulacji mastocytów w całej grupie dzieci najczęściej występował świąd skóry (57,2% przypadków), napadowy rumień (30%), zmiany pęcherzowe (27,8%). Objawy te występowały u wszystkich dzieci z kliniczną postacią uogólnioną mastocytozę skórny.

Objawy zależne od degranulacji mastocytów znamienne częściej występowały w grupie dzieci z poziomem tryptazy powyżej 20 ng/ml. Dotyczyło to także reakcji anafilaktycznych, które w grupie dzieci ze stężeniem tryptazy powyżej 20 ng/ml wystąpiły w 27,8% przypadków, natomiast przy poziomie tryptazy między 0 ng/ml a 11 ng/ml w 3,4% przypadków.

Wnioski. Najcięższą postacią plamisto-grudkową mastocytozy skórnej jest postać uogólniona skórnej mastocytozy, nie tylko ze względu na rozległość zmian skórnych, ale również w związku z istotnie częstszym występowaniem objawów zależnych od degranulacji mastocytów. Stężenie tryptazy powyżej 20 ng/ml wiąże się z większym ryzykiem występowania objawów zależnych od mediatorów mastocytów.

Słowa kluczowe: mastocytoza skórny, dzieci, tryptaza, objawy

Summary

Introduction. Mastocytosis belongs to group of myeloproliferative diseases characterized by abnormal activation and accumulation of mast cells (MC) in internal organs and skin. Pediatric type of mastocytosis is usually confined to the skin. The activation of MC causes the release of MC mediators, what can provoke several clinical symptoms.

Aim. Evaluation of frequency of mast cell mediator-related symptoms among children with cutaneous mastocytosis.

Material and methods. The clinical symptoms were analyzed in 180 children (100 boys, 80 girls) with diagnosis of mastocytosis. In subjects laboratory tests, including determination of serum tryptase levels were performed.

Results. In the group of 180 children, 83.8% presented the maculopapular cutaneous mastocytosis (MPCM) type of cutaneous mastocytosis (CM), 10% mastocytoma, and 6.1% were diagnosed with diffuse cutaneous mastocytosis (DCM). Among the mast cell mediator-related symptoms, the most common were: pruritus (57.2%), flushing (30%), blistering lesions (27.8%). Those symptoms appeared in all patients with DCM. Mast cell mediator-related symptoms appeared most frequently in children with serum tryptase levels above 20 ng/ml. Anaphylactic reactions appeared also more frequently in children with serum tryptase levels above 20 ng/ml (27.8% cases), while in children with the level 0 ng/ml to 11 ng/ml, those reactions appeared in 3.4% cases.

Conclusions. The most severe type of CM is DCM, not only because of the extent of skin lesions but also because of more frequent mast cell mediator-related symptoms. Serum tryptase level above 20 ng/ml is associated with higher risk of mast cell mediator-related symptoms.

Keywords: skin mastocytosis, children, tryptase, symptoms

WSTĘP

Mastocytoza jest rzadką, chorobą klonalną, zaliczaną do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych, polegającą na wzmożonej proliferacji mastocytów (*mast cells*, MC) i ich gromadzeniu się w tkankach [1-3]. Prekursorami MC są komórki progenitorowe CD34 dodatnie szpiku kostnego. Do nadmiernego skupiania się MC dochodzi w skórze i/lub narządach wewnętrznych przede wszystkim w szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie, węzłach chłonnych oraz przewodzie pokarmowym [4,5]. Zmiany skórne stanowią najczęstszą manifestację kliniczną mastocytozy, która może ograniczać się tylko do skóry (*cutaneous mastocytosis*, CM) lub też objawy skórne mogą towarzyszyć chorobie układowej, przebiegającej z zajęciem narządów wewnętrznych (*systemic mastocytosis*, SM) [6,7]. CM jest dominującą postacią choroby u dzieci, u których zmiany narządowe występują rzadko [8,9]. W większości przypadków dochodzi u nich do samoistnej regresji zmian skórnych w okresie dojrzewania. Przyczyna tego zjawiska nie została dotychczas wyjaśniona. SM rozwija się przede wszystkim u dorosłych i najczęściej przebiega z zajęciem szpiku kostnego [10,11]. U dorosłych CM zwykle jest jednym z objawów towarzyszących chorobie układowej, najczęściej współistnieje z indolentną SM (ISM) o łagodnym przebiegu klinicznym [4]. Zarówno dorośli jak i dzieci chorujący na mastocytozę skóry powinni być diagnozowani w kierunku mastocytozy układowej [5,12,13].

CM charakteryzuje się dużą różnorodnością pod względem morfologii zmian skórnych. Obecnie za obowiązujący przyjmuje się podział CM na trzy zasadnicze postaci kliniczne: plamisto-grudkową CM (*maculopapular cutaneous mastocytosis*, MPCM), uogólnioną CM (*Diffuse cutaneous mastocytosis*, DCM) i mastocytoma [4,10,14]. MPCM charakteryzuje się występowaniem osutki utworzonej z drobnych, nieostro odgraniczonych od otoczenia wykwitów kształtu owalnego bądź okrągłego, barwy brunatnej różowo- lub żółtobrunatnej, które na skutek pocierania powierzchni przekształcają się w bąble pokrzywkowe. Zjawisko to, będące wynikiem degranulacji MC pod wpływem bodźców mechanicznych i uwalniania zawartych w nich mediatorów, zwane jest objawem Dariera [14,15]. Objaw ten uznawany jest za patognomiczny dla mastocytozy skóry i występuje z różnym nasileniem we wszystkich odmianach choroby. DCM stanowi najcięższą postać kliniczną CM, która rozpoczyna się zwykle w wieku noworodkowym lub niemowlęcym. Do pierwszych objawów choroby, które mogą się pojawiać już w pierwszej dobie po urodzeniu należą: erytrodermia, nasilony dermatografizm oraz powstawanie rozległych zmian pęcherzowych, nierzadko o charakterze krwotocznym. Istotą tej postaci jest uogólniony rozrost MC w skórze, co prowadzi do zajęcia procesem chorobowym całej skóry [16]. Mastocytoma manifestuje się klinicznie jako pojedynczy guzek barwy czerwono- lub żółtobrunatnej, dobrze odgraniczony od otoczenia, wykazujący po potarciu dodatni objaw Dariera. Zmiana lokalizuje się najczęściej na kończynach lub tułowi, osiągając średnicę kilku centymetrów. Mastocytoma dotyczy najczęściej niemowląt i małych dzieci, wykazuje tendencję do samoistnego ustępowania [14].

Na obraz kliniczny mastocytozy składają się zarówno objawy zależne od narządowej infiltracji MC, jak i objawy zależne od mediatorów uwalnianych przez MC. Komórki te są bowiem źródłem wielu substancji aktywnych biologicznie m.in.: histaminy, heparyny, prostaglandyny D₂, leukotrienu C₄, tryptazy, chymazy i TNF α . Uwolnienie mediatorów prowadzi do rozwoju licznych objawów klinicznych takich jak: świąd skóry, napadowy rumień, wysiewy zmian pęcherzowych, bóle brzucha, biegunki, bóle głowy, hipotensja czy ciężkie reakcje anafilaktyczne [17]. Aktywacja MC prowadząca do ich degranulacji i sekrecji mediatorów zachodzi, zarówno w wyniku reakcji anafilaktycznej, jak i w odpowiedzi na różne bodźce fizyczne; najczęściej są to: ekspozycja na ciepło lub zimno, drażnienie mechaniczne, leki, jady owadów błonkoskrzydłych oraz niektóre substancje chemiczne [17].

Celem pracy była ocena częstości występowania objawów zależnych od mediatorów uwalnianych przez MC u dzieci chorujących na różne postaci kliniczne CM oraz analiza zależności pomiędzy stężeniem tryptazy mastocytowej w surowicy tych dzieci a częstością występowania i nasileniem objawów.

MATERIAŁ I METODY

Pacjenci

Badaniem objęto 180 dzieci chorujących na mastocytozę skóry, diagnozowanych w Poradni Dermatologicznej Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed. W badanej grupie znalazło się 80 dziewczynek i 100 chłopców w wieku od 1 roku do 15 lat; średnia wieku to 3 lata i 6 miesięcy. Rozpoznanie kliniczne mastocytozy skóry potwierdzano badaniem histopatologicznym wycinka skóry.

U wszystkich dzieci z mastocytozą skóry przeprowadzono badanie przedmiotowe i podmiotowe oraz wykonano morfologię krwi z rozmazem, transaminazy, oznaczono stężenie tryptazy mastocytowej w surowicy oraz wykonano badanie USG jamy brzusznej. W wywiadzie zwracano szczególną uwagę na występowanie objawów zależnych od mediatorów MC takich jak: świąd skóry, napadowy rumień, wysiewy zmian pęcherzowych, bóle brzucha, biegunki, hipotensja oraz reakcje anafilaktyczne. Nasilenie reakcji anafilaktycznych oceniano wg klasyfikacji Ringa i Messmera.

Oznaczanie tryptazy w surowicy

Surowicę do badania uzyskiwano w wyniku odwirowania 5ml krwi żyłnej pobranej do próbki nie zawierającej antykoagulantu. Krew wirowano przez 10 minut przy prędkości 3000 obrotów/minutę (wirówka stołowa z chłodzeniem, MPW-350, MPW Med. Instrumenty).

Stężenie tryptazy mastocytowej w surowicy oznaczono metodą fluoroimmunoenzymatyczną za pomocą aparatu UniCAP 100 (Phadia, Upsala, Szwecja), zgodnie z protokołem załączonym przez producenta. Zakres normy stężenia tryptazy w surowicy wg producenta wynosił od 5,6 ng/ml do 11,4 ng/ml. Badanie wykonano w Pracowni Biologii Molekularnej Kliniki Dermatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Stężenie tryptazy oznaczano podczas pierwszej wizyty diagnostycznej oraz w okresie monitorowania co 6 lub co 12 miesięcy.

Analiza statystyczna

Wszystkie obliczenia wykonano za pomocą arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel wersja 2007 oraz pakietu statystycznego StatSoft Inc. Statistica wersja 8.0. W opisie statystycznym danych ilościowych posłużono się klasycznymi miarami położenia jak średnia arytmetyczna i mediana oraz odchyleniem standardowym i rozstępem międzykwartylowym jako miarami zmienności. Normalność rozkładu zmiennych i równość wariancji badanej cechy w grupach badano odpowiednio testem Shapiro-Wilka i testem równości wariancji. Stwierdzono, że rozkłady zmiennych ilościowych nie pochodzą z rozkładu normalnego, z wyjątkiem rozkładu wieku pacjentów. Aby ocenić statystyczną istotność różnic danych nieparametrycznych jakościowych zastosowano testy Chi-kwadrat (w zależności od liczebności obserwowanych oraz liczebności oczekiwanych zastosowano oryginalną metodę Person, test najwyższej wiarygodności, test z poprawką Yatesa, test v-kwadrat) lub dokładny test Fishera. Przy porównaniu dwóch grup dla danych ilościowych posłużono się testem U Manna-Withneya, z wyjątkiem analiz dotyczących wieku pacjentów, w których ze względu na spełnienie założenia o normalności rozkładu zastosowano test t-Studenta. W analizie porównawczej większej ilości grup dla danych nieparametrycznych wykorzystano test Kruskala-Wallisa wraz z testem porównań wielokrotnych post hoc (test Dunna), jako nieparametryczny odpowiednik ANOVA. We wszystkich testach statystycznych za poziom statystycznej istotności różnic przyjęto $p < 0,05$.

WYNIKI

W badanej grupie 180 dzieci, najczęstszą postacią kliniczną była MPCM, którą stwierdzono u 151 dzieci (83,8%), u 18 dzieci rozpoznano postać mastocytoma (10%), a tylko u 11 dzieci - postać DCM (6,1%).

Analizie poddano częstość występowania objawów zależnych od mediatorów uwalnianych z mastocytów w procesie ich degranulacji u wszystkich dzieci chorujących na mastocytozę skóry. U dzieci najczęściej występowały: świąd skóry, napadowy rumień, bóle brzucha i biegunki. W grupie dzieci z postacią kliniczną MPCM najczęstszym objawem był świąd skóry, który zgłaszała ponad połowa badanych w tej grupie dzieci. W grupie dzieci z postacią kliniczną DCM świąd skóry, napadowy rumień oraz zmiany pęcherzowe obecne były u wszystkich dzieci. Dodatkowo w grupie tej objawy spadku ciśnienia tętniczego odnotowano u ponad połowy dzieci, a 36,4% doświadczyło reakcji anafilaktycznej. W grupie dzieci z mastocytomą świąd skóry był dominującym objawem, występował poza tym napadowy rumień oraz zmiany pęcherzowe. Innych objawów zależnych od degranulacji mastocytów w tej grupie dzieci nie odnotowano (tab. I).

Spośród chorych z postacią kliniczną MPCM 92,7% dzieci wykazywało stężenie tryptazy mastocytowej w przedziale 0 ng/ml-20 ng/ml, a tylko 7,8% dzieci miało stężenie tryptazy między 21 ng/ml a 100 ng/ml; u żadnego z tych dzieci tryptaza nie osiągnęła stężenia powyżej 100 ng/ml. W grupie dzieci z postacią kliniczną DCM aż 45,45% miało podwyższone stężenie tryptazy (21 ng/ml-100 ng/ml), 36,4% tych

Tabela I. Częstość występowania objawów zależnych od mediatorów uwalnianych z mastocytów u dzieci chorych na mastocytozę skóry

Objawy	Wszystkie Dzieci N=180		MPCM N=151		DCM N=11		Mastocytoma N=18		P DCM vs MPCM	P MPCM vs Mastocytoma
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Świąd skóry / <i>Itching</i>	103	57,2	81	52,9	11	100	11	61,1	<0,00001	<0,00001
Napadowy rumień / <i>Flushing</i>	54	30,0	40	26,1	11	100	3	16,7	<0,00001	<0,00001
Zmiany pęcherzowe / <i>Bullous skin lesions</i>	50	27,8	35	23,2	11	100	4	22,2	0,0002	<0,00001
Biegunki / <i>Diarrhoea</i>	28	15,6	24	15,7	4	36,4	0	0	0,0001	<0,00001
Bóle brzucha / <i>Abdominal pain</i>	45	25,0	38	24,8	7	63,6	0	0	<0,00001	<0,00001
Hipotensja / <i>Hypotension</i>	23	12,8	17	11,1	6	54,5	0	0	0,0178	<0,00001
Ciężkie reakcje anafilaktyczne / <i>Severe anaphylaxis</i>	10	12,5	6	3,9	4	36,4	0	0	0,5212	0,0135

dzieci miało poziom enzymu w granicach 0 ng/ml-20 ng/ml, a dwójka dzieci (18,2%) miała poziom tryptazy mastocytowej >100 ng/ml. Wszystkie dzieci z kliniczną postacią mastocytoma miały poziom tryptazy mastocytowej w przedziale 0 ng/ml-20 ng/ml (tab. II).

Analiza częstości występowania objawów zależnych od mediatorów uwalnianych z mastocytów w stosunku do stężenia tryptazy mastocytowej w surowicy wykazała, że przy poziomie tryptazy między 0 ng/ml a 11 ng/ml najczęstszymi objawami były: świąd skóry (52,3%), rzadziej występowały: napadowy rumień (20,13%), bóle brzucha (19,46%) oraz zmiany pęcherzowe (19,05%). W grupie dzieci z poziomem tryptazy mastocytowej między 12 ng/ml a 20 ng/ml najczęstszymi objawami był świąd skóry (61,5%), a także napadowy rumień i zmiany pęcherzowe, które występowały u około połowy pacjentów. W grupie dzieci z poziomem tryptazy powyżej 20 ng/ml obserwowano zdecydowanie częstsze występowanie wszystkich objawów zależnych od

degranulacji mastocytów. Świąd skóry i rumień napadowy był obecny u 94,4% dzieci, zmiany pęcherzowe występowały w 83,3% przypadków, bóle brzucha u 72,2% dzieci, a biegunki i hipotensja u ponad połowy chorych. W 27,78% przypadków doszło w tej grupie dzieci do wystąpienia reakcji anafilaktycznej (tab. III).

Analizie poddano również zależność między stężeniem tryptazy mastocytowej a występowaniem ciężkich reakcji anafilaktycznych (III stopień wg klasyfikacji Ringa i Messmera). Stwierdzono, że u dzieci, u których występowały ciężkie reakcje anafilaktyczne stężenie tryptazy mastocytowej było istotnie wyższe niż u dzieci, u których nie dochodziło do rozwoju ciężkich reakcji anafilaktycznych ($p=0,0006$).

U badanych dzieci ciężkie reakcje anafilaktyczne występowały po ketaminie, klindamycynie, środka kontrastowym zastosowanym przy badaniu z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (brak szczegółowych danych odnośnie rodzaju kontrastu) oraz bez uchwytynych przyczyn.

Tabela II. Stężenie tryptazymastocytowej u dzieci z mastocytozą skóry

Grupa badana	Postać kliniczna	Średnia wieku	N	Tryptaza w surowicy (ng/ml)						P
				0 - 20		21 - 100		>100		
				n	%	n	%	n	%	
Dzieci	MPCM	3,75	151 k=67 m=84	140	92,72	11	7,28	0	0	<0,000001
	DCM	3,00	11 k=6 m=5	4	36,36	5	45,45	2	18,18	
	Mastocytoma	3,00	18 k=7 m=11	18	100	0	0	0	0	
	Razem	3,63	180	162	90,6	16	8,3	2	1,1	

Tabela III. Częstość występowania objawów zależnych od mediatorów uwalnianych z mastocytów a stężenie tryptazy w surowicy u dzieci z mastocytozą skóry

Objaw	Tryptaza w surowicy (ng/ml)						P
	0 - 11 N = 149		12-20 N = 13		Powyżej 20 N=18		
	n	%	n	%	n	%	
Świąd / <i>Itching</i>	78	52,35	8	61,54	17	94,44	0,0002
Napadowy rumień / <i>Flushing</i>	30	20,13	7	53,85	17	94,44	<0,00001
Zmiany pęcherzowe / <i>Bullous skin lesions</i>	28	19,05	6	46,15	15	83,33	<0,00001
Biegunki / <i>Diarrhoea</i>	17	11,41	1	7,69	10	55,56	<0,00001
Bóle brzucha / <i>Abdominal pain</i>	29	19,46	2	15,38	13	72,22	<0,00001
Hipotensja / <i>Hypotension</i>	12	8,05	1	7,69	10	55,56	<0,00001
Ciężkie reakcje anafilaktyczne / <i>Severe anaphylaxis</i>	5	3,36	0	0	6	27,78	0,0002

DYSKUSJA

W populacji dziecięcej mastocytoza ma na ogół charakter choroby ograniczonej do skóry, cechującej się dużą różnorodnością obrazu klinicznego. W analizowanej przez nas grupie chorych występowały wszystkie opisane w literaturze postaci kliniczne CM. Najczęstszą manifestacją stanowiła postać MPCM, występująca u 83,13% dzieci, rzadziej rozpoznawano mastocytoma oraz DCM; odpowiednio w 10,62% i 6,25% przypadków. W opublikowanych badaniach przeprowadzanych na dużych grupach dzieci MPCM występowała w 47-75% przypadków, DCM w 0,6-8%, natomiast mastocytoma w 17-51% przypadków [9,18-20]. Z piśmiennictwa wynika, że najczęstszą postacią kliniczną CM u dzieci jest MPCM a najrzadszą DCM, podobnie jak to stwierdzono w badanej przez nas grupie dzieci.

Objawom skórnym mastocytozy towarzyszy występowanie objawów ogólnoustrojowych związanych z efektami działania mediatorów MC takimi jak: objaw napadowego rumienia, biegunki, wymioty, hipotensja i duszność. Objawy będące wynikiem działania substancji biologicznie aktywnych występują z różną częstością i nasileniem u wszystkich chorych na mastocytozę. U badanych przez nas dzieci chorujących na CM najczęściej stwierdzano: świąd skóry (57,2%), objaw *napadowego rumienia* (30,0%), wysiewy zmian pęcherzowych (27,8%), bóle brzucha (25,0%) i biegunki (15,6%), natomiast rzadziej występowała, hipotensja i ciężkie reakcje anafilaktyczne. U małych dzieci duża częstość występowania objawu napadowego rumienia związana jest z występowaniem tego objawu podczas płaczu oraz kąpieli w ciepłej wodzie, co wydaje się istotne biorąc pod uwagę, że średnia wieku populacji pediatrycznej wynosiła 3,7 lat. Castells i wsp. [13] rekomendują temperaturę wody 20-23 °C oraz kontrolę temperatury powietrza do 26 °C. Napadowy rumień jest objawem łatwo zauważalnym przez rodziców, w przeciwieństwie do świądu, który jest przez nich oceniany pośrednio na podstawie obserwacji zachowania niemowląt i małych dzieci.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że u wszystkich badanych przez nas dzieci chorujących na DCM występował świąd skóry, napadowy rumień oraz wysiewy zmian pęcherzowych, natomiast w przypadkach MPCM świąd dotyczył 52,9%, napadowy rumień 26,1% a wysiewy zmian pęcherzowych 23,2% dzieci. U 111 dzieci diagnozowanych w Hiszpanii, podobnie jak w naszym materiale, świąd skóry, napadowy rumień i odczyn pęcherzowy stwierdzano u 100% dzieci z rozpoznaniem DCM, natomiast u chorujących na MPCM świąd występował w 74%, napadowy rumień w 37%, a pęcherze w 44% przypadków [18]. Z kolei w populacji dziecięcej ocenianej przez Hannaford i Rogers [19] świąd skóry odnotowano tylko u 2,9% dzieci chorujących na CM, zaś odczyn pęcherzowy obserwowano w 23% MPCM, 31% mastocytoma i 66% przypadków DCM [19]. Znaczna częstość występowania i duże nasilenie objawów zależnych od mediatorów MC w przypadkach DCM raportowana jest przez licznych autorów [16,18,21]. Potwierdzają to również wyniki przeprowadzonych przez nas badań. Ciężkie reakcje anafilaktyczne (III stopień wg klasyfikacji Ringa i Messmera) wystąpiły bowiem u 36,4% dzieci chorujących na DCM. Natomiast u dzieci z rozpoznaniem MPCM

reakcje te dotyczyły 3,9% zaś w przypadkach mastocytoma nie występowały. W badanej przez nas populacji dziecięcej ciężkie reakcje anafilaktyczne rozwinęły się po ketaminie, klindamycynie, kontraście radiologicznym oraz bez uchwytnej przyczyny, podobnie jak miało to miejsce w przypadku opisywanym przez Murphy i wsp. [22]. Alvarez-Twose i wsp. [18] uzyskali bardzo podobne do naszych wyniki, bowiem stwierdzili ciężkie, zagrażające życiu objawy u 4 (44,4%) z 9 dzieci chorujących na DCM oraz u 5 (41,6%) z 12 dzieci, u których zmiany skórne obejmowały powyżej 90% powierzchni skóry. Badacze ci podają, że do najczęstszych czynników prowokujących degranulację MC u badanych przez nich dzieci należały: podrażnienie skóry, ekspozycja na ciepło lub zimno, wysiłek fizyczny, niektóre pokarmy (krewetki, banan, kiwi, pomidory, jajka, czekolada, wieprzowina, soczewica), leki (diclofenac, metamizol, ibuprofen), niepokój, szczepienia, ząbkowanie i gorączka [18]. W badanym przez nas materiale nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy częstością występowania objawów zależnych od mediatorów pomiędzy dziećmi z rozpoznaniem MPCM i mastocytoma, co wskazuje, że nawet pojedyncza zmiana skórna może być przyczyną występowania objawów zależnych od mediatorów.

Oznaczenie stężenia tryptazy mastocytowej stanowi jedno z podstawowych badań wykonywanych u chorych na mastocytozę, gdyż wzrost stężenia tego enzymu powyżej 20 ng/ml stanowi jedno z kryteriów rozpoznania SM [23,24,4]. Na podstawowe, całkowite stężenie tryptazy (*serum baseline total tryptase*) składają się głównie formy prekursorowe α -tryptazy i β -tryptazy oraz dojrzała β -tryptaza [25,26]. Obie formy prekursorowe są wydzielane spontanicznie przez niepobudzone MC podczas gdy dojrzała β -tryptaza, magazynowana w ziarnistościach, uwalniana jest w wyniku degranulacji tych komórek, podczas ostrych reakcji anafilaktycznych [27,28]. Mediana stężenia tryptazy w surowicy osób zdrowych wynosi 5 ng/ml, za normę przyjmuje się stężenia do 11 ng/ml, przy czym na stężenie tego enzymu nie wpływa ciąża, rodzaj spożywanego pokarmu ani wysiłek fizyczny [26,29,30]. U chorych na CM wynik stężenia tryptazy mastocytowej interpretuje się zwykle w kontekście ryzyka rozwoju SM oraz ryzyka wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej. W niniejszej pracy przeanalizowano stężenie tryptazy w surowicy u dzieci z różnymi postaciami klinicznymi mastocytozy ograniczonej do skóry. Stwierdzono, że stężenie tryptazy było istotnie wyższe u dzieci chorych na DCM niż u tych, u których rozpoznano MPCM i mastocytoma. Ponadto, zarówno u dzieci jak i u dorosłych, u których rozpoznano MPCM lub mastocytoma, mediana stężenia tryptazy nie przekraczała normy. Natomiast u 7,3% dzieci z MPCM i u 45,5% dzieci z DCM stężenie tego enzymu przekraczało 20 ng/ml co wskazuje, że chorzy ci spełniali jedno kryterium mniejsze SM przy braku innych cech choroby układowej. Warto w tym miejscu wspomnieć, że u dzieci wskazania do dalszej diagnostyki w kierunku SM stanowią: stale podwyższony poziom tryptazy powyżej 100 ng/ml lub narastanie stężenia tryptazy w okresie monitorowania, zwłaszcza w przypadku nieznacznego zajęcia skóry, organomegalia oraz istotne zaburzenia hematologiczne [5].

Z przeprowadzonych przez nas badań wynika, że dzieci u których stwierdzono stężenie tryptazy mastocytowej przekraczające 20 ng/ml istotnie częściej doświadczały objawów zależnych od mediatorów uwalnianych z MC takich jak: świąd skóry, napadowy rumień, napadowe biegunki, bóle brzucha, hipotensja, wysiewy zmian pęcherzowych i ciężkie reakcje anafilaktyczne niż dzieci ze stężeniem tego enzymu poniżej 20 ng/ml. Biorąc pod uwagę dane z piśmiennictwa nie dziwi nas fakt, że w badanej przez nas populacji dzieci z wyższym stężeniem tryptazy istotnie częściej doświadczały ciężkich reakcji anafilaktycznych niż dzieci z niskim stężeniem tego enzymu. Wielu badaczy stwierdza bowiem, że podwyższone stężenie tryptazy mastocytowej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktycznych [18,30].

Reasumując wyniki omówionych dotychczas badań, można stwierdzić, że dominująca u dzieci mastocytoza ograniczona do skóry charakteryzowała się ogromną różnorodnością postaci klinicznych i częstym występowaniem objawów zależnych od mediatorów MC. Cechę typową dla mastocytozy u dzieci stanowiło występowanie zmian pęcherzowych, które z różnym nasileniem pojawiały się u nich w przebiegu wszystkich postaci CM. Ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktycznych dotyczyło przede wszystkim dzieci ze stężeniem tryptazy powyżej 20 ng/ml i tych, które chorowały na DCM.

Piśmiennictwo

1. Valent P, Horny H-P, Li CY i wsp. Mastocytosis (Mast cell disease). World Health Organization (WHO) classification of tumors: pathology and genetics. (w) Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (red.). Lyon: IARC Press, 2001: 291-302.
2. Horny HP. Mastocytosis an unusual clonal disorder of bone marrow-derived hematopoietic progenitor cell. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 438-47.
3. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2012 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2012; 87: 402-11.
4. Valent P, Akin C, Escribano L I i wsp. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 435-53.
5. Lange M, Nedoszytko B, Górska A i wsp. Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity. *Arch Med Sci* 2012; 8: 533-41.
6. Hartman K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol* 2001; 144: 682-95.
7. Pardanani A, Lim K-H, Lasho TL i wsp. WHO subvariants of indolent mastocytosis: clinical details and prognostic evaluation in 159 consecutive adults. *Blood* 2010; 115: 150-1.
8. Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Aust J Dermatol* 2001; 42: 15-21.
9. Lange M, Nedoszytko M, Renke J i wsp. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 97-102.
10. Arock M, Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Exp Rev Hematol* 2010; 3: 497-516.
11. Brockow K. Urticariapigmentosa. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 287-316.
12. Heide R, Beishuizen A, de Groot H i wsp. Mastocytosis in children: a protocol for management. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 493-500.
13. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12: 259-70.
14. Lange M. Mastocytozy: co nowego? (w) *Dermatologia: co nowego?* Szepietowski J, Reich A (red.). Tom I, Wrocław: Cornetis, 2009: 131-42.
15. Lesiak A, Olejniczak I, Narbutt J. Skórne postacie mastocytozy u dzieci: opis trzech przypadków: diagnostyka i leczenie. *Post Dermatol Alergol* 2010; 27: 50-6.
16. Lange M, Kaszuba A. Uogólniona skórna mastocytoza przebiegająca z anafilaksją. *Post Dermatol Alergol* 2007; 24: 52-7.
17. Nedoszytko M. Objawy mastocytozy. (w) *Mastocytoza: rozpoznanie i leczenie.* Nedoszytko M, Jassem E, Kruszewski J (red.). Białystok: The UCB Institute of Allergy, 2007: 55-8.
18. Alvarez-Twose I, Vano-Galvan S, Sanchez-Munoz L i wsp. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy* 2012; 67: 813-21.
19. Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Aust J Dermatol* 2001; 42: 15-21.
20. Kiszewski AE, Duran-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L i wsp. Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 285-90.
21. Lange M, Nedoszytko M, Nedoszytko B i wsp. Diffuse cutaneous mastocytosis: analysis of 10 cases and a brief review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1565-71.
22. Murphy M, Walsh D, Drumm B i wsp. Bullous mastocytosis: a fatal outcome. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 452-5.
23. Escribano L, Akin C, Castells M i wsp. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 2002; 81: 677-90.
24. Hartman K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol* 2001; 144: 682-95.
25. Caughey GH. Tryptase genetics and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1411-14.
26. Dyga W, Obtułowicz K, Marcin Stobiecki i wsp. Tryptaza w diagnostyce laboratoryjnej. *Alerg Immunol* 2010; 7: 77-81.
27. Escribano L, Akin C, Castells M i wsp. Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Allergy* 2006; 5: 61-77.
28. Lange M, Nedoszytko M, Nedoszytko B i wsp. Etiopatogeneza mastocytozy w świetle współczesnych poglądów. *Post Dermatol Alergol* 2009; 26: 142-5.
29. Min HK, Moxley G, Neale MC i wsp. Effect of sex and haplotype on plasma tryptase levels in healthy adults. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 48-51.
30. Schwartz LB. Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytosis and associated hematologic disorders. *Leuk Res* 2001; 25: 553-62.