

Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) u systémovej mastocytosis

Péč, M.¹, Péčová, K. jr.², Péč, J.², Plank, L.³, Adamkov, M.⁴, Babál, P.⁵, Kužmová, A.⁶, Martinásková, K.⁶

¹Ústav lekárskej biológie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave

²Dermatovenerologická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

⁴Ústav histológie a embryológie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

⁵Ústav patologickej anatómie Lekárskej fakulty v Bratislave Univerzity Komenského v Bratislave

⁶Dermatovenerologické oddelenie Fakultnej nemocnice A. Reimana v Prešove

korešpondencia: pec@jfmed.uniba.sk

Súhrn

Autori prezentujú prípad TMEP u 55-ročnej pacientky s rozsiahlymi prejavmi ochorenia na hrudníku, chrbte, lumbálnej oblasti a na stehnách. Okrem kožných prejavov ochorenia mali pacientky splenomegáliu s 40%-nou mastocytárnou infiltráciou kostnej drene a difúznou osteoporózou. Histologický obraz biopsie lézie kože chrbta lumbálnej oblasti zobrazil dilatované kapiláry v pars papillaris corii s mastocytmi tesne naviazanými na cievnú stenu s membránovou pozitivitou CD117 markera c-kit protoonkogénu. Autori diagnostikovali mutáciu c-kit protoonkogénu D816V, ako aj pozitivitu sérovej tryptázy 120 nm/ml.

Kľúčové slová: TMEP, systémovej mastocytosis, mutácia c-kit protoonkogénu, sérová tryptáza, interferon alfa-2-a

Abstract

The authors present a TMEP case – 55-years old patient with widespread signs of disease on the chest, the back, lumbal area as well as on the thighs. Apart from the lesions of the skin, the patient has splenomegaly, diffuse osteoporosis with 40 % mast cell infiltration of bone marrow. The histopathology of the skin from the lumbal area showed dilatation of the capillaries pars papillaries corii with the mast cells tightly bound on the vessel's wall, with the membrane positivity of CD117 - c-kit protooncogene marker, mutation of the c-kit protooncogene D816V, and also positivity of serum tryptase (120 nm/ml).

Key words: TMEP, systemic mastocytosis, mutation c-kit protooncogene, serum triptase, interferon alfa-2-a

Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) je najzriedkavejšia klinická forma mastocytózy s menej ako 1%-ným výskytom zo všetkých prípadov mastocytózy [1]. Ochorenie ako prvý popísal Perker ešte v roku 1930, resp. Moynahan [2]. TMEP sa pozoruje takmer výlučne u dospelých [3], predovšetkým u obéznych žien v strednom veku [4]. Výskyt TMEP u detí [5, 6] a adolescentov je zriedkavý [7]. Diagnostikovaná bola aj familiárna TMEP, kedy urticaria pigmentosa v detstve prešla do TMEP v dospelosti [8]. Chang a spol. [9] popísali familiárny výskyt TMEP u členov troch generácií, so začiatkom ochorenia v detstve, podobne aj Neri a spol. [6], čo poukazuje na autozomálne dominantný spôsob dedičnosti. Pre rôznu interpretáciu klinického obrazu a histologického nálezu ochorenia je možné predpokladať, že verifikovaných prípadov TMEP je menej, ako sa ich v skutočnosti diagnostikuje, resp. ako ich bolo popísaných vo svetovom písomníctve. Ide predovšetkým o prípady s léziami typu urticaria pigmentosa (UP) a TMEP, resp. prechod UP do TMEP. Sarkany a spol. [3] predpokladajú, že v takýchto prípadoch ide iba o klinický variant UP, a nie o TMEP.

Kazuistika

Po cholecystektómii sa 24-ročnej pacientke s negatívnou rodinnou anamnézou mastocytózy vytvorili v oblasti brucha splyvajúce mnohopočetné pigmentové makuly bronzovohnedej farby veľkosti asi 1 – 2 mm, ktoré v priebehu nasledujúcich 13 rokov generalizovali po celom tele. Následne bola diagnostikovaná lézia heparu. Nakoľko uvedené lézie kože boli dávalané do súvislosti s hepatopatiou, pacientka v období rokov 1983–1990 intermitentne dostávala hepatoprotektíva. V roku 1993 bol pacientke z lézií kože a nechtov rúk kultivačne izolovaný *Scopulariopsis brevicaulis* a *Trichophyton rubrum*, a na základe toho bola liečená terbinafinom a následne aj fluconasolom. Mastocytóza kože bola histologicky verifikovaná až v roku 1995, kedy scintigrafické vyšetrenie skeletu potvrdilo zvýšenú metabolizáciu osteotropného rádiofarmaka v oblastiach obidvoch kolenných zhybov, v tarzálnych kostiach, ako aj v distálnych kondyloch tíbie obojstranne. Nasledovala fototerapia (SUP, UVB 311, krátkodobá PUVA) a systémovej liečba ketotifenom v kombinácii s cetirizinom,

alebo loratadinom. Pre progresiu ochorenia bola pacientka vo veku 49 rokov (hmotnosť 96 kg, výška 158 cm) odoslaná na našu kliniku, kde ochorenie bolo klasifikované ako telangiectasia macularis eruptiva perstans, a bola zahájená liečba interferonom alfa-2-a v dávke 6 milión jednotiek 3-krát týždenne subkutánne.

Na ramenách, hrudníku, bruchu, chrbte a v lumbálnej oblasti symetricky boli prítomné rozsiahle veľkoplošné ložiská bronzovo-hnedočervenej farby s prechodom do lividného erytému, na periférii ktorých sa makuly postupne separovali do lézií veľkosti v priemere až 6 mm. Na ostatnom tele boli generalizované identické lézie veľkosti v priemere od 2 – 6 mm. Koža na povrchu uvedených lézií bola hladká, bez infiltrácie a tvorby šupín (Obr. 1).

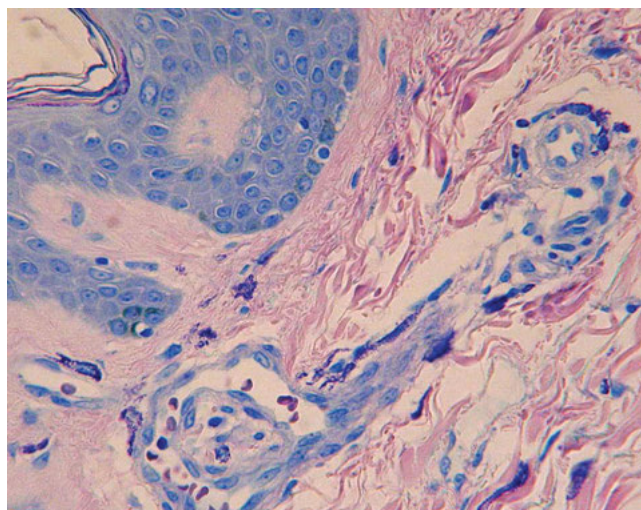


Obr. 1 • Klinický obraz TMEP pred liečbou

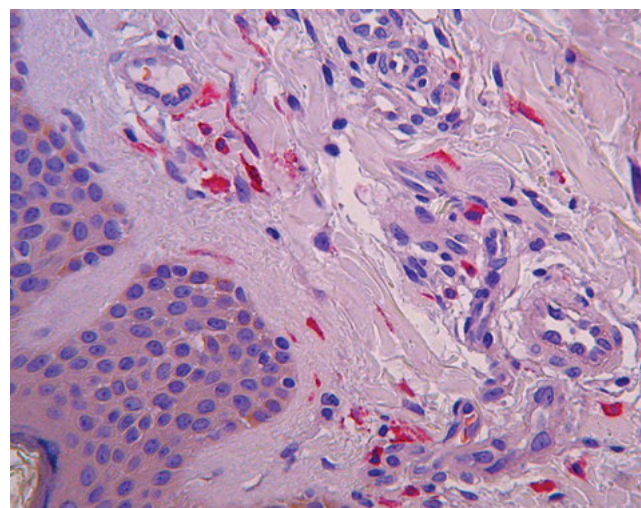
Pri vitropresii sa farba lézií v podstate nemení. Darierov znak je nevýbavný. Priamo v splývajúcich prejavoch TMEP boli na chrbte prítomné dva dysplastické névy, vykazujúce známky progresie ochorenia. V obraze videodermatoskopie sa na periférii névov pozorovali známky arborizácie s vazodilatáciou cievnych plexov koria a tvorbou globov.

Histologický obraz biopsie kože lumbálnej oblasti (farbené podľa Giemsa) zobrazil v hornej časti pars reticularis a v celej časti pars papillaris dermis dilatované kapiláry s početnými konglomerátmi tesne na seba naviazaných mastocytov s oválnymi jadrami a s denznými cytoplazmatickými granulami (Obr. 2). Mastocyty vykazovali cytoplazmatickú pozitívitu chloracetát esterázy (Obr. 3) a CD 117 membránovú pozitívitu. V histologickom obraze boli ešte v malom množstve primiešané T-lymfocyty (CD3, CD45RO) a Langerhansove bunky (S100, CD1a).

Histologický obraz dvoch dysplastických névov zobrazil zvýšený podiel disperzne rozosiatych mastocytov, lokalizovaných medzi hniezdami névocytových buniek, ako aj na spodine névových ložísk, ktoré nepravidelne prestupovali aj štruktúry dermis až na hranicu s podkožím. Melanocyty vykazovali dysplastické rysy.



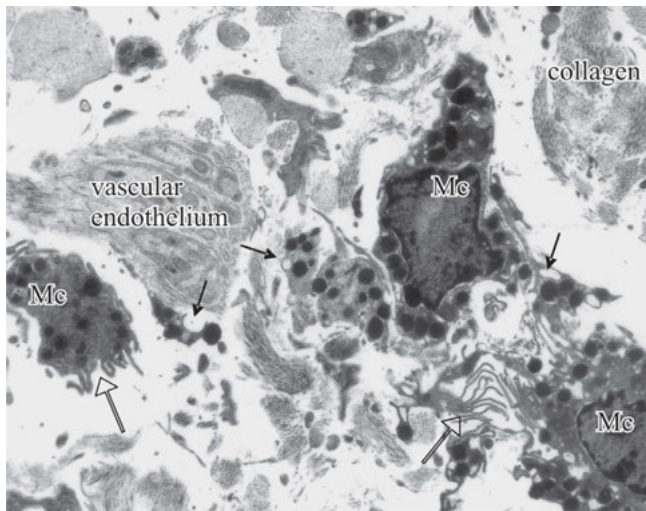
Obr. 2 • Histologický obraz TMEP zobrazuje denzné cytoplazmatické granulá v značnom počte mastocytov horného kória (Giemsa, zväčšenie 20-krát).



Obr. 3 • Intenzívna aktivita chloracetátesterázy detekovaná v cytoplazme mastocytov (zväčšenie 20-krát).

Transmisná elektrónová mikroskopia (TEM) zobrazila početné mastocyty s typickými elektrón denznými, ale aj už degranulovanými granulami situovanými intracytoplazmaticky (Obr. 4).

Hepatálne testy vykazovali zvýšené sérové hodnoty GMT – 1,91 ukat/l (norma do 0,85 ukat/l) a ALT – 0,78 ukat/l (norma do 0,73 ukat/l), pri fyziologických hodnotách AST, ALP, LDH ako aj amyláz a negatívnych vyšetreniach HBsAg a C vírusu hepatitídy. Zvýšené boli aj sérové hodnoty beta-2-mikroglobulínu – 4,19 mg/l (norma do 2,4 mg/l) a vysoké hodnoty sérovej tryptázy 120 nm/ml (norma 12 nm/ml) s fyziologickými sérovými hodnotami imunoglobulínov IgG, IgM, IgA a IgE. Ultrasonografia abdomenu potvrdila difúznou léziu pečene so zvýšením echogenity a pokročilou steatofibrózou. Slezina bola zväčšená (17 x 9 cm) bez ložiskových zmien, ďalej bola pozorovaná fibrolipomatóza tela pankreasu bez prítomnej periférnej lymfadenopatie.



Obr. 4 • Transmisná elektrónová mikroskopia horného kória u TMEP. Pozorujeme zvýšený počet mastocytov v blízkosti krvnej cievy. Mastocyty obsahujú cytoplazmatické granuló so znakmi degranulácie, niektoré bunky obsahujú bohatú sieť dlhých cytoplazmatických výbežkov (zväčšenie 5000-krát).

Výšetrenie abdomenu počítačovou tomografiou potvrdilo nález zväčšenej sleziny (17 x 16 x 9 cm) a steatofibrózu pečene, bez prítomnosti zväčšených retroperitoneálnych lymfatických uzlín.

V periférnom krvnom obraze bola diagnostikovaná lymfocytóza s hodnotami lymfocytov 50,2% (norma 25,0% – 46,0%), avšak bez prítomnosti atypických (blastických) foriem s anizocytózou a anisochromiou erytrocytov ľahkého stupňa a s fyziologickými hodnotami ostatných krvných elementov.

Vo vzorke trepanobiopsie kostnej drene je prítomná reprezentatívna vzorka spongiozy s obrazom ložiskovej, prevažne intersticiálnej nádorovej infiltrácie, v rozsahu 40%, s ložiskovou mastocytárnou infiltráciou s prímiesou eozinofilov, plazmocytov a malých lymfocytov. V neinfiltrovaných úsekoch kostnej drene je obraz ľahko hypocelulárnej rezervnej krvotvorby (pre zmníženie tuku). V stróme infiltrovaných aj neinfiltrovaných úsekov je difúzna fibróza ľahkého stupňa. Prítomná je mutácia D816V.

Kontrolná scintigrafia skeletu potvrdila vysokú metabolizáciu použitého rádiofarmaka (^{99m}Tc -MDP) v lokalizáciách: lebka temporoparietálne obojstranne, caput humeri symetricky obojstranne, kolenný a členkový zhyb symetricky obojstranne a ossa tarsi symetricky obojstranne.

Diskusia

Patogenéza ochorenia je jasná. Predpokladá sa, že na mastocytárnej proliferácii a dysregulácii funkcie mastocytov sa podieľajú mutácie „stem cell faktora“ a jeho receptora c-kit protoonkogénu (CD117), ako sú Asp820Gly a Asp816Val [10]. Puhl a spol. [1] však u pacienta s TMEP mutáciou c-kit protoonkogénu nediagnostikovali.

Klinický obraz TMEP nemusí byť vždy typický. Lézie sú predovšetkým lokalizované na hrudníku, ramenách,

ale aj na tvári a iných častiach tela, aj unilaterálne resp. asymetricky [11], čo závisí od rozsahu a generalizácie postihnutej kože. Po morfolologickej stránke ide predovšetkým o hnedobronzové makuly 2 – 6 mm [1], ale aj v priemere 2 cm, často konfluujúce do splyvajúceho erytému [7], v ktorom sa uvedené telangiektázie tvoria. Niekedy uvedené prejavy predchádzajú až do vývoja erythrodermie [12]. Diagnosticky možno pozorovať hnedú až bronzovú hyperpigmentáciu uvedených lézií [13]. Pri fyzikálnom vyšetrení uvedených lézií je Darierov znak oproti ostatným formám kutánnej mastocytózy netypický [1], vo viacerých prípadoch negatívny, alebo iba ťažko vyvolateľný [7]. Uvedené lézie ostávajú klinicky stacionárne bez lokálnych alebo systémových prejavov ochorenia [7], typických pre mastocytózu. V dôsledku systémového uvoľňovania mastocytárných mediátorov s vazodilatačným účinkom môžu pacienti s TMEP udávať „flaš“ [3].

V histologickom obraze biopsie lézií TMEP kože možno pozorovať zhluky mastocytov v hornej tretine dermis, presnejšie v pars papillaris corii, situované perivaskulárne [7], pričom kapiláry sú dilatované. Jednotlivé mastocyty majú okrúhle alebo oválne jadrá a „spindle“ polyedrický tvar. Pretože mastocyty sú prítomné iba v malom množstve a pri farbení hematoxilínom a eozínom pre uvedený zvlášť ich jadier imponujú ako fibroblasty alebo pericyty, interpretácia histologického obrazu a následná diagnóza je nezriedka mylná [14]. Preto pri diagnostike TMEP musia byť použité farbivá špeciálne pre mastocyty [15]. Bunky stratum basale epidermis vykazujú zvýšené množstvo pigmentu - melanínu [7].

Diagnostika ochorenia nie je jednoduchá. Je potrebné vychádzať z presného popisu kožnej morfológie ochorenia, histologického nálezu biopsií kožných lézií a zo stanovenia zvýšených hodnôt mastocytárných mediátorov, uvoľňovaných degranuláciou mastocytov v priebehu ochorenia. Stanovujú sa sérové hladiny tryptázy [16], ďalej sérové hladiny a hladiny v moči histamínu, tromboxanu a heparínu [17, 18]. V moči okrem toho možno ešte stanovovať hladiny metabolitov histamínu, N-methylhistamínu a prostagladínu 2 – PGD2 [7, 18].

Postihnutie viscerálnych orgánov u pacientov s TMEP je rozdielne. Cattonar a spol. [7] rovnako ako Sarkany a spol. [3] nediagnostikovali systémové postihnutie [3]. Puhl a spol. [1] naproti tomu popisujú postihnutie skeletu s nálezom osteoporózy. Kostné lézie klasifikujú ako difúzne a cirkumskriptné, ďalej sklerotické, lytické alebo zmiešané. TMEP ako systémovú mastocytózu asociovanú s myeloproliferatívnym ochorením popisali viacerí autori [19, 20].

V prípade našej pacientky ide o typický prípad TMEP so všetkými klinickými aj histologickými prejavmi ochorenia, s mutáciou c-kit protoonkogénu, v kombinácii so systémovou mastocytózou, so splenomegáliou, a 40% mastocytárnou infiltráciou kostnej drene sprevádzanou difúznou osteoporózou. Od prvých klinických prejavov ochorenia až po diagnostiku uplynulo dlhé, až 13-ročné obdobie.

Literatúra

1. Pusch, T., Kenngott, S., Bartl, R., Bauer, A., Ludolph-Hauser, D., Juengst, D.: A case of systemic mastocytosis associated with severe osteoporosis and pathological fractures. *Eur J Intern Med* 2004; 15: s. 537 – 539.
2. Moynahan, E.J.: Urticaria pigmentosa (telangiectasia macularis eruptiva perstans). *Proc R Soc Med* 1949; 42: s. 346 – 347.
3. Sarkany, R.P.E., Monk, B.E., Handsfield-Jones, S.E.: Telangiectasia macularis eruptiva perstans: a case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: s. 38 – 39.
4. Longly, J., Duffy, T.P., Kohn, S.: The mast cell and mast cell disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 4: s. 545 – 561.
5. Gibbs, N.F., Friedlander, S.F., Harpster, E.F.: Telangiectasia macularis eruptiva perstans. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: s. 194-197.
6. Neri, I., Guareschi, E., Guerrini, V., Patrizi, A.: Familial telangiectasia macularis eruptiva perstans. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: s. 488 – 489.
7. Cattonar, P., Grandi, G., Plebani, M., Faggian, D., Falconieri, G., Trevisan, G.: Urticaria pigmentosa in a child (telangiectasia macularis eruptiva perstans). *Acta dermatovenerologica APA* 1997; 6: s. 101 – 106.
8. Clark, D.P., Buescher, L., Havey, A.: Familial urticaria pigmentosa. *Arch Intern Med* 1990; 150: s. 1742 – 1744.
9. Chang, A., Tung, R.C., Schlesinger, T., Bergfield, W.F., Dijkstra, J., Kahn, T.A.: Familial cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: s. 271 – 276.
10. Pignon, J.M., Giraudier, S., Dugvesnoy, P.: A new c-kit mutation in a case of aggressive mast cell disease. *Br J Haematol* 1997; 96: s. 374 – 376.
11. Gonzalez-Castro, U.: Unilateral facial telangiectasia macularis eruptiva perstans. *Int J Dermatol* 1993; 32: s. 123 – 124.
12. Requena, L.: Erythrodermic mastocytosis. *Cutis* 1992; 49: s. 89 – 92.
13. Parkes, W.F., Hellenschmied R.: Telangiectasia macularis eruptiva perstans. *Br J Dermatol Syph* 1930; 42: s. 374 – 382.
14. Mihm, M.C., Clark, W.H., Reed, R.J., Caruso, M.G.: Mast cell infiltrates of the skin and the mastocytosis syndrome. *Human Pathol* 1973; 4: s. 231 – 239.
15. Lever, W., Schaumburg-Lever, G.: *Histopathology of the skin*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott J.B 1990;
16. Biedermann, T., Rueff, F., Sander, C.A., Przybilla, B.: Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels. *Br J Dermatol* 1999; 141: s. 1110-1112.
17. Stein, D.H.: Mastocytosis: a review. *Pediatr Dermatol* 1986; 3: s. 365 – 375.
18. Poynard, T., Nataf, C., Messing, B.: Secretory diarrhoea and prostaglandin D2 overproduction in systemic mastocytosis (letter). *N. Engl. J. Med.*, 307, 1982, s. 186.
19. Martin, L.K., Romanelli, P., Ahn, Y.S., Kirsner, R.S.: Telangiectasia macularis eruptiva perstans with an associated myeloproliferative disorder. *Int J Dermatol* 2004; 43: s. 922 – 924.
20. Turchin, I., Barankin, B., Schloss, E.: Unusual cutaneous findings of urticaria pigmentosa and telangiectasia macularis eruptiva perstans associated with marked myelofibrosis. *Int J Dermatol* 2006; 45: s. 1215 – 1217.