

616.514.4

SYSTÉMOVÁ MASTOCYTÓZA

Pplk. dr. M. BLÁHA, CSc., doc. dr. Z. HRNČÍŘ, CSc., pplk. dr. J. KAČEROVSKÝ, CSc.,
plk. prof. dr. J. MAZÁK, CSc., dr. Z. NOŽIČKA, CSc., dr. F. ŠPAČEK, CSc.
Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav JEP, Hradec Králové
(náčelník: plk. doc. MUDr. J. Vaňásek, CSc.)
II. interní klinika LF KU v Hradci Králové
(přednosta: plk. prof. MUDr. J. Mazák, CSc.)
Ústav patologické anatomie LF KU v Hradci Králové
(přednosta: doc. dr. V. Herout, CSc.)

Mezi vzácná onemocnění, která se vyskytují především u dospělých mladších věkových skupin — tj. ve věkové skupině vojenským internistům nejbližší, patří systémová mastocytóza (SM).

Mastocyty jsou tkáňové a krevní buňky, které mají v cytoplazmě četná bazofilní granula a produkují heparin, histamin, serotonin a snad i jiné substance (7). Jejich biologická funkce je známa jen zčásti.

SM byla v posledních desetiletích popsána v několika desítkách případů (1, 2, 3, 4, 6, 9, 10, 11). Přesto jde o chorobu, jejíž klinický obraz není v plném rozsahu znám. Příznaky a průběh onemocnění jsou totiž tak variabilní, že podle Tempky a spol. — 1973 (9) dosud nebyly popsány dva případy se stejnými projevy. Každé pozorování je proto cenným přínosem k bližšímu poznání této poměrně vzácné nemoci. Včasné stanovení diagnózy je v posledních letech významné i proto, že byly zaznamenány úspěchy s kombinovanou cytostatickou léčbou.

Kasuistika

J. P., 20letá laborantka konzervářského průmyslu, byla bez obtíží až do března 1975. Tehdy se začaly objevovat v nepravidelných intervalech a bez pozorovatelné závislosti na dalších okolnostech silné záchvatovité bolesti hlavy, provázené výsevy sytě rudých, někdy mapovitých eflorescencí na kůži celého těla. Současně mívala pocit horkosti v celém těle, svědění kůže, bývala dušná, měla pocit bušení srdce, artralgie nosných kloubů a teploty 38—39 st. C. Obtíže trvaly několik minut až jeden den. Frekvence byla naprosto nepravidelná (jedenkrát za měsíc až 3krát v týdnu). Variabilní byla rovněž intenzita jednotlivých příznaků. Mezi záchvaty měla pocit naprostého zdraví až na psychickou labilitu, vyvolanou hlavně strachem z dalších záchvatů.

V červenci a září 1975 byla hospitalizována na interním oddělení dvou okresních nemocnic. Dostupné interní klinické i laboratorní vyšetření bylo negativní. 25. 9. — 18. 11. 1975 byla poprvé hospitalizována na II. interní klinice naší fakultní nemocnice. Somatický náález byl normální, až na lehkou hepatosplenomegalii (játra přesahovala při vyšetření v poloze na zádech

oblouk žeberní v medioklavikulární čáře o 2 cm, slezina v inspiriu o 2 cm). Opakovaně byly pozorovány udávané záchvaty, které ji budily i v noci, trvaly 15 až 20 minut. Docházelo k měnlivému mapovitému tmavě červenému exantému na kůži celého těla s neklidem a poklesem krevního tlaku o 20–30 torrů.

Přes četná pomocná laboratorní vyšetření nebylo možno dospět k diagnóze. Byla dále sledována doma. K prudkému zhoršení došlo v prosinci 1975. Objevil se protrahovaný flush obvyklého charakteru, provázený dušností, tachykardií, hypotenzí, nauzeou, zvracením, intenzívními bolestmi pod mečíkem a obluzením. V okresní nemocnici byla vyloučena náhlá příhoda břišní a byla přeložena k nám (prosinec 1975, léčena do konce ledna 1976). Objevila se těžká dysfagie, prúdká retrosternální bolest, další den masivní meléna a hematemeza. Vazografie břišních cév a fibroskopie žaludku neukázaly zdroj krvácení. Zvýraznila se splenomegalie a vznikly známky hypersplenismu s pancytopenií. V únoru 1976 byla na chirurgické klinice naší fakulty provedena splenektomie, apendektomie, odebrána peroperačně tkáň z jater a mezenterálních uzlin k histologickému vyšetření. Peroperační průběh byl klidný, rekonvalescence bez zvláštních příhod. Byla v domácím léčení. 9. 4. 1976 vznikly difúzní bolesti břicha, artralgie kloubů horních i dolních končetin břicha, artralgie horních i dolních končetin a za několik hodin opět záchvat flushe s dalšími již popsány obtížemi včetně hematemezy sledované hypotenzí. Šokový stav se nedařilo léčebně ovlivnit a následující den při opakovaných hematomezách nemocná zemřela.

Laboratorní nálezy, provedené ve velké většině vícekrát, jsou shrnuty v tabulce č. 1. Přehled patologických hodnot uvádíme zvlášť:

Přehled patologických nálezů

FW: kolísala od hodnot 20/39 — do hodnot 34/64.

OK ve stolici opakovaně silně pozitivní.

EKG: při záchvatech flushe nebo bezprostředně po nich nespecifické změny v úseku ST.

Cholesterol 120–160 mg%.

Žaludeční chemismus: vzorek z bazální sekrece: pH 2,0, objem 105 ml. V dalších vzorcích pH 1–2, objem od 15 do 30 ml. Celkový objem 241 ml, odtý 15,07 mE/l.

Krevní obraz: při přijetí hematokrit 30,5 %, Hb 10,08 g%, Hb konc. 33 %, trombocyty 81 000 v 1 mm³ (další hodnoty průběžně 93 000, 130 000, 150 000, 91 000). Hodnota leukocytů kolísala od 3000 do 5000 v 1 mm³, rozpočet trvale normální.

Trombinový čas

23. 12. 1975: 19,8" — 19,6" (K 14,0" — 14,2")
(za použití metylénové modři se neměnil)

Faktor V

23. 12. 1975: 27,0" — 28,2" (K 27,0" — 28,2")
15. 1. 1976: 36,2" — 37,8" (K 32,2" — 31,4")
9. 4. 1976: 14,0" — 14,2" (K 35,2" — 35,4")

Faktor VII

15. 1. 1976: 1'46" — 1'45" (K 67,8" — 68,8")
9. 4. 1976: 61,0" — 60,0" (K 35,2" — 35,4")

Faktor X

19. 12. 1975: 31,0" — 31,6" (K 25,4" — 26,8")
23. 12. 1975: 35,2" — 35,4" (K 24,8" — 24,4")
6. 1. 1976: 27,0" — 27,4" (K 26,4" — 27,2")

Faktor I

23. 12. 1975: 29,8" — 27,2" (K 24,8" — 25,8")
6. 1. 1976: 34,8" — 33,8" (K 27,4" — 28,0")

Peroperační biopsie z jater a sleziny: infiltráty mastocytů.

Klinická diagnóza byla v našem případě stanovena z peroperačních biopsií jater a sleziny. Rozsáhlé infiltráty mastocytů byly později nalezeny při pitvě v játrech, slezině, kostní dřeni, kůži, gastrointestinálním traktu a uzlinách.

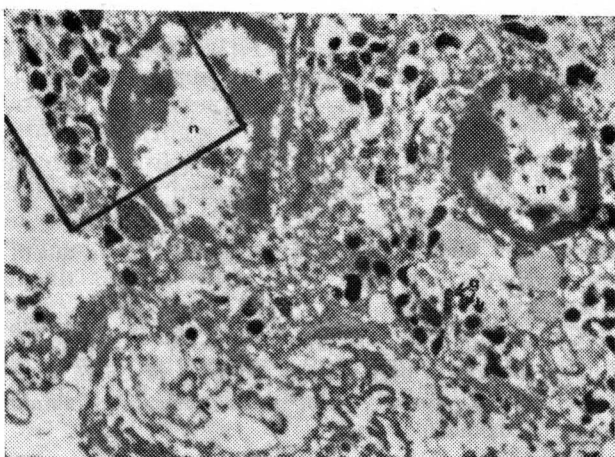
Léčebně byl naší nemocné podáván 1 den před smrtí Cyklofosamid v dávce pouze 50 mg i. v., z obavy před uvolněním mediátorů z rozpadajících se buněk tumoru a zhoršení krize. K plánovanému postupnému zvýšení dávky za použití kombinace COP (Cyklofosamid + Oncovin + Prednison) nedošlo.

Diskuse

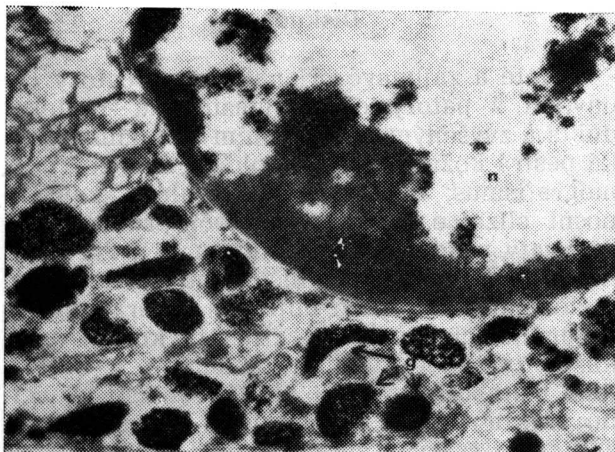
Bohaté a zajímavé příznaky mastocytózy lze odvodit z patofyziologie mastocytů. Nadprodukcí a zvýšeným uvolňováním histaminu vzniká pestrá kožní symptomatologie, svědění, dermatografismus, horečka, bolesti hlavy, zduření nosní sliznice, dušnost z křečí průdušek až záchvaty průduškového astmatu (8). Při uvolnění většího množství histaminu (tření kůže, teplo, námaha) může dojít ke generalizované vazomotorické reakci — „flushi“, kdy lze prokázat zvýšenou hladinu histaminu v krvi a jeho metabolitů v moči (10). V oblasti trávicího traktu vzniká hyperacidita, hypersekrece žaludeční šťávy a zvracení (10), zvýšená motilita střevní a průjmy (3). Výjimečně může dojít až k tzv. histaminovému šoku (5). Nemocná J. P. měla jen některé příznaky, což je podle literárních údajů obvyklé (9) — variabilita příznaků souvisí asi s funkční nezralostí a atypiemi sekrece u mastocytů. Nadprodukce heparinu a mukopolysacharidů je řidším jevem. U nemocné J. P. jsme pozorovali koagulační poruchy, avšak laboratorně nikdy přesně vyhraněné a trvalé. Nízká hladina cholesterolu (ovlivněná též heparinem — 8) byla u naší nemocné jen přechodná.

Heparin, event. kys. hyaluronová, mají úzký vztah k tvorbě vaziva v kůži, játrech — kde může vzniknout až cirhóza, ve slezině a jinde (3). Stejným mechanismem snad vznikají pestré změny kostní, pozorovatelné rentgenologicky — současně osteosklerotické i osteolytické nálezy (6, 9). U nemocné J. P. nebyly zjištěny.

Úloha serotoninu není u mastocytózy ještě plně objasněna. Jeho produkce může vyvolat změny podobné karcinoidu (10). Z tohoto hlediska by bylo zajímavé studovat příbuznost obou chorob co do humorálních a klinických projevů. Diferenciální diagnostika může být



Obr. 1: Elektronmikroskopicky pořízená mikrofotografie při zvětšení 13 800krát
Z dvou mastocytů, nalezených v portálním sinu jater, jsou dobře patrná jádra (n) a v cytoplasmě četná granula (g)



Obr. 2: Elektronmikroskopická mikrofotografie při zvětšení 41 000krát.

Kromě části jádra mastocytu (n), které má dvojitou strukturu jaderné membrány, jsou patrná četná jemně zrnitá, hrubě zrnitá i zcela kompaktní granula (g).

Pozn.: Obr. č. 2 vznikl větším zvětšením pole vyznačeného na obr. č. 1

obtížná. Zdrojem obtíží při stanovení diagnózy u nemocné J. P. bylo dlouho především to, že jsme na jedné straně opakovaně získávali jen normální hodnoty serotoninu v plazmě a kys. 5-hydroxyindolactové v moči a na druhé straně jsme nemohli prokázat infiltraci mastocytů v kostní dřeni ze sternu a při histologickém vyšetření kostní dřene získané trepanobiopsií z lopaty kyčelní kosti, pokud nebyla provedena peroperační biopsie z jater, uzlin a sleziny a metachromaticky nabarvena. Bylo přitom od počátku jasné, že hepatosplenomegalie nepatří do obrazu karcinoidu.

Východiskem terapeutického postupu je to, že SM lze považovat za hemoblastózu, blízkou snad non-Hodgkinovým lymfomům. Jde o maligní bujení buněk patřících do retikuloendo-

teliální soustavy. Proto byly podle různých autorů používány kombinace cytostatik, např. COP [4]. Podařilo se tak dosáhnout alespoň parciální remise [4]. Někteří doporučují zpočátku malou dávku, aby se zabránilo prudké-

Tab. 1

Přehled provedených laboratorních vyšetření

Normální vyšetření	Patologická vyšetření
Moč + sed., kreatinin, N-močoviny, clearance kreatininu, kvant. bakteriurie, minerály v moči a séru	FW, okultní krvácení, krev. plyny, přecitlivělost na histamin kožním testem
RTG srdce, plic, žaludku, páteře a pánve, irigoskopie, rektoskopie, gamagrafie jater, EKG	→ repolarizační změny
Glykémie, soubor jaterních testů, alkalická a kyselá fosfatáza, GOT, GPT, EFB, BSP test, latex-fixační reakce, SCAT, kys. sialová, BWR, Fe v plazmě, cholesterol	→ snížen
Orgán. protilátky, ANF, LE buňky, imuno elektroforéza, akumulace rad. jodu, spirometrie, EEG, žaludeční chemismus, porfyriny v moči	
Neurol., gynekol. a oční vyšetření	
Kys. vanylmandlová, serotonin, kys. hydroxyindolactová, latex-histaminový test, provokační test s noradrenalinem a s horkým čajem	
Coombsův test, úplné koagulační vyšetření až na:	→ trombinový čas, f. V, VII, X, II
Tolerance protaminu, skóre AF v leukocytech	
trombocyty	→ trombocytopenie
leukocyty	→ leukocytopenie
Sternální punkce	
Histologie kostní dřene ze sternu podle Waitze, trepanobiopsie z hřebene kyčelní kosti	anémie

Pozn.: Nález jen intermitentně patologické jsou označeny šipkou, směřující do oddílu patologických nálezů.

mu rozpadu nádoru a vzniku „histaminového šoku“ [8]. Efekt terapie u nemocné J. P. nelze posoudit pro krátkost léčby. Obecně je však účinnost léčby jedním z důvodů, proč je třeba včasné diagnostice SM věnovat pozornost.

Kasuistika byla přednesena ve zkráceném znění na XXIII. konferenci vojenských internistů 15.–16. 9. 1976 v Olomouci.

Literatura

- Bartelheimer, W. - Lux, G. - Ottenjan, R. - Elster, K.: Mastozytose im Intestinaltrakt. Z. Gastroenterol., 12, 1974, č. 8, s. 608–610.
- Debray, C. - Leymarios, J. - Cerf, M. - Bosquet, L. - Marche, C. - Boivin, P. - Kahn, A. - Husson, J. M.: Mastocytose digestive. Arch. Fr. Mal. App. Dig., 62, 1973, č. 5, s. 411–417.

3. Ellis, J. M.: Urticaria pigmentosa; report of a case with autopsy. *Arch. Path.*, 48, 1949, s. 426—435.
4. Gagnon, J. H. - Kalz, F. - Kadri, A. M. - Graefe, J. V.: Mastocytosis: unusual manifestations; clinical and radiologic changes. *Can. Med. Ass. J.*, 112, 1975, s. 1329—1334.
5. Hamrin, B.: Release of histamine in urticaria pigmentosa. *Lancet*, 272, 1957, č. 6974, s. 867—868.
6. Müller, I. - Straňák, V.: Patologická zlomenina obratle u pigmentózní urtikarie. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 41, 1974, č. 1, s. 52—56.
7. Riley, J. F.: *The Mast Cells*. Edinburgh and London, Livingstone 1959.
8. Sagher, F. - Even-Paz, Z.: *Mastocytosis and the Mast Cell*. Chicago, Year Book Med. 1967.
9. Tempka, T. - Stypulowski, C. - Gumiska, M. - Chlap, Z.: Systemic proliferation of mast cell (mastocytosis in adult age) with special localisation in the digestive tract. *Acta Med. Pol.*, 14, 1973, s. 291—301.
10. Tlustý, L. - Hub, M. - Čiháček, J.: Příspěvek k obrazu mastocytózy dospělých. *Vnitř. Lék.*, 16, 1970, č. 6, s. 595—602.
11. Vetter, D. - Amman, R. - Deyhle, P. - Schmid, M.: Mastozytose und urticarielle Veränderungen im Magen-Darm-Trakt: Endoskopiefunde bei 3 Fällen. *Z. Gastroenterol.*, 12, 1974, č. 8, s. 607—608.