

Дифузний шкірний мастоцитоз із везикулобульозними проявами (випадок з практики та огляд літератури)

Л.А. Болотна, О.І. Саріан

Харківський національний медичний університет

Резюме

Мастоцитоз – гетерогенне захворювання опасистих клітин, спричинене збільшенням їх кількості внаслідок клональної проліферації та накопичення у різних тканинах. Хвороба має широкий спектр клінічних проявів і тяжкості перебігу – від обмежених шкірою форм до агресивного системного мастоцитозу. Шкірний мастоцитоз переважно уражає дітей і рідко пов'язаний з системним ураженням. Шкірні прояви можуть варіювати від мастоцитоми до макулопапульозних уражень та дифузної шкірної форми. Позитивний симптом Дар'є є патогномонічним для всіх форм мастоцитозу шкіри.

Мета – продемонструвати клінічний випадок дифузного мастоцитозу шкіри (везикулобульозний варіант) та зробити огляд публікацій з мастоцитозу шкіри у дітей для кращої обізнаності лікарів у зв'язку з рідкістю захворювання та можливими діагностичними помилками.

Висновок. Дифузний шкірний мастоцитоз є найважчим варіантом мастоцитозу шкіри, трапляється рідко, разом з тим дерматовенеролог повинен включати його до диференційної діагностики бульозних дерматозів у дітей. Захворювання важко виявити на ранніх стадіях, клінічна підозра має бути високою, щоб своєчасно встановити діагноз цього небезпечного стану. Дітей з такою формою мастоцитозу шкіри доцільно спостерігати спільно з педіатром та гематологом для визначення потенційних ознак системного ураження.

Ключові слова: мастоцитоз у дітей, дифузний шкірний мастоцитоз, діагностика, триптаза.

DOI: 10.33743/2308-1066-2025-1-33-38

Вступ

Дифузний шкірний мастоцитоз (ДШМ) – це рідкісний, найтяжчий варіант мастоцитозу шкіри [5, 11, 18]. ДШМ виникає у новонароджених або у грудному чи ранньому дитячому віці внаслідок підвищеної інфільтрації усієї шкіри опасистими клітинами і проявляється шкірними елементами на кшталт «peau d'orange» («апельсинова кірка») з варіабельною гіперпігментацією та гіперемією. Першою ознакою може бути утворення пухирів, що розриваються, і залишають ерозії та кірки. Епізоди генералізованих висипів у вигляді множинних пухирів на шкірі повторюються через вивільнення великої кількості медіаторів запалення, таких як триптаза, гістамін, простагландини та лейкотрієни з гранул опасистих клітин, з віком відбувається покращення стану. Пізніше формується дифузна інфільтрація шкіри з ліхеніфікацією та гіперпігментацією різного ступеня вираженості. Можливі системні симптоми (раптове почервоніння, свербіж, діарея, кишкова кровотеча, гіпотензія, анемія, навіть анафілактичний шок), вісцеральне ураження з лімфаденопатією та гепатомегалією [16, 24].

Діагностика бульозних висипів у новонароджених складна через схожість клінічних ознак при різних хворобах (інфекційних, запальних, автоімунних або спадкових), деякі з яких є доброякісними і спонтанно регресують, тоді як інші мають поганий прогноз або навіть

небезпечні для життя. Розуміння ДШМ допоможе лікарям більш ефективно діагностувати та вчасно призначати необхідну терапію пацієнтам.

Клінічний випадок

Пацієнтка М., 1,5 міс. Батьки звернулися зі скаргами на почервоніння та висипи на шкірі, що супроводжувалися руховим занепокоєнням дитини та порушенням сну, імовірно, внаслідок свербіння, особливо у місцях контакту з підгузком. Помітили, що поява пухирів провокується купанням у гарячій воді та тертям рушником.

Анамнез хвороби. Множинні великі пухирі, заповнені прозорою рідиною, з'явилися на тулубі та кінцівках майже з народження – з 4-го дня, їм передувало почервоніння шкіри. Пухирі різного розміру періодично утворюються на шкірі, їх поява кілька разів супроводжувалась блювотою і діареєю.

Анамнез життя. На момент звернення батьки пацієнтки соматично здорові. Народилася дитина внаслідок другої вагітності, яка завершилась на 39 тижні шляхом кесаревого розтину. Перебіг вагітності без особливостей. Маса дівчинки при народженні 4180 г, довжина тіла 54 см, оцінка за шкалою APGAR6/7 балів. Прикладена до грудей одразу. Спадковий анамнез: гематологічних або дерматологічних захворювань не визначено. Дитині будь-які ліки не призначалися.

Під час первинного огляду стан дитини легкого ступеня тяжкості. Сон порушено. Дихання в легенях пуєрильне. Тони серця ясні, ритмічні. Апетит задовільний. Периферичні лімфатичні вузли при огляді та пальпації не збільшені. Живіт м'який, безболісний. Печінка та селезінка при пальпації та перкусії нормальних розмірів. Випорожнення і сечовипускання не порушені. Клінічні аналізи крові та сечі без відхилень від норми.

Поява пухирів на еритематозній шкірі стала причиною переведення у відділення патології новонароджених Харківського міського перинатального центру. Дерматологом встановлено діагноз: іхтіозиформна бульозна еритродермія, генетиком – хвороба накопичення нейтральних ліпідів з міопатією. Після виписки дитина у віці 1 міс. оглянута в «Міжобласному спеціалізованому медико-генетичному центрі», встановлено попередній діагноз: генодерматоз і рекомендовано обстеження (креатинфосфокіназа, АЛТ, АЛТ, ліпіди крові) та консультація дерматолога.

Під час огляду нами виявлено підкреслений шкірний рисунок на тулубі та кінцівках, потовщену шкіру підборіддя, почервоніння шкіри спини у вигляді плям різного розміру та форми, що місцями зливаються, численні везикули на грудях, напружені пухирі на обличчі та шиї розміром від 7 до 15 мм із рідиною солом'яного кольору, ерозії різного розміру з чіткими межами на животі та кінцівках, деякі з епітелізованою поверхнею і постзапальною гіпо- і гіперпігментацією (рисунок). При огляді звертає увагу наявність плям червоно-бурого кольору неправильної форми до 1,5 см у діаметрі, схильних до злиття на нижніх кінцівках (рисунок).

Симптом Дар'є позитивний (дуже слабе локальне подразнення спричиняє гіперемію, набряк, уртикарних та/або бульозних елементів).

Рівень триптази в сироватці крові виявився підвищеним до 94,1 нг/мл (при нормі < 11 нг/мл). Активність печінкових трансаміназ, лужної фосфатази крові не змінена. При повторному ультразвуковому дослідженні черевної порожнини встановлено ознаки диспанкреатизму, метаболічні зміни печінки і нирок, розміри печінки та селезінки не змінені.

Неполяризована дерматоскопія виявила дифузне жовтувате потовщення шкіри, що має вигляд візерунка «виробленої шкіри», імовірно, внаслідок дифузної

інфільтрації опасистими клітинами. Поруч із жовтими безструктурними ділянками візуалізуються периферичні коричневі сітчасті лінії. Біопсія шкіри не проводилася.

На підставі клінічних та лабораторних даних встановлено діагноз: дифузний шкірний мастоцитоз (везикулобульозний варіант).

У зв'язку з високим рівнем триптази та наявністю деяких симптомів, пов'язаних з вивільненням медіаторів мастоцитами, пацієнтку направлено до дитячого гематолога, за його рекомендацією проведено біопсію кісткового мозку. В лабораторії з діагностики онкогематологічних захворювань НДСЛ «ОХМАДИТ» на підставі вивчення мієлограми видано заключення: при нормальній кількості клітинних елементів у препаратах кісткового мозку відзначається збереження всіх паростків кровотворення, вміст лімфоцитів дещо підвищений. Відносна кількість бластних клітин 3,2%. Морфологічних ознак системного мастоцитозу у препаратах не виявлено.

Протягом періоду спостереження на шкірі кілька разів спонтанно з'являлися бульозні висипи, флашинг-реакція на обличчі, шиї, верхній частині тулуба. Педіатром було призначено преднізолон (відзначена позитивна відповідь на лікування – утворення пухирів припинилося, але симптом Дар'є залишається позитивним). Після відміни кортикостероїда планується лікування цетиризином 0,125–0,25 мг/кг/добу, при необхідності дозування препарату можна збільшити учетверо. Місцево рекомендовано препарат у формі спрею, що містить глюконат цинку та оксид міді, та водні розчини анілінових барвників.

Батькам надані рекомендації щодо необхідності уникати факторів та ліків, що викликають дегрануляцію мастоцитів (тертя ураженої ділянки шкіри, вплив тепла та різких перепадів температури, фізичні вправи, інфекції, вакцини, прийом аспірину, хінолонів, тіаміну, засобів від кашлю, застосування рентгенологічних контрастних речовин тощо). Під час будь-якого медичного втручання батьки повинні інформувати всіх залучених лікарів (хірург, стоматолог, анестезіолог, ендоскопіст тощо) про хворобу.

Подальше спостереження за пацієнткою передбачає динамічний нагляд дерматолога, контроль стану і функціонування внутрішніх органів, клінічного аналізу крові та рівня триптази.



Рисунок. Клінічні прояви дифузного шкірного мастоцитозу

Обговорення

Дитячий мастоцитоз – захворювання з різноманітним спектром клінічних фенотипів, що виникають внаслідок проліферації морфологічно та фенотипово аномальних опасистих клітин у шкірі, рідше в інших органах (кістковий мозок, селезінка, печінка, лімфатичні вузли, шлунково-кишковий тракт) [5, 23, 27]. Точної епідеміологічної інформації про мастоцитоз бракує, у будь-якому випадку це рідкісне (орфанне) захворювання. Щорічна захворюваність становить близько 5–10 нових випадків на мільйон населення. Шкірні форми мастоцитозу складають 0,1–0,8% усіх дерматологічних консультацій. Системний мастоцитоз з інфільтраціями опасистих клітин у позашкірних тканинах зустрічаються переважно у дорослих.

Соматичні мутації з посиленням функції в гені c-KIT призводять до незалежної від фактора стовбурових клітин активації та фосфорилування KIT, що зумовлюють диференціацію з гемопоетичних стовбурових клітин мастоцитів, їх покращене виживання та подальше накопичення у різних органах [12, 22]. Мутація KIT D816V в екзоні 17 виявляється у понад 80% пацієнтів з початком мастоцитозу у дорослому віці, тоді як у дітей виявляється приблизно у одній третині випадків. При дитячому мастоцитозі мутації KIT частіше визначено в інших локусах (екзони 8, 9, 11), до 25% мутації KIT (дикий тип KIT) взагалі не виявляються.

Мастоцитоз діагностується на основі клінічного анамнезу, ознак та симптомів, гістопатології та лабораторних досліджень [23, 25]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) класифікує мастоцитоз на 2 категорії – шкірний та системний [27, 28] (табл. 1).

Критерії мастоцитозу шкіри визначено консенсусною групою дослідників ЄС/США [5]: а) відсутність ознак/критеріїв системного мастоцитозу; б) основний критерій – типові форми шкірного мастоцитозу, пов'язані з симптомом Дар'є; в) другорядні критерії – один або обидва з двох: збільшення кількості опасистих клітин у зразку біопсії шкіри ураженої ділянки; активація мутації KIT у шкірі ураженої ділянки. Крім цього, вперше виділено форми мастоцитозу шкіри (мономорфний варіант МПШМ та ДШМ) з високим ризиком розвитку системного ураження.

Клінічна гетерогенність та перебіг мастоцитозу у дітей та дорослих пов'язані з впливом певних клінічно значущих медіаторів, що виробляються опасистими клітинами (гістамін, гепарин, триптаза, карбоксипептидаза, хімаза та лізосомальні ферменти, численні цитокіни, хемокини, фактори росту), та вивільняються внаслідок IgE-залежної та IgE-незалежної активації [1, 16, 18]. При обох формах можуть виникати симптоми, пов'язані з медіаторами, такі як свербіж, припливи, анафілаксія, діарея, біль у животі, гіпотензія, задишка та ін. Мастоцитоз пов'язаний з низкою супутніх захворювань – остеопороз, виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, рецидивуюча анафілаксія та гематологічні (мієлопроліферативні або мієлодиспластичні) розлади, рідко лімфопроліферативні порушення.

Перші прояви захворювання у 70–75% випадків виникають у дітей віком від одного місяця до 2 років, однак можуть захворіти й новонароджені, і діти старшого віку та дорослі [4, 5, 20]. У дитячому віці майже виключно зустрічається шкірний мастоцитоз, що має гарний прогноз. Нечасто шкірні форми мастоцитозу у дітей можуть проявлятися гострою активацією опасистих клітин, зокрема анафілаксією [19]. Факторами ризику активації опасистих

клітин та анафілаксії при дитячому мастоцитозі є підвищений рівень триптази в сироватці крові, наявність ДМШ, надмірно поширені ураження шкіри [11]. Взагалі ризик анафілаксії нижчий при дитячому мастоцитозі порівняно з дорослим (< 1–9% проти 35–50%) [7, 10, 17].

Найпоширенішою формою (до 70% випадків) є МПШМ, раніше відомий як пігментна кропив'янка. Розрізняють мономорфний варіант МПШМ з множинними дрібними, округлими макулопапульозними ураженнями шкіри та більш поширений поліморфний варіант з висипами різного розміру [5, 17], що часто регресує приблизно в період статевого дозрівання. У деяких випадках пігментної кропив'янки можуть виникати припливи, непритомність, діарея та хрипи, повідомлялося про ураження кісток та гепатоспленомегалію. Близько 15% хворих на пігментну кропив'янку мають солітарні мастоцитомати. Мастоцитомати зустрічаються рідше, ніж МПШМ, і становить 10–30% випадків мастоцитозу у дітей (при народженні, у немовлят або в ранньому дитинстві). Як правило, перебіг мастоцитомати доброякісний з тенденцією до спонтанної регресії до статевого дозрівання. Згідно з останніми рекомендаціями, термін «шкірна мастоцитомати» може використовуватися за наявності до трьох уражень [5, 14].

Серед трьох категорій шкірного мастоцитозу ДШМ є найменш поширеним і має найгірший прогноз. ДШМ виникає у новонароджених або в перший місяць життя, характеризується інтенсивними симптомами через підвищену інфільтрацію шкіри мастоцитами [5]. Частота ДШМ останнім часом збільшується, коливається від 5% до 13% усіх форм мастоцитозу в дитячому віці [7, 18]. Існує два клінічні варіанти ДШМ – везикулобульозний і псевдоксантоматозний або пухлиноподібний. Першою ознакою у новонароджених є спонтанне утворення великих пухирів з серозним чи геморагічним вмістом (у 62–69% пацієнтів), ерозіями. Відомо про наявність як великих геморагічних бульозних уражень, так і дрібних везикул. Рівень триптази в рідині пухирів у дітей може перевищувати 80000 г/л у тяжких випадках [18]. Кількість везикулобульозних висипів поступово зменшується чи зникають протягом 2–3 років. Псевдоксантоматозний варіант характеризується нерівною поверхнею за рахунок множинних плоских жовтих папул, вузликів та бляшок, може нагадувати «вироблену шкіру» чи ксантоматоз [5]. Еритродермія, дифузні папули, що зумовлюють потовщення шкіри (пахідермія) та тістоподібний вигляд, гіперпигментація реєструються пізніше [8, 13].

Механічне подразнення уражень шкіри призводить до вивільнення медіаторів опасистими клітинами і, отже, до почервоніння та кропив'янки. Ця реакція відома як симптом Дар'є та є патогномонічною для всіх форм мастоцитозу шкіри. У дітей, а також за наявності вираженого ураження шкіри або підозри на ДШМ, симптом Дар'є слід перевіряти з обережністю, оскільки через надмірну активацію мастоцитів може виникнути почервоніння свербіж, пухирі, гіпотензія [4, 5].

Сироваткова триптаза значно підвищується при ДШМ, на відміну від інших шкірних форм захворювання. Ураження кісткового мозку або позашкірних тканин у більшості випадків відсутні, разом з тим гепатомегалію слід виключити клінічно та/або сонографічно, оскільки вважається предиктором системного ураження.

Наявність бульозних висипів на шкірі у дітей часто становить діагностичну проблему через широкий спектр

Таблиця 1. Класифікація мастоцитозу ВООЗ, оновлення 2016 та 2021 років та клінічна характеристика різних форм

Шкірний мастоцитоз	Макуло-папульозний шкірний мастоцитоз (МПШМ)	Мономорфний варіант: множинні круглі плями або папули, низький ступінь інфільтрації, розмір від кількох міліметрів до < 1 см, локалізація: тулуб, руки. Поліморфний варіант: гетерогенна форма, розмір від кількох міліметрів до кількох сантиметрів, локалізація: тулуб, шия, сідниці, пах, кінцівки, долоні.	Симптом Дар'є позитивний (патогномонічний) для всіх форм Сироваткова триптаза при мономорфному МПШМ іноді підвищена; поліморфному МПШМ та мастоцитомі – зазвичай не підвищена; ДШМ – зазвичай суттєво підвищена Гістологія: багатофокальна або дифузна інфільтрація шкіри опасистими клітинами
	Мастоцитом	Від 1 до 3 окремих, злегка піднятих, різко окреслених, червоно-жовто-коричневих папул або бляшок. Розмір: від кількох міліметрів до сантиметрів; немає переважної локалізації.	
	Дифузний шкірний мастоцитоз	Великі або генералізовані, схожі на апельсинову кірку, тістоподібні, набряклі жовто-коричнево-червонуваті ураження шкіри. Можливе системне ураження.	
Системний мастоцитоз	Млявий (індолентний) мастоцитоз	Інфільтрація опасистими клітинами без порушення функції органів, не пов'язана з гематологічними новоутвореннями	Діагностичні критерії системного мастоцитозу (1 основний та 1 другорядний критерій або принаймні 3 другорядних критерії): Основні (великі) критерії: багатофокальні, щільні інфільтрати мастоцитів у кістковому мозку (агрегати ≥ 15 мастоцитів) та/або інших позашкірних органах Другорядні (малі) критерії: $\geq 25\%$ атипичних веретеноподібних мастоцитів у кістковому мозку або позашкірних органах; точкова мутація KIT816 у кістковому мозку або позашкірних органах; мастоцити в кістковому мозку, периферичній крові або інших позашкірних органах експресують CD25 та/або CD2 та/або CD30; сироваткова триптаза > 20 нг/мл
	Тліючий системний мастоцитоз	Високий ступінь інфільтрації кісткового мозку ($\geq 30\%$), органомегалія. Сироваткова триптаза > 200 нг/мл	
	Системний мастоцитоз з супутнім гематологічним новоутворенням	Системний мастоцитоз з клональним гематологічним захворюванням	
	Агресивний мастоцитоз	Інфільтрація опасистими клітинами з дисфункцією органів, без мастоцитарної лейкемії	
	Лейкемія опасистих клітин	Дифузна інфільтрація атипичних опасистих клітин у кістковому мозку: $\geq 20\%$ у мазку кісткового мозку, $\geq 10\%$ у периферичній крові	
Саркома опасистих клітин		Солідна пухлина, що складається з атипичних мастоцитів Надзвичайно рідкісна	

захворювань, які можуть бути схожими на ДШМ – синдром стафілококової обпеченої шкіри, бульозний епідермоліз, бульозне імпетиго, лінійний IgA-бульозний дерматоз, гістіоцитоз клітин Лангерганса, нетримання пігменту [2, 15, 21]. У табл. 2 наведено клінічні характеристики захворювань, які слід враховувати при диференційній діагностиці ДШМ у дітей.

Діагноз ДШМ зазвичай ставиться клінічно на основі віку, типової морфології та локалізації шкірних уражень, патогномонічного симптому Дар'є, збільшеного рівня (вище 11,4 нг/мл) триптази крові. Стійко високий рівень триптази в сироватці крові (>100 нг/мл) або стабільне підвищення базального рівня триптази свідчать або про прогресування захворювання, або про розвиток новоутворення кісткового мозку. Тому рівні триптази в сироватці крові, кількість лейкоцитів та біохімічні показники крові слід визначати під час першого обстеження та під час подальших візитів. Слід зазначити, що підвищений рівень триптази в сироватці крові не є специфічним для мастоцитозу, оскільки може бути

підвищеним у пацієнтів із хронічною кропив'янкою, нирковою недостатністю, хронічними глистяними інфекціями, спадковою альфа-триптаземією або іншими мієлоїдними гематологічними захворюваннями [27].

У незрозумілих випадках для підтвердження діагнозу проводиться біопсія ураженої шкіри. У пацієнтів з мастоцитозом шкіри середня кількість опасистих клітин збільшується приблизно в 3–8 разів в ураженій дермі порівняно з нормальною шкірою у здорових осіб (близько 40 мастоцитів/мм²) та приблизно вдвічі-тричі порівняно з пацієнтами із запальними захворюваннями шкіри [4, 5].

Подальше спостереження хворих на ДШМ передбачає динамічне спостереження дерматолога, контроль за станом функцій внутрішніх органів, гематологічними показниками та рівнем триптази кожні 6–12 міс. Якщо рівень триптази від 20 до 100 нг/мл, без інших ознак системного процесу, слід припустити індолентний системний мастоцитоз та спостерігати дитину до пубертатного віку з цим діагнозом.

Таблиця 2. Шкірні захворювання, що нагадують ДШМ (везикулобульозний варіант)

Захворювання	Основні клінічні особливості захворювання
Синдром стафілококової опеченої шкіри	Екссфоціація шкіри, спричинена екзотоксином, що виробляється деякими штамми <i>S. aureus</i> . Зазвичай через 48 год після народження (рідко у дітей старше 6 років). Пухири в області пупка і рота з поширенням на інші ділянки, легко розкриваються, утворюють ерозії з епідермісом, який відшаровується по периферії. Почервоніння усїєї шкіри нагадує опік. Загальний стан погіршений, підвищена температура, втрата маси тіла, пронос, можливі ускладнення.
Булльозний епідермоліз	Генетичне порушення колагену характеризується крихкістю і високою чутливістю навіть до незначних травм, що спричиняє утворення пухирів, наповнених рідиною. Можливе спонтанне утворення пухирів. З'являються під час або після народження, протягом перших декілька днів або з 6-ти міс. Можливе ураження слизових оболонок рота, очей, статевих органів. Локалізовані (долоні та підощви) чи генералізовані бульозні висипи. Аномалії нігтів Міліуми Атрофічні рубці
Імпетиго бульозна	Поверхнева, висококонтагіозна бактеріальна (<i>S. aureus</i>) інфекція шкіри дітей від двох до п'яти років. Великі пухири, наповнені рідиною, розкриваються з утворенням ерозій, покриваються жовтими кірочками. Переважна локалізація на тулубі, пахвових ділянках, сідницях, кінцівках.
Гістіоцитоз клітин Лангерганса	Клональне захворювання моноцитарно-макрофагальної системи Широкий спектр уражень шкіри. Бульозні висипи у немовлят, що з'являються на будь-якій ділянці тіла і часто супроводжуються свербінням, почервонінням і лущенням, можуть бути одним з перших симптомів. Гістологія з імунофенотипуванням: накопичення CD1a-позитивних та/або CD207-позитивних дендритних клітин
Лінійний IgA-бульозний дерматоз	Поширені кільцеподібні пухири або розташовані групами, що мають схильність до ураження нижньої частини живота, стегон та паху. Свербіж може бути дуже вираженим. Ураження слизових оболонок. Можливі інші висипання (папули або еритема). Пряма імунофлуоресценція: лінійні відкладення IgA на базальній мембрані.
Нетримання пігменту	Генетичне захворювання, що уражає шкіру, волосся, нігті, зуби та нервову систему. Бульозні висипи (пухири та везикули) на еритематозному фоні, часто лінійні або у вигляді візерунків присутні при народженні або в перші тижні життя, з'являються спонтанно. Стадійний перебіг дерматозу (везикулобульозні, пізніше бородавчасті ураження, гіперпігментація, атрофія).

На жаль, не існує стандартизованого лікування мастоцитозу, вибір методу зазвичай залежить від думки експерта [3, 11, 25]. Терапія в основному симптоматична і спрямована на полегшення симптомів, таких як свербіж, почервоніння, ураження шкіри. Головною метою є зменшення та контроль вивільнення медіаторів опасистих клітин. Першою та найважливішою лінією захисту є уникнення тригерів. При вираженому свербінні і появі свіжих висипів рекомендуються блокатори гістамінових рецепторів H_1 (препарати першого та другого покоління). Якщо симптоми зберігаються, можна розглянути додавання H_2 -антигістамінних препаратів та/або кромоглікату натрію, особливо при шлунково-кишкових симптомах, антагоністи лейкотрієнів також можна розглянути у резистентних випадках [6]. У випадках системних форм можуть бути призначені глюкокортикоїди та цитостатики, хоча не виліковують мастоцитоз. Іматиніб, селективний інгібітор тирозинкінази c-kit, є ефективним засобом лікування системного мастоцитозу, однак, враховуючи ризик кардіоміопатії та затримки росту у дітей, його зазвичай призначають лише для лікування стійких до лікування або небезпечних для життя системних захворювань. Омалізумаб (моноклональне антитіло IgG) – препарат третьої лінії для лікування резистентного мастоцитозу, особливо тяжкої рецидивуючої анафілаксії [9]. У разі анафілаксії внутрішньом'язові ін'єкції адреналіну мають вирішальне значення для порятунку життя пацієнта.

Місцеві стероїди слабкої та помірної сили використовуються протягом короткочасних періодів для запобігання дегрануляції опасистих клітин у дітей з поширеним ураженнями шкіри та рецидивуючим утворенням пухирів [3, 13]. Високопотенційні кортикостероїди (клобетазолу

пропіонат 0,05%) під оклюзією іноді можуть розглядатися для лікування одиночної мастоцитомі. Інгібітори кальциневрину, зокрема пімекролімус, можна використовувати у дітей з тяжкими або дуже болючими ураженнями шкіри [26]. У дітей з пухирями та оголеними ділянками шкіри важливим є місцевий догляд, застосовують місцеві антибіотики (мупіроцин, фузидова кислота) або антисептики для профілактики шкірних інфекцій [17]. Фототерапія зазвичай не рекомендується дітям з мастоцитозом через тенденцію до спонтанної регресії уражень шкіри в період статевого дозрівання.

Прогноз дитячого мастоцитозу шкіри загалом сприятливий [18]. Шкірні ураження при ДШМ зазвичай зникають до підліткового віку. Лише деякі випадки ДШМ, особливо сімейні форми, спричинені мутаціями зародкової лінії c-KIT, зі стійким підвищенням рівня триптази в крові та інфільтрацією позашкірних органів опасистими клітинами розвивається в системні форми мастоцитозу. Захворювання є мультидисциплінарним і вимагає спільного моніторингу стану пацієнтів дерматологом, педіатром та гематологом.

Висновок

Дифузний шкірний мастоцитоз є найважчим варіантом мастоцитозу шкіри, трапляється рідко, разом з тим дерматовенеролог повинен включати його до диференціальної діагностики бульозних дерматозів у дітей. Захворювання важко виявити на ранніх стадіях, клінічна підозра має бути високою, щоб своєчасно встановити діагноз цього небезпечного стану. Дітей з такою формою мастоцитозу шкіри дерматологу доцільно спостерігати спільно з педіатром та гематологом для визначення потенційних ознак системного ураження.

Список літератури

1. Болотная Л.А. Тучные клетки и мастоцитоз. *Дерматол. та венерол.* 2016. № 3 С. 5–14.
2. Bullous disease in infant: think of cutaneous mastocytosis / K. Achehboune, K. Elboukhari, H. Baybay, et al. *PAMJ Clin Med.* 2020. Vol. 2. Article 49. DOI: 10.11604/pamj-cm.2020.2.49.21265.
3. Castells M., Butterfield J. Mast cell activation syndrome and mastocytosis: Initial treatment options and long-term management. *J Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019. Vol. 7 (4). P. 1097–1106. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.002
4. Challenges in the diagnosis of cutaneous mastocytosis / K. Brockow, R.K. Bent, S. Schneider, et al. *Diagnostics.* 2024. Vol. 14 (2). Article 161. DOI: 10.3390/diagnostics14020161.
5. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and

References

1. Bolotnaya L.A. Tsuchnyye kletki i mastotsitoz [Mast cells and mastocytosis]. *Dermatologiya ta venerologiya.* 2016;3:5–14.
2. Achehboune K., Elboukhari K., Baybay H., et al. Bullous disease in infant: think of cutaneous mastocytosis. *PAMJ Clin Med.* 2020;2:49. DOI: 10.11604/pamj-cm.2020.2.49.21265.
3. Castells M., Butterfield J. Mast cell activation syndrome and mastocytosis: Initial treatment options and long-term management. *J Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019;7(2): 1097–1106. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.002
4. Brockow K., Bent R.K., Schneider S., et al. Challenges in the diagnosis of cutaneous mastocytosis / *Diagnostics.* 2024;14(2):161. DOI: 10.3390/diagnostics14020161.

the European Academy of Allergology and Clinical Immunology / K. Hartmann, L. Escribano, C. Grattan, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2016. Vol. 137 (1). P. 35–45. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.034.

6. Czarny J., Lange M., Lugowska-Umer H., Nowicki R.J. Cutaneous mastocytosis treatment: strategies, limitations and perspectives. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018. Vol. 35 (6). P. 541–545. DOI: 10.5114/ada.2018.77605.

7. Diffuse cutaneous mastocytosis: A current understanding of a rare disease / A. Rydz, M. Lange, H. Lugowska-Umer, et al. *Int J Mol Sci.* 2024. Vol. 25 (3). Article 1401. DOI: 10.3390/ijms25031401.

8. Diffuse cutaneous mastocytosis: Case report and literature review / A.M. Hosking, J. Makdisi, F. Ortenzio, et al. *Pediatr. Dermatol.* 2018. Vol. 35 (6). e348–e352. DOI: 10.1111/pde.13651.

9. Effective management of severe cutaneous mastocytosis in young children with omalizumab (Xolair®) / J.D.M. Hughes, T. Olynyc, H. Chapdelaine, et al. *Clin Exp Dermatol.* 2018. Vol. 43 (5). P. 573–576. DOI: 10.1111/ced.13408.

10. Gulen T.A. Puzzling mast cell trilogy: anaphylaxis, MCAS, and mastocytosis. *Diagnostics.* 2023. Vol. 13 (21). Article 3307. DOI:10.3390/diagnostics13213307.

11. Hussain S.H. Pediatric mastocytosis. *Curr Opin Pediatr.* 2020. Vol. 32 (4). P. 531–538. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000922.

12. Koni D.E.A., Rambasek T., Wöhr S. Mastocytosis: from a molecular point of view. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018. Vol. 54 (4). P. 397–411. DOI: 10.1007/s12016-017-8619-2.

13. Langerhans cell histiocytosis in children – a disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment / M. Jezierska, J. Stefanowicz, G. Romanowicz, et al. *Adv Dermatol Alergol.* 2018. Vol. 35 (1). P. 6–17. DOI: 10.5114/pdia.2017.67095.

14. Leung A.K.C., Lam J.M., Leong K.F. Childhood solitary cutaneous mastocytoma: clinical manifestations, diagnosis, evaluation, and management. *Curr Pediatr Rev.* 2019. Vol. 15 (1). P. 42–46. DOI: 10.2174/1573396315666181120163952.

15. Management of neonate with diffuse cutaneous mastocytosis: Case report and literature review / H.A. Jenkinson, A.D. Lundgren, M.C. Carter, et al. *Pediatr Dermatol.* 2019. Vol. 36 (4). P. 486–489. DOI: 10.1111/pde.13801.

16. Mast cells in mastocytosis and allergy – Important player in metabolic and immunological homeostasis / J. Renke, S. Kedzierska-Mieszkowska, M. Lange, et al. *Adv Med Sci.* 2019. Vol. 64 (1). P. 124–130. DOI: 10.1016/j.advms.2018.08.013.

17. Matito A., Azana J.M., Torreló, A., Alvarez-Twose I. Cutaneous mastocytosis in adults and children: new classification and prognostic factors. *Immunol Allergy Clin Noth Am.* 2018. Vol. 38 (3). P. 351–363. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.04.001.

18. Molecular background, clinical features and management of pediatric mastocytosis: status 2021 / M. Lange, K. Hartmann, M.C. Carter, et al. *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22 (5). Article 2586. DOI: 10.3390/ijms22052586.

19. New approach to paediatric mastocytosis: implications of KIT D816V mutation detection in peripheral blood / J. Czarny, M. Zuk, A. Zawrocki, et al. *Acta Dermatol-Venerol.* 2020. Vol. 100 (10). Article adv00149. DOI: 10.2340/00015555-3504.

20. Paediatric mastocytosis: Long-term follow-up of 53 patients with whole sequencing of KIT. A prospective study / C. Méni, S. Georgin-Lavialle, L. Le Saché de Peuffelhous, et al. *Br J Dermatol.* 2018. Vol. 179 (4). P. 925–932. DOI:10.1111/bjd.16795.

21. Rayinda T., Mira Oktarina D.A., Danarti R. Diffuse cutaneous mastocytosis masquerading as linear IgA bullous dermatitis of childhood. *Dermatol Rep.* 2021. Vol. 13 (1). Article 9021. DOI: 10.4081/dr.2021.9021.

22. Recent Advances in the molecular biology of systemic mastocytosis: implications for diagnosis, prognosis, and therapy / M. Martelli, C. Monaldi, S. De Santis, et al. *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21 (11). Article 3987. DOI: 10.3390/ijms21113987.

23. Renke J., Irga-Jaworska N., Lange M. Pediatric and hereditary mastocytosis. *Immunol Allergy Clin Noth Am.* 2023. Vol. 43 (4). P. 665–679. DOI: 10.1016/j.jiac.2023.04.001.

24. Swankar B., Sarkar R. Childhood cutaneous mastocytosis: revisited. *Indian J Dermatol.* 2023. Vol. 68 (1). Article 121. DOI: 10.4103/ijd.ijd.264.22.

25. Tiano R., Krase I.Z., Sacco K. Updates in diagnosis and management of paediatric mastocytosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2023. Vol. 23 (2). P. 158–163. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000869.

26. Topical pimicroilum for pediatric cutaneous mastocytosis / J. Mashiah, A. Harel, C. Bodemer, et al. *Clin Exp Dermatol.* 2018. Vol. 43 (5). P. 559–565. DOI: 10.1111/ced.13391.

27. Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: A consensus proposal / P. Valent, C. Akın, K. Hartmann, et al. *Hemasphere.* 2021. Vol. 5 (11). Article e646 DOI: 10.1097/HS9.0000000000000646.

28. Valent P., Akın C., Metcalfe D.D. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017. Vol. 129 (11). P. 1420–1427. DOI: 10.1182/blood-2016-09-731893.

5. Hartmann K., Escribano L., Grattan C., 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 Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):35–45. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.034.

6. Czarny J., Lange M., Lugowska-Umer H., Nowicki R.J. Cutaneous mastocytosis treatment: strategies, limitations and perspectives. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(6): 541–545. DOI: 10.5114/ada.2018.77605.

7. Rydz A., Lange M., Lugowska H. Umer, et al. Diffuse cutaneous mastocytosis: A current understanding of a rare disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1401. DOI: 10.3390/ijms25031401.

8. Hosking A.M., Makdisi J., Ortenzio F., et al. Diffuse cutaneous mastocytosis: Case report and literature review. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(6): e348–e352. DOI: 10.1111/pde.13651.

9. Hughes J.D.M., Olynyc T., Chapdelaine H., et al. Effective management of severe cutaneous mastocytosis in young children with omalizumab (Xolair®). *Clin Ex. Dermatol.* 2018;43(5):573–576. DOI: 10.1111/ced.13408.

10. Gulen T.A. Puzzling mast cell trilogy: anaphylaxis, MCAS, and mastocytosis. *Diagnostics.* 2023;13(21):3307. DOI:10.3390/diagnostics13213307.

11. Hussain S.H. Pediatric mastocytosis. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(4):531–538. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000922.

12. Koni D.E.A., Rambasek T., Wöhr S. Mastocytosis: from a molecular point of view. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(4):397–411. DOI: 10.1007/s12016-017-8619-2.

13. Jezierska M., Stefanowicz J., Romanowicz G., et al. Langerhans cell histiocytosis in children – a disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Adv Dermatol Alergol.* 2018;35(1):6–17. DOI:10.5114/pdia.2017.67095.

14. Leung A.K.C., Lam J.M., Leong K.F. Childhood solitary cutaneous mastocytoma: clinical manifestations, diagnosis, evaluation, and management. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(1):42–46. DOI: 10.2174/1573396315666181120163952.

15. Management of neonate with diffuse cutaneous mastocytosis: Case report and literature review / H.A. Jenkinson, A.D. Lundgren, M.C. Carter, et al. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(4):486–489. DOI: 10.1111/pde.13801.

16. Mast cells in mastocytosis and allergy – Important player in metabolic and immunological homeostasis / J. Renke, S. Kedzierska-Mieszkowska, M. Lange, et al. *Adv Med Sci.* 2019;64(1):124–130. DOI: 10.1016/j.advms.2018.08.013.

17. Matito A., Azana J.M., Torreló, A., Alvarez-Twose I. Cutaneous mastocytosis in adults and children: new classification and prognostic factors. *Immunol Allergy Clin Noth Am.* 2018;38(3):351–363. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.04.001.

18. Lange M., Hartmann K., Carter M.C., et al. Molecular background, clinical features and management of pediatric mastocytosis: status 2021. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2586. DOI: 10.3390/ijms22052586.

19. Czarny J., Zuk M., Zawrocki A., et al. New approach to paediatric mastocytosis: implications of KIT D816V mutation detection in peripheral blood. *Acta Dermatol-Venerol.* 2020;100(10):adv00149. DOI: 10.2340/00015555-3504.

20. Méni C., Georgin-Lavialle S., Le Saché de Peuffelhous L., et al. Paediatric mastocytosis: Long-term follow-up of 53 patients with whole sequencing of KIT. A prospective study. *Br J Dermatol.* 2018;179(4):925–932. DOI:10.1111/bjd.16795.

21. Rayinda T., Mira Oktarina D.A., Danarti R. Diffuse cutaneous mastocytosis masquerading as linear IgA bullous dermatitis of childhood. *Dermatol Rep.* 2021;13(1):9021. DOI: 10.4081/dr.2021.9021.

22. Martelli M., Monaldi C., De Santis S., et al. Recent Advances in the molecular biology of systemic mastocytosis: implications for diagnosis, prognosis, and therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3987. DOI: 10.3390/ijms21113987.

23. Renke J., Irga-Jaworska N., Lange M. Pediatric and hereditary mastocytosis. *Immunol. Allergy Clin Noth Am.* 2023;43(4):665–679. DOI: 10.1016/j.jiac.2023.04.001.

24. Swankar B., Sarkar R. Childhood cutaneous mastocytosis: revisited. *Indian J Dermatol.* 2023;68(1):121. DOI: 10.4103/ijd.ijd.264.22.

25. Tiano R., Krase I.Z., Sacco K. Updates in diagnosis and management of paediatric mastocytosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2023;23(2):158–163. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000869.

26. Mashiah J., Harel A., Bodemer C., et al. Topical pimicroilum for pediatric cutaneous mastocytosis / *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(5):559–565. DOI: 10.1111/ced.13391.

27. Valent P., Akın C., Hartmann K., et al. Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: A consensus proposal / *Hemasphere.* 2021;5(11): e646 DOI: 10.1097/HS9.0000000000000646.

28. Valent P., Akın C., Metcalfe D.D. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017;129(11):1420–1427. DOI: 10.1182/blood-2016-09-731893.

DIFFUSE CUTANEOUS MASTOCYTOSIS WITH VESICULOBULLOUS MANIFESTATIONS (PRACTICE CASE AND LITERATURE REVIEW)

Bolotna L.A., Sarian O.I.
Kharkiv National Medical University

Abstract.

Mastocytosis is a heterogeneous disease of mast cells caused by an increase in their number due to clonal proliferation and accumulation in various tissues. The disease has a wide spectrum of clinical manifestations and severity of the course – from forms limited to the skin to aggressive systemic mastocytosis. Cutaneous mastocytosis predominantly affects children and is rarely associated with systemic involvement. Cutaneous mastocytosis can present in different ways, including mastocytoma, maculopapular lesions, and diffuse cutaneous forms. A positive Darier's sign is pathognomonic for all forms of cutaneous mastocytosis.

Objective – to demonstrate a clinical case of diffuse cutaneous mastocytosis (vesiculobullous variant) and review publications on cutaneous mastocytosis in children for better awareness of doctors in connection with the rarity of the disease and possible diagnostic errors.

Conclusion. Diffuse cutaneous mastocytosis is the most severe variant of cutaneous mastocytosis, occurs rarely, however, the dermatovenerologist should include it in the differential diagnosis of bullous dermatoses in children. The disease is difficult to detect in the early stages, clinical suspicion must be high in order to timely establish the diagnosis of this dangerous condition. Children with this form of cutaneous mastocytosis should be monitored by a pediatrician and hematologist to detect potential signs of systemic involvement.

Keywords: children mastocytosis, diffuse cutaneous mastocytosis, diagnostics, tryptase.

Відомості про авторів:

Болотна Людмила Анатоліївна – д-р мед. наук, професор, професор кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології Харківського національного медичного університету

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7357-5652>

Саріан Олена Ігорівна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології Харківського національного медичного університету

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7582-1813>