

Tryptaza mastocytowa, interleukina 6 oraz indeks SCORMA jako wykładniki ciężkości przebiegu mastocytozy u dzieci

Serum tryptase, interleukin 6 and SCORMA Index as disease severity parameters in childhood mastocytosis

Magdalena Lange¹, Joanna Renke², Jolanta Gleń¹, Marek Niedożytko³, Bogusław Niedożytko¹

¹Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

²Oddział Interny Dziecięcej Szpitala Dziecięcego „Polanki” w Gdańsku, ordynator Oddziału: dr n. med. Ewa Wołowska

³Klinika Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem

Post Dermatol Alergol 2010, XXVII, 4: 238–245

Streszczenie

Wprowadzenie: Mastocytozy stanowią heterogenną grupę rzadko występujących chorób, charakteryzujących się zwiększeniem liczby mastocytów (*mast cells* – MC) w jednym lub wielu narządach. U dzieci główną postacią kliniczną jest mastocytoza skóry (*cutaneous mastocytosis* – CM), jedynie w rzadkich przypadkach dochodzi u nich do rozwoju mastocytozy układowej (*systemic mastocytosis* – SM). W analizowanej grupie dzieci postacią kliniczną mastocytozy określono zgodnie z klasyfikacją przyjętą przez Światową Organizację Zdrowia, natomiast rozległość i nasilenie objawów choroby oceniono za pomocą indeksu SCORMA (*scoring mastocytosis index*).

Cel pracy: Ocena wartości diagnostycznej i prognostycznej indeksu SCORMA oraz stężenia tryptazy mastocytowej i interleukiny 6 (IL-6) w surowicy dzieci chorujących na mastocytozę.

Materiał i metody: Mastocytozę rozpoznano u 65 dzieci w wieku od 3. mies. do 17 lat, zgodnie z wytycznymi WHO. U wszystkich dzieci oznaczono indeks SCORMA oraz stężenie tryptazy mastocytowej i IL-6 w surowicy. Analizowano występowanie zależności między stężeniem tryptazy i IL-6 a nasileniem objawów klinicznych.

Wyniki: Mastocytozę skóry rozpoznano u 64 dzieci (58 przypadków plamisto-grudkowej mastocytozy skóry – MPCM, oraz 6 przypadków uogólnionej skórnej mastocytozy – DCM). Mastocytozę układową z zajęciem szpiku kostnego zdiagnozowano u 1 dziecka. U dzieci z DCM obserwowano wyższy indeks SCORMA oraz większe stężenie tryptazy mastocytowej i IL-6 w surowicy niż u dzieci z MPCM; u nich też występowały najintensywniejsze objawy zależne od degranulacji MC. U dzieci chorujących na mastocytozę stwierdzono pozytywną korelację między indeksem SCORMA a stężeniem tryptazy i IL-6. Analiza statystyczna wykazała, że stężenie IL-6 w surowicy jest większe u dzieci z osteoporozą i osteopenią ($n = 7$) niż u dzieci, u których te objawy nie występują ($n = 58$).

Wnioski: Indeks SCORMA jest ważnym parametrem klinicznym, uwzględniającym rozległość i nasilenie objawów CM. Tryptaza mastocytowa stanowi kluczowy marker w diagnostyce i ocenie ciężkości zarówno CM, jak i SM. Duże i zwiększające się stężenie tryptazy wskazuje na progresję choroby. Poczynione obserwacje sugerują, że oznaczenie stężenia IL-6 w surowicy może być przydatne do diagnozowania chorych ze zmianami narządowymi. Konieczne są jednak dalsze badania w większej grupie chorych, aby ocenić zasadność zastosowania pomiaru stężenia tej cytokiny w praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: mastocytoza u dzieci, tryptaza mastocytowa, interleukina 6 (IL-6), indeks SCORMA.

Adres do korespondencji: dr n. med. Magdalena Lange, Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel. +48 58 349 25 80, tel. kom. +48 601 37 88 99, e-mail: m.lange@gumed.edu.pl

Abstract

Introduction: Mastocytosis is a rare, heterogeneous disease that is characterized by an increased number of mast cells in one or more organs. In children cutaneous mastocytosis (CM) is the predominant clinical presentation of the disease, although systemic involvement also may occur. Mastocytosis was classified according to World Health Organization (WHO) criteria; the extent and the intensity of symptoms were assessed clinically using a scoring system (Scoring Mastocytosis Index, SCORMA).

Aim: To estimate the diagnostic and prognostic value of the SCORMA Index, serum tryptase and interleukin-6 (IL-6) level in childhood-onset mastocytosis.

Material and methods: In a total of 65 children aged 3 months-17 years mastocytosis was diagnosed according to WHO guidelines. In all of them SCORMA Index, serum tryptase and IL-6 were determined. These parameters were compared with clinical forms of mastocytosis and the intensity of clinical symptoms to investigate correlations between them.

Results: Cutaneous mastocytosis was diagnosed in 64 children (58 cases of MPCM, 6 cases of DCM). Systemic mastocytosis (SM) with bone marrow involvement was recognized in 1 child. In children with diffuse CM (DCM) the levels of serum tryptase, IL-6 and SCORMA Index were higher compared with maculopapular CM (MPCM). The most intensive mast cell related symptoms were found in DCM. There was a positive correlation of SCORMA Index with tryptase and IL-6 level, indicating the value of these parameters in the assessment of mastocytosis. A statistically significant increase of plasma IL-6 levels was found in children with osteoporosis/osteopenia ($n = 7$) when compared to children without osteoporosis/osteopenia ($n = 58$).

Conclusions: SCORMA Index is a useful clinical tool for evaluating the extent and intensity of cutaneous symptoms. Tryptase is a surrogate marker of severity of both CM and SM. High and increasing serum tryptase level signify disease progression. Our observations suggest that increased plasma IL-6 helps to identify patients with a risk of systemic involvement. However, further studies on larger populations should be performed to determine the practical value of this cytokine.

Key words: mastocytosis in children, serum tryptase, interleukin-6, SCORMA Index.

Wprowadzenie

Mastocytoza jest terminem określającym heterogenną grupę chorób, których podstawową cechą etiopatogenetyczną jest patologiczny rozrost i/lub nagromadzenie komórek tucznych – mastocytów (*mast cells* – MC) w różnych narządach. Do nadmiernego gromadzenia się MC może dochodzić w skórze (*cutaneous mastocytosis* – CM) i narządach wewnętrznych; przede wszystkim w szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie, węzłach chłonnych i przewodzie pokarmowym (*systemic mastocytosis* – SM) [1–3]. Wielonarządowa lokalizacja procesu chorobowego oraz występowanie objawów zależnych od uwalniania mediatorów z MC powoduje, że mastocytozy charakteryzują się bardzo różnorodnym obrazem klinicznym [4–7]. 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 [3–5]. Najistotniejszymi mediatorami o szerokim spektrum biologicznego oddziaływania są: aminy biogenne (histamina, serotonina), proteoglikany i enzymy (tryptaza, chymaza, hydrolazy), prostaglandyny oraz liczne cytokiny (m.in. IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, SCF, TNF- α) [1–5]. Do najczęstszych objawów klinicznych zależnych od mediatorów uwalnianych z MC należą: napadowe spadki ciśnienia tętniczego, zawroty i bóle głowy, rumień skóry (*flushing*), bie-

gunki, wymioty, bóle brzucha; rzadziej dochodzi do ciężkich reakcji anafilaktycznych, ze wstrząsem włącznie.

Mastocytoza u dzieci jest przede wszystkim chorobą skóry, której często towarzyszy świąd i różnie nasilone objawy ogólne związane z degranulacją MC [6, 8, 9]. W przeciwieństwie do chorych dorosłych, rzadko dochodzi u nich do rozwoju SM. Opisano jednak przypadki zajęcia narządów wewnętrznych, zaburzenia hematologiczne i zejścia śmiertelne w przebiegu mastocytozy u dzieci [10–12]. Z tego też powodu z klinicznego punktu widzenia istotne wydaje się ustalenie czynników prognostycznych, związanych ze zwiększonym ryzykiem rozwoju postaci układowej oraz wystąpienia nasilonych objawów ogólnych zależnych od mediatorów uwalnianych z MC [13–15].

Znanym markerem o potwierdzonym znaczeniu diagnostycznym i rokowniczym jest tryptaza mastocytowa [16–19]. Stężenie tego enzymu w surowicy odzwierciedla całkowite „obciążenie” organizmu MC. Stężenie tryptazy do 5 ng/ml przyjmuje się za normę dla osób zdrowych, natomiast wartości powyżej 20 ng/ml stanowią jedno z kryteriów mniejszych rozpoznania SM [1, 2, 16–19]. Stężenie tryptazy oznacza się również w celu monitorowania progresji choroby oraz oceny skuteczności leczenia. Oprócz dużego stężenia tryptazy mastocytowej, za niekorzystne czynniki rokownicze uważa się także zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczajowej (LDH), zwiększoną liczbę eozynofiliów oraz występowanie rozległych

zmian pęcherzowych w okresie niemowlęcym, które mogą stanowić pierwszy objaw choroby, najczęściej uogólnionej skórnej mastocytozy (*diffuse CM* – DCM) [10, 12, 15].

W ostatnich latach ukazały się doniesienia sugerujące, że zwiększone stężenie interleukiny 6 (IL-6) w surowicy chorych na mastocytozę może korelować z zajęciem narządów wewnętrznych, zwłaszcza z patologią szpiku i osteoporozą [20, 21]. Cytokina ta odgrywa istotną rolę w regulacji hematopoezy, modulowaniu odpowiedzi immunologicznej oraz reakcji zapalnej. Interleukina 6 wykazuje właściwości promujące rozrost oraz działa antyapoptotycznie na szpikowe komórki CD34+, będące prekursorami ludzkich MC. Jest ona zarówno kofaktorem czynników proliferacyjnych, jak i bierze udział w hamowaniu proliferacji MC [22, 23]. Zwiększone stężenie IL-6 w surowicy obserwowane u dorosłych chorych na SM może być więc uważane za marker progresji choroby, a pośrednio wskazuje także na udział tej cytokiny w patomechanizmie mastocytozy [20, 21].

Na podstawie morfologii zmian skórnych wyróżnia się trzy zasadnicze postaci choroby: plamisto-grudkową skórną mastocytozę (*maculopapular CM* – MPCM), DCM oraz *mastocytoma* [24–26]. W ocenie ciężkości przebiegu CM istotne jest uwzględnienie rozległości i intensywności zmian skórnych oraz nasilenia towarzyszących im objawów podmiotowych. W holenderskim ośrodku badań nad mastocytozą opracowano indeks SCORMA (*scoring mastocytosis index*), uwzględniający wszystkie wymienione parametry [27–29]. Jest on wzorowany na indeksie SCORAD, utworzonym dla atopowego zapalenia skóry, i podobnie jak SCORAD pozwala na ocenę ciężkości choroby oraz znajduje zastosowanie w monitorowaniu jej przebiegu i efektów leczenia.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena wartości diagnostycznej i prognostycznej indeksu SCORMA, stężenia tryptazy mastocytowej oraz IL-6 w surowicy dzieci chorujących na mastocytozę. Analiza korelacji stężenia tryptazy i IL-6 z różnymi postaciami klinicznymi mastocytozy, nasileniem objawów choroby i występowaniem zmian narządowych wydawała się szczególnie istotna u dzieci, gdyż w tej grupie wiekowej nie badano dotychczas zależności między IL-6 i tryptazą mastocytową a obrazem klinicznym choroby. Ponadto, ze względu na rzadkie występowanie SM u dzieci i związane z tym ograniczone wskazania do wykonywania u nich biopsji szpiku kostnego, cenne wydaje się wykorzystanie tryptazy mastocytowej i IL-6 jako istotnych prognostycznie wykładników ciężkości przebiegu mastocytozy, które można uzyskać za pomocą mało inwazyjnego badania surowicy.

Materiał i metody

Analizie poddano grupę 65 dzieci (25 dziewczynek, 40 chłopców) w wieku od 3 mies. do 17 lat (średnia wieku

4,37 ± 3,64 roku) chorujących na mastocytozę. Do badania nie włączono dzieci z *mastocytoma*, ponieważ występowanie tej pojedynczej, samoistnie ustępującej zmiany skórnej nie wiąże się z ryzykiem rozwoju SM i nasilonych objawów ogólnych zależnych od degranulacji MC. Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych dzieci (12 dziewczynek, 18 chłopców) w wieku od 4 mies. do 17 lat. Mastocytozę skóry rozpoznano na podstawie obrazu klinicznego i badania histopatologicznego wycinka skóry, zgodnie ze standardowymi kryteriami diagnostycznymi [1, 25, 28, 30]. Mastocytozę układową zdiagnozowano na podstawie oceny histopatologicznej szpiku kostnego i dużego stężenia tryptazy mastocytowej, wg kryteriów diagnostycznych ustalonych dla SM [1, 2, 19]. We wszystkich przypadkach przeprowadzono wywiad, badanie przedmiotowe, oznaczono stężenie tryptazy mastocytowej, IL-6, transaminazy, LDH w surowicy, wykonano morfologię z rozmazem oraz badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej. Tryptazę mastocytową w surowicy oznaczono metodą fluoroimmunoenzymatyczną za pomocą aparatu UniCAP (Phadia, Szwecja), a IL-6 metodą enzymatyczną przy użyciu manualnych testów ELISA (Human IL-6 ELISA, Bender Med Systems). U 6 dzieci z utrzymującym się powyżej 20 ng/ml lub zwiększającym się w czasie kolejnych kontroli stężeniem tryptazy wykonano biopsję szpiku. Badanie densytometryczne przeprowadzono u dzieci ze stężeniem tryptazy przekraczającym 20 ng/ml, w wieku powyżej 5 lat ze względu na brak norm dla młodszych dzieci. Nasilenie CM oceniono za pomocą indeksu SCORMA, który składa się z 3 części i uwzględnia:

- A – rozległość zmian skórnych wyrażoną jako procent zajętej skóry w stosunku do całej powierzchni skóry,
- B – nasilenie objawów skórnych (pigmentacja, obecność pęcherzy, wypukłość i objaw Dariera) ocenianych w skali 0–3 dla każdego z tych objawów,
- C – nasilenie objawów subiektywnych (wpływ czynników prowokujących na stan skóry, *flushing*, biegunka, świąd, zlokalizowany ból kości) w skali wizualno-analogowej 0–10 dla każdego z ocenianych objawów; parametr ten jest oceniany przez rodziców u dzieci poniżej 5. roku życia.

Indeks SCORMA oblicza się na podstawie wzoru: $A/5 + 5B + 2C/5$ i osiąga on wartość 5,2–100 [27–29].

Analizę statystyczną dotyczącą oceny różnic jednej cechy między dwoma porównywanymi populacjami wykonano za pomocą testu nieparametrycznego U Manna-Whitneya. Siłę korelacji dwóch cech oceniono na podstawie współczynnika korelacji rang Spearmana. Za istotne statystycznie uznano różnice przy $p < 0,05$. Wszystkie analizy statystyczne wykonano z użyciem oprogramowania Statistica 8.0 firmy StatSoft.

Na przeprowadzenie przedstawionych powyżej badań uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku nr NKEBN/34/2009.

Tab. 1. Ogólna charakterystyka badanej grupy dzieci z mastocytozą

Objaw	Mastocytoza skóry (N = 64)		Mastocytoza układowa (n = 1) n (%)
	MPCM (n = 58) n (%)	DCM (n = 6) n (%)	
flushing	19 (33)	6 (100)	1 (100)
pęcherze	17 (29)	6 (100)	0
świąd skóry	40 (69)	6 (100)	0
objawy MRS*	25 (43)	6 (100)	1 (100)
wstrząs anafilaktyczny	3 (5)	3 (50)	1 (100)
osteoporoza lub osteopenia	4 (7)	2 (33)	1 (100)

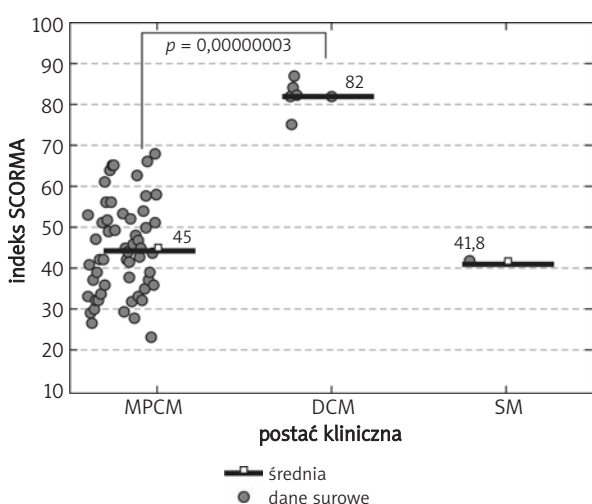
*MRS – nasilone objawy ogólne zależne od degranulacji MC

Wyniki

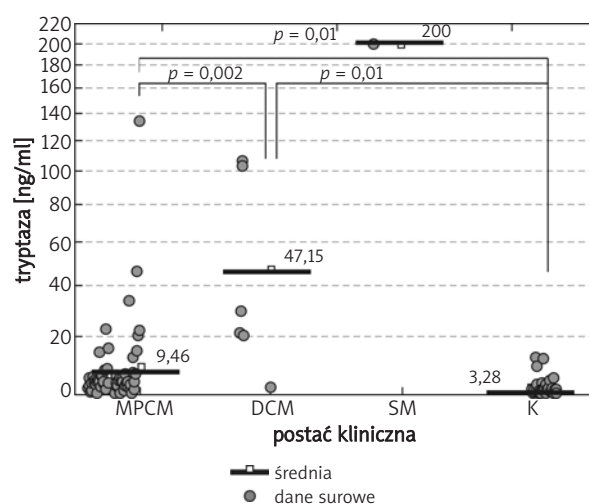
Mastocytozę rozpoznano u 65 dzieci; skórna postać choroby dotyczyła 64 dzieci, natomiast postać układowa została zdiagnozowana u 1 dziecka. Zmiany skórne miały charakter MPCM w 58 przypadkach (90,6%), natomiast obraz kliniczny odpowiadający DCM stwierdzono w 6 przypadkach (9,4%). Mastocytozę układową przebiegającą z zespołem hipereozynofilowym i osteoporozą rozpoznano u 9-letniej dziewczynki. W badaniu histopatologicznym szpiku kostnego tego dziecka wykazano obecność nacieków z MC, w badaniu densytometrycznym – osteoporozę, a badania genetyczne mutacji genu KIT i PDGFRA dały wynik ujemny. Stężenie tryptazy mastocytowej w surowicy wynosiło 200 ng/ml. Klinicznie u dziecka obserwowano występowanie napadowego rumienia skóry (*flushing*), nasilonych objawów ogólnych zależnych od degranulacji MC (nudności, wymioty, biegunki, bóle i zawroty głowy), wstrząs anafilaktyczny oraz ograniczo-

ne do skroni i okolicy mostkowej zmiany skórne o charakterze MPCM/*urticaria pigmentosa*.

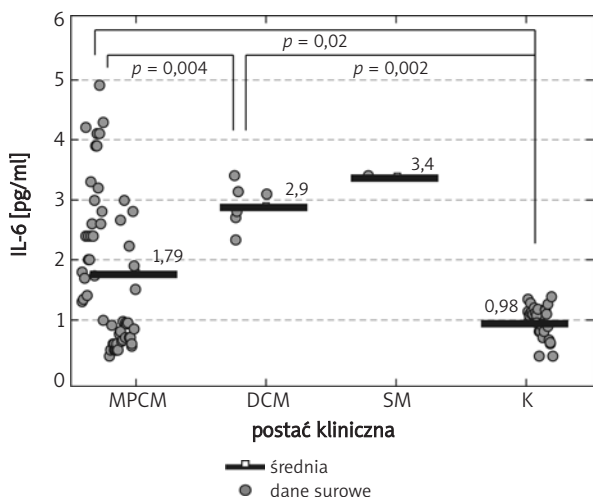
Ogólną charakterystykę analizowanej grupy dzieci z różnymi postaciami klinicznymi mastocytozy przedstawiono w tab. 1. U dzieci z DCM istotnie statystycznie częściej niż u dzieci z MPCM występowały takie objawy, jak: *flushing* ($p = 0,0003$), pęcherze ($p = 0,03$), świąd skóry ($p = 0,0008$), nasilone objawy ogólne zależne od degranulacji MC ($p = 0,005$) oraz osteoporoza ($p = 0,04$). U dzieci chorujących na DCM obserwowano statystycznie istotnie wyższy indeks SCORMA niż u dzieci z MPCM (ryc. 1.). Średnia wartość indeksu SCORMA w przypadkach DCM wynosiła $82 \pm 3,88$, natomiast w przypadkach MPCM $45 \pm 11,7$. Zarówno stężenie tryptazy mastocytowej, jak i IL-6 w surowicy było istotnie statystycznie większe u osób chorujących na DCM niż na MPCM i w grupie kontrolnej (ryc. 2., 3.). Średnie stężenie tryptazy mastocytowej w surowicy dzieci z DCM wynosiło $47,15 \pm 45,29$ ng/ml, natomiast u dzie-



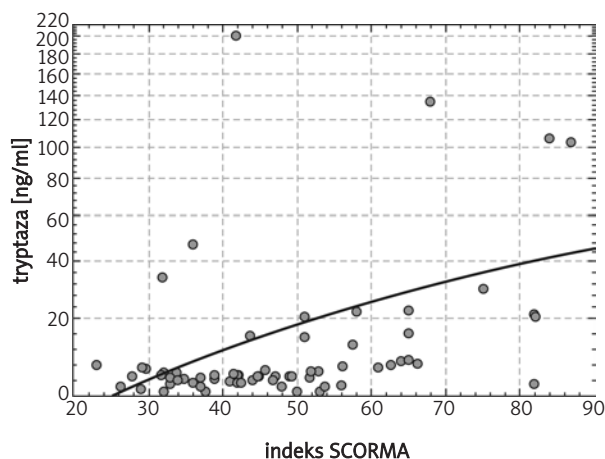
Ryc. 1. Indeks SCORMA w różnych postaciach klinicznych mastocytozy u dzieci



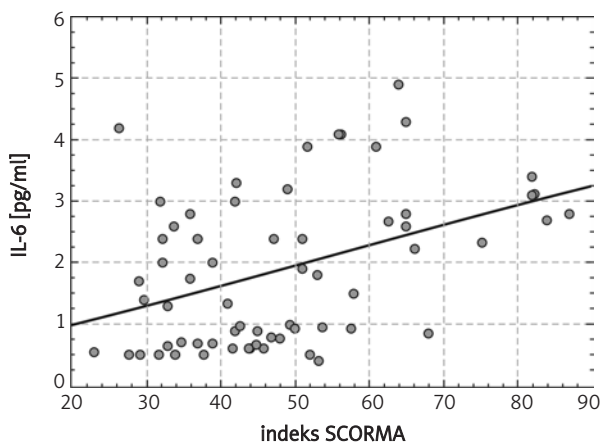
Ryc. 2. Stężenie tryptazy mastocytowej w surowicy w różnych postaciach klinicznych mastocytozy u dzieci



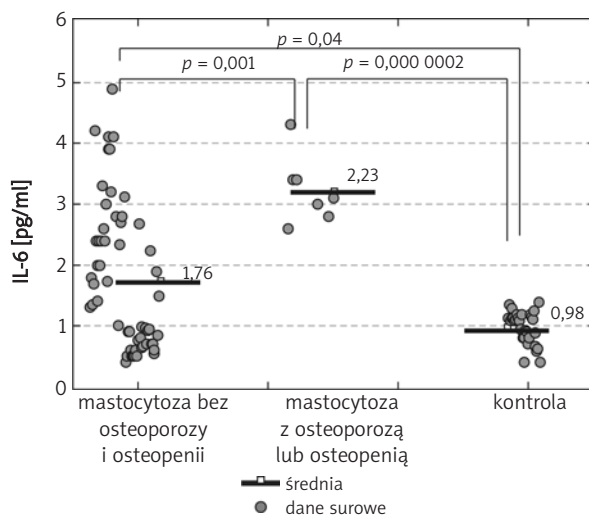
Ryc. 3. Stężenie IL-6 w surowicy w różnych postaciach klinicznych mastocytozy u dzieci



Ryc. 4. Zależność między stężeniem tryptazy w surowicy a indeksem SCORMA



Ryc. 5. Zależność między stężeniem IL-6 w surowicy a indeksem SCORMA



Ryc. 6. Stężenie IL-6 w surowicy u dzieci z mastocytozą przebiegającą z osteoporozą lub osteopenią

ci z MPCM i w grupie kontrolnej odpowiednio: $9,46 \pm 18,63$ ng/ml oraz $3,28 \pm 3,03$ ng/ml. U dzieci z MPCM stężenie tryptazy mastocytowej oraz IL-6 było istotnie statystycznie większe niż w grupie kontrolnej (ryc. 2., 3.). Średnie stężenie IL-6 w surowicy wynosiło w przypadkach DCM $2,9 \pm 0,38$ pg/ml, MPCM $1,79 \pm 1,24$ pg/ml, a w grupie kontrolnej $0,98 \pm 0,26$ pg/ml.

Stwierdzono ponadto pozytywną korelację między wartością indeksu SCORMA a stężeniem tryptazy w surowicy dzieci chorujących na mastocytozę – współczynnik korelacji $r = 0,316$, $p = 0,01$ (ryc. 4.). Również odnośnie do IL-6 zaobserwowano pozytywną zależność między wartością indeksu SCORMA a stężeniem tej cytokiny w surowicy dzieci z mastocytozą – współczynnik korelacji $r = 0,24$, $p = 0,02$ (ryc. 5.).

Osteoporozę rozpoznano u 4, a osteopenię u 3 dzieci chorujących na mastocytozę. U dzieci tych stwierdzono statystycznie istotnie większe stężenie IL-6 w surowicy w porównaniu ze stężeniem tej cytokiny u dzieci z mastocytozą, u których osteoporozą i osteopenią nie występowały, oraz w porównaniu z grupą kontrolną (ryc. 6.).

Omówienie wyników

Mastocytoza u dzieci to choroba objawiająca się w zależności od postaci klinicznej przede wszystkim zmianami skórnymi, najczęściej plamisto-grudkowymi, brunatnawymi wykwitami o różnej wielkości i morfologii. Ulegają one po potarciu zaczerwienieniu i obrzękowi, co stanowi patognomiczny dla CM objaw Dariera [24, 25].

Mastocytozy nie należy jednak postrzegać jako choroby ograniczonej tylko do skóry, wykazującej tendencję do samoistnego ustępowania [4, 6, 8, 9, 11]. Zarówno badania prowadzone u dzieci w innych ośrodkach, jak i prezentowane w tej pracy wskazują, że poważny problem kliniczny u dzieci z mastocytozą stanowi napadowe występowanie nasilonych objawów ogólnych zależnych od degranulacji MC, a także ryzyko wystąpienia u nich wstrząsu anafilaktycznego oraz zmian narządowych [10, 15, 31, 32].

Niewątpliwie najcięższą postacią CM stanowi DCM, której istotą jest nacieczenie przez MC całej skóry [15, 24]. Ta bardzo rzadka odmiana choroby rozpoczyna się najczęściej w pierwszych miesiącach życia dziecka i objawia się rozległymi, często krwotocznymi zmianami pęcherzowymi. Wykwitom skórnym towarzyszy występowanie nasilonych, napadowych objawów ogólnych zależnych od degranulacji MC; najczęściej są to: spadek ciśnienia tętniczego, biegunki, wymioty oraz *flushing*. W dużej grupie, liczącej 173 dzieci z CM, analizowanej przez badaczy australijskich DCM rozpoznano jedynie w 3 przypadkach (2%), natomiast w badaniu dotyczącym 71 meksykańskich dzieci postać tę zdiagnozowano u 6 z nich (8%) [31, 33]. W obu tych grupach DCM przebiegała, podobnie jak w obserwowanych przez autorów niniejszej pracy przypadkach, w sposób ciężki, z nasilonymi objawami ogólnymi i rozległymi zmianami pęcherzowymi. Cytowani autorzy [31, 33] nie opisują jednak wstępowania u tych dzieci wstrząsu anafilaktycznego czy osteoporozy lub osteopenii, które w analizowanej przez autorów tej publikacji grupie dotyczyły odpowiednio 50% i 33% dzieci z DCM. Indeks SCORMA, stężenie tryptazy mastocytowej i IL-6 w surowicy były u badanych przez autorów niniejszej pracy dzieci z DCM statystycznie istotnie większe niż u dzieci z MPCM, co potwierdza wartość tych parametrów w ocenie ciężkości choroby.

Dzieci z postacią MPCM stanowiły bardzo zróżnicowaną pod względem rozległości i nasilenia objawów grupę chorych, dlatego też istotne było zastosowanie indeksu SCORMA jako klinicznego wskaźnika ciężkości choroby [27–29]. Wykazano pozytywną korelację między stężeniem tryptazy mastocytowej a wartością indeksu SCORMA, co sugeruje, że dużej rozległości i intensywności zmian skórnych może towarzyszyć zwiększone stężenie tryptazy mastocytowej w surowicy. Zależność między rozległością i „gęstością” zmian skórnych a stężeniem tryptazy obserwowali Brockow i wsp. u chorych dorosłych, natomiast nie potwierdzono tego związku u dzieci [26]. W badanej przez nich grupie znalazło się tylko 19 dzieci, w tym 2 z *mastocytoma* [26]. Pozytywną korelację między indeksem SCORMA a stężeniem tryptazy u chorych dorosłych (31 badanych) i dzieci (33 badanych) wykazali Heide i wsp. [27]. Wnioskowali więc, że oba parametry – zarówno indeks SCORMA, jak i stężenie tryptazy mastocytowej – są wykładnikami ciężkości choroby [27]. Autorzy ci podkreślili jednak, że w badanej przez nich grupie chorych

na CM znajdowało się niewielu pacjentów ze stężeniem tryptazy > 20 ng/ml, a wśród chorych na SM niewielu ze stężeniem tryptazy < 20 ng/ml. Wiadomo, że stężenie tryptazy mastocytowej w surowicy przekraczające 20 ng/ml stanowi jedno z 4 kryteriów mniejszych SM, jednak jako pojedynczy parametr nie przesądza o rozpoznaniu; stanowi wskazanie do podjęcia dalszej diagnostyki. W grupie badanej przez autorów niniejszej pracy znalazło się 12 dzieci (5 z DCM oraz 7 z MPCM) ze zwiększonym > 20 ng/ml stężeniem tryptazy. U 11 z nich dalsza diagnostyka nie wykazała obecności zmian narządowych, natomiast u 1 dziecka rozpoznano SM z zajęciem szpiku kostnego.

Mastocytoza układowa u dzieci występuje sporadycznie, dlatego też większość doniesień ma charakter kazuistyczny [10, 11]. Hannaford i Rogers przedstawiają tylko 2 przypadki SM u 173 dzieci ze zmianami skórnymi typowymi dla mastocytozy [31]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że zwiększone ryzyko zajęcia narządów wewnętrznych dotyczy przede wszystkim dzieci z DCM i rozległymi zmianami pęcherzowymi [10, 11, 31, 33]. W badanej przez autorów niniejszej pracy grupie chorych SM rozpoznano u 9-letniej dziewczynki z nieznacznie nasiloną MPCM i niskim indeksem SCORMA. Choroba rozpoczęła się u niej w 6. roku życia w postaci nielicznych, typowych dla *urticaria pigmentosa* zmian skórnych. W czasie kolejnych kontroli stężenie tryptazy zwiększało się od 65 ng/ml do 200 ng/ml, pojawiły się nasilone, napadowe objawy *flushingu* i epizody hipotensji z utratą przytomności. W szpiku kostnym stwierdzono obecność nacieków MC i rozpoznano SM. Znacznie podwyższone i zwiększające się stężenie tryptazy mastocytowej w surowicy dziecka okazało się więc pierwszym uchwytym objawem rozwijającej się postaci układowej. Świadczy to o dużej wartości tego parametru zarówno w diagnostyce, jak i monitorowaniu progresji choroby.

Interpretacja obserwowanej w materiale własnym dodatniej korelacji między indeksem SCORMA, odzwierciedlającym nasilenie objawów CM, a stężeniem IL-6 wymaga dużej ostrożności. Interleukina 6 jest bowiem wielofunkcyjną, prozapalną cytokiną produkowaną przez liczne komórki, takie jak monocyty, makrofagi, fibroblasty, MC, limfocyty i komórki śródbłonka [20–23]. Bierze ona udział w hematopoezie, modulowaniu odpowiedzi immunologicznej, indukowaniu reakcji zapalnej oraz w procesach kancerogenezy [23, 34, 35]. Interleukina 6 odgrywa rolę w patogenezie chorób autoimmunologicznych i przewlekłych chorób zapalnych [34, 35]. Zwiększone stężenie tej cytokiny w surowicy stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny w szpiczaku mnogim i wielu innych nowotworach [20, 34, 35]. U 29 chorych dorosłych z różnymi postaciami klinicznymi mastocytozy Brockow i wsp. obserwowali pozytywną korelację między stężeniem IL-6 a stężeniem tryptazy, fosfatazy alkalicznej, immunoglobulin M, liczbą leukocytów, neutrofilów, parametrami funkcji wątroby, organomegalią oraz nasileniem zmian

skórnych [20]. Theoharides i wsp. wykazali natomiast pozytywną korelację między ciężkością przebiegu mastocytozy a zwiększonym stężeniem tryptazy mastocytowej i IL-6 w surowicy u 23 chorych dorosłych z SM. W badaniu tym zwiększone stężenie IL-6 stwierdzono u wszystkich chorych z osteoporozą i bólami kostnymi [21]. Z tego też powodu autorzy ci uważają, że oznaczenie stężenia IL-6 jest cennym uzupełnieniem standardowej diagnostyki mastocytozy. Wyniki badań dotyczących patofizjologii osteoporozy wskazują, że IL-6 może odgrywać rolę w jej indukowaniu, prawdopodobnie poprzez aktywację osteoklastów [36–39]. Z obserwacji własnych wynika, że stężenie IL-6 było statystycznie istotnie większe u dzieci z osteoporozą i osteopenią niż u dzieci z mastocytozą bez osteoporozy oraz w grupie kontrolnej. Osteoporozę lub osteopenię rozpoznano tylko u 6 badanych dzieci, dlatego też niezbędne wydają się dalsze badania dotyczące tego zagadnienia.

Przedstawiony materiał kliniczny, będący wynikiem wieloletniej obserwacji mastocytozy u dzieci w Gdańskim Ośrodku Leczenia Mastocytozy, wskazuje na duże zróżnicowanie ciężkości przebiegu tej rzadkiej choroby. Z tego też względu indeks SCORMA odzwierciedlający rozległość i nasilenie objawów choroby znajduje zastosowanie praktyczne w ocenie klinicznej CM. Indeks ten jest również przydatny w monitorowaniu przebiegu i efektów leczenia CM, natomiast znaczenie prognostyczne tego wskaźnika bywa ograniczone [40]. Stężenie tryptazy mastocytowej w surowicy stanowi zarówno cenne kryterium diagnostyczne, jak i wartościowy wskaźnik prognostyczny. Zwłaszcza okresowe oznaczanie tego enzymu odgrywa istotną rolę w ocenie dynamiki procesu chorobowego i ryzyka rozwoju postaci układowych. Przedstawione obserwacje własne oraz badania przeprowadzone w innych ośrodkach sugerują, że IL-6 może brać udział w patofizjologii mastocytozy, zwłaszcza występującej w jej przebiegu osteoporozy. Dotychczasowe doniesienia dotyczące znaczenia tej cytokiny w diagnostyce mastocytozy mają charakter wstępny i wymagają potwierdzenia na szerszym materiale, dlatego też oznaczanie IL-6 w surowicy chorych na mastocytozę można potraktować jako badanie uzupełniające. Jedynie przeprowadzenie wielokierunkowej diagnostyki, z uwzględnieniem wszystkich objawów klinicznych, dynamiki procesu chorobowego i dostępnych parametrów laboratoryjnych, umożliwi właściwą ocenę ciężkości przebiegu mastocytozy u dziecka oraz podjęcie stosownego leczenia.

Praca została wykonana w Klinice Dermatologii, Weneologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Piśmiennictwo

1. Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 435-53.
2. Escribano L, Akin C, Castells M, et al. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 2002; 81: 677-90.
3. Roszkiewicz J, Lange M. Mastocytozy: spektrum kliniczne, diagnostyka, leczenie. *Przegl Dermatol* 2000; 87: 369-77.
4. Hartman K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol* 2001; 144: 682-95.
5. Lange M, Szczerkowska-Dobosz A, Jasiel-Walikowska E. Mastocytoza układowa – spektrum kliniczne, diagnostyka i leczenie. *Przegl Dermatol* 2005; 3: 245-50.
6. Renke J, Lange M. Mastocytoza u dzieci. *Przegl Lek* 2006; 63: 551-3.
7. Horny HP, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res* 2001; 25: 543-51.
8. Hartman K, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 625-40.
9. Kettelhut BV, Metcalfe DD. Paediatric mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991; 96 (3 Suppl): 155-185.
10. Waxtein LM, Vega-Memije ME, Cortés-Franco R, Dominguez-Soto L. Diffuse cutaneous mastocytosis with bone marrow infiltration in a child: a case report. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 198-201.
11. Carter MC, Metcalfe DD. Paediatric mastocytosis. *Arch Dis Child* 2002; 86: 315-9.
12. Murphy M, Walsh D, Drumm B, Watson R. Bullous mastocytosis: a fatal outcome. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 452-5.
13. Niedożytko M. Mastocytoza – rozrostowa choroba komórek tucznych związana z ryzykiem reakcji anafilaktycznej. *Pol Merkurusz Lek* 2006; 126: 570-2.
14. Marciniak J, Jutel M. Znaczenie mastocytozy w reakcjach anafilaktycznych. *Post Dermatol Alergol* 2006; 23: 17-20.
15. Lange M, Kaszuba A. Uogólniona skórna mastocytoza przebiegająca z anafilaksją. *Post Dermatol Alergol* 2007; 24: 52-7.
16. Akin C, Metcalfe DD. Surrogate markers of disease in mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 133-6.
17. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 35-48.
18. Caughey GH. Tryptase genetics and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1411-4.
19. Pardanani A, Akin C, Valent P. Pathogenesis, clinical features, and treatment advances in mastocytosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19: 595-615.
20. Brockow K, Akin C, Huber M, Metcalfe DD. IL-6 levels predict disease variant and extent of organ involvement in patients with mastocytosis. *Clin Immunol* 2005; 115: 216-23.
21. Theoharides TC, Boucher W, Spear K. Serum interleukin-6 reflects disease severity and osteoporosis in mastocytosis patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 344-50.
22. Kuna P, Jarmakowska K. Patofizjologia. W: Mastocytoza: rozpoznanie i leczenie. Niedożytko M, Jassem E, Kruszewski J (red.). Agencja Benkowski, Białystok 2007; 27-41.
23. Papanicolaou D, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 127-37.
24. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res* 2001; 25: 519-28.
25. Hartmann K, Henz BM. Cutaneous mastocytosis – clinical heterogeneity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 143-6.
26. Brockow K, Akin C, Huber M, Metcalfe DD. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase

- levels, and bone marrow pathology. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 508-16.
27. Heide R, van Dorn K, Mulder PG, et al. Serum tryptase and SCORMA (SCORing MASTocytosis) Index as disease severity parameters in childhood and adult cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 462-8.
 28. Heide R, Beishuizen A, De Groot H, et al. Mastocytosis in children: a protocol for management. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 493-500.
 29. Heide R, Middelkamp Hup MA, Mulder PG, Oranje AP; Mastocytosis Study Group Rotterdam. Clinical scoring of cutaneous mastocytosis. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 273-6.
 30. Valent P. Diagnostic evaluation and classification of mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 515-34.
 31. Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 15-21.
 32. Shah PY, Sharma V, Worobec AS, et al. Congenital bullous mastocytosis with myeloproliferative disorder and c-kit mutation. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 119-21.
 33. Kiszewski AE, Duran-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, et al. Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 285-90.
 34. Klein B, Zhang XG, Lu ZY, Bataille R. Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood* 1995; 85: 863-72.
 35. Bataille R, Jourdan M, Zhang XG, Klein B. Serum levels of IL-6, a potent myeloma cell growth factor, as a reflect of disease severity in plasma cell dyscrasias. *J Clin Invest* 1989; 84: 2008-11.
 36. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling: emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 305-11.
 37. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* 1992; 257: 88-91.
 38. Rockoff SD, Armstrong JD Jr. Parathyroid hormone as a stimulus to mast cell accumulation in bone. *Calcif Tissue Res* 1970; 5: 49-55.
 39. Tsakalos ND, Theoharides TC, Kops SK, Askenase PW. Introduction of mast cell secretion by parathormone. *Biochem Pharmacol* 1983; 32: 355-60.
 40. Brockow K, Scott LM, Worobec AS, et al. Regression of urticaria pigmentosa in adult patients with systemic mastocytosis: correlation with clinical patterns of disease. *Arch Dermatol* 2002; 138: 785-90.