

ESETISMERTETÉS

Generalizált mastocytosis esete

György Andrea dr., Forgács Sándor dr., Arató Gabriella dr., Borsi László dr.,
Keresztury Ágnes dr., Cserép Zsuzsanna dr., Galler Zoltán dr., Egyed Zsófia dr.
Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza Központi Röntgen Diagnosztikai Osztály,
I. sz. Belgyógyászati Osztály, Izotóp Diagnosztikai Osztály,
Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai Pathológia Osztály

Összefoglalás: A szerzők egy 79 éves nőbeteg esetét ismertetik. Mellkasi és gastrointestinalis panaszok miatt többször feküdt kórházunkban, erythaemas bőrelváltozásai régóta ismertek voltak. A gerinc-, medence- és borda-felvételein diffúzan inhomogén, scleroticus jellegű csontátépülés volt látható, a lumbális szakaszon pathológiás csigolyakompressziókkal. Izotópvizsgálatokkal csontmetasztázist ki tudunk zárni és felmerült rendszerbetegség gyanúja. Az éveken keresztül változatlan röntgenkép, a belgyógyászati tünetek és a bőrelváltozások alapján indikált crista ilei biopszia szövettani feldolgozása generalizált mastocytosist bizonyított. A betegség tünettana sokszínű, ezek közül betegünkönél többek közt bőrtünetek, mellkasi panaszok, gastrointestinalis reflux, krónikus hasmenés, fogyás, emelkedett alkalikus-foszfátázszint, valamint basophilia volt észlelhető.

SYSTEMIC MASTOCYTOSIS. CASE REPORT

The authors report the case of a 79-years-old female patient with pre-existing, erythematous skin lesions, known from previous admissions to their department for thoracic and gastrointestinal symptoms. Radiographs of the spine, pelvis, and ribs depicted diffusely inhomogeneous, sclerotic remodeling of bone, and pathological compression fractures of the lumbar vertebrae. The radionuclide scan ruled out bone metastases, but raised the suspicion of a systemic disorder. Iliac crest biopsy was performed in view of no change in radiological findings since years, non-surgical manifestations, and skin lesions. Histology of the specimen confirmed SMCD. The typically protean symptoms of this disease included skin changes, thoracic complaints, gastrointestinal reflux, chronic diarrhea, weight loss, alkaline phosphatase elevation, and basophilia in our patient.

ESETISMERTETÉS

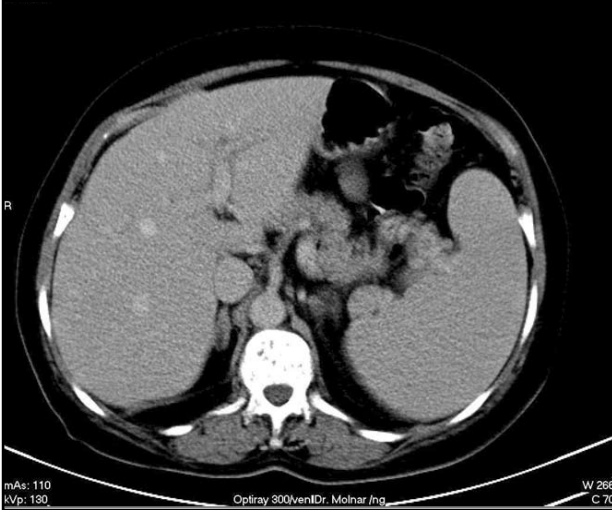
79 éves betegünk története intézetünkben 2000-ben kezdődött, háziorvosa utalta be pajzsmirigy neoplasia gyanújával, azonban az UH-vezérelt aspirációs citológia struma nodosát igazolt, a csontszcintigráfia metasztázist kizárt. A következő anamnesztikus adat 2005-ből származik, amikor az ismételt tumorkutatás miatt az újonnan elvégzett és csaknem változatlan eredménnyel járó csontszcintigráfia már felvetette metabolikus zavar lehetőségét (1-2. kép).

A beteg 2008-ban jelent meg ismét kórházunkban ismétlődő mellkasi panaszokkal, vérnyomásproblémákkal. Már korábban ismertek voltak kiterjedt erythaemas bőrtünetei a törzsön és a végtagokon. A panaszok felderítésére részletes belgyógyászati és egyéb szakterületekre

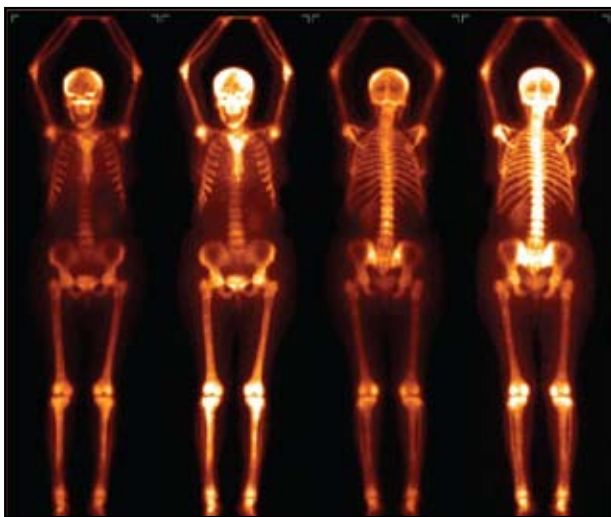
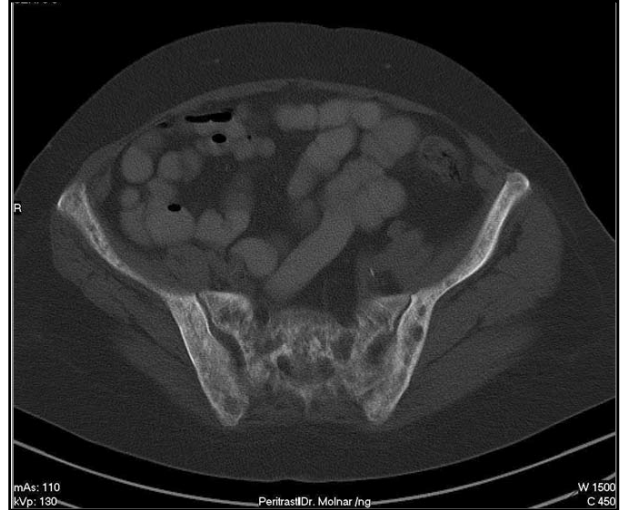
vonatkozó kivizsgálások indultak. Ezek során GERD, bulbitis duodenis, hypertonia következtében kialakult szemfenéki elváltozások, cholecystitis chronica, emphysaema igazolódtak. A laborértékek közül kiemelendő a basophilia, lymphopenia, hypoalbuminaemia, az emelkedett?-GT és alkalikus-foszfátázszint; az ANF és a reumafaktor negatív lett.

A mellkasfelvételen pozitívként cardiomegalia, valamint a bordák diffúz csontszerkezeti eltérései ábrázolódtak (3. kép). A csontvelőszcintigráfia a megnagyobbodott lép mellett diffúzan károsodott haemopoetikus csontvelőt mutatott (4. kép).

Az ismételt belgyógyászati panaszok, a diffúz multiplex csonteltérések és az ismert bőrtünetek miatt látóterbe került generalizált mastocytosis lehetősége, azonban a



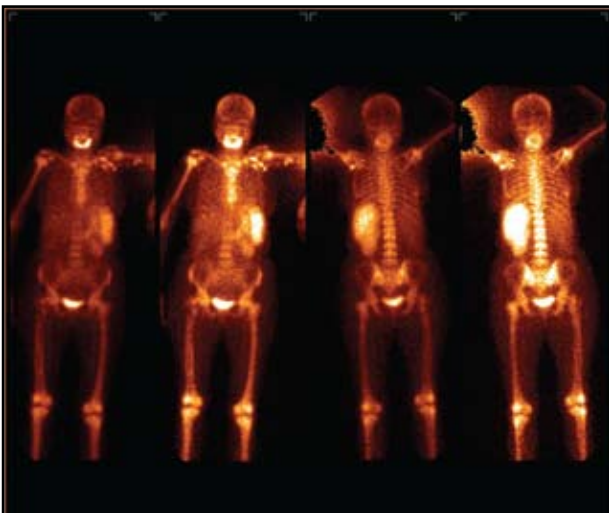
1. kép: A hasi-kismedencei CT-vizsgálat során a hepatosplenomegalia mellett a medence csontjain metasztázisoknak imponáló lytikus elváltozások igazolódtak.



2. kép: A csontszcintigráfián superscan ábrázolódott, mely alapján felvetődött metabolizációs zavar vagy rendszerbetegség lehetősége, ugyanakkor csontmetasztázisokra utaló elváltozások nem igazolódtak.



3. kép: A cardiomegalia mellett a bordák diffúz csontszerkezeti eltérései láthatók.

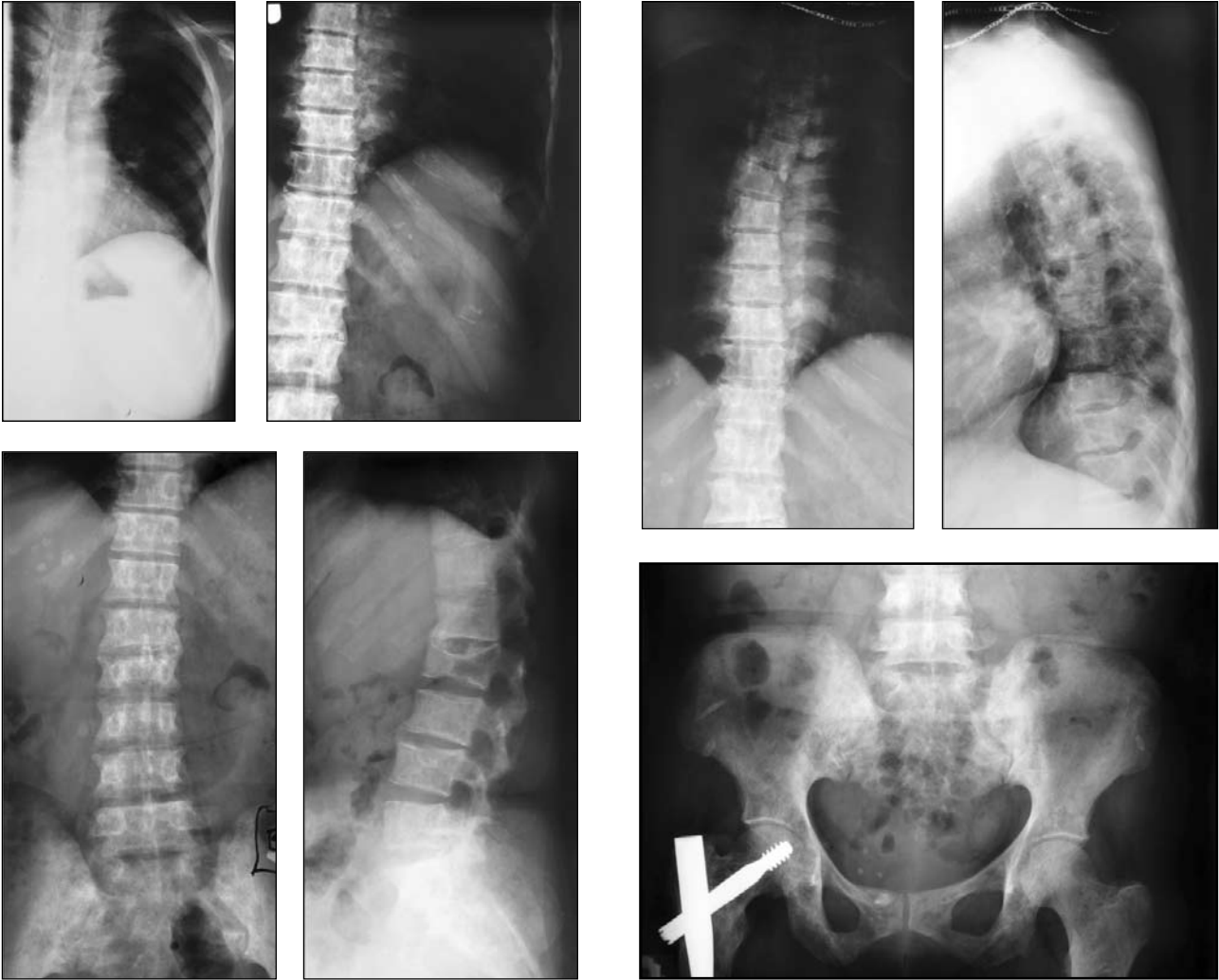


beteg a diagnózishoz szükséges csontbiopsziába nem egyezett bele.

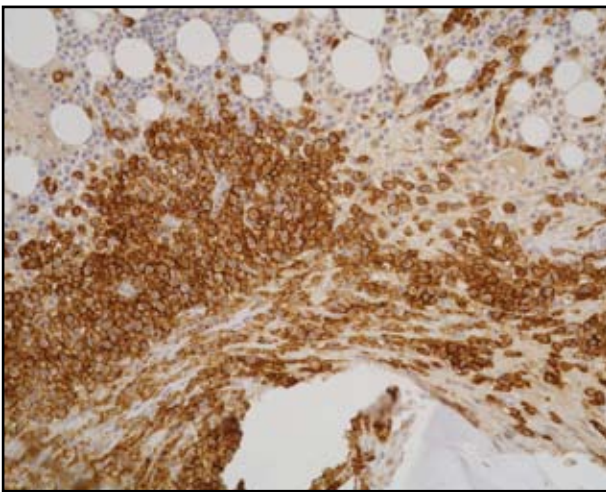
Betegünk idén mellkasi fájdalommal, intermittáló hasmenéssel, fáradékonysággal, fogyással, tenzióingadozásokkal került ismét kórházi felvételre. Az elvégzett vizsgálatok thrombocytopeniát, leukopeniát, emelkedett γ -GT és alkalikus-foszfátázszintet mutattak, a parathormon és a TSH-szint normális volt.

A radiológiai vizsgálatok során mind a mellkas- és bordafelvételeken, mind a gerinc- és medencefelvételeken a korábbiakhoz hasonlóan metasztázisoknak imponáló

4. kép: A haemopoetikus csontvelő normál eloszlási területe alacsony aktivitást mutatott, de jelentős mértékű volt az expansió a csöves csontok területén, főként az epifízisek ábrázolódtak intenzíven. A lép megnagyobbodott.



5. kép: Az ábrázoló csontokon diffúz, inhomogén, de döntően scleroticus csontszerkezeti elváltozások láthatók. A LII. csigolyán patológiás kompresszió figyelhető meg. A sacroiliacalis ízületek csak részben követhetők, környezetükben mélyre terjedő inhomogén sclerosis ábrázolódik.



6. kép: Csontvelőbiopszia szövettani képe. A csontgerendák mellett, paratrabeularis elrendezésben CD117 pozitív mastocyták halmozódtak fel. (CD117 immunhisztokémiai reakció, 40x)

diffúz, inhomogén, főként scleroticus jellegű csontszerkezeti átépülést láttunk, a lumbális szakaszon patológiás csigolyakompressziókkal, a csak részben követhető sacroiliacalis ízületek környezetében mélyre terjedő inhomogén sclerosissal (5. kép).

Sternumpunkcióval hematológiai betegséget ki tudunk zárni. Ez alkalommal a beteg beleegyezett a csontbiopsziába. A végleges diagnózist a crista ilei biopsziás anyag szövettani vizsgálata adta: „Mikroszkóposan szivacsos csontszövet figyelhető meg, amelyben a velőúri zsírszövetben a haemopoetikus elemek megtartottak, azonban gócosan részben perivascularisan, részben paratrabeularis elrendezésben monomorph sejtproliferatio figyelhető meg. A sejtek részben epitheloid jellegűek, nagyobb részt azonban megnyúltak, monomorphak, közöttük oszlások nem láthatók. A sejtek cytoplasmája halvány, néhol eosinophil finoman szemcsézett. A sejtek között egy-egy eosinophil granulocytá is megfigyelhető. Immunhisztokémiaileg ezen sejtpopuláció intenzív egyértelmű CD117 pozitivitást

mutat, illetve elszórtan CD68 pozitivitás is kimutatható” (6. kép).

Mindezek alapján generalizált mastocytosis diagnosztizáltunk.

MEGBESZÉLÉS

Mastocytosis egy ritka, heterogén betegségcsoport, a becslések alapján az incidencia 1 millió lakosra 5-10 újonnan regisztrált eset (5). A betegségben jellemzően mastocyták (hízósejtek) infiltrálják a bőrt (cutan mastocytosis) és/ vagy az egyéb szerveket, leggyakrabban érintett a csontvelő, a lép, a máj, a nyirokcsomók és a gastrointestinalis traktus (generalizált forma)(1,4).

A mastocytosejt-vonal érésében kulcsszerepe van az őssejt faktornak (SCF) nevezett citokinnek, mely egy tirozin-kináz transzmembrán receptoron keresztül többek között hata a közös myeloid progenitor sejtre (CFUGEMM); a receptort kódoló gén (c-kit gén) mutációja vezethet a CFUGEMM klonális zavarához és ezen keresztül hízósejt-proliferációhoz szisztémás mastocytosisban. (5,6,10). 2008 óta a WHO a szisztémás mastocytosis a myeloproliferatív neoplasmák közé sorolja. (10) A WHO-klasszifikáció szerint a mastocytosis 7 főcsoportra osztható (1.táblázat) (5,6,8,10).

1.táblázat

A mastocytosis WHO-klasszifikációja

- Cutan mastocytosis
- Indolens szisztémás mastocytosis
- Hematológiai, klonális, nem-hízósejtes kórképekkel asszociált szisztémás mastocytosis
- Agresszív szisztémás mastocytosis
- Hízósejtes leukaemia
- Hízósejtes sarcoma
- Extracutan mastocytosis

Forrás:

R.. Pullen, Jr., K. Wright: *Unmasking mastocytosis*
Dermatology Nursing. 2003.15(1)

A tüneteket elsősorban a hízósejtek által kibocsátott mediátorok okozzák, a hisztamin, a heparin, neutrális proteázok (triptáz, kimáz, acid-hidroláz), lipidmediátorok (leukotriének, PGD2, trombocytaktiváló faktor), citokinek (TNF, interleukinek), melyek közül kiemelkedő szerepe van a hisztaminnak és a heparinnak. (7,10).

Rendkívül változatos tünetek léphetnek fel. Bőrérintettség esetén leggyakrabban pruritus, maculopapulosus kiütések figyelhetőek meg (1,3,4,7,8,9).

A szisztémás tünetek is sokszínűek lehetnek, kipirulástól a sokbba fulladó anaphylactoid reakcióig, a fokozott savtermelődés miatt kialakult epigastrialis fájdalomtól, a hányásig, krónikus hasmenésig, az ingerlékenységtől a depresszióig bármi előfordulhat. (1,3,4,8,9,10). Máj- és lépérintettség esetén a kialakuló portális hipertensio következtében ascites is megjelenhet(1,4,10).

A betegségben a skeletális érintettség gyakori, mely következtében ízületi panasz, fájdalom, csontdeformitás gyakran fennáll (1,8,9,10). A csontfelvételeken változatos kép fogadhat bennünket, mely függ a felszabaduló osteoblast-aktivitást fokozó hisztamin és az osteoclast-aktivitást fokozó heparin, PGD2 arányától(7,10). Így radiológiai szempontból a skeletális eltérések két csoportba sorolhatók: osteopenia és csontdestrukció, valamint osteosclerosis (9). Mindkét típusban láthatunk diffúz, valamint fokális csontszerkezeti eltéréseket (3,9). A diffúz laesiók inkább az axiális sceletont részesítik előnyben, míg a fokálisak az egész csontvázat érinthetik (9). Természetesen, mint esetünkben is láthattuk, a kevert csontszerkezeti eltérések is gyakoriak. (3,9). A leggyakrabban érintett területek a gerinc, a bordák, a hosszú csöves csontok végei (3, 8).

A radiológiai differenciáldiagnosztikai spektrum igen széles, miként azt a 2. táblázat is mutatja. Legnagyobb problémát a csontmetasztázisoktól, mint a leggyakoribb csontbetegségtől való eldifferenciálás okozhat, ahogy esetünk is bizonyította.

2.táblázat

A generalizált mastocytosis radiológiai differenciáldiagnóza

A generalizált mastocytosis radiológiai differenciáldiagnóza	
Osteopenia	Osteosclerosis
<i>Diffúz osteopenia</i>	<i>Diffúz osteosclerosis</i>
Osteoporosis	Metasztázisok
Osteomalatia	Myelofibrosis
Hyperparathyroidismus	Paget-kór
Myeloma multiplex	Fluorosis
<i>Diffúz cysticus laesiók</i>	Renalis osteodystrophia
Osteoporosis	Egyéb
Sarlósejtes anaemia	<i>Multiplex fokális osteoscleroticus laesiók</i>
Gaucher-kór	Metasztázisok
Myeloma multiplex	Sclerosis tuberosa

Forrás: Resnick D., Niwayama G.: *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. vol.4., p. 2483-87.

A diagnózishoz vezet a csont-, vagy egyéb érintett szerv biopsziájában a hízósejtproliferáció kimutatása (major kritérium). Minor kritériumnak számít az abnormalis morfológiájú, vagy a CD2+és/vagy CD25+ csontvelői hízósejtek igazolása, C-kit gén mutációjának kimutatása, a megemelkedett triptáz-szint. 1 major és 1 minor kritérium, vagy 3 minor kritérium teljesülése esetén kimondhatjuk a generalizált mastocytosis diagnózisát (4,5,8,10).

Esetünkben arra szeretnénk volna felhívni a figyelmet, hogy a változatlan, diffúz csontszerkezeti elváltozások hátterében mindig gondolni kell valamilyen rendszertegség vagy hematológiai betegség lehetőségére is, különösen, ha egyéb általános tünetek is fennállnak.

IRODALOM

1. *Beers M., Porter R., Jones T. és mtsai.*: MSD Orvosi kézikönyv. 3. Magyar kiadás 2009. 1322., 1363-64.
2. *Benucci M., Bettazzi C., Braccic S. és mtsai.*: Systemic mastocytosis with skeletal involvement: a case report and review of the literature. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2009. 6. 66-70.
3. *Delsignore J., Dvoretzky P., Hicks D. és mtsai.*: Mastocytosis presenting as a skeletal disorder. *Iowa Orthop J.* 1996. 16. 126-134. *Escribano L.*: Dignóstico de las mastocitosis. 8o CVHAP Actas 2006. Oct 10. [Online]
4. *Horny H-P.*: Mastocytosis – an unusual clonal disorder of bone marrow-derived hematopoietic progenitor cells. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009. 132. 438-447.
5. *Horny H-P., Sotlar K., Valent P., Hartmann K.*: Mastocytosis - a disease of the hematopoietic stem cell. *Dtsch Arztebl Int* 2008. 105. 686-92.
6. *Ispas L., Henriksen R. A., Metzger W. J.*: The Many Faces of Systemic Mastocytosis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* July 2001. 87. 6 - 15.
7. *Johansson C., Roupe G., Lindstedt G. és mtsai.*: Bone Density, Bone Markers and Bone – Radiological Features in Mastocytosis. *Age and Ageing* 1996. 25. 1 -7.
8. *Krishnan K., Besa E. C.*: Mastocytosis, Systemic. Medscape, Updated: Jul 29, 2010.
9. *Resnick D., Niwayama G.*: Diagnosis of Bone and Joint Disorders. vol.4., p. 2483-87.
10. *Valent P., Sperr W. R., Schwartz L. B. és mtsai.*: Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. 114. 3-11.