

Prezentare de caz

**MASTOCITOZA SISTEMICĂ INDOLENTĂ. PREZENTARE DE CAZ ȘI
REVIEW ÎN LITERATURĂ**

Adrian-Nicolae Popescu¹, Mihaela Lavric²

1 - medic primar, medicina de familie

2 - C.M.J. al M.A.I. Suceava

Rezumat.

Cunoașterea bolilor rare, a semnelor clinice și a simptomelor acestora este deosebit de importantă pentru orice cadru medical, indiferent de specialitatea acestuia. Cazul de față face referire la o persoană în vârstă de 36 de ani, de sex masculin, din mediul rural, angajat al Ministerului Afacerilor Interne, conducător de echipaj S.M.U.R.D., fără antecedente patologice în antecedente, fără antecedente heredo-colaterale cu semnificație clinică. În luna august 2017, aflându-se la domiciliu este înțepat de o insectă (declarativ hymenopteră, viespe), urmată de alterarea rapidă a stării generale (vedere afectată, pierderea conștienței, crize convulsive tonico-clonice subintrante, emisie spontană de urină). Este apelat numărul unic de urgență 112, pacientul fiind intubat oro-traheal, administrându-i-se terapie de fond, la externare fiind stabilite următoarele diagnostice: stare de rău epileptic, tulburări respiratorii de tip central și encefalopatie toxică. Două luni mai târziu, în luna septembrie 2017, are loc un al doilea episod, cu trigger și pattern clinic similar. Este solicitat din nou serviciul 112, de data aceasta pacientul nu este intubat, diagnosticul la externare fiind de Epilepsie GM. După cinci ani de la al doilea episod, în luna septembrie 2022, aflându-se în timpul efectuării serviciului pacientul este înțepat pentru a treia oară de viespe. La spitalul din localitate este din nou intubat oro-traheal, administrându-i-se din nou terapie de fond. Pentru prima oară sunt luate în calcul două diagnostice prezumtive: Obs. Anafilaxie la venin de hymenoptere. Obs. Mastocitoză sistemică. Respectând recomandările, pacientul se prezintă în luna octombrie 2022, la Iași, pentru efectuarea controlului alergic-imunologic. Conform rezultatului testului ALEX MADx (panel alergeni), au fost identificate următoarele valori ale IgE specific pentru viespea de hârtie și viespea comună. Pentru evaluarea diagnosticului de mastocitoză sistemică, a fost necesar măsurarea nivelului seric al triptazei. În general, pacienții cu mastocitoză sistemică prezintă un nivel al triptazei serice de peste 20 μg/L. În cazul de față a fost identificată o valoare a triptazei serice de 19,70 μg/L, la o lună după cel de-al treilea episod. Examenul histopatologic (colorație HE – microscopie) relevând: măduvă hematogenă cu celularitate bogată (aproximativ 80% componentă celulară) prin infiltrare mastocitară perivasculară și focală, inter- și paratrabeculară (aproximativ 17-18 %); mastocitele sunt dispuse în grupuri >15 celule, însoțite de limfocite mici și eozinofile; >1/4 dintre mastocite au aspect fuziform. Imunohistochemic a fost constatată pozitivarea infiltratelor mastocitare pentru triptază și CD117, totodată acestea exprimând CD 25. De asemenea, a fost constatată prezența mutației genei c-kit D816V. Pe baza documentelor medicale anterioare, anamnestic, a tabloului clinic și a investigațiilor efectuate, au fost pozitive cele două entități diagnostice emise anterior: Anafilaxie la venin de hymenoptere, respectiv mastocitoză sistemică, având ca subtip în cazul de față Mastocitoza sistemică indolentă. **Cuvinte cheie:** mastocitoza, epilepsie, S.M.U.R.D., alergie.

* Adresă corespondență autor: AdrianNicolae Popescu, MD, Cabinet medical individual, Burla, Suceava, România.
E-mail: popesque@yahoo.com

Abstract.

Knowledge of rare diseases, their clinical signs and symptoms is particularly important for any medical staff, regardless of their specialty. The present case refers to a 36-year-old male, from the countryside, employee of the Ministry of Internal Affairs, S.M.U.R.D. crew leader; with no pathological antecedents in the antecedents, no hereditary-collateral antecedents with clinical significance. In August 2017, while at home, he was stung by an insect (declaratively a hymenoptera, a wasp), followed by a rapid alteration of his general condition (impaired vision, loss of consciousness, subventral tonic-clonic convulsive seizures, spontaneous emission of urine). The emergency number 112 is called, the patient being oro-tracheally intubated, being given basic therapy, upon discharge being established the following diagnoses: Epileptic malaise, Central respiratory disorders, Toxic encephalopathy. Two months later, in September 2017, a second episode occurs, with a similar trigger and clinical pattern. The 112 service is requested again, this time the patient is not intubated, the diagnosis at discharge being GM Epilepsy. Five years after the second episode, in September 2022, while performing the service, the patient was stung for the third time by a wasp. At the local hospital, he is again oro-tracheally intubated, and once again he is given basic therapy. For the first time, two presumptive diagnoses are taken into account: Anaphylaxis to hymenoptera venom. Systemic mastocytosis. Following the recommendations, the patient presents himself in October 2022, in Iassy, for the allergy-immunological control. According to the result of the ALEX MADx test (allergen panel), the following specific IgE values for the paper wasp and the common wasp were identified. To evaluate the diagnosis of systemic mastocytosis, it was necessary to measure the serum level of tryptase. In general, patients with systemic mastocytosis have a serum tryptase level above 20 µg/L. In the present case, a serum tryptase value of 19.70 µg/L was identified, one month after the third episode. The histopathological examination (HE staining – microscopy) revealing: hematogenous marrow with rich cellularity (approximately 80% cellular component) through perivascular and focal, inter- and paratrabeular mast cell infiltration (approximately 17-18%); mast cells are arranged in groups >15 cells, accompanied by small lymphocytes and eosinophils; >1/4 of the mast cells have a fusiform appearance. Immunohistochemically, mast cell infiltrates were positive for tryptase and CD117, at the same time expressing CD 25. Also, the presence of the c-kit D816V gene mutation was found. On the basis of the previous medical documents, the anamnestic, the clinical picture and the investigations carried out, the two previously issued diagnostic entities Anaphylaxis to hymenoptera venom, respectively systemic mastocytosis, with Indolent systemic mastocytosis as the subtype in the present case, were positive. **Keywords:** mastocytosis, epilepsy, S.M.U.R.D., allergy.

Introducere

Cunoaşterea bolilor rare, a semnelor clinice și a simptomelor acestora este deosebit de importantă pentru orice cadru medical, indiferent de specialitatea acestuia. Anticiparea în timp util a posibilei evoluții, atunci când aceasta poate determina deteriorarea și alterarea rapidă a stării generale, poate salva viața pacientului. O importanță deosebită în stabilirea diagnosticului final o are etapa diagnosticului diferențial, cu atât mai mult cu cât în managementul afecțiunii sunt implicați factori de ordin socio-economic.

Prezentare de caz

Cazul de față face referire la o persoană în vârstă de 36 de ani, de sex masculin, din me-

diul rural, angajat al Ministerului Afacerilor Interne, conducător de echipaj S.M.U.R.D., fără antecedente patologice în antecedente, fără antecedente heredo-colaterale cu semnificație clinică, nefumător, consumator ocazional de cafeină și alcool.

În luna august 2017, aflându-se la domiciliu este înțepat de o insectă (declarativ hymenopteră, viespe), urmată de alterarea rapidă a stării generale (vedere afectată, pierderea conștienței, crize convulsive tonico-clonice subintrante, emisie spontană de urină). Familia apelează numărul unic de urgență 112, pacientul fiind intubat oro-traheal, administrându-i-se terapie de fond, la externare fiind stabilite următoarele diagnostice: *Stare de rău epileptic, Tulburări respiratorii de tip central, Encefalopatie toxică.* Ca recomandări specifice i-au fost sugerate schimbarea stilului de viață, interzicerea consumului de băuturi al-

coolice, cafea, ciocolată, alte iritante ale sistemului nervos, interzicerea temporară a conducerii autovehiculelor pe drumurile publice, consult de specialitate medicina muncii pentru stabilirea regimului de lucru. Ca tratament medicamentos cronic i-au fost prescrise Carbamazepină 200 mg x 2/zi, Milgamma N 2 X 1 cp/zi, 20 zile lunar, 3 luni și Neurovert 1 cp/zi, 3 luni consecutiv, tratament pe care (declarativ) pacientul nu îl urmează.

Două luni mai târziu, în luna septembrie 2017 are loc un al doilea episod, cu trigger și pattern clinic similar. Este solicitat din nou serviciul 112, de data aceasta pacientul nemaifiind intubat. Diagnosticul la externare de *Epilepsie GM* este completat de prescrierea unei scheme de tratament cu Carbamazepină 200 de mg x 3/zi à la long. Pacientul urmează tratamentul prescris, acuzând senzație de greață, somnolență și astenie fizică.

După cinci ani de la al doilea episod, în luna septembrie 2022, aflându-se în timpul efectuării serviciului pacientul este înțepat pentru a treia oară de viespe. Realizând evenimentul și anticipând evoluția ulterioară, bărbatul își anunță colegii de serviciu, înștiințându-i despre posibilul mod de evoluție, care poate duce până la suspendarea conștiinței. La câteva minute post-eveniment, aceștia apelează numărul 112, transportându-și chiar pro-

priul conducător de echipaj, cu ambulanța S.M.U.R.D. către spitalul din localitate, unde este din nou intubat oro-traheal, administrându-i-se din nou terapie de fond. Evaluarea efectuată în C.P.U. descrie *C.T. cerebral*: aspect normal, *ex. neurologic*: fără semne de focalizare neurologică la momentul examinării, *examene de laborator*: eritrocitoză (hemoglobină 20,1 mg/dl), limfocitoză, sindrom de hepatocitoliză (AST și GGT crescute), hiperglicemie post-prandială 179 mg/dl. *Examenul EEG* efectuat câteva zile mai târziu în Spitalul Universitar de Urgență Târgu Mureș descrie un aspect ușor hipovoltat generalizat al traseului. Diagnosticile emise la externare: *Criză convulsivă TCG (tonico-clonică generalizată) cu stare comatoasă post-critică remisă. Observație: Alergie la înțepătură de albină. Sindrom de citoliză hepatică*, au fost completate cu recomandări specifice: interzicerea conducerii autovehiculelor, consumului de excitante ale sistemului nervos central, evitarea stimulării luminoase intermitente (TV, calculator, telefon mobil, strobos-coape, **control alergo-imunologic**; prescriindu-i-se pacientului și tratament medicamentos cronic: Levetiracetam 500 mg x 2/zi.

Respectând recomandările, pacientul se prezintă în luna octombrie 2022, în Iași, pentru efectuarea controlului alergo-imunologic;

Tablelul I. Panelul de alergeni ALEX MADx

Grupa alergenica	Alergen	Valoare (V.N. <= 0,10)
Polen arbori	Chiparos	0,21
Acarieni	Dermatophagoidesfarinae	0,12
	Glycyphagusdomesticus	0,15
Fungi	Malasseziasympodialis	0,17
Leguminoase	Soia	0,22
Cereale	Grâu	0,17
Fructe	Kiwi	0,24
Legume	Usturoi	0,11
Pește, fructe de mare	Cod de Atlantic	0,29
	Midie	0,15
Venin de viespe	Viespe de hârtie (<i>Polistesdominulus</i>)	0,36
	Viespe comună (<i>Vespulavulgaris</i>)	0,73
Scuame și epitelii	Șobolan	0,14

Legendă: < 0,3 kUA/ L negativ 0,3 – 1 nivel scăzut 1-5 nivel mediu 5-15 nivel crescut >15 nivel forte crescut

anamnestic și pe baza documentelor medicale anterioare fiind luate în calcul două entități diagnostice noi: **Obs. Anafilaxie la venin de hymenoptere. Obs. Mastocitoză sistemică.**

Conform rezultatului testului **ALEX MADx** (panel alergeni), au fost identificate următoarele valori ale IgE specifice: **vezi datele din Tabelul 1.**

Pentru evaluarea diagnosticului de mastocitoză sistemică, a fost necesar măsurarea nivelului **seric al triptazei**. Este știut faptul că aceasta crește după aproximativ 30 de minute de la contactul cu alergenul, (ca urmare a degranulării mastocitare), atinge un maxim în 1-2 ore, scade lent în următoarele 3-6 ore, rămânând crescută până la 12-24 de ore post-eveniment. În general, pacienții cu **mastocitoză sistemică** prezintă un nivel al triptazei serice de **peste 20 μg/L**. În cazul de față a fost identificată o valoare a triptazei serice de **19,70 μg/L**, la o lună după cel de-al treilea episod.

Tot pentru evaluarea diagnosticului de mastocitoză sistemică, în luna aprilie 2023, în cadrul Secției de Hematologie a Spitalului Clinic Universitar de Urgență București a fost efectuată **biopsia osteo-medulară**, examenul histopatologic (colorație HE – microscopie) relevând: măduvă hematogenă cu celularitate bogată (aproximativ 80% componentă celulară) prin **infiltrare mastocitară** perivasculară și focală, inter- și paratrabeculară (aproximativ 17-18 %); mastocitele sunt dispuse în **grupuri >15 celule**, însoțite de limfocite mici și eozinofile; **> 1/4 dintre mastocite** au aspect **fuziform**; hematopoieza este conservată, cu prezența tuturor seriilor: seria eritroidă este de tip normoblastic; raport G/E=3/1 (normal), maturație granulocitară prezentă; megacariocite de talie normală, cu lobulație conservată.

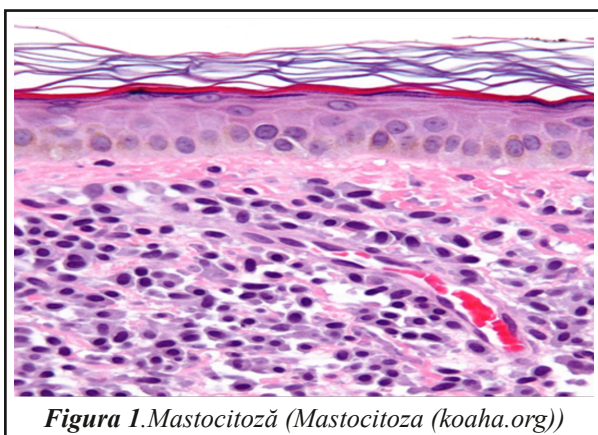


Figura 1. Mastocitoză (Mastocitoza (koaha.org))

Imunohistochimic a fost constată **pozitivarea infiltratelor mastocitare** pentru triptază și CD117, totodată acestea **exprimând CD 25**. Alte investigații efectuate în luna mai 2023 în

cadru același compartiment de hematologie au arătat: mutația JaK 2 V617F negativă; **mutația c-kit D816V prezentă**, nivelul triptazei serice fiind de 16,50 μg/L.

Astfel, s-a considerat că, pe baza documentelor medicale anterioare, anamnestic, a tabloului clinic și a investigațiilor efectuate, se pot considera pozitive cele două entități diagnostice emise anterior: **Anafilaxie la venin de hymenoptere**, respectiv mastocitoză sistemică, având ca subtip în cazul de față **Mastocitoza sistemică indolentă**. La externare, pacientului i s-a prescris tratament cronic zilnic cu: Famotidină 40 mg pe zi, Xyzal 5mg pe zi, seara, Cromoglicat de sodiu 100 mg (1 caps. pe zi, 2 săptămâni; apoi 4 caps. pe zi, 2 săptămâni; apoi 6 caps. pe zi, 2 săptămâni; apoi va crește treptat doza cu 2 caps. pe zi la 7 zile, până la maximum 10 caps. pe zi), tratament pe care acesta îl urmează. Esențială și vitală, trusa permanentă de urgență la purtător (Epipen, Medrol 32 mg, Xyzal 5mg) va fi permanent actualizată, urmărindu-se termenul de valabilitate a componentelor și înlocuirea acestora în caz de expirare, ca urmare a neutilizării.

Discuții

Celule imune de linie mieloidă, mastocitele se dezvoltă în țesuturile conjunctive (mucoase, epiteli), în toate organele, cu excepția sistemului nervos central și al retinei. Acestea provin din țesutul mezenchimatos, fiind produse în măduva osoasă și joacă un rol esențial în inflamație, fiind principalele celule efectoare în reacțiile alergice, incluzând anafilaxia.

Disfuncția acestora duce la apariția mastocitozelor - grup heterogen de boli rare (3 cazuri/1.000.000 locuitori/an), caracterizate prin prezența de mastocite anormale în diferite organe sau țesuturi: piele, măduvă osoasă, tub digestiv, oase, etc. Din punct de vedere patogenetic au fost constatate existența a două categorii de modificări: existența de mutații somatice, activatoare la nivelul moleculei c-kit, respectiv existența de aberații imuno-fenotipice specifice la nivelul mastocitelor din mastocitoza sistemică (SM). Eliberarea acută și cronică de mediatori de către mastocit este capabilă de a induce simptome, fără a exista o relație directă între masa mastocitară totală, apariția și intensitatea simptomelor. World Health Association (W.H.O.) clasifică acest grup de afecțiuni astfel:

Ca **factori trigger** (declanșatori) întâlniți în mastocitoza sistemică pot fi enumerați: agenți fizici (schimbări bruște de temperatură – cald sau rece), stress fizic sau emoțional, unele medicamente, mirosuri naturale sau chimice, parfumuri sau arome, **venin de albine și viespi**, etc.

Tabloul clinic include în cele mai multe cazuri semne și simptome clinice generale, nespecifice, întâlnite și în alte afecțiuni: prurit, eritem cutanat (flushing) localizat sau ge-

neralizat, urticarie cu/fără angioedem, durere abdominală, simptome neuropsihiatrice, **anafilaxie cu risc vital**, simptome constituționale, simptome date de afectarea osoasă (artralgii, dureri osoase la nivelul oaselor lungi), mialgii.

Diagnosticul pozitiv al mastocitozei sistemice include asocierea unui criteriu major cu unul minor, respectiv a minimum trei criterii minore.

Tabelul II. Clasificarea OMS - 2017

<p>Mastocitoza cutanată (CM)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mastocitoza cutanată maculopapulară (Urticaria pigmentosa (MPCM) cu subtipurile: monomorfic, polimorfic, placard, nodulară) • Mastocitoza cutanată difuză (DCM) • Mastocitom cutanat <p>Mastocitoza sistemică (SM)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mastocitoza sistemică indolentă (ISM)</u>, inclusiv Mastocitoza medulară (BMM) • Mastocitoza sistemică smoldering (SSM) • Mastocitoza sistemică avansată: • Mastocitoza sistemică asociată cu neoplasm hematologic (SM-AHN) • Mastocitoza sistemică agresivă (ASM) • Leucemia cu mastocite (MCL) <p>Tumori solide cu mastocite</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarcomul mastocitar (MCS) • Mastocitome extracutanat

Tabelul III. Criteriile de diagnostic pozitiv al Mastocitoza sistemică indolentă

Criteriu major	infiltrat mastocitar multifocal , compact, dens de mastocite (> 15 mastocite per agregat) obiectivat în biopsia osteomedulară sau oricare alt organ extracutanat;
Criterii minore	<ol style="list-style-type: none"> 1. în biopsia osteomedulară sau oricare alt organ extracutanat mai mult de 25% dintre mastocite prezintă o morfologie atipică a mastocitului (cu formă de fus sau elongații) sau mai mult de 25% din celulele din aspiratul medular sunt imature sau atipice; 2. prezența unei mutații activatoare la nivelul codonului 816 al genei K1T în măduva osoasă, sânge periferic sau oricare alt organ extracutanat; în caz de rezultat fals negativ în sângele periferic se recomandă analiza mutației în aspirat medular; 3. mastocitele din măduva osoasă, sângele periferic sau oricare alt organ extracutanat exprimă CD25 și/sau CD2 suplimentar markerilor normali de celulă mastocitară; 4. nivelul de triptază serică totală mai mare de 20 ng/mL (exceptând situația în care se asociază neoplazie mieloidă, caz în care acest parametru nu este valabil).
Diagnostic pozitiv	Criteriul major + 1 criteriu minor sau minimum 3 minore

Cea mai comună formă a mastocitozei sistemice o reprezintă mastocitoza sistemică indolentă (IMS). Poate rămâne fără nicio schimbare pentru toată viața, rareori progresând către alt tip. Prezintă două subtipuri: *mastocitoza medulară* (fără afectare cutanată) și *mastocitoza sistemică latentă* (prezintă o mare încărcare mastocitară). Ca factori declan-

șatori sunt incriminați triggerii comuni, întâlniți și în celelalte forme de mastocitoză sistemică.

Managementul mastocitozei sistemice, în particular a celei indolente, implică:

- îndrumarea pacientului către centrele cu experiență în tratamentul mastocitozei;

- consilierea pacienților în vederea recunoașterii precoce a semnelor și simptomelor specifice bolii;

- identificarea și evitarea triggerilor activării mastocitare;

- evaluarea calității vieții cu chestionarele MSAF și MQLQ (validate numai în mastocitoza sistemică indolentă);

- înrolarea într-un studiu clinic;

- control periodic (analize uzuale anual sau la nevoie, osteodensitometrie la 1-3 ani pentru pacienții cu osteopenie sau osteoporoză);

a) tratamentul simptomelor asociate: anti-mediatori mastocitari: *stabilizatori ai membranei mastocitare* (cromoglicat de sodiu, ketotifen), *antihistaminice anti-H1* (clorfeniramină, cetirizină, levocetirizină, loratadină, desloratadină) și *anti-H2* (cimetidină, famotidină, ranitidină), *antagoniști de leucotriene* (montelukast), AINS, *terapie anti-IgE* (omalizumab), *radiații ultraviolete*;

b) imunoterapie cu venin de hymenoptere (*albină, viespe*): *la pacienții cu anafilaxie prin hipersensibilitate IgE mediată la venin de hymenoptere (pentru desensibilizare, doar profilactic)*;

c) trusă de urgență permanentă la purtător: Epipen, Medrol, Xyzal.

Concluzii

Sumarizând, se poate afirma că recunoașterea și cunoașterea bolilor rare în practica medicală este foarte importantă, personalul medical trebuind a fi informat în privința acestora, pentru orientarea diagnostică și terapeutică corectă, în timp util. Cazul de față poate fi considerat un caz aparte, pacientul în cauză fiind și salvator, conducător al unui echipaj S.M.U.R.D., dar și persoană salvată. Apariția manifestărilor severe, anafilactice în toate cele trei episoade, două dintre acestea necesitând I.O.T., dar și recunoașterea tardivă (la al treilea episod) a înțepăturii de hymenopteră, drept trigger al reacției severe anafilactice, pot fi considerate de asemenea alte două particularități ale cazului. Absența unor semne patognomonice și prezența celor comune, nespecifice, întâlnite și în alte afecțiuni au contribuit cu certitudine la canalizarea e-

fortului medical spre diagnosticul de epilepsie, urmărindu-se această direcție de evaluare clinică și imagistică. Un diagnostic pozitiv neurologic s-ar fi aflat în neconcordanță cu natura profesiei pacientului, acesta nemaiputându-și desfășura activitatea sub forma actuală, ceea ce ar fi afectat în sens negativ nivelul financiar actual, dar și cel ulterior, la trecerea acestuia în rezervă.

Distinctivă este totodată și necesitatea stabilirii capacității de muncă și a aptitudinii medicale de către Comisia de Expertiză Medico-Militară. Complianța pacientului și atitudinea sa responsabilă față de situația nou apărută, au reprezentat un punct forte în diagnosticarea rapidă și corectă, precum și în realizarea unui management complet al mastocitozei sistemice indolente și al alergiei la veninul de hymenoptere. În urma evaluării, a fost infirmat diagnosticul de epilepsie, cu toate formele de diagnostic atribuite, pacientul putându-și relua și continua activitatea, pe funcția anterioară, conform fișei postului, respectând cu strictețe indicația de a avea în permanență asupra sa trusa de urgență la purtător și urmând tratamentul cronic prescris de medicul alergolog. De la momentul diagnosticului și până în prezent, nu a fost necesară utilizarea trusei de urgență, pacientul urmărind periodic valabilitatea componentelor acesteia și înlocuirea lor înaintea termenului de expirare.

Bibliografie

1. *Escribano L., Akin C., Castells M., Orfao A., Metcalfe DD. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment, Annals of Hematology 2002; 81, pp. 677-690.*
2. *<https://rarediseases.org/rarediseases/mastocytosis/> (accesat în 11.05.2023).*
3. *<https://emedicine.medscape.com/article/1057932-overview?form=fpf> (accesat în 11.05.2023).*
4. *<https://www.allergy.org.au/patients/allergy-testing/mastocytosis> (accesat 12.05.2023)*
5. *www.mastocitoza.ro (accesat în 12.05.2023).*
6. *Leru Polliana Mihaela, Anton Vlad Florin, Nanu Andrei Dimitrie, Cauză rară de sincope la o pacientă vârstnică, Medicina internă, nr. 4/2016.*
7. *<https://www.medicina-interna.ro/articol.php?articol=968&lang=ro> (accesat în 14.05.2023).*