

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 20.10.2022
Принята к печати 13.12.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-126-138

Лейкоз из тучных клеток: демонстрация клинического случая лейкоза из тучных клеток у ребенка и обзор литературы

Э.Г. Бойченко

СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург

Контактная информация:

Бойченко Эльмира Госмановна,
д-р мед. наук, заведующая отделением онкогематологии
СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий»,
главный внештатный детский специалист гематолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга
Адрес: 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14А
E-mail: boychenko-elmira@yandex.ru

Лейкоз из тучных клеток (ЛТК) представляет собой редкую и чрезвычайно агрессивную форму системного мастоцитоза и составляет менее 1% в структуре заболевания. Мастоцитоз – это гетерогенная группа расстройств широкого клинического диапазона от изолированного поражения кожи до крайне тяжелого системного процесса, каким является ЛТК. Мастоцитоз может возникать на протяжении жизни: от рождения до старости. У детей, как правило, мастоцитоз является доброкачественным заболеванием с высокой вероятностью спонтанной регрессии в периоде полового созревания в отличие от взрослых, у которых эта болезнь часто носит системный и более тяжелый характер. Пациенты с системным мастоцитозом имеют высокий риск трансформации в злокачественные заболевания гемопоза. Диагноз ЛТК требует сочетания критериев системного мастоцитоза с инфильтрацией костного мозга и внекожных сайтов с атипичными тучными клетками. За последнее десятилетие наше понимание мастоцитоза существенно улучшилось в результате установления важной роли соматической мутации *KIT*, которая играет решающую роль в патогенезе заболевания, и aberrантного иммунофенотипа атипичных тучных клеток. Для лечения ЛТК у детей не существует стандартных рекомендаций, представлены некоторые терапевтические опции. Несмотря на редкость системного мастоцитоза в детском возрасте, все дети с кожным мастоцитозом нуждаются в тщательно спланированном наблюдении. Мы представляем обзор литературы и редкий случай ЛТК, который развился у 4-летней девочки, с раннего возраста страдавшей кожным мастоцитозом. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: детский мастоцитоз, системный мастоцитоз, лейкоз из тучных клеток, *KIT*-мутация, триптаза, диагноз, лечение

Бойченко Э.Г. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 126–38.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-126-138

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 20.10.2022

Accepted 13.12.2022

A case report of mast cell leukemia in a child and literature review

E.G. Boychenko

Saint Petersburg Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg

Correspondence:

Elmira G. Boychenko,
Dr. Med. Sci., Head of the Department of Oncohematology at Saint Petersburg Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Chief Pediatric Hematologist of Saint Petersburg Healthcare Committee
Address: 14A Avangardnaya St., 198205 Saint-Petersburg, Russia
E-mail: boychenko-elmira@yandex.ru

Mast cell leukemia (MCL) is a very rare form of aggressive systemic mastocytosis accounting for < 1% of all mastocytosis. Mastocytosis is a broad term used for a group of clonal disorders characterized by accumulation of mast cells in the skin with or without extracutaneous involvement. The clinical spectrum of the disease varies from only cutaneous lesions to highly aggressive systemic involvement such as MCL. Mastocytosis can present from birth to adulthood. In children, mastocytosis is usually benign, and there is a good chance of spontaneous regression at puberty, unlike adult-onset disease, which is generally systemic and more severe. Individuals with systemic mastocytosis may be at risk of developing hematologic malignancies. MCL diagnosis requires the presence of SM criteria with additional features including leukemic infiltration of bone marrow and/or blood by at least 20% high-grade MC as well as the infiltration of extracutaneous organs by neoplastic MC. Genetic aberrations, mainly the *KIT* D816V mutation, play a crucial role in the pathogenesis of mastocytosis and are detected in most patients. To date, there is no approved standard therapy. For MCL, few options are available for treatment and because of the rarity of the disease very few clinical trials address the question. Even if SM occurs occasionally, all children with mastocytosis require planned follow-up over time. We present an overview of literature on MCL and a rare case of MCL diagnosed in a 4-year-old girl who had had cutaneous mastocytosis since early childhood. A bone marrow examination revealed MCL. She ultimately died despite chemotherapy. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: pediatric mastocytosis, systemic mastocytosis, mast cell leukemia, *KIT* mutation, tryptase, diagnosis; treatment

Boychenko E.G. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (1): 126–38.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-126-138

Лейкоз из тучных клеток (ЛТК) представляет собой очень редкую форму агрессивного системного мастоцитоза (СМ), составляя менее 1% в структуре заболевания. Мастоцитоз

является клональным миелопролиферативным заболеванием, которое характеризуется накоплением морфологически и фенотипически аномальных тучных клеток (ТК) в 1 и более органах и тканях [1, 2].

Классификация мастоцитоза Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. включает следующие категории: кожный мастоцитоз (КМ; cutaneous mastocytosis), СМ (systemic mastocytosis) и саркому из ТК [3, 4].

При КМ аккумуляция ТК преимущественно ограничивается кожей, в то время как при СМ ТК инфильтрируют разные органы, такие как костный мозг, печень, селезенка, лимфатические узлы, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), а также кожа [5–7].

Категорию СМ составляют индолентный и продвинутый СМ. Продвинутый СМ включает такие формы, как СМ с ассоциированным гематологическим злокачественным заболеванием нетучноклеточной природы, агрессивный СМ и ЛТК. При продвинутых формах СМ инфильтрация ТК приводит к органной дисфункции [1, 2].

Пациенты с КМ и СМ могут страдать, с одной стороны, от симптомов, связанных с высвобождением из ТК медиаторов. Симптомы высвобождения воспалительных медиаторов включают кожный зуд, приливы, эпизоды гипотонии, анафилаксию, боли в животе и диарею [5, 7]. С другой стороны, проявления заболевания обусловлены органной дисфункцией в результате инфильтрации пораженных органов ТК [6].

Мастоцитоз в детском возрасте характеризуется почти эксклюзивно кожным вовлечением и считается клональной экспансией доброкачественной природы, которая более чем в 80% случаев спонтанно регрессирует к периоду полового созревания. У детей очень редко встречается СМ [6–9], который является самой частой формой мастоцитоза у взрослых. Если СМ диагностируется у детей, то, как правило, это индолентный СМ [5, 7, 10]. Таким образом, в типичных случаях мастоцитоз у детей представляет собой доброкачественное заболевание. Тем не менее важно учитывать вероятность эволюции КМ в системные формы. В одном из обзоров литературы показано, что системная форма разовьется приблизительно у 1 из 100 детей с КМ [11].

ЛТК характеризуется лейкоэмическим распространением с множественным органным поражением вследствие того, что патологические ТК высокоагрессивны, быстро пролиферируют, инфильтрируют все органы, включая пищеварительный тракт, легко дегранулируют, высвобождая большое количество воспалительных медиаторов. Поэтому имеет место вовлечение печени, селезенки, брюшины, костей, костного мозга, центральной нервной системы и часто наблюдаются симптомы активации ТК [12, 13].

ЛТК может возникнуть как первичное (*de novo*) заболевание или как вторичное по отношению к предшествовавшему мастоцитозу. Общий риск трансформации в лейкоз при СМ у взрослых (анализ когорты

больных с СМ, $n = 342$) составляет 6% (из них 86% – в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), в ЛТК – 13%) [14].

Клинически и биологически ЛТК имеет намного больше общих черт с СМ, чем с ОМЛ. Диагноз ЛТК требует присутствия критериев СМ с дополнительными признаками, включающими инфильтрацию костного мозга и внутренних органов атипичными ТК. Диагноз основывается на определении $\geq 20\%$ атипичных ТК в костном мозге и $\geq 10\%$ атипичных ТК в периферической крови. Тем не менее существует алейкемическая форма ЛТК, когда доля циркулирующих ТК менее 10%. При ЛТК характерный для СМ вариант мутации *KIT* D816V встречается редко, что требует проведения полного секвенирования гена *KIT* [13].

Эпидемиология

Не существует точных данных о частоте мастоцитоза у детей. Предполагается, что она соответствует или даже превышает частоту мастоцитоза у взрослых, который диагностируется у 9–13 человек на 100 000 взрослого населения, что было продемонстрировано в нескольких популяционных исследованиях [15, 16]. При системном анализе 1747 случаев детского мастоцитоза установлено, что соотношение мальчики:девочки составляет 1,4 [5, 17]. Пятьдесят пять процентов случаев детского мастоцитоза диагностируется в течение первых 2 лет жизни, типично – в течение первых 6 месяцев, 35% – в возрасте старше 15 лет, остальные 10% – в возрасте до 15 лет [5, 18, 19]. Описано несколько случаев, когда признаки мастоцитоза имели место у младенцев при рождении [5], в очень редких случаях дети рождались с агрессивным неонатальным мастоцитозом [17]. Есть сведения о случаях мастоцитоза у монозиготных близнецов [18]. Семейные случаи, вовлекающие как минимум родственников первой линии, описаны в 2–4% случаев, большинство из которых имеют отношение к герминальным мутациям *c-KIT* (germline mutations) [5]. Тем не менее детский мастоцитоз считается спорадическим, а не наследственным заболеванием [6]. Позднее начало заболевания у детей коррелирует с повышенным риском развития СМ.

ЛТК впервые описан в 1906 г. Joachim [20]. Это очень редкая субкатегория СМ, которая в Америке составляет около 1%, во Франции – менее 0,5% случаев взрослого СМ. Преобладают женщины (чаще в 1,5 раза), средний возраст 52 года (5–76 лет). В литературном обзоре [13], основанном на анализе всех опубликованных доказанных случаев ЛТК (PubMed database) с 1950 по 2013 г., представлен 51 случай. Среди них не было ни одного семейного случая, но имелись 4 пациента с предшествовавшим детским мастоцитозом, у которых произошла

эволюция в ЛТК. После короткого периода наблюдения 66% пациентов умерли, среднее время выживания составило 6 (1–98) мес.

Патофизиология, генетические основы и молекулярные маркеры при мастоцитозе

Патогенез мастоцитоза у детей окончательно не ясен. ТК млекопитающих (лаброциты, мастоциты, ТК) – это мультипотентные клетки, встречающиеся практически во всех органах и тканях (кроме хрящевой и костной), располагаются вблизи кровеносных и лимфатических сосудов, в тесном контакте с нервными окончаниями вегетативной нервной системы [21, 22].

ТК происходят из популяции мезенхимальных стромальных клеток костного мозга. Источником всех ТК (и базофилов) является плюрипотентная гемопоэтическая стволовая клетка красного костного мозга с иммунофенотипом CD34⁺. Непосредственная родоначальная клетка линии ТК предположительно менее дифференцирована, чем родоначальные клетки, коммитированные в направлении развития нейтрофильных гранулоцитов, макрофагов или эритроцитов [21].

Основным фактором, который непосредственно влияет на пролиферацию и развитие ТК, является фактор стволовых клеток, который в норме синтезируется стромальными клетками. Рецептор для фактора стволовых клеток экспрессируется на поверхностной мембране ТК (поверхностный гликопротеин CD117, известный как KIT) и действует как трансмембранный рецептор с тирозинкиназной активностью. Кодирован KIT (CD117) *c-Kit* протоонкоген, который у людей локализуется на хромосоме 4q12. KIT-протеин экспрессируется на CD34⁺-гемопоэтических клетках костного мозга, периферической и пуповинной крови. Экспрессия KIT теряется при созревании большинства гемопоэтических клеток, но не ТК. Предшественники ТК созревают посредством активации KIT-рецептора, вследствие чего экстрацеллюлярный домен KIT связывается с его лигандом, фактором стволовой клетки. Это взаимодействие играет ключевую роль в развитии и созревании ТК, а также стимулирует адгезию, миграцию, выживание зрелых ТК и высвобождение ими медиаторов.

Поскольку ТК являются эффекторными клетками врожденной и приобретенной иммунной системы, они располагаются на поверхностях, ближе к внешней среде. ТК особенно многочисленны в коже, дыхательной системе, ЖКТ и мочеполовом тракте. К функциям ТК относятся презентация антигена, ангиогенез, заживление ран, ремоделирование тканей, фиброз, отторжение трансплантата и опухолевое выживание. Проведенные эксперименты доказывают участие биологически активных веществ ТК головного мозга

в механизмах высшей нервной деятельности [14]. ТК способны как дегранулировать, так и трансгранулировать посредством формирования филоподий (тонких пальцевидных выпячиваний), которые прикрепляются непосредственно к нейрональной мембране. Вследствие трансгрануляции воспалительные медиаторы напрямую захватываются нервом при помощи эндоцитоза и высвобождаются в цитоплазму нерва.

Цитоплазма зрелых ТК более чем на 40% заполнена специфическими гранулами, основными компонентами которых являются нейтральные протеазы (триптаза и/или химаза) и гепарин. Кроме того, гранулы ТК содержат важные биологически активные вещества с регуляторными свойствами: гистамин, серотонин, дофамин, хондроитинсульфат, гиалуроновую кислоту, хемотаксический фактор нейтрофилов, фактор активации тромбоцитов, нейропептиды, фосфолипиды, окислительные ферменты (супероксиддисмутаза и пероксидаза), протеазы, способные активировать калликреин, прекалликреин, обладающие свойствами эластазы и катепсина С, хемоаттрактанты нейтрофилов, протамин, производные ненасыщенных жирных кислот, иммунорегуляторные цитокины, факторы роста, активатор плазминогена тканевого типа (более 200 воспалительных медиаторов). Характерной чертой медиаторов ТК является разнонаправленное действие на один и тот же процесс, что определяется как многообразием медиаторов, так и особенностями их регуляторных свойств. Так, например, гистамин ТК повышает коагулянтные (тромботические) свойства крови, увеличивает проницаемость сосудов, оказывает ноцицептивное действие, является одним из наиболее важных медиаторов воспаления. В то же время гепарин проявляет антикоагулянтные свойства, снижает проницаемость капилляров, оказывает противовоспалительное и антиноцицептивное действия [6, 21].

При активации ТК в ответ на нервные или иммунные стимулы содержимое гранул поступает в межклеточное пространство путем апокринового и мерокринового типов секреции: происходит дегрануляция (выход гранул) и гранулолизис (секреция содержимого гранул). Полностью дегранулированные ТК в норме остаются жизнеспособными и через некоторое время восстанавливают пул медиаторов. Среди множества веществ, способных активизировать ТК, следует отметить основные – антигены, иммуноглобулин E и ионофоры. В ответ на различные воздействия ТК отвечают стереотипной реакцией – изменением количества клеток, выбросом медиаторов из гранул, снижением содержания в них гепарина. Определяющими факторами в механизме секреции являются сила, характер, длительность стрессорного воздействия, инди-

видуальные, видовые и возрастные особенности организма.

Измерение триптазы в сыворотке крови привело к одному из самых значительных прорывов в диагностике и мониторинге мастоцитоза [23]. Исследование уровня триптазы производится при помощи иммуноферментного анализа (ImmunoCAP Tryptase, Thermo Fisher Scientific Inc.), который позволяет определять уровень триптазы в биологических жидкостях. У взрослых уровень сывороточной триптазы ассоциирован с общей массой ТК, а также со степенью инфильтрации костного мозга при СМ. Прогрессирующее нарастание уровня триптазы при последовательных измерениях ассоциируется с прогрессией заболевания и неблагоприятным прогнозом. Несмотря на клинические и фенотипические различия детских и взрослых форм мастоцитоза, обе они являются клональными заболеваниями, в большинстве случаев ассоциированными с соматическими мутациями, усиливающими функции гена *KIT* (Somatic gain-of-function mutations) [19, 24–27].

Эти мутации вызывают независимую от фактора стволовых клеток (stem cell factor-independent) активацию и фосфорилирование гена *KIT*, что, в свою очередь, приводит к дифференцировке ТК из гемопоэтических клеток-предшественниц, повышению выживаемости и последующему накоплению их в различных органах [24, 25].

Установлено, что активирующие мутации гена, кодирующего *KIT*-рецептор (*c-Kit*), имеют место у 90% взрослых пациентов с СМ и играют решающую роль в патогенезе мастоцитоза [2, 3, 5, 7].

Детский мастоцитоз считается клональным расстройством, ассоциированным с мутациями протоонкогена *KIT* в разных соотношениях: от 0 до 83% [28]. В отличие от пациентов, у которых заболевание началось во взрослом возрасте, у детей эта мутация определяется только в 1/3 случаев [26]. Мультицентровое французское исследование, в которое были включены 50 детей с мастоцитозом, установило, что мутация *KIT* D816V была установлена в 36% случаев, мутации кодона 816 в экзоне 17 (D816V, D816Y и D816I) были обнаружены у 42% детей, а у 86% пациентов в кожных элементах определялись другие мутации в гене *KIT*. Отсутствие какой бы то ни было мутации в кодоне 816 было детектировано у 58% обследованных детей [29]. Секвенирование всего гена *KIT* у детей, у которых не была выявлена мутация в кодоне 816 (D816V, D816Y, D816I), в 44% установило другие мутации, вовлекающие экзоны 8, 9, 11 и 13 [26, 27].

Интересно, что у некоторых пациентов с мастоцитозом не было молекулярных повреждений в пределах гена *KIT*, что дает основание предполагать наличие повреждений в других генах,

которые могут влиять на клиническую картину заболевания [24].

При мастоцитозе «врожденность», ассоциированная с герминальными мутациями в гене *KIT*, встречается крайне редко, и эти зародышевые мутации имеют отношение к разным регионам гена *KIT*, таким как N822I, F522C, K509I, S451C, R634W, Del 419, A533D, S476I [30–32].

В семьях, в которых мастоцитоз наследуется по аутосомно-доминантному пути, пациенты, как правило, имеют повышенный уровень триптазы, внекожное вовлечение и хроническое течение заболевания [31]. Было продемонстрировано, что присутствие мутаций *KIT* в кожных биоптатах не является предиктором дальнейшей эволюции заболевания [19], не коррелирует с клиническим фенотипом и не является прогностическим фактором [6, 19, 32].

Выявление мутации *KIT* D816V в костном мозге и/или периферической крови может свидетельствовать о СМ [9]. Тем не менее мутация D816V как таковая относится только к «малым» критериям СМ и ее определение в костном мозге/периферической крови не приводит автоматически к диагнозу СМ ни у взрослых, ни у детей.

Генетические повреждения у детей с продвинутой СМ, сведения о которых опубликованы в виде клинических случаев в течение последних 10 лет, представлены в таблице 1 [6].

Мутационный статус гена *KIT* был установлен только в нескольких случаях ЛТК у взрослых с анамнезом мастоцитоза в детском возрасте [6].

В опубликованных случаях у пациентов с доказанным ЛТК были выявлены мутации F522C и Dup502-503. Сведения о специфических генетических повреждениях имеют высокую клиническую значимость, поскольку молекулярная характеристика этого заболевания имеет большое значение для выбора эффективной и направленной терапии [1].

Определение и диагностические критерии лейкоза из тучных клеток

ЛТК представляет собой лейкемическую манифестацию СМ, характеризуется экспансией незрелых ТК в костном мозге и других внутренних органах и имеет неблагоприятный прогноз [33]. Диагноз ЛТК устанавливается на основании совокупности признаков СМ и присутствия как минимум 20% незрелых ТК в пробах костного мозга. Изучение литературы указывает на то, что СМ очень редко встречается у детей [6, 7].

Тем не менее в последнее время СМ диагностируется чаще, чем в предыдущее десятилетие. Этот факт главным образом объясняется прогрессом в области диагностических возможностей, достигнутым за последние годы, и в первую очередь качественной и количественной идентификации мутации *KIT* D816V

в периферической крови [8, 9, 34]. Таблица 2 демонстрирует выявленную в группах детей с мастоцитозом пропорцию пациентов с СМ [6].

Диагностические критерии СМ одинаковы для детей и взрослых (таблица 3). Критерии СМ, установленные ВОЗ [3, 4, 35, 36], делятся на прямые, основанные на выявлении аномальных анатомических повреждений (агрегатов ТК), морфологически атипичных ТК, экспрессии поверхностных антигенов (CD25) или атипичных молекулярных маркеров (мутации *c-Kit*), и не прямые.

Главным критерием СМ являются плотные (более 15 ТК в 1 агрегате), мультифокальные, паратрабекулярные или периваскулярные инфильтраты в гистологических препаратах костного мозга и/или внекожных тканевых биоптатах. Для агрес-

сивных форм характерным признаком является фиброз.

«Малые» критерии СМ: а) более 25% всех ТК в препаратах костного мозга являются атипичными клетками (type I или type II) или характеризуются веретеновидной формой; б) точечная мутация в кодоне 816 гена *KIT*, которая выявляется в костном мозге или других внекожных органах; в) ТК демонстрируют иммунофенотип CD25⁺ и/или CD2⁺; г) уровень триптазы в сыворотке превышает предельно допустимый показатель (более 20 нг/мл). Диагноз СМ устанавливается на основании как минимум 1 главного критерия и 1 вспомогательного или 3 вспомогательных критериев.

Большинство детей с СМ страдают от индолентного СМ с кожным вовлечением [7–9]. Продви-

Таблица 1

Продвинутый СМ у детей: клинические случаи с молекулярной диагностикой, опубликованные за последние 10 лет

Table 1

Advanced systemic mastocytosis (SM) in children: clinical cases with molecular diagnosis published over the last 10 years

Публикации Source	Категория СМ SM category	Мутация <i>KIT</i> в костном мозге <i>KIT</i> mutation in the bone marrow	Цитогенетика Cytogenetic findings	Возраст, пол Age, gender	Кожные проявления Skin lesions
S. Intzes et al. (2011)	SM-AHN (AML)	D816V(-)	t(8;21)(q22;q22)	5 лет, девочка 5 years, female	Нет None
K.M. Mahadeo et al. (2011)	SM-AHN (AML)	D816V(-) No mutation in exon 8, 9, 11, 13, 17	t(8;21)(q22;q22)	10 лет, девочка 10 years, female	Нет None
M. Yabe et al. (2012)	SM-AHN (AML)	D816A(+)	t(8;21)(q22;q22)	5 лет, девочка 5 years, female	Нет None
V.S. Gadage et al. (2012)	SM-AHN (AML)	D816V:ND	t(8;21)(q22;q22)	14 лет, девочка 14 years, female	Нет None
A. Gogia et al. (2013)	SM-AHN (AML)	Codon 816(-)	46,XX	3 года, девочка 3 years, female	Макулопапулезные высыпания Maculopapular rash
N. Rabade et al. (2016)	SM-AHN (AML)	D816V(-)	t(8;21)(q22;q22)	7 лет, девочка 7 years, female	Нет None
S.G. Mitchell et al. (2017)	SM-AHN (CMML)	D816H(+)	49,XX,+8,+8, der(8)t(1;8) (q21;p11.2),+12,i(12) (p10)	13 лет, девочка 13 years, female	Нет None
A. Huang et al. (2017)	ASM	D816V(+)	ND	1 месяц, мальчик 1 month, male	Диффузная сыпь Diffuse lesions
Y. Zheng et al. (2018)	MCL	D816V(-)	47,XY+5,t(1;9)	13 лет, мальчик 13 years, male	Нет None

Примечание. SM – СМ; AHN – СМ, ассоциированный с системным заболеванием кроветворения; AML – ОМЛ; CMML – хронический миеломоноцитарный лейкоз; ASM – агрессивный СМ; MCL – ЛТК; ND – не выполнялось; (+) – положительный результат; (-) – отрицательный результат.

Notes. SM – systemic mastocytosis; AHN – SM with an associated systemic hematological disorder; AML – acute myeloid leukemia; CMML – chronic myelomonocytic leukemia; ASM – aggressive SM; MCL – mast cell leukemia; ND – not done; (+) – positive result; (-) – negative result.

Таблица 2

Случаи СМ, представленные в исследованиях детей с мастоцитозом

Table 2

SM cases reported in pediatric studies on mastocytosis

Публикации Source	Число пациентов, n Number of patients, n	Число пациентов с СМ, n (%) Number of patients with SM, n (%)	Форма СМ Form of SM
C. Bodemer et al. (2010)	65	1 (1,5)	Нет данных Data not available
I. Alvarez-Twose et al. (2012)	111	2 (1,8)	1 ISM, 1 WDSM
M. Lange et al. (2013)	101	1 (1)	1 ISM
C. Méni et al. (2015)	1747	16 (0,9)	4 ISM, 8 MCS, 4 MCL
M. Carter et al. (2015)	108	18 (16,6)	18 ISM
A. Matito et al. (2015)	42	2 (4,8)	2 WDSM
C. Méni et al. (2018)	53	1 (1,9)	1 IS
M. Carter et al. (2018)	65	23 (35,4)	23 ISM
J. Czarny et al. (2020)	32	4 (12,5)	1 SSM, 3 ISM

Примечание. SM – СМ; ISM – индолентный СМ; WDSM – хорошо дифференцированный СМ; MCS – саркома из ТК; MCL – ЛТК.

Notes. SM – systemic mastocytosis; ISM – indolent SM; WDSM – well-differentiated SM; MCS – mast cell sarcoma; MCL – mast cell leukemia.

Таблица 3
Диагностические критерии СМ

Table 3
Diagnostic criteria for SM

Критерии Criteria		Характеристика Features
Прямые Direct	Главные Major	Мультифокальные агрегаты (более 15 ТК) в срезах и/или мазках костного мозга. Эти критерии имеют отношение и к другим тканям Multifocal aggregates (> 15 mast cells) in bone marrow sections and/or smears. These criteria apply in case of other tissues as well
	Вспомогательные Minor	Атипичная морфология у более 25% ТК в мазках костного мозга. Экспрессия CD25 ± CD2 на поверхности ТК костного мозга. Определение мутации <i>c-Kit</i> в экзоне 17 или других положениях Atypical morphology in > 25% of mast cells in bone marrow smears. CD25 ± CD2 expression on the surface of bone marrow mast cells. Detection of <i>c-Kit</i> mutation in exon 17 or elsewhere
Непрямые Indirect		Повышение уровня сывороточной триптазы. Присутствие КМ Elevated serum tryptase levels Cutaneous mastocytosis (CM)

нутые формы СМ, такие как агрессивный СМ, СМ, ассоциированный с сопутствующей миелоидной неоплазией и ЛТК при мастоцитозе, стартовавшем в детском возрасте, встречаются чрезвычайно редко и поэтому сведения о них публикуются в виде презентаций клинических случаев (представлены в *таблице 1*) [6]. У детей с продвинутыми формами СМ могут наблюдаться кожные проявления, но в подавляющем большинстве опубликованных случаев у детей не было характерных кожных проявлений, что могло приводить к отсрочке установления корректного диагноза. Более того, у детей с СМ может отсутствовать характерная мутация *KIT* D816V в костном мозге [37].

Клиническая и лабораторная характеристика лейкоза из тучных клеток

Пациенты могут страдать, с одной стороны, от симптомов, связанных с высвобождением медиаторов из ТК, которые включают кожный зуд, приливы, эпизоды гипотонии, анафилаксию, боли в животе и диарею. С другой стороны, проявления заболевания обусловлены органной дисфункцией в результате инфильтрации пораженных органов ТК.

Часто наблюдаются такие симптомы как приливы (60%), лихорадка (52%), слабость (36%), диарея (28%), тахикардия (20%), поллакиурия (7%), нейропсихические расстройства (6%), тяжелый остеопороз (6%) [13]. Многие пациенты страдают от астении (78%), значительной (более 10%) потери массы тела (38%) и анорексии (20%). При физикальном обследовании частыми признаками являются гепатоспленомегалия (68%), увеличение лимфатических узлов (37%), вовлечение кожи (30%). Проявления со стороны ЖКТ включают язву желудка или 12-перстной кишки (29%), которые нередко осложняются желудочно-кишечным кровотечением (64%), асцит (18%) и портальную гипертензию (16%).

Характерны следующие лабораторные признаки [13, 33]:

- анемия, средний уровень гемоглобина 99 г/л;
- тромбоцитопения, средний уровень тромбоцитов $110,0 \times 10^9/\text{л}$;
- лейкоциты в пределах нормы, средний уровень $3,65 \times 10^9/\text{л}$;
- повышение уровня сывороточной триптазы, средний показатель 433 (21–2367) нг/л.

Морфологическая картина костного мозга

ЛТК отличается от всех других форм СМ тем, что может быть диагностирован на основании только одной морфологии. Средний уровень инфильтрации костного мозга составил 50% (20–100%). В мазках костного мозга, окрашенных по Романовскому–Гимзе, нормальные ТК и их предшественники демонстрируют 4 морфологических стадии дифференцировки: 1) негранулированные, но триптаза-позитивные бластные клетки; 2) метакроматические бласты; 3) промастоциты; 4) типичные круглые мононуклеарные зрелые ТК с метакроматическими гранулами в цитоплазме. ТК больших ЛТК демонстрируют такие морфологические аномалии как удлинение цитоплазмы с приобретением клеток веретенообразной формы, эксцентрично расположенное овальное ядро, гипогранулированная цитоплазма и фокальное аккумуляирование гранул. Для ЛТК характерно появление незрелых форм ТК (редко наблюдаемое при других формах СМ), напоминающих весь спектр морфологической дифференцировки со специфическими аномалиями: поляризованные или коалесцентные гранулы, цитоплазматические лакунарные зоны, выраженные нуклеолы, четкий ядерный хроматин, би- или мультилобулированное ядро (*рисунок 1*).

Имунофенотип

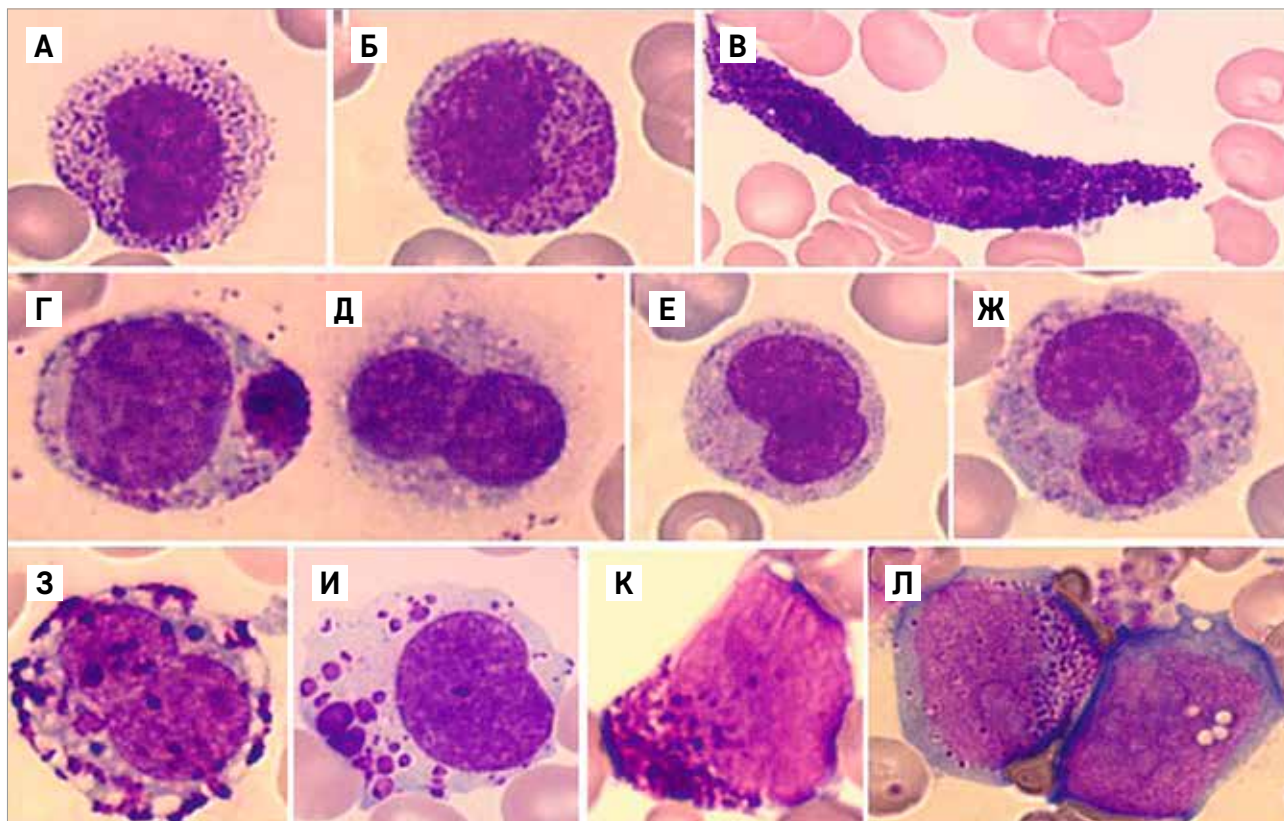
При помощи проточной цитометрии или иммуногистохимии удается идентифицировать аномальную

Рисунок 1**Цитологические аномалии ТК при ЛТК**

ТК при ЛТК ранжируют от зрелых ТК (А–Г) до более незрелых клеток с промастоцитами (Д–И) и даже метохроматическими (К, Л) или негранулированными бластами (Л). А, Б – циркулирующие круглые ТК; В – веретенообразная ТК; Г – плотно упакованный и полярно расположенный агрегат гранул; Д–Ж – дегранулированные/гипогранулированные промастоциты; З, И – коалесцентные гранулы; И – лакунарные цитоплазматические зоны; К, Л – недифференцированные незрелые клетки с метохроматическими гранулами и выраженными нуклеолами

Figure 1**Cytological abnormalities of mast cells in MCL**

MCs in MCL range from mature MCs (A–G) to more immature cells with promastocytes (D–I) and even metachromatic or (K, L) ungranulated blasts (L). A, B – circulating round MCs; B – a spindle-shaped mast cell; Г – a densely packed polar granule aggregate; Д–Ж – degranulated/hypogranulated promastocytes; З, И – coalescent granules; И – lacunar cytoplasmic areas; К, Л – undifferentiated immature cells with metachromatic granules and prominent nucleoli



антигенную экспрессию на ТК. Главным признаком атипичных ТК является экспрессия CD2 и/или CD25, которая относится к разряду «малых» критериев диагностики мастоцитоза. При ЛТК ТК могут одновременно экспрессировать CD2 и CD25, хотя экспрессия CD25 не была обнаружена у 25% пациентов, а в 48% случаев отсутствовала экспрессия CD2; 1/3 пациентов, по данным литературы, с двойной (CD2/CD25) негативной экспрессией. Показано, что одновременная экспрессия CD2 и CD25 часто наблюдалась у пациентов с мутацией *KIT* D816V (66%), по сравнению с 25% у *KIT* D816V-негативных больных. При агрессивных формах СМ и при ЛТК регистрируется активированный фенотип с экспрессией маркеров незрелости: CD123, CD34, HLA-DR, редуцированной экспрессией CD117 и FcεRI. Незрелый иммунофенотип коррелирует с мультилинейными мутациями *KIT* и плохим прогнозом. Из этого наблюдения возникла концепция о том, что мутации *KIT* происходят в ранних предшественниках, что приводит к мультилинейному вовлечению, раннему блоку дифференцировки ТК и

агрессивной болезни. Напротив, мутации, которые происходят в более зрелых предшественниках, остаются в ТК и приводят к позднему блоку дифференцировки.

Диагностический алгоритм при детском мастоцитозе

У детей с подозрением на СМ необходимы оперативные диагностические шаги, которые включают морфологическую оценку костного мозга с окраской по Wright–Giemsa или May–Grünwald–Giemsa, проточную цитометрию и определение мутации *KIT* D816V; гистологическое и иммуногистохимическое исследование костного мозга с окраской на триптазу, CD117, CD25, CD2 и CD30 [6, 7].

Принимая во внимание, что СМ у детей является редким заболеванием, существует общепринятый подход к исследованию костного мозга только у тех детей, у которых предполагается диагноз агрессивного СМ. С недавнего времени стандартной скрининговой процедурой стала чувствительная

аллель-специфическая количественная полимеразная цепная реакция (sensitive, allele-specific quantitative polymerase chain reaction, ASqPCR) для выявления мутации *KIT* D816V в периферической крови. Выявление мутации *KIT* D816V в периферической крови 65 детей с разными формами СМ и индолентным СМ в высокой степени свидетельствовало о системном характере заболевания [8]. Основываясь на этих результатах, *KIT* D816V ASqPCR в периферической крови инкорпорируется в современный диагностический алгоритм детского мастоцитоза. Этот анализ используется у детей с органомегалией, повышенным уровнем триптазы и/или тяжелыми симптомами синдрома высвобождения медиаторов ТК и распространенным кожным вовлечением.

В ходе мониторинга за пациентом необходим постоянный контроль уровня триптазы в сыворотке,

клинического анализа крови и биохимических параметров. Базальный уровень триптазы является единственным критерием СМ, который легко может быть определен за пределами высокоспециализированных центров и по этой причине является ценным диагностическим инструментом.

Все дети с кожным поражением, типичным для мастоцитоза, и серьезными отклонениями в клиническом анализе крови должны быть консультированы гематологом на предмет исключения или подтверждения диагноза СМ или другого злокачественного гематологического заболевания.

При персистенции кожных проявлений у пациентов, достигших совершеннолетия, требуется повторное проведение исследований на предмет исключения СМ. На рисунке 2 представлен диагностический алгоритм для детского мастоцитоза. У

Рисунок 2

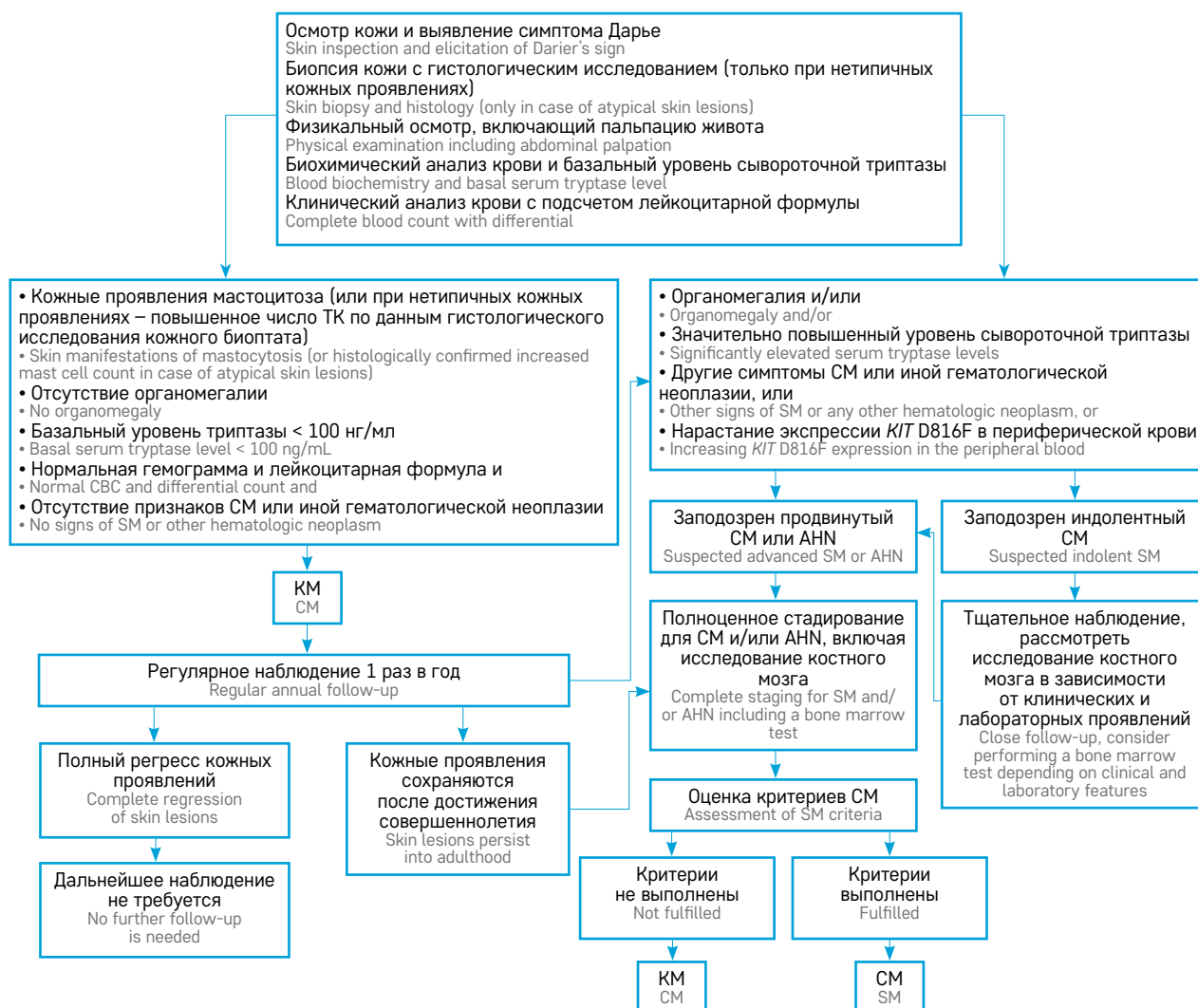
Диагностический алгоритм для детского мастоцитоза (объяснение в тексте)

Повышенный уровень сывороточной триптазы (20–100 нг/мл) должен рассматриваться в корреляции с интенсивностью кожных проявлений и в контексте вероятности врожденной альфа-триптаземии (значительное повышение уровня сывороточной триптазы само по себе не является показанием для проведения пункции костного мозга)

Figure 2

A diagnostic algorithm for pediatric mastocytosis (explained in the text)

Elevated serum tryptase levels (20–100 ng/mL) should be assessed in correlation with the intensity of skin involvement and in the context of a known hereditary alpha tryptasemia (a significantly elevated serum tryptase level is not in itself an indication for BM aspiration)



большинства детей с кожными проявлениями при инициальном обследовании нет симптомов, указывающих на СМ или другое злокачественное гематологическое заболевание, поэтому диагностируется КМ (левая часть алгоритма). У этих детей исследование костного мозга проводится только в случае сохранения кожных проявлений по достижении взрослого возраста. У очень небольшого числа пациентов детского возраста могут быть обнаружены изменения в гемограмме, органомегалия или другие симптомы, характерные для СМ или другого злокачественного гематологического заболевания (правая часть алгоритма). В зависимости от конкретно предполагаемого заболевания эти пациенты либо более тщательно наблюдаются (при подозрении на индолентный СМ), либо проходят полное стадирование, включая пункцию костного мозга.

Лечение

Для лечения СМ и ЛТК у детей не существует стандартных рекомендаций и используются терапевтические опции, подобные таковым у взрослых. Лечение основывается на типе и тяжести клинических проявлений, возрасте и наличии коморбидности [13, 33].

В целом лечение ЛТК может быть разделено на 2 большие категории:

1) контроль симптомов, связанных с активацией ТК и высвобождением медиаторов, и облегчение расстройств, ассоциированных с заболеванием;

2) попытка редукции массы ТК при агрессивных формах и увеличение выживаемости посредством использования циторедуктивной терапии [36]. В связи с крайней редкостью ЛТК этому заболеванию посвящено очень небольшое количество клинических исследований. На сегодняшний день не существует определенного лечебного протокола для лечения ЛТК у детей, описано несколько терапевтических опций [6, 7, 13, 36]:

1) глюкокортикостероиды – часто используются, особенно в дебюте заболевания. В высоких дозах могут индуцировать редукцию ТК и улучшить клинические симптомы. Тем не менее их эффект обычно транзиторный. Кроме того, требуется повышенное внимание в связи с высоким риском язвенного поражения ЖКТ;

2) интерферон-альфа – результаты скромные (2/6 пациентов с ЛТК имели парциальный ответ короткой продолжительности);

3) кладрибин (2-chlorodeoxyadenosine) – рекомендован в дозе 0,14 мг/кг/день в течение 5–7 последовательных дней. Основанием для использования кладрибина для лечения ЛТК служит то, что данный препарат наиболее токсичен в отношении моноцитов (*in vitro* и *in vivo*), а ТК, происходя из гемопоэтических

стволовых клеток, имеют общих предшественников с моноцитами;

4) химиотерапия – различные цитостатики показали способность индуцировать апоптоз и ингибировать пролиферацию клеточных линий человеческого ЛТК. Однако иммунохимиотерапия, предназначенная для лечения ОМЛ, не привела к желаемому эффекту при ЛТК, показав отсутствие эффекта;

5) аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – может играть потенциальную куративную роль при ЛТК. Тем не менее она имеет ограниченные возможности по полной эрадикации этого заболевания;

6) таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) – мутация *c-Kit* в кодоне 816 вызывает активацию КИТ-киназы. Различные классы КИТ-активирующих мутаций по-разному отвечают на КИТ-ингибиторы в зависимости от места и типа мутации. Данные, детализирующие КИТ-мутацию, являются чрезвычайно важными для прогнозирования лекарственной резистентности и обоснования индивидуализированной терапии [1]. Несколько таргетных лекарственных средств было протестировано при детском мастоцитозе [7]. Омализумаб – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, которое блокирует связывание IgE с рецептором FcεR1 на поверхности ТК, показал быстрый (непосредственный) и долговременный эффекты в отношении контроля тяжелых симптомов, связанных с дегрануляцией ТК у подростков с частыми эпизодами анафилаксии [38]. Среди ингибиторов киназ с активностью против ТК, несущих мутацию D816V и другие мутации гена *KIT*, мидостаурин – мультикиназный ингибитор, показан для лечения агрессивного СМ у пациентов с мутацией D816V или «диким» типом гена *KIT*. Опубликованы данные о высокой эффективности и хорошей переносимости терапии мидостаурином у младенца с индолентным СМ [39]. ИТК – иматиниб и мазатиниб – имеют разные терапевтические показания. Тем не менее FDA утвердило использование иматиниба у пациентов с СМ при мутациях *KIT* вне экзона 17, в регуляторных сайтах (экстраклеточные и юкстамембранные участки гена), а также при неизвестных мутациях [17]. Маситиниб – новый высокоселективный ИТК, специфичен в отношении «дикого» типа КИТ-, LYN- и FYN-киназ, которые играют решающую роль в патогенезе мастоцитоза, и может быть эффективным при рефрактерных случаях с мутациями в регуляторном сайте *c-Kit*. В дополнение милтефозин является многообещающим модулятором липидных соединений для локального использования [40]. На рисунке 3 представлен алгоритм для лечения ЛТК.

Представляем уникальный клинический случай ЛТК у 4-летнего ребенка, имевшего семейный анамнез мастоцитоза, с быстрой трансформацией

Рисунок 3

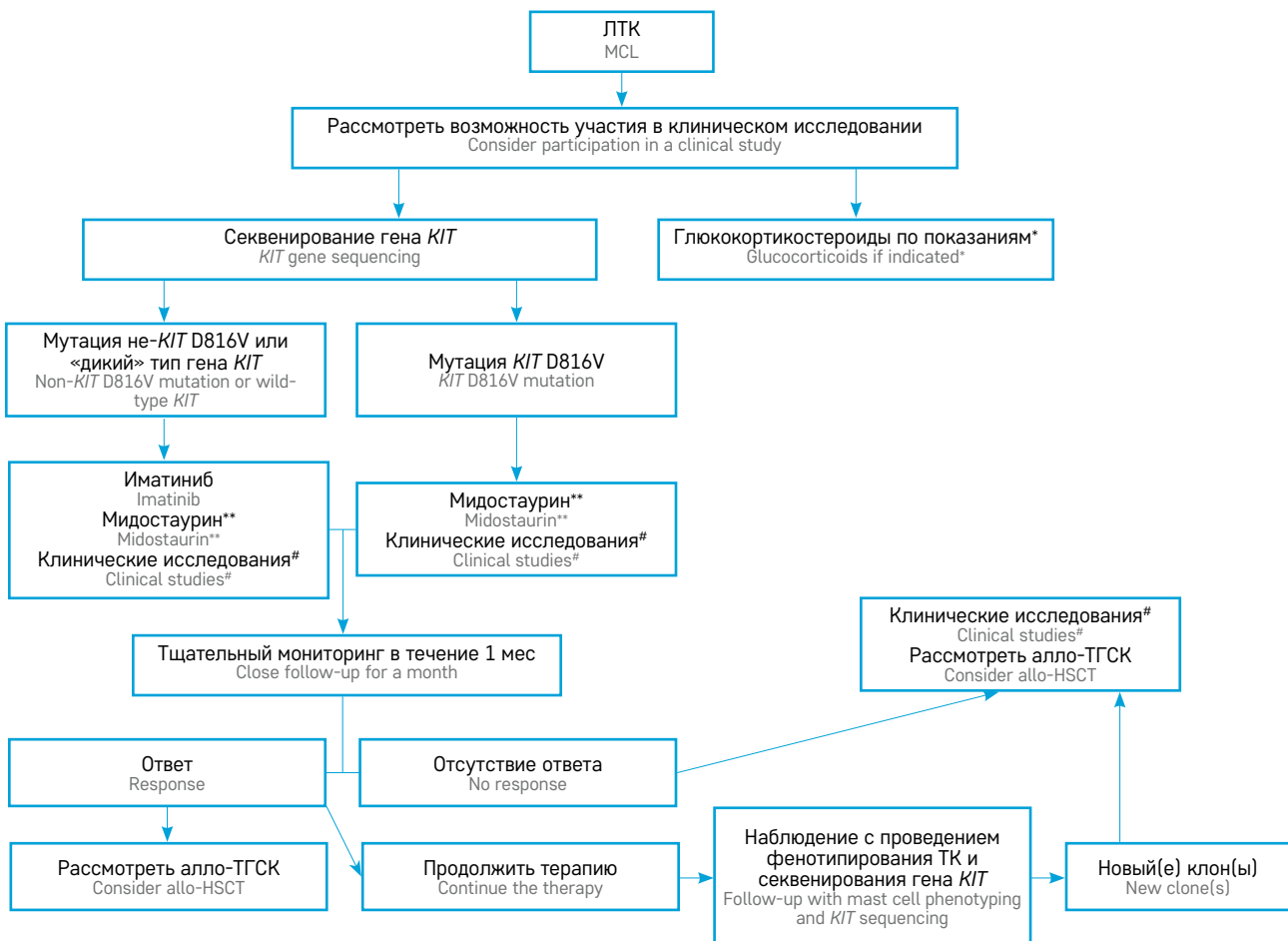
Алгоритм для лечения ЛТК

* – лихорадка, костные боли, приливы, симптомы активации ТК, сердечная недостаточность, плевральный выпот, асцит, цитопения; ** – при возможности доступа к препарату; # – примеры лекарств для клинических исследований: цитарабин, кладрибин (2-chlorodeoxyadenosine); FLAG (флударабин, арацитин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор); ИТК (мидостаурин, маситиниб, понатиниб, сорафениб) или ингибиторы Aurora kinase в комбинации с другими лекарствами; m-TOR-ингибиторы (рапамицин); ингибиторы деокси-нуклеотид-метилтрансферазы (азациитидин, децитабин)

Figure 3

A treatment algorithm for MCL

* – fever, bone pain, flushing, mast cell activation symptoms, cardiac failure, pleural effusion, ascites, cytopenia. ** – If accessible; # – examples of drugs for clinical studies: cytarabine, cladribine (2-chlorodeoxyadenosine); FLAG (fludarabine, aracytine, granulocyte colony stimulating factor); FLAG (fludarabine, aracytine, granulocyte colony stimulating factor); tyrosine kinase inhibitors (midostaurin, masitinib, ponatinib, sorafenib), or aurora kinase inhibitors in combination with other drugs; m-TOR inhibitors (rapamycin); deoxynucleotide methyltransferase inhibitors (azacitidine, decitabine)



заболевания из доброкачественной кожной формы в агрессивный СМ с фульминантным течением. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка А.Ч., родилась 29.08.2011; 12.01.2016, в возрасте 4 лет, поступила в ДГБ №1 г. Санкт-Петербурга из Детского инфекционного стационара с жалобами на фебрильную температуру, явления интоксикации, повторный эпизод судорог на фоне лихорадки. Давность жалоб составила около 2 нед. Амбулаторно получала антибактериальную терапию (амоксиклав), но продолжала лихорадить, отмечен

эпизод болей в грудной клетке, в связи с чем госпитализирована в Детскую инфекционную больницу, где на фоне повышения температуры до 38,2°C отмечались судороги тонико-клонического характера, в связи с чем переведена в ДГБ №1.

Анамнез жизни: девочка от 1-й беременности на фоне токсикоза в I триместре. На сроке 20–21 недели беременности по данным ультразвукового исследования (УЗИ) диагностирована гипогенезия мозолистого тела. Родилась доношенной, на 40-й неделе гестации, масса 4000 г, длина тела 55 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Страдала кожной формой мастоцитоза с 6-месячного возраста. В возрасте 8 месяцев была консультирована дерматологом и гематологом, диагностирован КМ, буллезная форма. К 2 годам кожные проявления стали менее ярко выра-

женными, мокнущая не отмечалась. В возрасте 3 лет 10 месяцев (июль 2015 г.) родители заметили образование на волосистой части головы в затылочной области, которое увеличивалось в динамике. Через 4 мес (ноябрь 2015 г.) отмечено увеличение шейной группы лимфоузлов до 3 см в диаметре, в связи с чем девочка была повторно (декабрь 2015 г.) обследована в отделении общей гематологии ДГБ №1. Диагностирована мастоцитомы с региональной шейной лимфаденопатией. Проведена биопсия лимфоузлов и мастоцитомы. Гистологическое заключение: картина мастоцитоза с поражением лимфатического узла и образованием крупного опухолевого узла в коже/дерме. Клетки имеют незрелую структуру, атипичный фенотип (CD2⁺) и умеренно высокую пролиферативную активность (35%). Заподозрен СМ, в связи с чем ребенок был консультирован в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, диагноз СМ не подтвержден. Заключение: кожная форма мастоцитоза с распространением на региональные лимфатические узлы; специальная терапия не требуется.

Генеалогический анамнез: у отца ребенка КМ, буллезная форма, у бабушки по отцовской линии КМ (пигментная крапивница), у тети по линии отца – снижение гемоглобина, заболевание кишечника, пигментная крапивница(?).

При поступлении в ДГБ №1 (12.01.2016): фебрильная лихорадка без клинически значимого очага инфекции, выраженные явления интоксикации. Очаговой неврологической симптоматики и менингеальных знаков не отмечалось. Обращали внимание гиперемия лица, элементы пигментной и уртикарной сыпи на коже туловища и конечностей. На шее справа визуализировался конгломерат лимфатических узлов максимальным размером до 12 см, умеренно болезненный при пальпации, без признаков воспаления. Полилимфаденопатия (надключичные, подмышечные, паховые, шейные, затылочные лимфоузлы диаметром до 1,5 см). Гепатомегалия (+ 4 см), размеры селезенки не увеличены. Диурез сохранен. Лабораторно имела место высокая параклиническая активность (прокальцитонинотест 95 нг/мл, повышение С-реактивного белка, в гемограмме: лейкоцитоз, нейтрофилез, тромбоцитопения). Девочка расценивалась как пациентка с генерализованной вирусно-бактериальной инфекцией с поражением печени, ЖКТ на фоне мастоцитоза. Получала инфузионную, антибактериальную, иммунозаместительную (пентаглобин) терапию.

В динамике состояние ребенка ухудшалось, несмотря на уменьшение активности белков острой фазы: появился и вырос отечный синдром с признаками выраженного полисерозита (свободная жидкость в брюшной полости, малом тазу, плевральных полостях) на фоне гипопроtein-/гипоальбуминемии,

несмотря на проводимую коррекцию альбумином. Предпринята попытка терапии метилпреднизолоном, но эффекта не получено. Состояние ребенка продолжало ухудшаться: сохранялся выраженный отечный синдром, через неделю от поступления появилась неврологическая симптоматика в виде потери чувствительности и двигательной активности в правой руке с последующим развитием повторного эпизода тонических судорог, в связи с чем была переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В ходе магнитно-резонансной томографии головного мозга установлено острое нарушение мозгового кровообращения в области бифуркации средней мозговой артерии слева, отек паренхимы левого полушария, аплазия мозолистого тела.

С учетом клинической динамики, лабораторных данных и результатов нейровизуализации состояние пациентки трактовалось как агрессивный СМ с органами-мишенями: кожа, лимфатические узлы, костный мозг, печень, центральная нервная система, ЖКТ.

В целях подтверждения диагноза, исключения дебюта другого системного заболевания гемопоза и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения проведено расширенное обследование:

- пункция костного мозга, которая установила наличие атипичных ТК (28,4–43,2%) с иммунофенотипом CD2⁺, CD117⁺, CD13⁺CD33⁺, CD56⁺CD9⁺ (высокая экспрессия)/CD25⁺CD30⁺ и CD45⁺CD15⁺CD14⁺CD16⁻ (низкая экспрессия);
- биопсия шейного лимфоузла;
- трепанобиопсия костного мозга;
- исследование сывороточной триптазы (> 1200 мкг/л);
- исследование ликвора (не выявило патологических изменений).

При гистологическом и иммуногистохимическом (атипичные клетки экспрессируют CD117, MST (триптазу ТК), подавляющее большинство клеток умеренно экспрессирует CD30, экспрессия CD25 не выявлена) исследовании (проф. В.В. Байков) установлена картина опухоли из ТК с поражением костного мозга и лимфатического узла (ЛТК). На основании проведенного обследования установлен диагноз: агрессивный СМ с развитием ЛТК.

Ребенок по просьбе родителей ежедневно консультировался Dr. I. Alvarez (Центр по изучению мастоцитоза, Испания). Туда же был отправлен материал (костный мозг) для проведения иммунологического и молекулярно-генетического исследований. В ходе молекулярно-генетического исследования мутация *KIT* D816V не была выявлена. По согласованию с Dr. I. Alvarez с 22.01.2016 по 26.01.2016 был проведен курс химиотерапии кладрибином в дозе 0,14 мг/кг/день в течение 5 дней (введения после премедикации (димедрол, квамател, солю-медрол),

на фоне инфузионной терапии, аллопуринола, анти-микробной и противогрибковой терапии).

После проведения первого курса терапии отмечены купирование полисерозита и периферических отеков, уменьшение размеров шейных лимфатических узлов, снижение активности триптазы, нормализация острофазных белков. Тем не менее существенными клиническими проблемами оставались фебрильная лихорадка, тенденция к артериальной гипертензии, рецидивирующие кожные высыпания, гепатомегалия, явления кишечного пареза на фоне глубокой постцитостатической депрессии кроветворения, нейропсихические расстройства. Получала антимикробную, противосудорожную (карбамазепин), иммунокорректирующую, заместительную и симптоматическую терапию.

Ухудшение состояния через 3 нед от окончания химиотерапии: многократная рвота, периоды резкого беспокойства и плача сменялись сонливостью, 2 эпизода спастических судорог в правой ноге с последующим нарастанием неврологической симптоматики в виде появления выраженных менингеальных симптомов, нистагма с ротационным компонентом с последующим развитием судорожного статуса, в связи с чем девочка переведена на ИВЛ.

Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга: МР-признаки нарушения мозгового кровообращения в бассейне левой мозговой артерии по ишемическому типу с более выраженными изменениями в веществе левого полушария мозга. Диагностическая люмбальная пункция не выявила цитологических и биохимических отклонений от нормы. Лабораторно имели место тромбоцитопения, анемия; наметилась тенденция к восстановлению миелопоэза (L 1,8, ANC 1044/мкл), белки острой фазы не повышены, получено дальнейшее снижение активности триптазы (229 мкг/л). По стабилизации состояния экстубирована, но обращала внимание выраженная заторможенность ребенка, в течение 3 дней находилась в состоянии сопора со сниженной реакцией на обращенную речь. В дальнейшем появилась стойкая тенденция к гипотонии, сопровожда-

ющаяся тахикардией, снижением темпа диуреза и развитием анурии. Реакции на инотропную поддержку не получено. В связи с появлением патологического дыхания и прогрессирующим ухудшением состояния переведена на ИВЛ с последующим наступлением летального исхода.

Особенностью данного случая явилось нехарактерное для детского возраста агрессивное течение основного заболевания с быстрой трансформацией из доброкачественной кожной формы в агрессивную системную форму и развитием ЛТК. Мутационный статус гена *KIT* установить не удалось. Заболевание в дебюте лейкемии на фоне гиперцитокинемии и полиорганной недостаточности осложнилось тяжелыми системными проявлениями в виде интоксикации, нарушения мозгового кровообращения, нейропсихических расстройств, полисерозита и пареза кишки, белково-электролитных и нутритивных нарушений, которые подвергались чрезвычайно медленной обратной динамике в ответ на проводимую терапию. После курса терапии кладрибином отмечена небольшая динамика в виде уменьшения лимфаденопатии, купирования полисерозита, снижения активности триптазы. Непосредственной причиной ухудшения состояния ребенка и развития летального исхода, по-видимому, стало фульминантное течение оппортунистической инфекции с развитием тяжелого сепсиса с неполной ремиссией основного заболевания, сопровождавшегося гиперцитокинемией, нестабильностью биологических мембран и состоянием вторичного иммунного дефицита на фоне депрессии кроветворения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Boychenko E.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2731-4531>

Литература

1. Valent P., Akin C., Gleixner K.V., Sperr W.R., Reiter A., Arock M., et al. Multidisciplinary challenges in mastocytosis and how to address with personalized medicine approaches. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 1–17.
2. Pardananani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2018; 94 (3): 363–77.
3. Valent P., Akin C., Metcalfe D.D. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017; 129 (11): 1420–7.
4. Horny H.P., Akin C., Arber D., Peterson L.A., Tefferi A., Metcalfe D.D., et al. Mastocytosis. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. (eds.). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2017.
5. Meni C., Bruneau J., Gerogin-Lavialle S., Le Sachè de Peuffeilhoux L., Damaj G., Hadj-Rabis S., et al. Pediatric mastocytosis: A systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol* 2015; 172 (3): 642–51.
6. Lange M., Hartmann K., Carter M.C., Siebenhaar F., Alvarez-Twose I., Tor-

- rado I., et al. Molecular background, clinical features and management of pediatric mastocytosis: status 2021. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (5): 2586.
7. Giona F. Pediatric mastocytosis: an update. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2021; 13 (1): e2021069.
 8. Carter M.C., Bai Y., Ruiz-Esteves K.N., Scott L.M., Cantave D., Bolan H., et al. Detection of *KIT* D816V in peripheral blood of children with manifestations of cutaneous mastocytosis suggests systemic disease. *Br J Haematol* 2018; 183 (5): 775–82.
 9. Czarny J., Zuk M., Zawrocki A., Plata-Nazar K., Biernat W., Niedoszytko M., et al. New Approach to Paediatric Mastocytosis: Implications of *KIT* D816V Mutation Detection in Peripheral Blood. *Acta Derm Venerol* 2020; 100 (10): adv00149.
 10. Carter M.C., Clayton S.T., Komarow H.D., Brittain E.H., Scott L.M., Cantave D., et al. Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136 (6): 1673–9.
 11. Lange M., Niedoszytko M., Niedoszytko B., Łata J., Trzeciak M., Biernat W. Diffuse cutaneous mastocytosis: Analysis of 10 cases and a brief review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (12): 1565–71.
 12. Valentini C.G., Rondoni M., Pogliani E.M., Van Lint M.T., Cattaneo C., Marbello L., et al. Mast cell leukemia: a report of ten cases. *Ann Hematol* 2008; 87 (6): 505–8.
 13. Georjin-Lavialle S., Lhermitte L., Dubreuil P., Chandesris M.-O., Hermine O., Damaj G. Mast cell leukemia. *Blood* 2013; 121 (8): 1285–95.
 14. Lim K.H., Tefferi A., Lasho T.L., Finke C., Patnaik M., Butterfield J.H., et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009; 113 (23): 5727–36.
 15. Cohen S.S., Skovbo S., Vestergaard H., Kristensen T., Møller M., Bindslev-Jensen C., et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Hematol* 2014; 166 (4): 521–8.
 16. Van Doormaal J.J., Arends S., Brunekreeft K.L., van der Wal V.B., Sietsma J., van Voorst Vader P.C., et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131 (5): 1429–31.
 17. Klaiber N., Kumar S., Irani A.M. Mastocytosis in Children. *Curr Allergy Asthma Reports* 2017; 17 (11): 80.
 18. Hartmann K., Escribano L., Grattan C., Brockow K., Carter M.C., Alvarez-Twose I., 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 Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (1): 35–45.
 19. Méni C., Georjin-Lavialle S., Le Saché de Peuffelhous L., Jais J.P., Hadj-Rabia S., Bruneau J., et al. Paediatric mastocytosis: Long-term follow-up of 53 patients with whole sequencing of *KIT*. *Br J Dermatol* 2018; 179 (4): 925–32.
 20. Joachim G. Über Mastzellenleukämien. *Deutsches Archives für Klinische Medizin* 1906; 87: 437.
 21. Azana J.M., Torrelo A., Matito A. Update on Mastocytosis (Part 1): Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107 (1): 5–14.
 22. Theoharides T.C., Valent P., Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med* 2015; 373 (2): 163–72.
 23. Frieri M., Quershi M. Pediatric Mastocytosis: A Review of the Literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2013; 26 (4): 175–80.
 24. Martelli M., Monaldi C., De Santis S., Bruno S., Mancini M., Cavo M., 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.
 25. Komi D.E.A., Rambasek T., Wöhrl S. Mastocytosis: From a Molecular Point of View. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54 (3): 397–411.
 26. Arase N., Wataya-Kaneda M., Murota H., Nakagawa Y., Yamaoka T., Itoi-Ochi S., et al. Genotype and phenotype analysis of patients with pediatric cutaneous mastocytosis, especially wild-type *KIT* patients. *J Dermatol* 2020; 47 (4): 426–9.
 27. Chan I.J., Tharp M.D. Comparison of lesional skin *c-KIT* mutations with clinical phenotype in patients with mastocytosis. *Clin Exp Dermatol* 2018; 43 (4): 416–22.
 28. Ertugrul A., Bostanci I., Kaymak A.O., Gurkan A., Ozmen S. Pediatric cutaneous mastocytosis and *c-KIT* mutation screening. *Allergy Asthma Proc* 2019; 40 (2): 123–8.
 29. Bodemer C., Hermine O., Palmérini F., Yang Y., Grandpeix-Guyodo C., Leventhal P.S., et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating *c-KIT* mutations. *J Invest Dermatol* 2010; 130 (3): 804–15.
 30. Otani I.M., Carroll R.W., Yager P., Kroshinsky D., Murphy S., Hornick J.L., et al. Diffuse cutaneous mastocytosis with novel somatic *KIT* mutation K509I and association with tuberous sclerosis. *Clin Case Rep* 2018; 6 (9): 1834–40.
 31. Peters F., Fiebig B., Lundberg P., Jaspers N.I., Holzapfel B., Ghadimi M.P., et al. Detection of the Germline *KIT* S476I Mutation in a Kindred with Familial Mastocytosis associated with Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9 (5): 2123–5.
 32. Li Y., Li X., Liu X., Kang L., Liu X. Genotypic and phenotypic characteristics of Chinese neonates with cutaneous mastocytosis: A case report and literature review. *J Int Med Res* 2020; 48 (9): 300060520952621.
 33. Valent P., Sotlar K., Sperr W.R., Escribano L., Yavuz S., Reiter A., et al. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): a consensus proposal. *Anna Oncol* 2014; 25 (9): 1691–700.
 34. Kristensen T., Vestergaard H., Bindslev-Jensen C., Mortz C.G., Kjaer H.F., Ollert M., et al. Prospective evaluation of the diagnostic value of sensitive *KIT* D816V mutation analysis of blood in adults with suspected systemic mastocytosis. *Allergy* 2017; 72 (11): 1737–43.
 35. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. (eds.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
 36. Azana J.M., Torrelo A., Matito A. Update on Mastocytosis (Part 2): Categories, Prognosis, and Treatment. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107 (1): 15–22.
 37. Zheng Y., Nong L., Liang L., Wang W., Li T. *De novo* mast cell leukemia without CD25 expression and *KIT* mutations: A rare case report in a 13-year-old child. *Diagn Pathol* 2018; 13: 14.
 38. Matito A., Blázquez-Goñi C., Morgado J.M., Alvarez-Twose I., Mollejo M., Sánchez-Muñoz L., et al. Short-term omalizumab treatment in an adolescent with cutaneous mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111 (5): 425–6.
 39. Liu M.M., Kohn L.A., Roach G.D., Sun G., Garcia-Lloret M.I., Butte M.J. Treatment of systemic mastocytosis in an infant with midostaurin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (8): 2929–31.
 40. Czarny J., Lange M., Ługowska-Umer H., Nowicki R.J. Cutaneous mastocytosis treatment: Strategies, limitations, and perspectives. *Adv Dermatol Allergol* 2018; 35 (6): 541–5.