

## ماستوسیتوزیس و بهترین شیوه‌های درمانی آن

دکتر افسانه علوی<sup>۱</sup>

دکتر گری سیبالد<sup>۱،۲</sup>

دکتر مریم صراف یزدی<sup>۳</sup>

دکتر علی کازرونی تیمسار<sup>۳</sup>

۱. گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه تورونتو، تورونتو، کانادا
۲. دانشکده بهداشت دالالانا، دانشگاه تورونتو، تورونتو، کانادا
۳. مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

دکتر افسانه علوی

بخش پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه تورونتو، کانادا. پست الکترونیک: afalavi@yahoo.com

ماستوسیتوز به صورت شایعی در پوست تظاهر می‌کند و به همین دلیل غالباً در ابتدا توسط متخصصین پوست تشخیص داده می‌شود. ظن بالینی زیاد به تشخیص زودرس بیماری کمک می‌کند. ماستوسیتوز پوستی افزایش ماست‌سل‌های پوست بدون بیماری زمینه‌ای یا ارتشاح التهابی است. در تمام بیماران دارای ضایعات پوستی مشخص باید نمونه‌برداری پوست با رنگ‌آمیزی اختصاصی ماست‌سل‌ها (تولوئیدین بلو، رایت - گیمسا) و آنالیز ایمنو‌هیستوشیمی تریپتاز انجام شود. هیچ شیوه درمانی برای درمان قطعی و دائم ماستوسیتوز پوستی وجود ندارد و دغدغه اصلی در درمان، کیفیت زندگی بیمار است. اگرچه ماستوسیتوز سیستمیک در بیش از ۲۵ درصد موارد ماستوسیتوز پوستی بالغین رخ می‌دهد، شواهد اندکی درباره اثر درمان علامتی بر تغییر قابل توجه سیر بیماری وجود دارد. تقریباً تمام بیماران مبتلا به ماستوسیتوز پوستی در طبقه‌بندی بازبینی شده ماستوسیتوز در گروه بیماران با سیر آهسته می‌گنجد و پیش‌آگهی خوبی دارند. این مقاله به معرفی بهترین توصیه‌های درمانی براساس دیدگاه مبتنی بر شواهد می‌پردازد.

**کلیدواژه‌ها:** ماستوسیتوز، پوست، درمان

دریافت مقاله: ۸۹/۶/۱۴ پذیرش مقاله: ۸۹/۷/۱۰

پوست و زیبایی؛ پاییز ۱۳۸۹، دوره ۱ (۳): ۱۴۸-۱۴۰

### مقدمه

ماستوسیتوز اختلالی است که با تجمع ماست‌سل‌ها در بافت‌های مختلف بدن تعریف می‌شود. پوست شایع‌ترین مکان بروز علامت‌ها و نشانه‌های بیماری است و به همین دلیل ممکن است تشخیص اولیه آن توسط متخصصین پوست صورت پذیرد. شک بالینی زیاد، نمونه‌برداری پوست و مطالعات آزمایشگاهی شامل تریپتاز سرم، به تشخیص زودهنگام بیماری کمک می‌کنند. ماستوسیتوز پوستی با افزایش ماست‌سل‌های پوست بدون بیماری زمینه‌ای دیگر یا انفیلترای التهابی همراه است. اعضای اصلی درگیر در شکل سیستمیک، پوست، دستگاه گوارش، مغزاستخوان، کبد، طحال و عقده‌های لنفاوی هستند. نمونه‌برداری پوست باید شامل رنگ‌آمیزی اختصاصی ماست‌سل‌ها (مانند تولوئیدین بلو، رایت - گیمسا) و آنالیز ایمنو‌هیستوشیمی باشد. در آزمایش خون تمامی بیماران به‌جز بیماران

دارای یک ماستوسیتوما منفرد، باید علاوه‌بر اندازه‌گیری تریپتاز سرم، شمارش سلول‌های خون (CBC Diff.) و تست‌های عملکرد کبد انجام شود.

### پاتوژنز

ماستوسیتوز اختلالی به علت پرولیفراسیون کلونال ماست‌سل‌ها است. عوامل زیادی در پرولیفراسیون ماست‌سل‌ها دخیلند که یکی از آن‌ها موتاسیون‌هایی در تیروزین به نام موتاسیون C-KIT است. پیش‌سازهای ماست‌سل در گردش خون مارکر ژن تیروزین کیناز KIT (CD117) را بیان می‌کنند. KIT محصول پروتئوآنکوژن C-kIT روی کروموزوم 4q12 و عضوی از زیرخانواده تیروزین کیناز با گیرنده نوع ۳ است<sup>۱</sup>. تغییرات در ساختار و فعالیت KIT موجب پاتوژنز ماستوسیتوز سیستمیک، القای رشد سلولی و افزایش عمر سلول به‌وسیله جلوگیری از آپوپتوز می‌شود. در ماستوسیتوز بالغین، موتاسیون‌های

## تظاهرات بالینی

پوست شایع‌ترین عضو درگیر در ماستوسیتوز است. این بیماری دارای طیف گسترده‌ای از تظاهرات بالینی است و می‌تواند در هر سنی پدیدار شود. سازمان جهانی بهداشت (WHO) در سال ۲۰۰۱ یک طبقه‌بندی مورد اجماع ماستوسیتوز را ارائه کرد (جدول ۱).<sup>۳</sup>

### ماستوسیتوز پوستی

ماستوسیتوز پوستی براساس تظاهرات بالینی زیرگروه‌ها طبقه‌بندی می‌شود: Urticaria Pigmentosa (UP)، ماستوسیتوز منفرد، ماستوسیتوز پوستی گسترده و Telangiectasis Macularis Eruptive Perstans<sup>۴،۵</sup>.  
**Urticaria Pigmentosa (UP)** شایع‌ترین شکل پوستی است. UP تظاهر شایعی در تمام انواع ماستوسیتوز سیستمیک است ولی شایع‌ترین شکلی است که در کودکان دیده می‌شود (شکل ۱). ضایعات به رنگ ثابت قرمز - قهوه‌ای و به شکل ماکول (مسطح) و یا اندکی برجسته (پاپول) هستند. تظاهر اولیه بیماری ممکن است مانند یک اریتم ثابت غیراختصاصی باشد. این ضایعات خارش‌دار خواهند شد یا با مالیدن، کهیر خطی خارش‌داری (Hive) ایجاد خواهند کرد (Darier's sign). تنه و ران‌ها شایع‌ترین مناطق گرفتار در ضایعات UP هستند.

فعال‌کننده C-KIT غالباً ۸۱۶، ۵۶۰ و ۸۲۰ هستند ولی در بیماری دوره کودکی، موتاسیون‌های فعال‌کننده C-KIT محدود به ۸۱۶ هستند.<sup>۲</sup> لیگاند KIT فاکتور سلول‌های بنیادی (Stem Cell Factor, SCF) است. SCF به‌وسیله سلول‌هایی چون سلول‌های پیش‌ساز مغزاستخوان، فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال ساخته می‌شود. موتاسیون C-KIT باعث رشد بیش از حد و مستمر ماست‌سل می‌شود. موتاسیون C-KIT در همه مبتلایان به ماستوسیتوز قابل‌شناسایی نیست که شامل بیماری فامیلیال و همچنین ماستوسیتوز پوستی دوره کودکی است.<sup>۲</sup> به علاوه، وجود موتاسیون C-KIT فعالیت بیماری را پیش‌بینی نمی‌کند. مطالعات جدید نشان می‌دهند که حدود ۲۹٪ بیماران مبتلا به ماستوسیتوز، موتاسیون‌هایی در ژن TET2 (سرکوبگر تومور) دارند ولی نقش پاتوژنیک این موتاسیون‌ها ناشناخته است.<sup>۲</sup> به‌طور خلاصه، موتاسیون‌های C-KIT به احتمال زیاد با بیماری غیرفامیلیال بالغین، نشانه‌های سیستمیک و پیشرفت بالقوه بیماری ارتباط دارند. در کودکان، تنها عده کمی دارای موتاسیون ۸۱۶ هستند و ممکن است افرادی باشند که بیشتر آن‌ها موتاسیون‌های فعال‌کننده C-KIT را دارند و بیماری آن‌ها ادامه می‌یابد و به نوع بالغین تبدیل می‌شود.

جدول ۱: طبقه‌بندی ماستوسیتوز از نظر سازمان جهانی بهداشت (WHO)

Variant	Subvariant
Cutaneous mastocytosis	Urticaria Pigmentosa
	Diffuse Cutaneous Mastocytosis
	Mastocytoma of skin
	Telangiectasia Macularis Eruptive Perstans
Indolent systemic mastocytosis	Smoldering Systemic Mastocytosis
	Isolated bone marrow Mastocytosis
	SM-acute myelogenous leukemia
	SM-myelodysplastic syndrome
	SM-myeloproliferative disease
Systemic mastocytosis (SM) with an associated clonal hematologic non-mast cell lineage disease	SM- chronic myelomonocytic leukemia
	SM-non-Hodgkin lymphoma
Aggressive systemic mastocytosis	
	Mast cell leukemia
	Mast cell sarcoma
	Extra cutaneous mastocytoma
	Aleukemic mast cell leukemia

Indolent systemic mastocytosis (ISM) بیماری‌ای است که در آن ماستوسیتوز بدون اختلالات هماتولوژیک کلونال، بیماری شدید کبد، اسپلنومگالی یا لنفادنوپاتی قابل توجه دیده می‌شود. امید به زندگی در بیماران مبتلا به ISM نوع nonmoldering مانند جمعیت عادی است و نیازی به درمان‌های کاهنده سلول ندارد.<sup>۲</sup>

در بیماران مبتلا به associated clonal hematologic non-mast cell lineage disease پیش‌آگهی با سیر بیماری هماتولوژیک همراه مشخص می‌شود. Aggressive systemic mastocytosis و لوسمی ماست سل پیش‌آگهی ضعیفی دارند.

علائم بالینی شامل خارش، کهیر، تهوع، استفراغ، خستگی و سردرد می‌باشند. افزایش دما، اصطکاک، نوشیدن مایعات داغ، غذاهای تند، الکل و غذاها و داروهایی که هیستامین آزاد می‌کنند باعث تشدید ماستوسیتوز می‌شوند.

احتمال دارد آزادکننده‌های ماست سل مانند الکل، آسپیرین، مواد مخدر، مواد حاجب یددار، نیش حشرات و ورزش موجب گرگرفتگی یا کلاپس عروقی در این بیماران شوند. دردهای مزمن، علائم عصبی روانی و افسردگی به صورت شایعی در بیماران ماستوسیتوزی مشاهده می‌شوند.<sup>۵</sup>

علائم گوارشی شامل گاستریت، زخم پپتیک، اسهال، درد شکم و سوءجذب می‌شود. درگیری کبدی که در ماستوسیتوز پوستی مشاهده می‌شود، با اختلالات خونی همراهی دارد. در نیمی از بیماران مبتلا به ماستوسیتوز سیستمیک، درگیری طحال نیز به چشم می‌خورد.

ماستوسیتوز یکی از عوامل ایجادکننده استئوپوروز ثانویه است. احتمال دارد استئواسکلروز یا ترکیبی از هر دو مشاهده شود. عوامل زمینه‌ای کاهش توده استخوانی در بیماران ماستوسیتوزی متعدّدند. سوءجذب ناشی از درگیری گوارشی، درگیری مغزاستخوان، بازجذب استخوان به دلیل هیپارین بالا و همچنین

ماستوسیتوز منفرد ندولی به رنگ قرمز تا زرد است که به صورت شایع در کودکان دیده می‌شود و اگر به آن تروما وارد شود ممکن است باعث اریتم، تورم موضعی (کهیری شدن) یا حتی تشکیل تاول با flushing ژنرالیزه و افت فشارخون گردد. ماستوسیتوز منفرد به شکل شایعی در اندام‌ها دیده و به صورت معمول در مدت ۲ تا ۳ سال طی دوران کودکی برطرف می‌شود.

ماستوسیتوز پوستی گسترده نوع نادر بیماری است که در نوزادان به شکل پوست ضخیم‌شده با ظاهر پوست پرتقالی و اریتم ژنرالیزه (اریترودرما) دیده می‌شود. ضربه‌زدن به پوست پاسخ دموگرافیک خطی ایجاد می‌کند که ممکن است منجر به تاول خون‌ریزی دهنده شود. این بیماران با احتمال بیشتری به ماستوسیتوز سیستمیک مبتلا می‌شوند و ممکن است بیشتر علامت‌دار باشند (شکل ۲).

**Telangiectasia Macularis Eruptive Perstans (TMEP)** نوع نادری از بیماری در بالغین است. این نوع به شکل ماکول تلانژکتازیک قرمز با حاشیه نامنظمی روی بستری از پوست آفتاب سوخته ظاهر می‌شود. تظاهرات بسیار غیراختصاصی هستند و ممکن است آسیب ناشی از آفتاب یا اختلالات پوستی دیگر را تقلید کنند. نشانه‌های اندک با Darier's sign خفیف‌تر ممکن است باعث تأخیر در تشخیص ماستوسیتوز شود (شکل ۳).

### ماستوسیتوز سیستمیک

ماستوسیتوز سیستمیک (SM) در بالغین شایع‌تر و در کودکان نادر است. تشخیص ماستوسیتوز سیستمیک براساس هیستوپاتولوژی مغزاستخوان است. براساس طبقه‌بندی WHO، ماستوسیتوز سیستمیک به انواع زیر تقسیم می‌شود: Indolent systemic mastocytosis (ISM)، Aggressive systemic mastocytosis (ASM)، SM with associated clonal hematologic non-mast cell lineage disease (SM-AHNMD) لوسمی ماست سل و سارکوم ماست سل.



شکل ۳: *Telangectasia Macularis Eruptiva*  
*Perstans*

وجود کهیر مزمن ایدیوپاتیک، آنافیلاکسی راجعه (ایدیوپاتیک یا تحریک شده) از جمله آنافیلاکسی ناشی از سم حشرات بدون افزایش سطح IgE سوءظن را درمورد ماستوسیتوز سیستمیک تقویت می کند.<sup>۴</sup> اندازه گیری تریپتاز سرم باید همراه با یک نمونه برداری پوستی انجام شود تا افزایش ماستسلی شناسایی شود.

### تشخیص

تشخیص ماستوسیتوز بر پایه تظاهرات بالینی، هیستوپاتولوژی و آزمایشگاهی انجام می پذیرد. در صورت حضور تظاهرات خارج پوستی یا بروز بیماری در نوجوانان یا بالغین یک ارزیابی کامل شامل CBC، تست های عملکرد کبدی و سطح تریپتاز سرم ضروری می باشد. تشخیص ماستوسیتوز پوستی براساس خصوصیات بالینی و هیستوپاتولوژیک داده می شود. در موارد ماستوسیتوز بالغین همراه با یافته های پوستی و بافت شناسی حد واسط، بررسی مولکولی برای C-KIT کدون ۸۱۶ به تشخیص کمک می کند.<sup>۱</sup> در بیمارانی که فاقد ضایعات پوستی هستند، یک نمونه برداری از مغز استخوان یا دستگاه گوارشی ضرورت پیدا می کند. ماستوسیتوز سیستمیک معمولاً با نمونه برداری و

سایتوکین ها بر روی توده استخوانی بیماران ماستوسیتوزی اثر می گذارند. به نظر می رسد افزایش تریپتاز سرم نشانه ای برای کاهش توده استخوانی باشد<sup>۷</sup>.



شکل ۱: *Urticaria Pigmentosa*



شکل ۲: ماستوسیتوز پوستی گسترده

ایمونوهیستوشیمی برای بیان پروتوانکوژن C-KIT (CD 117) مثبت خواهد شد.<sup>۸</sup>

از آنجایی که تعداد ماست سل‌ها بسیار محدود می‌باشد، در نمونه‌های رنگ‌آمیزی شده با هماتوکسیلین - ائوزین، این سلول‌ها شباهت زیادی به فیبروبلاست‌ها پیدا می‌کنند. از همین رو، امکان دارد در صورت عدم استفاده از یک رنگ‌آمیزی اختصاصی، تشخیص ماستوسیتوز به اشتباه حذف شود. ضایعات ندولار پاکت‌هایی از ماست سل‌های گرد یا مکعبی شکل را نشان می‌دهند که درم پاپیلری را پر می‌کنند و امکان دارد به داخل درم رتیکولار و بافت زیرپوستی نیز گسترش یابند. ممکن است ائوزینوفیل‌ها در تمامی انواع ماستوسیتوز به جز TMEP وجود داشته باشند.

اگر نمونه‌برداری مدت کوتاهی پس از مالیدن ضایعه انجام شود ممکن است افزایش تعداد ائوزینوفیل‌ها و گرانول‌های ماست سل‌ها دیده شود. پیگمانتاسیون در ضایعات UP ممکن است به دلیل افزایش ملانین در لایه سلول‌های بازال یا وجود ملانوفاز‌ها در درم فوقانی باشد. به دلیل تراکم ماست سل‌ها نمونه‌برداری پوست دارای ظاهر طبیعی در بیمار مبتلا به ماستوسیتوز مفید نیست.<sup>۹</sup>

## درمان

هر بیمار مبتلا به ماستوسیتوز با دیگری تفاوت دارد نه تنها به دلیل تظاهرات بالینی گسترده (خفیف تا تهدیدکننده حیات)، بلکه به این دلیل این که وی چگونه به تغییرات شیوه زندگی که با بیماری همراه است عکس‌العمل نشان می‌دهد.<sup>۹</sup> هیچ شیوه درمانی برای درمان قطعی و دائم ماستوسیتوز پوستی وجود ندارد و دغدغه اصلی در درمان، کیفیت زندگی بیمار است. اگرچه ماستوسیتوز سیستمیک در بیش از ۲۵ درصد موارد ماستوسیتوز پوستی بالغین رخ می‌دهد، در مورد این که آیا درمان علامتی اساساً باعث تغییر سیر بیماری می‌شود اختلاف نظر وجود دارد. به دلیل

آسپیره کردن مغزاستخوان تشخیص داده می‌شود. آنالیز ایمونوهیستوشیمی تریپتاز، نشانه انتخابی یافتن ماست سل‌ها می‌باشد. در کودکان مبتلا به ماستوسیتوز، تنها در زمان وجود شواهدی مبنی بر درگیری سیستمیک نمونه‌برداری از مغزاستخوان توصیه می‌شود. اختصاصی‌ترین روش برای ردیابی ماست سل‌ها رنگ‌آمیزی ایمنی با آنتی‌بادی مونوکلونال تریپتاز است. تریپتاز یک پروتئاز ماست سلی است و مقادیر بالاتر از 20ng/mL توسط WHO به عنوان نقطه مرزی تشخیص ماستوسیتوز سیستمیک تعریف می‌شوند.<sup>۸</sup> تریپتاز سرم در ماستوسیتوز پوستی معمولاً طبیعی یا کمی بالا است. سطح تریپتاز در بدخیمی‌های خونی بالا می‌رود اما تریپتاز بالا معیاری برای تشخیص ماستوسیتوز سیستمیک در غیاب بدخیمی‌های خونی می‌باشد. هیستامین ادرار و متابولیت آن ۴۱ متیل‌میدازول استیک اسید (Melm AA) غالباً در ماستوسیتوز سیستمیک افزایش یافته است.<sup>۱۰</sup> هرچند، مواد غذایی خاصی مانند شراب قرمز که سطح هیستامین بالایی دارند، می‌توانند باعث افزایش هیستامین و متابولیت‌های آن در افراد طبیعی شوند. سطح ادراری متابولیت‌های پروستاگلاندین D2 نیز احتمالاً در بیماران مبتلا به ماستوسیتوز سیستمیک افزایش پیدا می‌کند.

## آسیب‌شناسی

تعداد ماست سل‌های پوست در ماستوسیتوز افزایش پیدا کرده است. ماست سل‌ها سلول‌هایی با هسته گرد و سیتوپلاسم فراوان هستند که نمایی شبیه به "تخم‌مرغ نیمرو" دارند. در ضایعات ماکولار و نوع TMEP ماست سل‌ها محدود به مکان‌های سطحی اطراف عروقی (perivascular) هستند. می‌توان ماست سل‌ها را به وسیله رنگ‌آمیزی Leder، تولوئیدین بلو، گیمسا یا آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تریپتاز شناسایی کرد.<sup>۸</sup> در بیشتر بیماران بالغ و تعدادی از موارد کودکان،

باید لیست موارد مورد اجتناب برای هر بیمار تهیه شود<sup>۱۲</sup>. درمان طولانی مدت با آنتی هیستامین های H1 و H2 به منظور جلوگیری از واکنش های آنافیلاکتیک یا به حداقل رساندن آنها ضروری است. لیستی از داروهای نسبتاً بی خطر در بیماران مبتلا به ماستوسیتوز به عنوان جایگزینی برای داروهایی که بیشتر هیستامین آزاد می کنند وجود دارد که شامل: پروپوفول (Diprivan، داروی بیهوشی)، vecuronium (شل کننده عضلانی)، ترامادول (Ultram مسکن) و فنتانیل (Durgesic pain patch) می باشد<sup>۴</sup>. به دلیل اینکه مواد حاجب ممکن است باعث واکنش های آنافیلاکتیک شوند، همه بیماران مبتلا به ماستوسیتوز نیاز به پیشگیری با استروئید و آنتی هیستامین پیش از انجام رادیوگرافی دارند.

گادولینیوم (عنصر ۶۴، ماده حاجب MRI) به صورت معمول با دگرانولاسیون ماست سل ها همراهی ندارد<sup>۴</sup>. درمان های علامتی توصیه شده در جدول ۲ آمده اند. آنتی هیستامین های نسل جدید غالباً بر آنتی هیستامین های نسل قدیم ارجحیت دارند.

### تقدیر و تشکر

ما از خانم دکتر Sandy Skotnicki استاد درماتولوژی دانشگاه تورنتو به خاطر همکاری در این مقاله و همچنین خانم Carrie D'Arville رئیس انجمن ماستوسیتوز کانادا به دلیل کمک در جمع آوری نظرات بیماران عضو از طریق پست الکترونیکی تشکر و قدردانی می کنیم.

درگیری سیستمیک همراه و نیاز به شناسایی زودهنگام درگیری اعضای داخلی رویکرد گروهی جامعی علاوه بر درمان نشانه ها و علائم لازم است. هدف این رویکرد، فعالیت در گروه های تخصصی مختلف با تأکید بر کیفیت زندگی بیمار، خودآگاهی، آموزش و حمایت از بیمار می باشد<sup>۱</sup>.

تقریباً تمام بیماران مبتلا به ماستوسیتوز پوستی در گروه بیماران با سیر آهسته در طبقه بندی بازبینی شده ماستوسیتوز می گنجند و پیش آگهی خوبی دارند. دو نوع شدیدتر دیگر، ماستوسیتوز سیستمیک مهاجم و ماستوسیتوز سیستمیک با بدخیمی های خونی هستند<sup>۱۱</sup>. بیماری پوستی دوران کودکی پیش آگهی خوبی دارد و در بیش از ۵۰٪ موارد در بزرگسالی بهبود می یابد. بیماری بالغین مبتلا به UP معمولاً به ماستوسیتوز سیستمیک پیشرفت می کند<sup>۲</sup>.

درمان بیماران مبتلا به ماستوسیتوز با دادن مشاوره به بیمار در مورد بیماری و تغییراتی در شیوه زندگی که باعث تغییر در درمان بیماری می شود، آغاز می شود.

### تغییرات شیوه زندگی

لازم است به بیمار و درمانگر در مورد خطر واکنش های آنافیلاکتیک اطلاع داده شود. ضروری است به این افراد در مورد استفاده از آنتی هیستامین مایع سریع الاثر Epipen (وسيله ای که دوز مشخصی اپی نفرین فراهم می کند) و همچنین دریافت فوری خدمات پزشکی در صورت استفاده از Epipen آموزش داده شود. بیمار باید درباره اجتناب از عوامل برانگیزنده مانند غذاها و داروهای آزادکننده هیستامین، تذکرات لازم را دریافت کنند (جدول ۲).

جدول ۳: نردبان درمانی ماستوسیتوز

<p><b>۳- درمان‌های پوستی</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PUVA/UV خوراکی به مدت ۱-۲ ماه. امکان دارد خارش ۳ تا ۶ ماه پس از اتمام درمان رخ دهد.<sup>۱۵</sup></li> <li>• کرم استروئید موضعی</li> <li>• لیزر Q switch ND YAG<sup>۱۶</sup> و لیزر Pulsed dye<sup>۱۷</sup> برای UP</li> <li>• رادیاسیون Total electron beam برای TMEP<sup>۱۸</sup></li> <li>• پوشش هیدروکلئید /آکریلیک پانسمان بسته برای ماستوسیتوز پوستی جهت پیشگیری از تروما</li> <li>• جراحی /ماستوسایتوما</li> </ul>	<p><b>۱- توصیه به بیماران</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◀ همراه داشتن EpiPen به دلیل احتمال وقوع شوک آنافیلاکتیک (ایدیوپاتیک یا triggered)</li> <li>◀ همراه داشتن Benadryl یا مایع Atarax (فرمول کودکان برای پرهیز از رنگ یا الکل برای علائم شدید و اورژانس‌ها</li> <li>◀ پرهیز از فشارهای روانی غیرضروری</li> <li>◀ عضویت در یک گروه حمایتی یا صحبت کردن با بیماران مبتلا به ماستوسیتوز<sup>۱۰</sup></li> <li>◀ یافتن یک پزشک متخصص یا علاقه‌مند به ماستوسیتوز</li> </ul>
<p><b>۴- درمان‌های متمرکز بر ماست سل‌ها</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• استروئیدهای سیستمیک برای علائم گوارشی و فیبروز ریوی. استروئیدها به‌وسیله کاهش دادن فاکتورهای سلول‌های بنیادی که توسط سلول‌های دندریتیک آزاد می‌شوند، تعداد ماست سل‌ها را کم می‌کنند.</li> <li>• استروئیدهای قوی موضعی و داخل ضایعه‌ای برای ماستوسیتوز پوستی<sup>۲</sup></li> <li>• امکان دارد ۱۰mg نیفیدپین ۳ مرتبه در روز باعث افزایش بلوک کلسیم و آستانه رهایی هیستامین از ماست سل‌ها شود<sup>۲۰</sup></li> <li>• ممکن است مهارکننده‌های موضعی کلسی تونین ظاهر و تشکیل کهیر و ضایعات پوستی را بهبود بخشد: Tacrolimus: Protopic ung 0.1% و Plmecrolimus: Elidel cream<sup>۲۱</sup></li> <li>• میلنفوزین موضعی (raft modulator) و کلونتاژول<sup>۲۲</sup></li> </ul>	<p><b>۲- اجتناب از محرک‌ها:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◀ هوای بسیار گرم یا بسیار سرد</li> <li>◀ ورزش بیش از حد (امکان انجام تدریجی ورزش با مصرف داروهای مناسب)</li> <li>◀ مصرف مواد رهاکننده مدياتورها مانند الکل، NSAIDها، اپیوئیدها، شل‌کننده‌های عضلانی، مواد حاجب رادیوگرافیک، رنگ‌های موجود در برخی داروها (قرص‌های آبی یا قرمز)، داروهایی به‌شکل کپسول ژلی به مقدار زیاد (به‌جز موارد سنتتیک)</li> <li>◀ اصطکاک</li> <li>◀ استرس فیزیکی و روحی</li> <li>◀ مواد آزادکننده هیستامین موجود در غذاها و نوشیدنی‌ها</li> <li>◀ عطرها و رایحه‌های شیمیایی (در برخی موارد)</li> <li>◀ مهارکننده‌های گیرنده‌های H1 و H2 : آنتی‌هیستامین‌ها: Reactine/ Zyrtec (USA)- Cetirazine, Atarax- Hydroxyzine, Sinequan/ Adapin- doxepin) و غیره</li> <li>◀ مهارکننده‌های H2: Ranitidine, Famotidine</li> <li>◀ داروهای حمایتی ریفلاکس معده: Eesomeprazole و Pantoprazole</li> <li>◀ ثابت‌کننده‌های ماست سل: Zaditen-, Ketotifen, Nalcrom- sodium cromoglycate, Opticrom-sodium cromoglycate, Gastrocrom cromolyn (Oral cromolyn sodium (Gastrocrom), 200 mg) مرتبه در روز برای علائم گوارشی</li> <li>◀ مهارکننده‌های لکوترین: Singulair monteukast Na برای کاهش گرگرفتگی، اسهال و گرفتگی عضلات شکم<sup>۱۴</sup></li> <li>◀ استروئیدها: Prednisone</li> <li>◀ داروهای برطرف‌کننده درد: Tramadol- Ultram, Ultram- ERm Percocet-acetaminophen و oxycodone</li> <li>◀ داروهای آنافیلاکتیک / اورژانس: Epi-pen با یا بدون رنگ یا الکل، hydroxyzine و Benadryl Diphenhydramine liquid</li> <li>◀ آسپیرین با دوز کم در برخی بیماران دارای گرگرفتگی، تاکی‌کاردی و سنکوپ استفاده شده و البته با ریسک دگرانولاسیون ماست سل‌ها همراه است. هرچند، احتمال تشدید ایدئوسنکراتیک وجود دارد.<sup>۱۱،۱۲</sup></li> <li>◀ مکمل‌های کلسیم، ویتامین D و بی‌فسفونات‌ها برای استئوپروز</li> <li>◀ احتمال دارد اسپلنکتومی احتمال بقاء بیماران با پیش‌آگهی ضعیف را افزایش دهد.<sup>۱۱</sup></li> <li>◀ رادیوتراپی برای دردهای استخوانی راجعه</li> </ul>
<p><b>۵- بیماری پیشرفته و درمان‌های جدیدتر</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• به دلیل شباهت به یک اختلال میلوپرولیفراتیو، INFa- b<sup>23</sup> در بعضی از بیماران باعث کاهش علائم می‌شود.<sup>۲</sup></li> <li>• Imatinib، یک مهارکننده تیروزین کیناز است که رشد سلول‌های نئوپلاستیک را مهار می‌کند- ۴۰۰ میلی‌گرم برای ۳-۶ ماه (همراه با پردنیزون در ۲ هفته اول) علائم، تریپتاز سرم، ضایعات پوستی، سلول‌های مغزاستخوان، هپاتومگالی و اسپلنومگالی را بهبود می‌بخشد.</li> <li>• ۷۰ تا ۱۴۰ میلی‌گرم Desatinib روزانه فعالیت‌های ضد KIT را در ماست سل‌ها نشان می‌دهد.<sup>۲</sup></li> <li>• Midostaurin (PKC412)<sup>2</sup></li> <li>• Omalizumab یا یک ماده ضد IgE برای آنافیلاکسی غیرتحریک شده استفاده شده‌است.</li> <li>• Cladribine-2-chlorodeoxy-adenosine باعث بهبودی علائم، ضایعات پوستی و درگیری ارگان‌های داخلی شده‌است<sup>۲۵</sup></li> <li>• تولیدوماید<sup>۲۶</sup></li> </ul>	

## References

1. Tharp MD. Mastocytosis. In: Bologna JL, Rapini R (editors). *Dermatology*. Spain: Mosby; Elsevier Inc.; 2003: 1899-1906.
2. Pardanani A, Tefferi A. Systemic mastocytosis in adults: a review on prognosis and treatment based on 342 Mayo Clinic patients and current literature. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 125-32.
3. Valent P, Horny H, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25: 603-25.
4. Bains SN, Hsieh FH. Current approaches to the diagnosis and treatment of systemic mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 1-10.
5. Hartmann K, Henz BM. Cutaneous mastocytosis-clinical heterogeneity. *Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 143-46.
6. Bucher C, Uebelhart D, Wuthrich B, et al. Bone mineral content in patients with anaphylactic reactions, signs of mastocytosis and elevated basal serum tryptase levels. *Open Allergy J* 2010; 3: 7-15.
7. Johansson C, Roupe G, Lindstedt G, Mellstrom D. Bone density, bone markers and bone radiological features in mastocytosis. *Age Ageing* 1996; 25: 1-7.
8. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res* 2001; 25: 519-28.
9. Wolff K. Treatment of cutaneous mastocytosis. *Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 156-59.
10. Sever A, Sibbald RG, D'Arville C. Thousand faces of mastocytosis: mistaken medical diagnoses, patient suffering and gender implications. *Women's Health and Urban Life* 2009; 2: 84-112.
11. Worobec AS, Metcalfe DD. Mastocytosis: current treatment concepts. *Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 153-55.
12. Burrell B, Halpren G, Huntley A. Chronic urticaria. *West J Med* 1990; 152: 268-76.
13. Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, et al. Antileukotriene drugs: clinical application, effectiveness and safety. *Curr Med Chem* 2007; 14: 1966-77.
14. Sotiriou E, Apalla Z, Ioannides D. Telangiectasia macularis eruptiva perstans successfully treated with PUVA therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010; 26: 46-7.
15. Resh B, Jones E, Glaser DA. The cosmetic treatment of urticaria pigmentosa with Nd: YAG laser at 532 nanometers. *J Cosmet Dermatol* 2005; 4: 78-82.
16. Rose RF, Daly BM, Sheehan-Dare R. Treatment of an unusual solitary mast cell lesion with the pulsed dye laser resulting in cosmetic improvement and a reduction in the degree of urticarial reaction. *Dermatol Surg* 2007; 33: 851-53.
17. Monhahan TP, Petropolis AA. Treatment of telangiectasia macularis eruptiva perstans with electron beam radiation. *Cutis* 2003; 71: 357-59.
18. Yung A. Flushing due to solitary cutaneous mastocytoma can be prevented by hydrocolloid dressings. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 262-64.
19. Fairley JA, Pentland AP, Voorhees JJ. Urticaria pigmentosa responsive to nifedipine. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 740-43.
20. Lee HW, Jeong YI, Choi JC, et al. Two cases of telangiectasia macularis eruptiva perstans demonstrated by immunohistochemistry for c-kit (CD 117). *J Dermatol* 2005; 32: 817-20.



21. Hartmann K, Siebenhaar F, Belloni B, et al. Effects of topical treatment with the raft modulator miltefosine and clobetasol in cutaneous mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2010; 162: 185-90.
22. Casassus P, Caillat-Vigneron N, and Martin A, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol* 2002; 119: 1090-97.
23. Droogendijk H, Kluin-Nelemans H, van Doormaal J, et al. Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis: A phase II trial. *Cancer* 2006; 107: 345-51.
24. Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 2003; 102: 4270-76.
25. Damaj G, Bernit E, Ghez D, et al. Thalidomide in advanced mastocytosis. *Br J Haematol* 2008; 141: 249-53.

## A review of mastocytosis with best practices

Afsaneh Alavi, MD<sup>1</sup>  
R Gary Sibbald, MD<sup>1,2</sup>  
Maryam Sarraf-Yazdy, MD<sup>3</sup>  
Ali Kazerouni-Timsar, MD<sup>3</sup>

1. Department of Medicine, Division of Dermatology, University of Toronto, Toronto, Canada
2. Dala Lana School of Public Health, University of Toronto, Toronto, Canada
3. Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mastocytosis most frequently manifests in the skin, so most often is diagnosed by dermatologists at first. Low threshold in clinical suspicion helps early detection of these cases. Cutaneous mastocytosis is an increase of cutaneous mast cells without known underlying disease or inflammatory infiltrate. A skin biopsy with staining specific for mast cells (toluidine blue, Wright-Giemsa) and tryptase immunohistochemical analysis should be considered in all patients with characteristic skin lesions. There is no treatment that cures cutaneous mastocytosis and the major concern in the treatment is patient's quality of life. Although systemic mastocytosis occurs in greater than 25% of cases of cutaneous mastocytosis in adults, there is little evidence that symptomatic therapy substantially alters the course of the disease. Almost all patients with cutaneous mastocytosis belong to the indolent category of the consensus revised classification and have a good prognosis. This review aimed to provide best practices recommendations based on the evidence and patients perspectives.

**Keywords:** mastocytosis, skin, treatment

**Corresponding Author**  
Afsaneh Alavi, MD

Department of Medicine, Division of Dermatology, University of Toronto, Canada.  
E-mail: afalavi@yahoo.com