

# Zaburzenia funkcji układu oddechowego i układu krążenia u chorych na mastocytozę

## Pulmonary and cardiovascular symptoms in patients with mastocytosis

MARLENA SZTORMOWSKA, MAREK NIEDOSZYTKO

Klinika Alergologii Katedry Pneumonologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk

### Streszczenie

Mastocytoza jest rzadką chorobą mieloproliferacyjną związaną z wzrostem mastocytów oraz ich gromadzeniem w narządach takich jak skóra, błony śluzowe, szpik, wątroba, śledziona, węzły chłonne i inne. Mnogość objawów związana jest z naciekaniem przez mastocyty różnych narządów, także z uwalnianiem przez nie mediatorów takich jak histamina i prostaglandyny.

Artykuł jest przeglądem piśmiennictwa dotyczącego rzadkich manifestacji chorób komórek tucznych. Płucna i sercowo-naczyniowa lokalizacja mastocytozy jest bardzo rzadka. Wiele przypadków nie ma potwierdzenia histopatologicznego. Zespół Kounisa jest współwystępowaniem ostrych zespołów wieńcowych obejmujących skurcz naczyń wieńcowych, ostry zawał mięśnia sercowego i zakrzepicę w stencie w przebiegu reakcji alergicznej, nadwrażliwości lub reakcji anafilaktycznej. Kardiomiopatia Takotsubo jest przejściową lokalną dysfunkcją skurczową i rozkurczową lewej komory. Zajęcie płuc w przebiegu mastocytozy objawia się najczęściej nadwrażliwością oskrzeli podobnie jak w przebiegu astmy i obecnością drobnych guzków w tkance płucnej.

**Słowa kluczowe:** mastocytoza, komórka tuczna, histamina, astma, kardiomiopatia

### Summary

Mastocytosis is a group of rare diseases characterized by excessive growth of mast cells in skin, mucous membranes, bone marrow, liver, spleen, lymph nodes. Signs and symptoms result mostly from mast cells mediators, like histamine and prostaglandins, and mast cells organ infiltration.

In this article we describe based on the available literature uncommon manifestations of mast cell disorder. Pulmonary and cardiovascular localization of mastocytosis is extremely rare and in most instances have not been substantiated with pathologic confirmation. Kounis syndrome is a coronary hypersensitivity disorder known also as syndrome of allergic angina or allergic myocardial infarction in the course of an allergic, hypersensitivity, anaphylactic, and anaphylactoid reaction. Takotsubo cardiomyopathy is a syndrome characterized by transient regional systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle leading to a variety of wall motion abnormalities. The pulmonary involvement in mastocytosis is demonstrated by asthma-like bronchial hyperreactivity or intrapulmonary nodules.

**Keywords:** Mast Cell Disease, mastocytosis, mast cell, histamine, asthma, cardiomyopathies

© Alergia Astma Immunologia 2019, 24 (1): 12-17

www.alergia-astma-immunologia.pl



### Adres do korespondencji / Address for correspondence

Lek. Marlena Sztormowska

Klinika Alergologii Katedry Pneumonologii i Alergologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3A,  
80-210 Gdańsk  
e-mail: marlena.sztormowska@gumed.edu.pl

### Wprowadzenie

Mastocytoza jest rzadką chorobą mieloproliferacyjną związaną z wzrostem komórek tucznych (mastocytów) oraz ich gromadzeniem w jednym lub wielu narządach takich jak skóra, błony śluzowe, szpik i inne. Objawy choroby wynikają z nacieku mastocytów w narządach lub z uwalniania przez nie mediatorów. Jednym z objawów są dolegliwości ze strony układu oddechowego (duszność, skurcz oskrzeli) oraz krążenia (hipotensja, utrata przytomności, zaburzenia rytmu serca, napadowe migotanie przedsionków) a także kacheksja, ból głowy, zmęczenie, zaczerwienienie skóry, świąd, pokrzywka barwnikowa a nawet anafilaksja, bóle brzucha, biegunka czy bóle w klatce piersiowej. Mimo wprowadzenia wielu nowych leków, w tym inhibitorów kinazy tyrozynowej, które zmieniły rokowanie chorych na agresywne postaci choroby, mastocytoza nadal pozostaje chorobą nieuleczalną, z możliwością kontroli objawów i łagodzeniem ich przebiegu [1].

### Kryteria diagnostyczne mastocytozy

Diagnostyka postaci skórnej mastocytozy jest oparta na badaniu klinicznym oraz histologicznym wykwitów skórnych (tab. I), natomiast diagnoza mastocytozy układowej opiera się na biopsji narządów wewnętrznych (zwykle szpiku kostnego). Do potwierdzenia rozpoznania mastocytozy układowej konieczne jest spełnienie przynajmniej jednego kryterium większego oraz jednego mniejszego lub trzech mniejszych kryteriów (tab. II) [1].

### Międzynarodowa klasyfikacja klinicznych postaci mastocytozy

Od 2016 roku obowiązuje nowa klasyfikacja mastocytozy (tab. III) [2]. Ustalenie stopnia zaawansowania ma wpływ na przebieg choroby oraz na dalsze postępowanie z chorym.

Tabela I. Kryteria diagnostyczne mastocytozy skórnej

1. Typowa wysypka, możliwe występowanie tzw. objawu Dariera
2. Dodatni wynik biopsji skóry (min. 1 kryterium):
  - Nacieki mastocytowe (>15 mastocytów) lub rozproszone mastocyty (>20 mastocytów)
  - Obecność mutacji KIT

Tabela II. Kryteria diagnostyczne mastocytozy układowej

Kryterium większe	Wielogniskowe gęste nacieki mastocytów (>15 komórek na jednostkę)
Kryterium mniejsze	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ponad 25% mastocytów świadczy o nieprawidłowej morfologii (wrzecionowaty lub wydłużony kształt)</li> <li>2. obecność mutacji <i>KIT</i> (receptora o aktywności kinazy tyrozynowej) w kodonie 816</li> <li>3. ekspresja CD2 (<i>cluster of differentiation</i> – antygen różnicowania komórkowego) i/lub CD25 w mastocytach</li> <li>4. stężenie tryptazy &gt; 20 ng/ml w surowicy krwi obwodowej</li> </ol>

Tabela III. Klasyfikacja mastocytozy wg WHO

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mastocytoza skórna (CM)           <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Pokrzywka barwnikowa (MPCM)</li> <li>b. Rozlana mastocytoza skórna (DCM)</li> <li>c. Mastocytoma skóry (<i>mastocytoza of skin/cutaneous mastocytoma</i>)</li> </ol> </li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Mastocytoza układowa           <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Mastocytoza układowa o powolnym przebiegu (ISM)</li> <li>b. Tłąca się mastocytoza układowa (SSM)</li> <li>c. Mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (AHN)</li> <li>d. Agresywna mastocytoza układowa (ASM)</li> <li>e. Białaczka mastocytarna (MCL)</li> </ol> </li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Mięsak mastocytarny (<i>MC sarcoma</i>)</li> </ol>

### Objawy ze strony układu krążenia

Obniżenie ciśnienia krwi, czyli główny objaw ze strony układu krążenia, jest związany z degranulacją komórek tucznych. Może to doprowadzić do spadku perfuzji mózgowej co może skutkować omdleniem. Typowy atak trwa od 15 do 30 min i może być wywołany przez wiele czynników takich jak leki, alkohol czy żądlenie przez owady błonkoskrzydłe. Mastocytoza ograniczona do szpiku (bez zajęcia skóry) może przebiegać z zaczerwienieniem skóry (flushing), spadkiem ciśnienia krwi, utratą przytomności i gorączką naśladując wstrząs septyczny lub ostrą niewydolność serca (zapaść krążeniowa) [3], a także może przebiegać jako nawracające epizody omdleń [4].

Opisywano też przypadek układowej mastocytozy, który charakteryzował się wystąpieniem skurczu naczyń charakterystycznym dla anginy Prinzmetal'a (bez zmian w tętnicach wieńcowych oraz z uniesieniem odcinka ST w EKG) [5].

Mastocytoza układowa może także predysponować do przerostu lewej komory serca (CHF) przy braku współistniejących czynników ryzyka rozwoju tej patologii. Zauważa się również bezpośredni wpływ histaminy na ewolucję i progresję CHF [6].

Innym przykładem zmian w układzie krążenia jest tamponada serca z naciekiem mastocytów o fenotypie CD25+ [7]. Ponadto u takich chorych może wystąpić kardiomegalia oraz upośledzony napływ krwi do prawej komory, rozwój lewokomorowej rozkurczowej [7] lub prawokomorowej niewydolności serca [8].

Atypowe, nadreaktywne komórki tuczne uwalniając mediatory odpowiedzi zapalnej w tkance mięśnia sercowego i osierdza, odpowiadają za powstawanie wysięku w osierdziu, skutkując ostatecznie wystąpieniem tamponady.

Mediatory komórek tucznych mogą powodować występowanie zaburzeń rytmu serca takich jak tachykardia, która jest wskaźnikiem znacznego nacieku mastocytów

w sercu [6]. Są też odpowiedzialne za inne rodzaje arytmii tj. napadowe migotanie przedsionków [9], blok przedsionkowo-komorowy [10], polimorficzny częstoskurcz komorowy (*torsade de pointes*) [11], migotanie komór [12] oraz nagłe zatrzymanie krążenia [11].

Jedno z pierwszych polskich badań chorych z mastocytozą wykazało u chorych na pokrzywkę barwnikową obniżenia odcinka ST, spłaszczenia załamka T a także zaburzenia rytmu serca [13].

Mastocytoza układowa jest chorobą obarczoną ryzykiem powikłań przed- i okołoperacyjnych. W dostępnym piśmiennictwie istnieje kilka doniesień o skutecznym leczeniu kardiologicznym - wymiany zastawki aortalnej [14] oraz transplantacji serca [15].

Oznaczanie stężenia tryptazy w ciągu 12-24 godzin od ostrego incydentu wieńcowego może okazać się pomocne w diagnostyce etiologii nagłych stanów sercowych takich jak nagłe zatrzymanie krążenia o nieznannej etiologii lub ciężka arytmia [1]. Chorzy z podwyższonym stężeniem tryptazy mają zwiększone ryzyko ostrego zespołu wieńcowego (OR: 1,178; 95% CI: 1.021–1.359,  $p = 0.025$ ) [16].

U osób z uszkodzeniem mięśnia serca stwierdza się podwyższone stężenie troponiny, natomiast w przypadku skurczu tętnic wieńcowych wartość tego parametru jest prawidłowa [17].

Opublikowane dane wskazują, że śmiertelność krótkoterminowa z powodu ostrych incydentów wieńcowych wśród chorych na mastocytozę jest wysoka (22%) oraz że chorzy ze zmianami w układzie krążenia to głównie mężczyźni (83%). Niewyjaśnione zatrzymanie krążenia (26%) może być pierwszą manifestacją tej choroby w tej grupie chorych [18].

## Leczenie

Są dane, które wskazują na skuteczność leków przeciwhistaminowych oraz antyleukotrienowych w leczeniu anginy Prinzmetala [5].

Zastosowanie blokerów receptora H2 (famotydyna) może zmniejszać aktywność komórek tucznych, co może okazać się skuteczne w zapobieganiu objawom kardiologicznym oraz remodelingowi serca [6, 19].

W przypadku wystąpienia ciężkich objawów ze strony układu krążenia (utrata przytomności oraz ciężka reakcja hipotensyjna) włączenie glikokortykosteroidów wraz z cyklosporyną pozwala zmniejszać objawy oraz liczbę komórek tucznych (w tym stężenie histaminy) [3].

## Patofizjologia

W zdrowym myocardium obserwuje się występowanie komórek tucznych uwalniających mediatory: TNF $\alpha$ , transformujący czynnik wzrostu (TGF)- $\beta$ , interleukina-4, płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF) oraz czynnik wzrostu fibroblastów (FGF). Te aktywne biologicznie białka wykazują działanie prozapalne [7].

U zdrowych ludzi mastocyty występują wokół naczyń wieńcowych [20]. U chorych z układową mastocytozą występuje podwyższone stężenie miokardialnej histaminy spowodowane wzrostem liczby mastocytów w sercu w porównaniu do zdrowej populacji [6].

Mediatory komórek tucznych mogą odpowiadać za skurcz naczyń wieńcowych [5] oraz zmniejszenie przepły-

wu krwi w mięśniu sercowym przez wpływ na napięcie naczyniowo-ruchowe małych śródściennych tętnic wieńcowych co może powodować efekt arytmogenny [11].

W związku z brakiem występowania innych czynników ryzyka oraz wcześniejszej historii chorób serca, remodeling serca w przebiegu mastocytozy najprawdopodobniej jest związany z uwalnianiem przez mastocyty cytokin, proteaz oraz profibrotycznych czynników wzrostu odpowiadających za hipertrofię oraz włóknienie serca [21].

## Zespół Kounisa

Zespół Kounisa jest współwystępowaniem ostrych zespołów wieńcowych obejmujących skurcz naczyń wieńcowych, ostry zawał mięśnia sercowego i zakrzepicę w stencie spowodowanych naciekiem komórek tucznych i aktywacją płytek krwi oraz z udziałem komórek zapalnych takich jak makrofagi, limfocyty T w przebiegu reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktoidalnej. Według ostatnich doniesień poza naczyniami wieńcowymi zespół Kounisa może także zająć tętnice mózgowe oraz tętnice krezkowe.

Czynnikami wyzwalającymi objawy tego zespołu mogą być leki, czynniki środowiskowe, pokarmy, jady owadów błonkoskrzydłych, znieczulenie ogólne, stenty naczyniowe [22] oraz choroby współistniejące.

Częstotliwość występowania zespołu Kounisa wynosi 8-10 na 100 tys. ogólnej populacji. Zespół ten może występować niezależnie od płci, wieku oraz miejsca zamieszkania [23]. Szczegółowe dane są niestety niedostępne w związku z niepełną diagnostyką lub błędnym rozpoznaniem spowodowanym przeoczeniem czynnika sprawczego.

Komórki tuczne odgrywają kluczową rolę w patogenezie zespołu Kounisa. Produkowane przez nie mediatory mogą powodować skurcz naczyń krwionośnych oraz prowadzić do uszkodzenia mięśnia sercowego.

Obecnie rozróżnia się trzy typy zespołu Kounisa korelujące z obecnością lub brakiem choroby wieńcowej (tab. IV).

W rozpoznaniu powinno się uwzględnić nie tylko objawy i wyniki badań laboratoryjnych ale także elektrokardiogram (EKG) oraz echokardiografię. Podstawą rozpoznania jest też prawidłowo zebrany wywiad z uwzględnieniem narażenia na potencjalny alergen. Oznaczenie stężenia tryptazy jest najbardziej miarodajne do 2 godzin od wystąpienia zdarzenia [24], jednakże podwyższone stężenie może utrzymywać się jeszcze przez kolejne godziny. Histamina ma mniejsze znaczenie diagnostyczne ze względu na bardzo krótki czas półtrwania i konieczność pobrania w trakcie narastania duszności przed podaniem jakichkolwiek leków a zwłaszcza morfiny [25]. Konieczne jest także oznaczenie stężenia troponiny I, która jest znacząco podwyższona wśród chorych z reakcją anafilaktyczną [22].

Należy pamiętać, że środki znieczulenia ogólnego oraz inne leki stosowane w anestezji mogą być podłożem wystąpienia śródoperacyjnego zespołu Kounisa [26, 27].

Zespół Kounisa jest coraz częściej rozpoznawany w praktyce klinicznej, ale nie wiadomo jeszcze zbyt wiele na temat jego związku z mastocytozą oraz zespołem aktywacji mastocytów [28].

## Kardiomiopatia Takotsubo

Kardiomiopatia Takotsubo czyli zespół złamanego serca (ang. *broken heart syndrome*) [29] jest przejściową lokalną

Tabela IV. Podział zespołu Kounisa

Typ zespołu	I	II	III
Patogeneza	Skurcz naczyń wieńcowych związany z dysfunkcją endotelium (przypomina dławicę Prinzmetala)	Pęknięcie lub nadżerka blaszki miażdżycowej w skutek reakcji nadwrażliwości	Zakrzepica stentu w tętnicach wieńcowych
Zmiany w naczyniach wieńcowych	Nie stwierdza się	Mogą występować erozje blaszki miażdżycowej	Zwężenie naczynia do całkowitego zamknięcia
Czynniki ryzyka	Nie stwierdza się	Miażdżyca	Implantacja stentu
Markery sercowe	W normie	Wzrost	Wzrost
Leczenie	Łagodzenie objawów Dożylne glikokortykosteroidy Blokery H1 oraz H2 – łagodzą swędzenie, pokrzywkę i obrzęk naczyniowy Wazodilatatory (blokery kanału wapniowego, nitraty) Płynoterapia - 0,9% NaCl UWAGA: nitrogliceryna – ryzyko tachykardii i znacznego obniżenia ciśnienia krwi	Protokół zgodny z leczeniem ostrego zespołu wieńcowego z włączeniem glikokortykosteroidów oraz leków przeciwhistaminowych UWAGA: epinefryna – może nasilać niedotlenienie mięśnia sercowego, wydłużać odstęp QT OZW - podanie kwasu acetylosalicylowego, inhibitora receptora P2Y12 (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) oraz wysokiej dawki statyny, a także poddanie pacjenta zabiegowi angioplastyki z implantacją stentu	Natychmiastowe udrożnienie wykrzepionego stentu Dożylne glikokortykosteroidy Leki antyhistaminowe Ewentualnie - implantowanie nowego stentu

dysfunkcją skurczową i rozkurczową lewej komory, która jest przyczyną anomalii w ruchach ściany serca. Bardzo często jest poprzedzona ekstremalnym wysiłkiem fizycznym lub silnym bodźcem emocjonalnym takim jak śmierć lub strata ukochanej osoby a także reakcją anafilaktyczną [30]. U prawie 30% chorych nie jest możliwe ustalenie czynnika sprawczego [31]. Najczęściej dotyczy kobiet po menopauzie [31], ale dokładna częstość występowania tej kardiomiopatii nie jest znana. Ponad połowa pacjentów z kardiomiopatią Takotsubo ma dodatni wywiad w kierunku choroby psychicznej lub neurologicznej głównie krwawienia podpajęczynówkowego, padaczki, urazu głowy, udaru mózgu lub depresji [31]. Częstość występowania chorób psychicznych lub neurologicznych jest większa niż wśród chorych po ostrym zespole wieńcowym [31]. Może to sugerować potencjalny związek pomiędzy zaburzeniami neuropsychiatrycznymi a kardiomiopatią Takotsubo.

Nazwa Takotsubo oznacza naczynie z wąską szyjką i szerokim dnem, służące do łowienia ośmiornic. Serce podczas badania echokardiograficznego w trakcie zaburzeń skurczu przypomina wyglądem właśnie to naczynie [32].

Kardiomiopatia Takotsubo może współistnieć z zespołem Kounisa lub występować niezależnie od niego [33]. Najczęściej ma przebieg kliniczny podobny do zawału mięśnia sercowego, natomiast nie stwierdza się odchyień w badaniu elektrokardiograficznym oraz wskaźnikach martwicy mięśnia sercowego. Nie występuje też skurcz naczyń wieńcowych ani ostre pęknięcie blaszki miażdżycowej [34].

Najczęstszym obrazem w badaniu echokardiograficznym jest przemijająca akineza lub dyskineza koniuszka lewej komory i środkowej części komory oraz hiperkineza podstawy ściany [31, 34].

Klasyczne objawy (ból w klatce piersiowej nieustępujący po podaniu nitrogliceryny), wzrost stężenia troponiny oraz badanie echokardiograficzne u ponad 80% pacjentów nie pozwala odróżnić kardiomiopatii Takotsubo od ostrego zespołu wieńcowego. Do ostatecznego zróznicowania nadal konieczna jest angiografia wieńcowa [31].

Aby rozpoznać zespół Takotsubo muszą zostać spełnione cztery kryteria [34]:

1. Przemijająca akineza lub dyskineza koniuszka lewej komory i środkowej części komory oraz hiperkineza podstawy ściany;
2. Nowe zmiany w EKG tj. uniesienie odcinka ST lub odwrócenie załamka T;
3. Brak istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych lub pęknięcia blaszki miażdżycowej;
4. Wykluczenie innych przyczyn kardiomiopatii tj. krwawienia śródczaszkowego, guza chromochłonnego, zapalenia mięśnia sercowego, kardiomiopatii przerostowej czy przebytego niedawno urazu głowy.

Hipoteza patogenezy kardiomiopatii Takotsubo nie jest do końca poznana. Jako podłoże uznaje się gwałtowny wzrost katecholamin w krwi w odpowiedzi na bodziec stresowy. Nadmiar katecholamin stymuluje alfa- lub beta-

-receptory w sercu co prowadzi do niesynchronicznego skurczu lub dysfunkcji naczyń mikrokrążenia mięśnia sercowego [35]. Występowanie nieprawidłowości w ruchach ściany serca można wytłumaczyć międzyosobniczymi różnicami anatomicznymi w rozmieszczeniu receptorów beta-adrenergicznych [36]. Analizując patofizjologię choroby zasadne wydaje się stosowanie beta-adrenolityków celem leczenia kardiomiopatii Takotsubo.

Brak w dostępnym piśmiennictwie przypadków opisujących pomiar stężenia tryptazy lub histaminy w kardiomiopatii Takotsubo. W przyszłości pomiar tych mediatorów oraz leczenie za pomocą glikokortykosteroidów oraz stabilizatorów komórek tucznych może wspomóc ustalenie etiologii oraz kliniki zespołu Takotsubo.

### Takotsubo versus Zespół Kuonis – różnica w nazwie a może coś więcej? [29]

Podobny przebieg kliniczny, podwyższone markery martwicy mięśnia sercowego oraz wspólne szlaki patofizjologiczne mogą doprowadzić do błędnego rozpoznania. Zespół Kuonisa zasadniczo wpływa na tętnice wieńcowe, natomiast kardiomiopatia Takotsubo wpływa głównie na mięsień sercowy. Aby ostatecznie zróżnicować powyższe stany niezbędne jest wykonanie badania echokardiograficznego i angiografii wieńcowej celem określenia podłoża stanu klinicznego pacjenta [37]. Przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia zmiany w sercu mogą ustąpić w ciągu kilku tygodni, dlatego bardzo ważne jest aby wziąć pod uwagę, że przyczyną ostrych zespołów wieńcowych mogą być reakcje anafilaktyczne.

### The ATAK complex (Adrenaline, Takotsubo, Anaphylaxis, and Kounis hypersensitivity-associated coronary syndrome)

Adrenalina oraz steroidy są stosowane w leczeniu anafilaksji. Podawanie epinefryny zwiększa stężenie katecholamin w osoczu, których wzrost może wywołać skurcz naczyń wieńcowych, zawał mięśnia sercowego oraz kardiomiopatię Takotsubo [38].

### Układ oddechowy

Zajęcie układu oddechowego w przebiegu mastocytozy jest rzadkim zjawiskiem [39]. Najczęstszym objawem zmian w drogach oddechowych jest narastająca duszność [40].

W dostępnym piśmiennictwie opisywano tylko nieliczne przypadki chorych na mastocytozę, u których stwierdzano w rentgenie (RTG) klatki piersiowej zmiany określane jako zwłóknienie lub wysięk opłucnowy. W badaniu tomografii

komputerowej o wysokiej rozdzielczości (TKHR) wykazywano zmiany drobnoguzkowe i torbielowate, powiększenie węzłów chłonnych oraz zmiany śródmiąższowe [41]. Biopsja płuca u pacjentów z mastocytozą wykazała nacieki z mastocytów w tkance płucnej [42].

Stężenie histaminy, prostaglandyny D<sub>2</sub> i tryptazy w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) u pacjentów z niekontrolowaną astmą wykazują korelację z nadreaktywnością oskrzeli [43] oraz naciekiem komórek tucznych (produkujących wyżej wymienione mediatory) w drogach oddechowych chorych na astmę. Nie obserwowano natomiast nacieku w przypadku eozynofilowego zapalenia oskrzeli [44]. W związku z tym logiczne wydaje się założenie, że chorzy z objawową mastocytozą mogą wykazywać skłonność do nadreaktywności oskrzeli. Niemniej jednak istnieje tylko kilka doniesień dotyczących tego zagadnienia [40, 43]. Dlatego wszyscy chorzy z układową mastocytozą powinni być systematycznie oceniani celem wykluczenia nadreaktywności oskrzeli [45].

Jednym z pierwszych doniesień dotyczących zmian w układzie oddechowym jest opis przypadku 3-letniego chłopca, u którego występowała pokrzywka barwnikowa, astma oraz epizody zaczerwienienia skóry (flushing). Po zastosowaniu leków przeciwhistaminowych oraz inhibitorów serotoniny zaobserwowano zmniejszenie liczby zmian pokrzywkowych, nie stwierdzano też epizodów zaczerwienienia oraz napadów astmy. Największą skuteczność w leczeniu odniesiono stosując jednocześnie obie grupy leków [46].

Komórki tuczne występują w zdrowych płucach [47]. Największa gęstość występuje w miąższu pęcherzyków płucnych. Ilościowe oznaczenie komórek tucznych płuc bez właściwej informacji o anatomicznej lokalizacji lub podtypie może wprowadzać w błąd, gdyż określony podtyp mastocytów w jednej lokalizacji może pobudzać degranulację, natomiast w innych może nie mieć znaczenia.

Liczba mastocytów w BAL-u [48] oraz biopsji płuca [44] u osób chorych na astmę była znacząco zwiększona w porównaniu do grupy kontrolnej ( $p < 0,01$ ). Zwiększona liczba komórek tucznych może sugerować ich rolę w patofizjologii astmy [49]. Liczba śród nabłonkowych mastocytów jest zwiększona w astmie o typie „Th<sub>2</sub> high”, u których występuje zwiększone stężenie tryptazy oraz CPA3 natomiast niskie stężenie chymazy. Może to wpływać na odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami [50].

Zastosowanie w leczeniu wziewnych glikokortykosteroidów, doustnych inhibitorów receptora leukotrienowego oraz kromoglikanu disodowego pozwoliło na zmniejszenie objawów ze strony układu oddechowego [45].

### Piśmiennictwo

1. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 Updated WHO Classification and Novel Emerging Treatment Concepts. *Blood* 2017; 129: 1420-7.
2. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in The Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward The Future. *Cancer Res* 2017; 77: 1261-70.
3. Ozdemir D, Dagdelen S, Erbas T, et al. Hypotension, Syncope, and Fever in Systemic Mastocytosis without Skin Infiltration and Rapid Response to Corticosteroid and Cyclosporin: A Case Report. *Case Rep Med* 2010; 2010: 1-4.
4. Farah R, Awad J, Farah R. Mastocytosis Presenting as a Recurrence of Syncopal Episodes. *J Med Cases* 2011; 2: 216-18.
5. Ward BR, Schwartz LB. Systemic Mastocytosis Presenting as Prinzmetal (Variant) Angina. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 127: AB188.
6. Kolck UW, Alfter K, Homann J, et al. Cardiac Mast Cells: Implications for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1107.
7. Sukrithan VK, Salamon JN, Berulava G, et al. Systemic Mastocytosis Presenting as Cardiac Tamponade with CD25(+) Pericardial Mast Cells. *Clin Case Rep* 2016; 4: 279-81.
8. Morvan Y, Collet E, Bielefeld P, et al. Right Cardiac Insufficiency Disclosing Systemic Mastocytosis. *Rev Med Interne* 1992; 13: 367-70.

9. Liao CH, Akazawa H, Tamagawa M, et al. Cardiac Mast Cells Cause Atrial Fibrillation Through PDGF-A - Mediated Fibrosis in Pressure-Overloaded Mouse Hearts. *J Clin Invest* 2010; 120: 242-53.
10. Thomas D, Dragodanne C, Frank R, et al. Systemic Mastocytosis with Myo-pericardial Localization and Atrioventricular Block. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1981; 74: 215-21.
11. Ridolo E, Triggiani M, Montagni M, et al. Mastocytosis Presenting as Cardiac Emergency. *Intern Emerg Med* 2013; 8: 749-52.
12. Rohr SM, Rich MW, Silver KH. Shortness of Breath, Syncope, and Cardiac Arrest Caused by Systemic Mastocytosis. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 592-4.
13. Szyszczmar B, Burchacki J, Kozłowski J. Electrocardiographic Changes in Patients with Urticaria Pigmentosa. *Przegl Dermatol* 1972; 59: 479-84.
14. Wanamaker KM, Magovern GJ, Moraca RJ. Aortic Valve Replacement in Patients with Systemic Mastocytosis. *J Card Surg* 2012; 27: 189-91.
15. Moro JA, Almenar L, Jarque I, et al. Heart Transplantation in a Patient With Systemic Mastocytosis. *J Hear Lung Transplant* 2008; 27: 689-91.
16. Delargyris EN, Upadhyay B, Sane DC, et al. Mast Cell Tryptase: a New Biomarker in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Atherosclerosis* 2005; 178:381-6.
17. Kounis NG, Soufras GD, Hahalis G, et al. Mastocytosis, Kounis syndrome and Medical Emergencies. *Intern Emerg Med* 2014; 9: 489-90.
18. Paratz ED, Khav N, Burns AT. Systemic Mastocytosis, Kounis Syndrome and Coronary Intervention: Case Report and Systematic Review. *Heart Lung Circ* 2017; 26: 772-8.
19. Kim J, Ogai A, Nakatani S, et al. Impact of Blockade of Histamine H2Receptors on Chronic Heart Failure Revealed by Retrospective and Prospective Randomized Studies. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1378-84.
20. Patella V, Marinò I, Lampärter B, et al. Human Heart Mast Cells. Isolation, Purification, Ultrastructure, and Immunologic Characterization. *J Immunol* 1995; 154: 2855-65.
21. Shiota N, Rysä J, Kovanen PT, et al. A Role for Cardiac Mast Cells in The Pathogenesis of Hypertensive Heart Disease. *J Hypertens* 2003; 21: 1935-44.
22. Kounis NG. Kounis Syndrome: an Update on Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutic Management. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54: 1545-59.
23. Kounis N, Zavras G. Histamine-Induced Coronary Artery Spasm: The Concept of Allergic Angina. *Br J Clin Pract* 1991; 45: 121-8.
24. Kounis NG. Serum Tryptase Levels and Kounis Syndrome. *Int J Cardiol* 2007; 114: 407-8.
25. Zavras GM, Papadaki PJ, Kokkinis CE, et al. Kounis Syndrome Secondary to Allergic Reaction Following Shellfish Ingestion. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 622-4.
26. Lerner M, Pal RS, Borici-Mazi R. Kounis syndrome and Systemic Mastocytosis in a 52-Year-Old Man Having Surgery. *CMAJ* 2017; 189: E208-11.
27. de la Fuente Tornero E, Vega Castro A, de Sierra Hernandez PA, et al. Kounis Syndrome During Anesthesia: Presentation of Indolent Systemic Mastocytosis: A Case Report. *A Case Rep* 2017; 8: 226-8.
28. González-de-Olano D, Matito A, Sánchez-López P, et al. Mast Cell-Related Disorders Presenting with Kounis Syndrome. *Int J Cardiol* 2012; 161: 56-8.
29. Kotsiou OS, Xirogiannis KI, Gourgoulis KI. Kounis Syndrome: Is It Really A Takotsubo-like Syndrome? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27: 198-200.
30. Jellis C, Hunter A, Whitbourn R, MacIsaac A. Takotsubo Cardiomyopathy after Observing Anaphylaxis. *Intern Med J* 2009; 39: 630-1.
31. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373: 929-38.
32. Kounis NG, Filippatos GS. Takotsubo and Kounis syndrome: Is There Any Association? *Circ J* 2007; 71: 170, author reply 171.
33. Yanagawa Y, Nishi K, Tomiharu N, Kawaguchi T. A Case of Takotsubo Cardiomyopathy Associated with Kounis Syndrome. *Int J Cardiol* 2009;132:e65-7.
34. Madhavan M, Prasad A. Proposed Mayo Clinic Criteria for The Diagnosis of Tako-Tsubo Cardiomyopathy and Long-term Prognosis. *Herz* 2010; 35: 240-3.
35. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, et al. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden Emotional Stress. *N Engl J Med* 2005; 352: 539-48.
36. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High Levels of Circulating Epinephrine Trigger Apical Cardiodepression in a  $\beta$ 2-Adrenergic Receptor/Gi-Dependent Manner: A New Model of Takotsubo Cardiomyopathy. *Circulation* 2012; 126: 697-706.
37. Fassio F, Almerigogna F. Tako-Tsubo Cardiomyopathy or Kounis Syndrome: Finding Differences and Similarities to Answer The Question. *Internal and Emergency Medicine* 2013; 8: 637-8.
38. Koniari I, Tzani G, Tsigkas G, et al. Attacking the ATAK Complex in Cardiac Anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31: e89-e91.
39. Avila NA, Worobec AS, Ling A, et al. Pulmonary and Ovarian Manifestations of Systemic Mastocytosis. *Am J Roentgenol* 1996; 166: 969-70.
40. Bayle JY, Arnouk H, de Perthuis D, et al. Indolent Mastocytosis and Bronchial Hyperreactivity. A Case Report. *Rev Mal Respir* 1994; 11: 503-6.
41. Kelly AM, Kazerooni EA. HRCT Appearance of Systemic Mastocytosis Involving the Lungs. *J Thorac Imaging* 2004; 19: 52-5.
42. Schmidt M, Dercken C, Loke O, et al. Pulmonary Manifestation of Systemic Mast Cell Disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 623-5.
43. Mochizuki H, Morikawa A, Kurosawa M. Bronchial Hyperresponsiveness in a Patient with Systemic Mastocytosis. *Respirology* 2002; 7: 285-8.
44. Bradding P, Brightling C. Mast Cell Infiltration of Airway Smooth Muscle in Asthma. *Respir Med* 2007; 101: 1045.
45. Sancho-Chust JN, Chiner E, Camarasa A, Llobart M. Recent-onset Bronchial Asthma as a Manifestation of Systemic Mastocytosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 513-5.
46. McKee WD, Cochrane CG, Farr RS. A Clinical Study of an Unusual Case of Asthma Associated with Urticaria Pigmentosa. *J Allergy* 1966; 37: 38-47.
47. Andersson CK, Mori M, Bjermer L, et al. Novel Site-Specific Mast Cell Subpopulations in the Human Lung. *Thorax* 2009; 64: 297-305.
48. Wardlaw AJ, Dunnette S, Gleich GJ, et al. Eosinophils and Mast Cells in Bronchoalveolar Lavage in Subjects with Mild Asthma. Relationship to Bronchial Hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 62-9.
49. Koshino T, Arai Y, Miyamoto Y, et al. Airway Basophil and Mast Cell Density in Patients with Bronchial Asthma: Relationship to Bronchial Hyperresponsiveness. *J Asthma* 1996; 33: 89-95.
50. Dougherty RH, Sidhu SS, Raman K, et al. Accumulation of Intraepithelial Mast Cells with a Unique Protease Phenotype in TH2-High Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1046-53.