

## Цефалгический синдром на фоне системного мастоцитоза. Клинический случай

Кузнецова П.И.<sup>1</sup>, Танамян М.М.<sup>1</sup>, Меликян А.Л.<sup>2</sup>, Суборцева И.Н.<sup>2</sup>, Раскуражев А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр неврологии  
Россия, 123367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) гематологии  
Россия, 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр., 4

### РЕЗЮМЕ

Приведен клинический случай коморбидной патологии – развития мигрени на фоне системного мастоцитоза. Приводятся классификация, клинические проявления системного мастоцитоза – редкого клонального заболевания крови.

Данный клинический случай иллюстрирует пример избыточной дегрануляции тучных клеток (с выделением провоспалительных и вазодилатирующих агентов в результате патологии мастоцитов). В связи с этим, помимо патогенетической терапии системного мастоцитоза (включающей профилактику дегрануляции тучных клеток), нам представляется также важным отразить эффективность и возможность назначения профилактической и экстренной терапии мигрени на фоне основного гематологического заболевания – системного мастоцитоза.

Терапия головной боли у пациентов с мастоцитозом представляет собой сложную клиническую задачу, в решении которой необходимо учитывать серьезные ограничения в назначении ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов.

**Ключевые слова:** цефалгический синдром, мигрень, аура, тучные клетки, системный мастоцитоз.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Соответствие принципам этики.** Для публикации данного клинического случая было получено письменное согласие пациента. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 11-3/19 от 20.11.2019).

**Для цитирования:** Кузнецова П.И., Танамян М.М., Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Раскуражев А.А. Цефалгический синдром на фоне системного мастоцитоза. Клинический случай. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (2): 239–244. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-239-244>.

✉ Кузнецова Полина Игоревна, e-mail: [kuznetsova@neurology.ru](mailto:kuznetsova@neurology.ru)

## Cephalalgia against the background of systemic mastocytosis: a clinical case

Kuznetsova P.I.<sup>1</sup>, Tanashyan M.M.<sup>1</sup>, Melikyan F.I.<sup>2</sup>, Subortseva I.N.<sup>2</sup>, Raskurazhev A.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology

80, Volokolamskoe Highway, Moscow, 123367, Russian Federation

<sup>2</sup>National Research Center for Hematology

4, New Zykovsky Av., Moscow, 125167, Russian Federation

### ABSTRACT

The article presents a clinical case of comorbid pathology – development of migraine against the background of systemic mastocytosis. The classification and clinical manifestations of systemic mastocytosis, a rare blood disease, are given.

This clinical case illustrates an example of excessive mast cell degranulation (with the release of proinflammatory and vasodilating agents as a result of mast cell pathology). In this regard, in addition to the pathogen-specific therapy for systemic mastocytosis (including prevention of mast cell degranulation), it seems important to describe the effectiveness and the possibility of prescribing preventive and emergency therapy for migraine against the background of the underlying hematological disease – systemic mastocytosis.

Treatment of cephalalgia in patients with mastocytosis is a complex clinical task, in the solution of which it is necessary to take into account serious limitations in prescription of acetylsalicylic acid and other non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Key words:** cephalalgia, migraine, aura, mast cells, systemic mastocytosis.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**Conformity with the principles of ethics.** The patient's written consent was obtained for the publication of this clinical case. The study was approved by the local Ethics Committee (Protocol No. 11-3/19 of 20.11.2019).

**For citation:** Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M., Melikyan F.I., Subortseva I.N., Raskurazhev A.A. Cephalalgia against the background of systemic mastocytosis: a clinical case. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (2): 239–244. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-239-244>.

## ВВЕДЕНИЕ

Цефалгический синдром часто сопровождает течение различных патологических процессов. Алгоритм обследования пациента с головной болью (ГБ), согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям, складывается из анамнеза, клиники и исключения вторичных причин головной боли, а также данных дополнительного инструментального исследования. Особенно важным является исключение этих причин при появлении «сигналов опасности» – маркеров, указывающих на необходимость проведения дополнительного обследования. Это впервые возникшая ГБ после 50 лет, «громоподобная ГБ», прогрессивно ухудшающаяся, атипичная для пациента, если сопутствуют неврологические симптомы, признаки внутричерепной гипертензии [1–3].

Цефалгический синдром нередко ассоциируется с гигантоклеточным височным артериитом, транзиторными ишемическими атаками, инсультом, опухолями головного мозга, тромбозами венных синусов, субарахноидальным кровоизлиянием, эпилепсией, митохондриальной энцефалопатией с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes – MELAS), церебральной ауто-сомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – CADASIL), диссекцией магистральных артерий головы, цервикалгией и другими заболеваниями [2].

В данной статье приведен собственный опыт терапии цефалгического синдрома у пациентки с верифицированным диагнозом «мастоцитоз».

Мастоцитоз – редкое клональное заболевание крови, представляющее собой пролиферацию тучных клеток (ТК) (мастоцитов) [4]. Мастоциты впервые были описаны в 1863 г. Фредериком Реклингаузенем (1833–1910) [5], играют ключевую роль не только в аллергических реакциях, но и в иммунном ответе. Предпосылками для развития мастоцитоза является появление клональных тучных клеток с мутацией D816V в гене *c-KIT*. Продукт данного гена – трансмембранный рецептор тирозинкиназы CD117 для фактора роста тучных клеток, при этом нарушение рецепторного аппарата ведет к опухолевой трансформации и ингибированию апоптоза.

Заболевание встречается среди взрослого и детского населения, характеризуется ростом, активацией и накоплением мастоцитов в различных органах и тканях. При избыточном накоплении ТК в кожных покровах (так называемый кожный мастоцитоз) пациенты могут долгие годы находиться с диагнозом «атопический дерматит» под наблюдением дерматологов и аллергологов [6]. Другой вариант течения: скопление ТК в иных областях (костной системе, желудочно-кишечном тракте, печени, селезенке, центральной нервной системе), что характерно для «системного мастоцитоза». Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (2016), мастоцитоз может быть разделен на несколько подтипов: кожный мастоцитоз, индолентный (вялотекущий) системный мастоцитоз, тлеющий системный мастоцитоз, системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим заболеванием не тучных клеток, агрессивный системный мастоцитоз, тучноклеточный лейкоз, саркома тучных клеток.

Кожная форма мастоцитоза у детей в 80% случаев самостоятельно регрессирует после пубертатного периода без применения каких-либо специфических схем лечения. Целью данной статьи не является подробное обсуждение критериев установления диагноза системного мастоцитоза. Отметим лишь, что существуют большие критерии: мультифокальные плотные инфильтраты, состоящие из ТК (15 и более в агрегате), определяемые в биоптате костного мозга и (или) других органов. Малые критерии: в биоптатах костного мозга или других органов более 25% ТК, расположенных в инфильтрате, имеют веретенообразную форму или атипичную морфологию, либо более 25% всех ТК в мазках, полученных из аспирата костного мозга, являются незрелыми или атипичными; мутация D816V в гене *c-KIT*, мастоциты в костном мозге или органах экспрессируют CD2 и (или) CD25, уровень триптазы сыворотки выше 20 мкг/л. Диагноз правомочен при наличии одного большого и одного малого или трех малых критериев [7].

Типичные симптомы мастоцитоза – крапивница, кожный зуд, ринорея, тошнота, диспепсические проявления, неспецифические проявления со стороны легочной системы (хрипы, одышка). Со стороны нервной системы самым частым проявлением системного мастоцитоза является головная боль [8, 9]. Разнообразная клиническая картина обусловлена пароксизмальной дегрануляцией ТК в ткани или системном кровотоке, в результате чего развиваются ринорея, зуд, синкопы, диарея, цефалгия.

Существует достаточное количество исследований, отражающих связь между развитием мигрени у пациентов и патологией мастоцитов, поэтому коррекция цефалгического синдрома остается важнейшим аспектом в терапии пациентов с мастоцитозом [10].

Роль ТК в патофизиологическом процессе при мигрени широко изучается [11]. Такие пептиды, как кальцитонин-ген-связанный пептид, хемокин А, нейротензин, эпифиз-аденилатциклаза-активирующий пептид, субстанция Р, активируют ТК, высвобождая вазоактивные, провоспалительные медиаторы, которые в конечном итоге ведут к развитию цефалгического синдрома. В ответ на активность кортикотропин-релизинг гормона ТК секретируют провоспалительные, вазодилатирующие молекулы (интерлейкин 6, сосудистый эндотелиальный росто́вый фактор, оксид азота, гистамин). Подобная патологическая цепочка развивается в результате стрессовых факторов, играющих не последнюю роль в развитии мигренозных приступов. Известно, что в патогенезе мигрени также принимает участие вазодилатация экстрацеребральных сосудов и *cortical spreading depressing* (распространяющаяся корковая депрессия), которая объясняет часть из симптомов ауры [12].

В клинике Мэйо провели ретроспективное исследование связи головной боли и активности тучных клеток. В него вошли 64 пациента с установленным диагнозом «системный мастоцитоз» (7), из которых цефалгический синдром отмечался у 36 пациентов (56,2%). Из них 21 пациент являлся носителем мутации D816V в гене *c-KIT* (обследовали 28 человек), головную боль определяли согласно Международным критериям головной боли [13]. У пациентов, страдавших мигренью и другими видами головной боли в клинической картине, отмечались (на фоне приступа) следующие симптомы: покраснение, местное повышение температуры, тяжесть в груди, боли в животе. Данный симптомокомплекс позволил предположить авторам исследования связь между активацией тучных клеток и развитием цефалгического синдрома. Также в данной работе авторы отме-

чали пятикратное увеличение распространенности ауры по сравнению с общей популяцией [14].

Определенные трудности представляет назначение лечения пациентам с мастоцитозом – достаточно большое число лекарственных препаратов могут являться триггерами активации тучных клеток (вплоть до развития анафилактического шока), и потому ограничены к применению у этой когорты больных. К ним относятся (в числе прочих) нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики (ванкомицин, полимиксин), витамин В1 (тиамин).

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Р., 45 лет, обратилась в научно-консультативное отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии» с жалобами на приступы головной боли, преимущественно в правой половине головы, длительностью от нескольких часов до 2–3 сут, перед приступом пациентка отмечала (не всегда) рябь перед глазами, иногда яркие вспышки. Приступы головной боли часто провоцировались приемом вина. Частота приступов варьировала от 1–2 раз/мес до 2–3 раз/нед в зависимости от времени года (зимой чаще). Для купирования принимала метамизол натрия, триптаны (без эффекта). При дополнительном расспросе выяснилось, что триптаны принимались в период развернутого болевого приступа (чем может объясняться их неэффективность).

Из анамнеза известно, что пациентка с 1998 г. наблюдалась у дерматологов по поводу кожного мастоцитоза. В 2013 г. обратилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, где было проведено обследование. В биоптате кожи морфологическая картина и иммунофенотип (в верхних слоях дермы вытянутые клетки экспрессируют CD117, CD25, Tryptase) соответствуют диагнозу «мастоцитоз».

При молекулярно-генетическом исследовании периферической крови выявлена мутация D816V в гене *c-KIT*. Уровень триптазы сыворотки крови – 16,9 мкг/мл (норма – менее 11 мкг/л). При гистологическом исследовании трепанобиоптата данных за поражение костного мозга не получено. По данным ультразвукового исследования размеры печени, селезенки, лимфатических узлов – в пределах нормы. Показатели общего анализа крови – в пределах нормы (гемоглобин 141 г/л; эритроциты  $4,63 \times 10^{12}/л$ ; тромбоциты  $235 \times 10^9/л$ ; лейкоциты  $8,63 \times 10^9/л$ ). В коагулограмме – нормокоагуляция (активированное частичное тромбопластиновое время 25,3 с; протромбиновый индекс по Квику 92%; фибриноген 3,3 г/л); агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ) – 73%; ристомицином – 86%; коллаген-

ном – 84%. Пациентка получала симптоматическую терапию: кромогликат натрия, кетотифен при появлении кожного зуда. За время наблюдения отмечала появление новых макулопапулезных высыпаний красного и коричневого цвета на коже бедер, голеней, кистей, шеи. Симптом Дарье – положительный. Превалирующим симптомом в клинической картине была головная боль.

В связи с появлением жалоб на головные боли и доминированием цефалгического синдрома в клинической картине было рекомендовано обратиться в ФГБНУ «Научный центр неврологии». В *общесоматическом статусе* – сниженный индекс массы тела ( $17 \text{ кг}/\text{м}^2$ ), склонность к артериальной гипотонии (100/60 мм рт. ст.), частота сердечных сокращений 59 уд. в мин.

*Неврологический статус.* Сознание ясное, ориентирована в месте, времени и собственной личности правильно. Эмоциональный фон: несколько лабильна. Менингеальные симптомы отсутствуют. Черепные нервы: интактны. Парезов нет, сухожильные и периостальные рефлексы оживлены, симметричны. Четких расстройств чувствительности нет. Патологических стопных знаков нет. Пальцеосовую пробу выполняет с дискоординацией с обеих сторон. В позе Ромберга легкое пошатывание. Субъективная оценка головной боли по визуальной-аналоговой шкале – 7 баллов.

*Данные инструментальных и лабораторных методов исследования.* Магнитно-резонансная томография головного мозга: определяется единичный очаг в правой лобной области сосудистого генеза (мигренозный очаг?); остальные отделы – без патологии. Электроэнцефалография: неспецифические признаки дисфункции биоэлектрической активности мозга, дисфункция диэнцефальных структур. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: без патологии.

Общий (клинический), биохимический анализы крови – в пределах нормы, в коагулограмме – нормокоагуляция. По данным агрегации тромбоцитов отмечается увеличение их агрегационных свойств: с аденозиндифосфатом (АДФ) – 50 (37–43)%; адреналином – 48 (40–46)%.

Учитывая клинические проявления, данные инструментальных методов исследования, поставлен диагноз «мигрень с аурой». Было принято решение о назначении в терапевтических дозах трициклических антидепрессантов (амитриптилин 50 мг/сут). В качестве базовой терапии мы отказались от назначения кальциевых и бета-блокаторов (учитывая тенденцию к гипотонии и брадикардии). Таким образом, выбор пал на кофеин-содержащий комби-

нированный препарат, обладающий также антиагрегантными свойствами.

Напомним, назначение ацетисалициловой кислоты при мастоцитозе недопустимо ввиду высокого риска развития анафилаксии. В дополнение рекомендовали прием триптанов для купирования приступов (с комментарием о необходимости приема в первые минуты развития приступа или в течение ауры). Через 3 нед была отмечена положительная динамика в виде снижения частоты и интенсивности приступов. За время наблюдения отмечался единичный приступ. Повторный анализ крови (через 3 нед) агрегации тромбоцитов с адреналином и АДФ показал существенное снижение агрегационных свойств последних (34 и 38% соответственно), что говорит о важном вкладе антиагрегационной терапии в профилактике цефалгического синдрома.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важным аспектом неврологической практики является ведение коморбидных пациентов с цефалгическим синдромом. Одним из основных пунктов в терапии головных болей (равно, как и основного заболевания) на фоне мастоцитоза является предупреждение активации мастоцитов (дегрануляции цитоплазматических компартментов с выделением гистамина, простагландинов, интерлейкинов и т.д.), которые приводят к разнообразной клинической картине, в том числе развитию мигренозного приступа. Пациентам следует избегать перегревания (бани, сауны), инсоляции, соблюдать строгую диету, исключая морепродукты (особенно креветки, лобстеры, крабы, икру), алкоголь, шоколад, тирамин-содержащие продукты (сыры, орехи, злаковые, бобовые), консервы. Подобные ограничения эффективны и в отношении профилактики частоты приступов мигрени [15].

## ЛИТЕРАТУРА

- Steiner T.J., Paemeleire K., Jensen R., Valade D., Savi L., Lainez M., Diener G., Martelletti P. European principles of management of common headache disorders in primary care. *J. Headache Pain*. 2007; 8 (1): S3–47. DOI: 10.1007/s10194-007-0366-y.
- Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р., Лебедева Е.Р., Азимова Ю.Э., Латышева Н.В., Сергеев А.В., Амелин А.В., Корешкина М.И., Скоробогатых К.В., Екушева Е.В., Наприенко М.В., Исагулян Э.Д., Рачин А.П., Данилов Ал.Б., Курушина О.В., Парфенов В.А., Табеева Г.Р., Гехт А.Б., Яхно Н.Н. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (1): 28–42. DOI: 10.17116/jnevro20171171228-42.
- Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р., Тарасова С.А., Амелин А.В., Куцемелов И.В., Молдовану И.В., Одобеску С.С., Наумова Г.И. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; 6 (2): 16–21.
- Akin C., Metcalfe D.D. Systemic mastocytosis. *Annu. Rev. Med.* 2004; 55 (1): 419–432. DOI: 10.1146/annurev.med.55.091902.103822.
- Recklinghausen F von. Über Eiter und Bindegewebskörperchen. *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* 1863; (28): 157–197.
- Castells M., Austen K.F. Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2002; 127 (2): 147–152. DOI: 10.1159/000048188.
- Valent P., Akin C., Metcalfe D.D. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017; 129 (11): 1420–1427. DOI: 10.1182/blood-2016-09-731893.
- Scully R.E., Mark E.J., McNeely W.F., Ebeling S.H., Phillips L.D. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 20-1997. A 74-year-old man with progressive cough, dyspnea, and pleural thickening. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (26): 1895–1903. DOI: 10.1056/NEJM199706263362608.
- Georgin-Lavialle S., Gaillard R., Moura D., Hermine O. Mastocytosis in adulthood and neuropsychiatric disorders. *Transl. Res.* 2016; 174: 77–85.e1. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.03.013.
- Hermine O., Lortholary O., Leventhal P.S., Catteau A., Soppelsa F., Baude C., Lortholary O., Leventhal P.S., Catteau A., Soppelsa F., Cohen-Akenine A., Palmérini F., Hanssens K., Yang Y., Sobol H., Fraytag S., Ghez D. et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One*. 2008; 3 (5): e2266. DOI: 10.1371/journal.pone.0002266.
- Theoharides T.C., Donelan J., Kandere-Grzybowska K., Konstantinidou A. The role of mast cells in migraine pathophysiology. *Brain Res. Rev.* 2005; 49 (1): 65–76. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2004.11.006.
- Spierings E.L.H. Pathogenesis of the migraine attack. *Clin. J. Pain*. 2003; 19 (4): 255–262. DOI: 10.1097/00002508-200307000-00009.
- The International classification of headache disorders; 2nd ed. *Cephalalgia*. 2004; 24 (1): 9–160. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2003.00824.x.
- Smith J.H., Butterfield J.H., Cutrer F.M. Primary headache syndromes in systemic mastocytosis. *Cephalalgia*. 2011; 31 (15): 1522–1531. DOI: 10.1177/0333102411421683.
- Melikian A.L., Subortseva I.N., Goriacheva S.R., Kolosheina T.I., Vakhruшева M.V., Kovrigina A.M. et al. Mastocytosis. Review of the literature and description of clinical cases. *Ter. Arkh.* 2014; 86 (12): 127–134. DOI: 10.17116/terarkh20148612127-134.

## Сведения об авторах

**Кузнецова Полина Игоревна**, канд. мед. наук, науч. сотрудник, 1-е неврологическое отделение, Научный центр неврологии, г. Москва. ORCID 0000-0002-4626-6520.

**Танашян Маринэ Мовсесовна**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зам. директора по научной работе, зав. 1-м неврологическим отделением, Научный центр неврологии, г. Москва. ORCID 0000-0002-5883-8119.

**Меликян Анаит Левоновна**, д-р мед. наук, зав. отделением стандартизации методов лечения, НМИЦ гематологии, г. Москва. ORCID 0000-0002-2119-3775.

**Суборцева Ирина Николаевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение стандартизации методов лечения, НМИЦ гематологии, г. Москва. ORCID 0000-0001-9045-8653.

**Раскуражев Антон Алексеевич**, канд. мед. наук, науч. сотрудник, 1-е неврологическое отделение, Научный центр неврологии, г. Москва. ORCID 0000-0003-0522-767X.

(✉) **Кузнецова Полина Игоревна**, e-mail: kuznetsova@neurology.ru

Поступила в редакцию 02.06.2020

Подписана в печать 28.12.2020