

Mastocytose, vaak meer dan een huidziekte alleen

J.J. van Doormaal,^{1,3} P.C. van Voorst Vader^{2,3}

¹ Afdeling interne geneeskunde, UMCG, Groningen

² Afdeling dermatologie, UMCG, Groningen

³ Werkgroep Mastocytose, UMCG, Groningen.

Overige deelnemers van de werkgroep: Prof.Dr.J.C.Kluin-Nelemans, hematoloog; Prof.Dr.J.G.R.de Monchy, internist-allergoloog; Mw.Drs.J.N.G.Oude Elberink, internist-allergoloog; Prof.Dr.Ph.M.Kluin, patholoog; Mw.Dr.E.van der Veer, biochemicus; Dr.I.P.Kema, klinisch chemicus; Dr.A.B.Mulder, klinisch chemicus.

Correspondentieadres: Dr.J.J. van Doormaal, Interne Geneeskunde, UMCG, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, tel 050-3613355, fax 050-3619069; E-mail: j.j.van.doormaal@int.umcg.nl

INLEIDING

Bij mastocytose is sprake van monoclonale proliferatie van abnormale mestcellen. Normale mestcellen worden in vrijwel alle weefsels aangetroffen. Hun aantal en dichtheid zijn het hoogst op raakvlakken met de buitenwereld, waar zij kunnen reageren op lichaamsvreemde organismen en antigenen. Mestcellen ontwikkelen zich in het beenmerg en de milt uit pluripotente CD34+ stamcellen waarna zij zich in een nog onrijp stadium via de bloedbaan verspreiden over het lichaam om zich in perifere weefsels te nestelen. Daar differentiëren ze zich verder tot mestcellen met weefsel-specifieke eigenschappen.

Ze hebben een functie binnen het immuunsysteem. Ze zijn betrokken bij de verdediging tegen sommige bacteriën, virussen en parasieten, vooral als ‘effector’-cellen binnen zowel de aangeboren als verworven immuniteit. Bij verschillende ziekten waaronder psoriasis en ontstekingsprocessen kan het aantal mestcellen verhoogd zijn.

Mestcellen fabriceren een groot scala aan stoffen, de zogenaamde mestcelmediatoren.¹ Deze mediators worden deels continu afgescheiden en deels in granulae opgeslagen om plotseling na stimulatie te worden uitgescheiden. Stimulatie kan geïnitieerd worden via verschillende mechanismen, waarvan ‘cross linking’ van IgE-moleculen gebonden aan de IgE-receptor (FcεRI) de meest bekende is. Een allergische reactie ontstaat als gevolg van de effecten van deze mediators en kan worden waargenomen in verschillende weefsels en organen, zoals in de huid (urticariële reactie), luchtwegen (bijv. astma), maag-darmkanaal (braken) en vaatstelsel (shock). De daarbij optredende vasodilatatie en toegenomen vaatdoorlaatbaarheid wordt veroorzaakt door onder andere histamine en prostaglandine D₂.

PATHOGENESE

Bij de monoclonale proliferatie van abnormale mestcellen speelt een verworven mutatie in het *C-KIT* proto-oncogen (ook aangeduid als *KIT*) een centrale rol.² Dit gen codeert voor de receptor tyrosine-kinase C-KIT (ook aangeduid als KIT of CD117) in de celmembraan. Aan deze receptor hecht de stamcelfactor, die de meest belangrijke groeifactor voor mestcellen is en geproduceerd wordt door stromacellen, in het bijzonder endotheelcellen en fibroblasten. Wanneer de stamcelfactor aan de receptor hecht, volgt activatie van de mestcel via het tyrosine-kinase systeem. Bij mastocytose wordt in vrijwel alle gevallen één bepaalde mutatie gevonden op codon 816, namelijk de D816V-mutatie. In een enkel geval wordt een andere mutatie op deze plaats of een nabij gelegen plaats gevonden. Deze mutaties leiden tot een zodanige biochemische verandering, dat het lijkt alsof de receptor tyrosine-kinase C-KIT continu wordt geactiveerd door de stamcelfactor (‘gain of function’ mutatie).

Mastocytose kent klinisch verschillende verschijningsvormen (tabel 1).^{2,3} Bij de meest voorkomende vormen van mastocytose gaat de proliferatie van

1. Cutane mastocytose (CM) <ul style="list-style-type: none"> • maculopapulaire CM • diffuse CM • mastocytoom van de huid
2. Indolente systemische mastocytose “Smouldering” systemische mastocytose Geïsoleerde beenmerg mastocytose
3. Systemische mastocytose met een geassocieerde clonale hematologische niet-mestcelziekte
4. Agressieve systemische mastocytose Lymfdeopathische systemische mastocytose met eosinofilie
5. Mestcel-leukemie <ul style="list-style-type: none"> • typische mestcel-leukemie • aleukemische mestcel-leukemie
6. (Extradermaal) mestcel-sarcoom
7. Extradermaal mastocytoom

Tabel 1. WHO-classificatie van mastocytose (2001).^{2,3}

mestcellen zeer langzaam en komt deze proliferatie om onbekende redenen vroeg of laat tot stilstand. Dan is het aantal nieuwe cellen dat ontstaat even groot als het aantal dat in apoptose gaat. Ook kan het aantal mestcellen na verloop van tijd weer afnemen.

CUTANE VERSUS SYSTEMISCHE MASTOCYTOSE

Het is belangrijk onderscheid te maken tussen cutane en systemische mastocytose (tabel 2). Of er sprake is van 'puur' cutane mastocytose kan formeel alleen worden vastgesteld als systemische mastocytose op adequate wijze is uitgesloten (cf stagering bij cutane lymfomen). Bij systemische mastocytose is er – onafhankelijk van eventuele huidinfiltratie – ophoping van abnormale mestcellen buiten de huid, namelijk in het beenmerg. Ook in andere organen kunnen dan mestcelophopingen gevonden worden.

KINDEREN VERSUS VOLWASSENEN

Er bestaan belangrijke verschillen tussen mastocytose bij kinderen ('childhood onset': ≤ 15 jaar) en mastocytose bij volwassenen ('adult onset': > 15 jaar).⁴ Bij kinderen ontstaan de huidafwijkingen meestal in de eerste twee levensjaren. Van de drie klinische varianten van mastocytose in de huid, namelijk de maculopapulaire vorm (synoniem: urticaria pigmentosa), mastocytoom (bij kinderen nogal eens passagère bulleus) en de zeldzame diffuse cutane mastocytose, komen de twee laatst genoemde huidafwijkingen bijna alleen bij kinderen voor. Volgens oudere literatuur zou spontane complete remissie van cutane mastocytose bij 50-80% van de kinderen voor de puberteit optreden, maar een recente Rotterdamse studie bij 33 kinderen liet op de leeftijd van vijftien jaar bij vijf (15%) een complete remissie (vooral bij mastocytomen) zien, bij eenentwintig (64%) een partiële remissie en bij zeven (21%) geen remissie.⁴ Bij volwassenen is er meestal sprake van al of niet symptomatische systemische mastocytose. Bij circa 10% van de patiënten met systemische mastocytose zijn er geen huidafwijkingen, vaak juist bij patiënten met agressieve systemische varianten.¹ Spontane remissie van de huidafwijkingen treedt bij volwassenen incidenteel op.⁵ Bij $> 85\%$ van de volwassenen met systemische mastocytose is de D816V mutatie van het C-KIT proto-oncogen aantoonbaar,² terwijl bij kinderen vaker andere C-KIT mutaties worden gevonden.

SYMPTOMATOLOGIE

Mastocytose kan zich op verschillende manieren manifesteren en wel door huidafwijkingen, effecten van acuut of chronisch vrijkomen van mediators en door de ophoping van extreme aantallen mestcellen in andere organen dan de huid (tabel 3). Van de drie bovengenoemde klinische vormen van huidmanifestatie van mastocytose, komt bij volwassenen de maculopapulaire vorm (synoniem: urticaria pigmentosa) verreweg het meeste voor. De in de litera-

Cutane mastocytose: zichtbare huidafwijking(en) op basis van infiltratie van abnormale mestcellen in de huid, waarbij systemische mastocytose is uitgesloten door middel van adequaat uitgevoerd beenmergonderzoek.

Systemische mastocytose: infiltratie van abnormale mestcellen in extradermaal weefsel (altijd in beenmerg), waarbij voldaan wordt aan de WHO-criteria (het major criterium en één van vier minor criteria, of drie van vier minor criteria).

Tabel 2. Cutane en systemische mastocytose: definities.^{2,3}

- **huidinfiltratie:** zichtbare afwijkingen; activatie van de huidlesies; jeuk
- **acuut vrijkomen van mediators:** aanvallen van flushing, hartkloppingen, duizeligheid, braken, diarree; anafylactische shock
- **botafwijkingen:** osteoporose; osteosclerose; osteolytische haarden
- **orgaaninfiltratie zonder of met functieverlies:** hepatosplenomegalie; lymfadenopathie
- **massale maagdarminfiltratie:** chronische diarree
- **massale beenmerginfiltratie:** cytopenieën

Tabel 3. Symptomatie van mastocytose.

tuur beschreven zeldzame variant teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) is niet opgenomen in de WHO-classificatie van mastocytose.³ De huidafwijkingen kunnen bij urticaria pigmentosa sterk in ernst variëren, van enkele subtiele rood tot roodbruine of bruine lesies tot talloze lesies, maculeus of maculopapuleus tot zelfs nodulair, die kunnen confluëren en dan soms ook teleangiectasiën tonen, al of niet tegen een bruine achtergrond.⁶ De lesies zijn vaak op de bovenbenen gelokaliseerd. Het gezicht blijft meestal gespaard. De uitgebreidheid van de huidafwijkingen kan gescoord worden met de SCORMA-index.⁷ Kenmerkend is het teken van Darrier, dat wil zeggen dat er een urticariële reactie geprovoceerd kan worden door stevig wrijven over een lesie gedurende circa tien seconden. Allerlei prikkels zoals krabben, schurende kleding, warme douche, temperatuurswisselingen, bepaalde medicatie en in een enkel geval sommige voedingsmiddelen kunnen een reactie oproepen, waarbij de lesie rood wordt en daarbij ook vaak gaat zwellen en jeuken. Soms kan jeuk spontaan optreden op de plaats van de lesies, maar ook op ogenschijnlijk niet aangedane huidgedeelten.

Naast bovengenoemde, direct aan de huid gebonden, klachten en verschijnselen kunnen zogenaamde constitutionele symptomen en gastro-intestinale klachten optreden. Veel volwassenen hebben aanvallen van een warm gevoel, vooral in het gezicht, waarbij de huid rood verkleurt. Deze zogenaamde flushingaanvallen variëren sterk in frequentie en duur. Ze zijn te onderscheiden van de menopauzale 'hot flushes' door een duur van > 5 minuten en het ontbreken van zweten als prominent bijkomend verschijnsel. De flushingaanvallen gaan bij een enkele patiënt gepaard met hartkloppingen, duizeligheid

en/of gastro-intestinale verschijnselen, zoals misselijkheid, braken, buikkampen en diarree. De aanvallen treden soms zonder duidelijk uitlokkende factor op, soms is er wel een uitlokkende factor (of een combinatie van factoren) aanwijsbaar zoals warmte (slapen onder warme dekens), fysieke en emotionele stress, en inname van alcohol. Opvallend is het feit dat bij sommige patiënten de aanvallen voornamelijk aan het eind van de middag of 's avonds optreden. De aanvallen berusten op de het vrijkomen van mediators, in het bijzonder histamine en prostaglandine D₂. Deze aanvalsgewijze klachten en anafylactische shock komen voornamelijk voor bij systemische mastocytose, maar kunnen bij uitzondering ook voorkomen bij patiënten met een 'puur' cutane mastocytose. Ook bij kinderen komt flushing voor.⁴

Mastocytosepatiënten lopen het risico op een anafylactische shock, veroorzaakt door plotselinge massale uitstorting van mediators. Binnen enkele minuten na het ontstaan van prodromale klachten, zoals een warm gevoel, treedt vermindering of geheel verlies van bewustzijn op met een fors verlaagde bloeddruk en fors verhoogde polsfrequentie. Soms komen ook incontinentie voor urine en faeces en epileptische verschijnselen voor. Er zijn diverse uitlokkende factoren bekend. Berucht is de anafylactische reactie op een wesp- of bijensteek waarbij de patiënt vervolgens bij verder onderzoek vaak gesensibiliseerd blijkt te zijn voor wesp- of bijengif (toch is ons inziens immunotherapie hier geen optie).⁸ Andere uitlokkende factoren zijn inname van acetylsalicylzuur, een NSAID of een opiaat, toediening van anaesthesiemiddelen, spierrelaxantia of röntgencontrastmiddelen, of forse inspanning in combinatie met warmte. Soms is er geen uitlokkende factor te achterhalen. Een enkele keer overleeft de patiënt de anafylactische shock niet, ondanks tijdig toedienen van adrenaline i.m. (Epipen®).

Botafwijkingen, bijna altijd in de vorm van osteoporose en een enkele keer in de vorm van osteosclerose of osteolytische haarden, zijn een frequent voorkomende complicatie bij volwassenen met systemische mastocytose. Deze botafwijkingen worden toegeschreven aan het continue vrijkomen van bepaalde mediators (o.a. heparine) uit de mestcellen, die in het beenmerg aanwezig zijn en vaak tegen de botbalkjes aan liggen. Recent eigen onderzoek liet zien, dat ongeveer de helft van 134 volwassen patiënten met de indolente vorm van systemische mastocytose osteoporose (osteoporotische fractuur of T-score <-2,5 SD bij botdichtheidmeting) had, mannen iets vaker dan vrouwen en mannen <50 of >50 jaar oud even vaak (osteoporose in algemene populatie >50 jaar oud: vrouwen 10-15%, mannen <10%). Infiltratie van mestcellen kan optreden in lever, milt, lymfeklieren, maag-darmkanaal en beenmerg, in eerste instantie leidend tot hepatosplenomegalie en lymfadenopathie, maar bij verder gaande infiltratie aanleiding gevend tot functieverlies van lever (portale hypertensie, ascites), milt (hypersplenisme),

maag-darmkanaal (diarree, gestoorde resorptie) en beenmerg (cytopeniën).

Hoewel bij mastocytose de mestcellen afwijkende eigenschappen bezitten, zijn er geen klinische aanwijzingen voor gestoorde immuniteit, ook niet bij de meer extreme vormen van systemische mastocytose, zoals de 'smouldering' en agressieve systemische mastocytose.

DIAGNOSTIEK

Bij verdenking op mastocytose is diagnostische analyse ten aanzien van cutane en systemische mastocytose om verschillende redenen belangrijk. De patiënt wenst duidelijkheid over de aard van de aandoening, een verklaring voor de klachten en verschijnselen en inzicht in de problemen die in de toekomst kunnen optreden. Bij systemische mastocytose zijn voorzorgsmaatregelen in bepaalde situaties beslist noodzakelijk (zie behandeling) en is vervolgen van de patiënt belangrijk om (dreigende) complicaties zoals osteoporose tijdig op te sporen.

Mastocytose in de huid wordt volgens de criteria van de Internationale Consensus (2007) vastgesteld op grond van één major criterium (typische huidafwijkingen) en één of twee van de volgende minor criteria: a) een monomorf mestcelinfiltraat zonder bijmenging van andere cellen in het huidbiopt, waarbij het mestcelinfiltraat bestaat uit clusters van >15 tryptase-positieve mestcellen of bestaat uit >20 verspreide mestcellen per gezichtsveld (x40); b) *KIT* mutatie in lesionale huid.² Bij het bevestigen van de klinische verdenking op mastocytose in de huid door histologisch onderzoek van een lesionaal huidbiopt wordt in de consensus tekst van 2007 uitgegaan van tryptase als mestcel marker.² Tryptase is gevoeliger als marker dan de Giemsa-kleuring, die vermoedelijk nog veel gebruikt wordt. Volgens Weber is toluidineblauw als mestcelkleuring even gevoelig als tryptase.⁹ Het normale aantal mestcellen wisselt per locatie in het lichaam en is afhankelijk van waar men in de dermis telt: in de papillaire of reticulaire dermis. Telt men bij microscopisch onderzoek per mm² dermis, dan kan men de getallen van Weber waarschijnlijk het beste gebruiken als maat. Het teken van Darier kan steun geven aan de diagnose.

Beenmergonderzoek is noodzakelijk voor het stellen van de diagnose systemische mastocytose. Daarvoor dienen een crista-biopsie plus crista-aspiraatsamenstelling te worden. De serum tryptasespiegel, eventueel aangevuld met de spiegel van de histaminemetabolieten methylnhistamine en methylimidazolazijnzuur in de urine, geven een indruk van de kans dat bij beenmergonderzoek systemische mastocytose zal worden gevonden.^{1,2} Bij de interpretatie van de gevonden waarden moet rekening gehouden worden met het feit dat de serum tryptasespiegel hoger kan uitvallen bij nierinsufficiëntie, bepaalde hematologische maligniteiten en aanwezigheid van heterofiele antistoffen, en lager in de tweede helft van de

zwangerschap (eigen onderzoek). De excretie van histaminemetabolieten is hoger bij kinderen (hoe jonger, hoe hoger), door inname van histaminerijke voedingsproducten, zoals zuurkool, kaas, yoghurt en door bacteriële contaminatie *in vivo* (bijv. urine-weginfectie) of *ex vivo*. Daarom wordt aanbevolen de histaminemetabolieten te meten in de ‘tweede’ nuchtere urine, waaraan chloorhexidine is toegevoegd met onthouding van het eten en drinken van histaminebevattende voedingsmiddelen en dranken in de voorafgaande 24 uur (tabel 4). De excretie van histaminemetabolieten kent een behoorlijke biologische variatie. Veel ziekenhuizen beschikken over de mogelijkheid om tryptase in serum te meten. De lege artisbepaling van beide histaminemetabolieten wordt routinematig alleen in het UMCG uitgevoerd.

Bij het stellen van de diagnose systemische mastocytose door beenmergonderzoek volgens de criteria van de WHO worden één major criterium en vier minor criteria gehanteerd.^{1,3} Het major criterium omhelst de aanwezigheid van ≥ 2 haardjes van minimaal 15 mestcellen (marker: tryptase) bij histologisch onderzoek van het beenmergbipt. Gezien het haardvormige karakter van de aandoening en ter voorkoming van fout-negatieve uitslagen dient het beenmergbipt een lengte van minimaal 2 cm te hebben. De vier minor criteria zijn: a) serum tryptase spiegel $>20 \mu\text{g/l}$; b) mutatie in codon 816 van het C-KIT proto-oncogen in extradermaal weefsel; c) expressie van het CD2 en/of CD25 eiwit op de celmembranen van mestcellen in het beenmerg (aan te tonen door immunofenotypering van het beenmergaspiraats); d) abnormale (meestal spoelvormige) morfologie van minimaal 25% van de mestcellen in beenmergbipt of beenmerguitstrijk. Het beenmergonderzoek in het kader van deze WHO-criteria (tabel 5) kan op dit moment alleen volledig worden uitgevoerd in bepaalde ziekenhuizen. Daarom wordt aangeraden eerst met één van de mastocytosecentra contact op te nemen alvorens beenmergonderzoek te (laten) verrichten.

Beenmergonderzoek dient te geschieden op indicatie. Hoewel volgens de Internationale Consensus 2007 mastocytose in de huid als standaard indicatie voor beenmergonderzoek wordt beschouwd,² is de kans om systemische mastocytose door beenmergonderzoek aan te tonen klein bij normale waarden van serumtryptase ($<11,5 \mu\text{g/l}$) en histaminemetabolieten in urine (methylhistamine $<171 \mu\text{mol/mol}$ kreatinine, methylimidazolazijnzuur $<2,0 \text{ mmol/mol}$ kreatinine). Een ons inziens praktisch voorstel aangaande de indicaties voor beenmergonderzoek bij volwassenen vindt u in tabel 6. Eigen onderzoek geeft tot op heden het volgende beeld: bij 3 van de 14 patiënten (21%) met urticaria pigmentosa en een serumtryptasespiegel $<10 \mu\text{g/l}$ kon systemische mastocytose worden vastgesteld en bij 14 van de 15 patiënten (93%) met urticaria pigmentosa en een serumtryptasespiegel van $10-20 \mu\text{g/l}$. Eerder onderzoek bij een kleinere groep patiënten toonde 100% sensitiviteit bij een serumtryptasespiegel van

- op de voorafgaande dag geen inname van kaas, yoghurt, spinazie, zuurkool, aubergines, vis uit blik en wijn
- vanaf 20.00 uur op de avond ervoor niets meer eten en drinken m.u.v. thee en koffie zonder toevoeging van melkproducten, en limonade
- urine opvangen in een potje, waarin vooraf ca. 0,5 ml chloorhexidinedigluconaat (20% oplossing in water) is gebracht of anders bewaren op een koele plaats (bijv. koelkast; niet invriezen) tot het moment van polikliniekbezoek
- ca. 10 ml urine, waaraan chloorhexidine is toegevoegd, kan desgewenst worden opgestuurd in 2 speciale plastic buizen onder vermelding van ‘te bepalen methylhistamine en methylimidazolazijnzuur in urineportie’ naar: Laboratoriumcentrum CMC-4, 1e verdieping, Materiaalontvangst, UMCG, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen

Tabel 4. Voorschriften bij collectie en transport van de ‘tweede’ nuchtere ochtendurine t.b.v. meting van histaminemetabolieten.

- Cristabiopt:**
- lengte van $>2,0 \text{ cm}$
 - inbedding in paraffine
 - tryptasekleuring van bipt
- Crista-aspiraats:**
- toluïdineblauwkleuring van uitstrijk
 - immunofenotypering met CD2 en CD 25
 - C-KIT mutatieonderzoek

Tabel 5. Beenmergonderzoek in het kader van de WHO-criteria:^{1,3} te stellen eisen.

Tryptase	Voorwaarden
Tryptase $<10 \mu\text{g/l}$	Alleen indicatie bij ten minste één van de volgende situaties: <ul style="list-style-type: none"> • klachten en verschijnselen suspect voor SM (tabel 3: symptomatologie), mits andere oorzaken zijn uitgesloten (!) • anafylactische shock, door welke oorzaak dan ook • osteoporose bij premenopauzale vrouw of bij man <65 jaar • methylhistamine $>170 \mu\text{mol/mol}$ kreatinine (op 2 momenten bepaald) • methylimidazolazijnzuur $>1,9 \text{ mmol/mol}$ kreatinine (op 2 momenten bepaald)
Tryptase $10-20 \mu\text{g/l}$	Alleen indicatie bij ten minste één van de volgende situaties: <ul style="list-style-type: none"> • klachten en verschijnselen suspect voor SM (tabel 3: symptomatologie) • methylhistamine $>170 \mu\text{mol/mol}$ kreatinine (op 2 momenten bepaald) • methylimidazolazijnzuur $>1,9 \text{ mmol/mol}$ kreatinine (op 2 momenten bepaald)
Tryptase $>20 \mu\text{g/l}$	Geen voorwaarden

Tabel 6. Indicaties voor beenmergonderzoek om systemische mastocytose (SM) aan te tonen bij volwassen patiënten met huidafwijkingen wijzend op mastocytose.

>4,9 µg/l en 100% specificiteit bij een serumtryptasespiegel van >30,7 µg/l.¹⁰ Bij kinderen wordt in zijn algemeenheid alleen in uitzonderlijke situaties een crista biopsie uitgevoerd, zelfs bij verdenking op systemische mastocytose vanwege klachten of een serumtryptasespiegel >20 µg/l.

De dermatoloog kan overwegen als onderdeel van de diagnostische fase bij een nieuwe volwassen patiënt met urticaria pigmentosa een botdichtheidmeting aan te vragen om asymptomatische osteoporose uit te sluiten, zeker als de serumtryptasespiegel >10 µg/l is, maar eventueel ook als die spiegel lager is (bij oudere patiënten, bijv. >40 jaar), alvorens patiënt te verwijzen voor beenmergonderzoek.

Bij onduidelijkheid of aanvalsgewijze klachten en/of verschijnselen berusten op mastocytose kan meting van serumtryptase en excretie van de histaminemetabolieten in de urine uitkomst bieden. Als de klachten of verschijnselen worden veroorzaakt door het vrijkomen van mediators uit de mestcel, wordt een stijging gevonden met een piek 1 uur na het begin van de aanval voor tryptase, enkele uren erna voor methylhistamine en nog enkele uren daarna voor methylimidazolazijnzuur. Een dergelijke stijging kan beperkt van omvang zijn en binnen de normale waarden van de betreffende bepaling blijven. Als er geen stijging wordt gevonden is mestcelactivatie onwaarschijnlijk als oorzaak van de aanvalsgewijze klachten en verschijnselen.

KENMERKEN VAN DIVERSE VORMEN VAN SYSTEMISCHE MASTOCYTOSE

Tabel 1 toont de verschillende vormen van systemische mastocytose. Indolente systemische mastocytose is bij volwassenen verreweg de meest voorkomende vorm. De aandoening is zeer langzaam progressief. Op middelbare leeftijd blijft het ziekteproces vaak stabiel of neemt zelfs langzaam in activiteit af.⁵ De serumtryptasespiegel wordt zelden >200 µg/l. Afgezien van de huidafwijkingen hebben patiënten met indolente systemische mastocytose lang niet altijd andere klachten of verschijnselen. Opmerkelijk is dat van de patiënten met indolente systemische mastocytose, die een anafylactische shock na een wesp- of bijensteek ontwikkelen, minder dan de helft huidafwijkingen passend bij mastocytose tonen. Er bestaat geen relatie tussen de hoeveelheid mestcellen (serumtryptase en histaminemetabolieten in urine zijn hiervoor een goede maat) en de aanwezigheid of ernst van bepaalde klachten en verschijnselen, met uitzondering van organomegalie. Zoals eerder vermeld kan volgens recent Gronings onderzoek bij indolente systemische mastocytose frequent osteoporose geconstateerd worden. In dit onderzoek kon geen relatie gevonden worden tussen de serumtryptasespiegel en de kans op osteoporose.

De 'smouldering' vorm van systemische mastocytose kenmerkt zich door een langzaam progressief

beloop met een hypercellulair beenmerg, hepatosplenomegalie, lymfadenopathie en een serumtryptasespiegel >200 µg/l, en kan overgaan in agressieve systemische mastocytose. Deze vorm kenmerkt zich door een snel progressief beloop met gestoorde orgaanfunctie, zich uitend in onder andere portale hypertensie, ascites, hypoalbuminemie, hypersplenisme en cytopenieën. Mestcelleukemie is uiterst zeldzaam. Bij Systemic Mastocytosis-Associated Hematological Non-Mast cell lineage Disease (SM-AHNMD) staat de hematologische maligniteit centraal in de presentatie, prognose en behandeling.

BEHANDELING

Jeuk kan vaak afdoende worden behandeld met een H₁-blokker (bijv. levocetirizine 1x dd 5 mg), eventueel in dubbele (off-label) dosering. Cave: meerdere standaard antihistaminica hebben als zeldzame bijwerking urticaria/angiooedeem en levocetirizine (Xyza[®]) en desloratidine (Aerius[®]) kunnen buikpijn geven, dat bij kinderen verward kan worden met gastro-intestinale klachten door mastocytose. Jeuk kan tijdelijk zijn, zodat na enige tijd een poging ondernomen kan worden de onderhoudsbehandeling te staken. In hardnekkige gevallen kan kortdurende systemische behandeling met prednisolon helpen.² Bij kinderen met mastocytomen en eventueel bij volwassenen met urticaria pigmentosa met veel klachten op steeds dezelfde lokatie, kunnen lokaal clobetasolpropionaat (Dermovate[®]) zalf onder plastic occlusie of intralesionale steroidinjecties helpen (cave: steroidatrofie). Voor mastocytomen is ook excisie en lasertherapie als optie gemeld. Zowel bij kinderen als bij volwassenen met urticaria pigmentosa is een beperkt gunstig effect beschreven van lokale steroidtherapie met fluticason volgens de 'wet wrap' methode.¹¹

Volwassenen met urticaria pigmentosa kunnen ook behandeld worden met orale PUVA of eventueel UVA1-therapie. Bij 14 van de 20 patiënten behandeld met orale PUVA werd effect gezien, waarvan de duur wisselde van weken tot jaren (bij 5 patiënten >5 jaar).¹² In onze ervaring houdt het gunstige effect – als het optreedt – vaak maar slechts enkele maanden aan. Lokale PUVA had bij 4 volwassenen geen effect, maar was wel effectief bij een kind, terwijl orale PUVA bij 6 kinderen effectief was.¹³ De literatuur aangaande de respons op UVA1-therapie is beperkt. Gewoon zonlicht schijnt ook effectief te kunnen zijn.

Indien men een patiënt met cutane en/of systemische mastocytose een lijst van voedingsmiddelen geeft, die bekend staan als histamineliberators, dient men de patiënt duidelijk te maken dat het vermijden van die voedingsmiddelen geen effect heeft op het ziekteproces maar uitsluitend dient om patiënt te helpen de oorzaak te vinden van aanvalsgewijze klachten. In het algemeen is er geen reden om het consumeren van welk voedingsproduct dan ook af te raden.

Bij de behandeling van indolente systemische mastocytose ligt de nadruk op preventie. Aanvallen die het gevolg zijn van het vrijkomen van mediators, in ernst variërend van flushing tot anafylactische shock, zijn te voorkomen door vermijden van voor de betreffende patiënt specifieke factoren en vermijden van algemeen erkende uitlokkende factoren, zoals inspanning bij warmte, wespen- en bijensteeke of inname dan wel parenterale toediening van bepaalde stoffen (zie Symptomatologie). De aanvallen zijn te onderdrukken door een combinatie van H₁- en H₂-blokkers, bij onvoldoende effect aangevuld met acetylsalicylzuur of een NSAID in hoge dosering. Naast het risico op bijwerkingen bepalen frequentie en ernst van de aanvallen of men besluit tot onderhoudsbehandeling met dergelijke medicamenten. Hierbij dient men zich te realiseren dat het starten van behandeling met acetylsalicylzuur of NSAID niet zonder gevaar is! De eerste inname van acetylsalicylzuur en NSAID dient te geschieden onder circulatorische bewaking vanwege de kans op een anafylactische shock. De patiënt moet worden geïnstrueerd bij een (dreigende) anafylactische shock zichzelf te (laten) injecteren met adrenaline in de vorm van Epipen[®], zo nodig bij onvoldoende effect te herhalen na 5 minuten (bij zich dragen van 2 Epipen[®] exemplaren is dus vereist). Daarnaast is van belang de patiënt te adviseren om direct plat te gaan liggen, omstanders te waarschuwen en de spoedarts dan wel 112 te (laten) bellen. Afhankelijk van de organisatie van de gezondheidszorg ter plaatse (verblijf in buitenland) kan dit gevolgd worden door parenterale (zelf-)toediening van een glucocorticoïd en een antihistaminicum. Sommigen adviseren om elke patiënt met mastocytose Epipen[®] bij zich te laten dragen. Ons inziens is dat overdreven. Wij adviseren dit alleen bij patiënten die ooit een anafylactische shock hebben meegemaakt of daar zelf uit veiligheidsoverwegingen voor kiezen.¹ Epipen[®] is verkrijgbaar in twee doseringen: voor volwassenen en voor kinderen. Bij elke ingreep of medische handeling waarbij medicatie gegeven wordt dient patiënt de behandelend arts te informeren aangaande zijn of haar mastocytose vanwege het risico op een anafylactische reactie door bepaalde medicijnen.¹

Ter preventie en behandeling van osteoporose bij systemische mastocytose kan de bestaande landelijke CBO-richtlijn voor osteoporose worden gevolgd. Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen dat osteoporose op basis van mastocytose het treffen van bijzondere therapeutische maatregelen noodzakelijk maakt.

Mestcelreducerende therapie (interferon al of niet in combinatie met prednisolon, imatinib, cladribine) is alleen geïndiceerd bij agressieve systemische mastocytose.¹ Verwacht wordt dat de nieuwe generatie tyrosine-kinaseremmers een sterker effect hebben dan de eerste generatie remmer imatinib. In dat geval zullen misschien ook patiënten met een indolente vorm van systemische mastocytose met veel hinderlijke klachten en/of verschijnselen voor een dergelijke behandeling in aanmerking kunnen komen.

Nederland participeert in een recent gestarte grote internationale studie met de oraal toe te dienen veelbelovende nieuwe tyrosine kinase blokker PKC412 (midostaurine). Patiënten met agressieve mastocytose komen hiervoor in aanmerking. Bij interesse: contact opnemen met prof. dr. J. C. Kluin-Nelemans, UMC Groningen (j.c.kluin@int.umcg.nl).

FOLLOW-UP

Kinderen met cutane mastocytose zal men vervolgen zolang er huidafwijkingen aanwezig zijn. De te vervolgen parameters zijn de huidafwijkingen (bij voorkeur met hulp van de SCORMA-index) en mediatorgerelateerde klachten.¹⁴ Of de biochemische parameters van de mestcelmassa ('mastcell load') moeten worden vervolgd, lijkt ons afhankelijk van de situatie bij het individuele kind. Bij meer uitgebreide huidafwijkingen of klachten kan overwogen worden bij de follow-up naast de klinische parameters ook een laboratorium parameter te meten. Bij kinderen bij wie de huidafwijkingen na de puberteit persistenten zal de follow-up gecontinueerd worden.

Volwassenen met veronderstelde of bewezen 'puur' cutane mastocytose met normale biochemische parameter(s) dienen na de intake regelmatig vervolgd te worden om te kijken of er sprake is van ontwikkeling van indolente systemische mastocytose of een meer agressieve variant, met toename van de huidafwijkingen en/of stijging van de biochemische parameter(s). In dat geval is (opnieuw) beenmergonderzoek geïndiceerd. Follow-up vindt plaats aan de hand van de huidafwijkingen (waarvoor men de SCORMA-index kan gebruiken),⁷ mediatorgerelateerde klachten en één of meer biochemische parameters van de 'mastcell load'. Frequentie en duur van het vervolgen van patiënten met een bewezen 'puur' cutane mastocytose zijn arbitrair. Een vervolgfrequentie van 1x/2 jaar lijkt voldoende. Ook is het de vraag of het vervolgen van een dergelijke patiënt niet kan worden gestaakt op middelbare leeftijd, zeker als de huidafwijkingen al lang bestaan en al jaren niet zijn toegenomen, de biochemische parameter(s) onveranderd normaal zijn gebleven en – indien gemeten – de botdichtheid geen osteoporose laat zien.

Patiënten met indolente systemische mastocytose worden vervolgd, bij voorkeur jaarlijks, aan de hand van klachten en verschijnselen, biochemische parameter(s) en botdichtheidmeting. Deze laatste genoemde parameter wordt in het UMCG tweejaarlijks vervolgd. De controlefrequentie wordt uiteraard ook bepaald door aanwezigheid en aard van eventuele complicaties. Er zijn aanwijzingen dat patiënten bij wie de *C-KIT*-mutatie ook aanwezig is in epitheliale cellen (wangslimvlies) een grote kans hebben dat de indolente vorm op een gegeven moment over gaat in de agressieve vorm van systemische mastocytose. Dit suggereert dat het al dan niet aanwezig zijn van de *C-KIT*-mutatie in het wangslimvlies mede de frequentie en duur van de controle zou kunnen gaan bepalen.

Aanbevolen websites voor praktische informatie

www.hematologiegroningen.nl
www.ecnm.net

Informatie aangaande de organisatie van de mastocytosezorg in Nederland

Er is een Nederlandse Werkgroep Mastocytose, waaraan het UMCG (Groningen), het Erasmus Medisch Centrum (Rotterdam), het UMCU (Utrecht) en het LUMC (Leiden) deelnemen. Het UMCG heeft een multidisciplinaire mastocytosewerkgroep met een eigen gezamenlijk spreekuur (afd. algemene interne geneeskunde, hematologie, allergologie & dermatologie), waarop voornamelijk volwassenen gezien worden. Ook het Erasmus Medisch Centrum/Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam heeft een multidisciplinaire mastocytosewerkgroep, met spreekuren voor kinderen en volwassenen (coördinator: prof. dr. A.P. Oranje; a.p.oranje@erasmusmc.nl). De Nederlandse Werkgroep is vertegenwoordigd in de Internationale Consensus Werkgroep (www.ecnm.net) door dr. J.J. van Doormaal (internist, UMCG) en prof. dr. J.C. Kluin-Nelemans (hematoloog, UMCG).

LITERATUUR

1. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny A-P, Arock M, Lechner K, et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. *Br J Haematol* 2003; 122: 695-717.
2. Valent P, Akin C, Escibano L, Födiger M, Hartman K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: Consensus Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 435-53.
3. Valent P, Horny H-P, Li CY, Longley BJ, Metcalfe DD, Parwaresch RM, et al. Mastocytosis (Mast cell disease). *World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology & Genetics*. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al (eds). *Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France, IARC Press, 2001; 1: 291-302.
4. Middelkamp Hup MA, Heide R, Tank B, Mulder PGH, Oranje AP. Comparison of mastocytosis with onset in children and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 115-20.
5. Kors JW, Van Doormaal JJ, Breukelman H, Van Voorst Vader PC, De Monchy JG. Long-term follow-up of indolent mastocytosis in adults. *J Intern Med* 1996; 239: 157-64.
6. Schuttelaar MLS, Van Doormaal JJ, Van Voorst Vader PC. Cutane mastocytose: teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) variant, algemene diagnostiek/beleid bij mastocytose. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2000; 10: 13-5.
7. Heide R, Van Doorn K, Mulder PG, Van Toorenenbergen AW, Beishuizen A, De Groot H, et al. Serum tryptase and SCORMA (SCORing MASTocytosis) Index as disease severity parameters in childhood and adult cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol*; 2009; in press.
8. Oude Elberink JN, De Monchy JG, Kors JW, Van Doormaal JJ, Dubois AE. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 153-4.
9. Weber A, Knop J, Maurer M. Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping. *Br J Dermatol* 2003; 148: 224-8.
10. Donker ML, Van Doormaal JJ, Van Doormaal FF, Kluin PM, Van der Veer E, De Monchy JG, et al. Biochemical markers predictive for bone marrow involvement in systemic mastocytosis. *Haematologica* 2008; 93: 120-3.
11. Heide R, De Waard-Van der Spek FB, Den Hollander JC, Tank B, Oranje AP. Efficacy of 25% diluted fluticasone propionate 0.05% cream as wet-wrap treatment in cutaneous mastocytosis. *Dermatology* 2007; 214: 333-5.
12. Godt O, Proksch E, Streit V, Christophers E. Short- and long-term effectiveness of oral and bath PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *Dermatology* 1997; 195: 35-9.
13. Kinsler VA, Hawk JL, Atherton DJ. Diffuse cutaneous mastocytosis treated with psoralen photochemotherapy: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2005; 152: 179-80.
14. Heide R, Beishuizen A, De Groot H, Den Hollander JC, Van Doormaal JJ, De Monchy JG, et al. Dutch National Mastocytosis Work Group. Mastocytosis in children: a protocol for management. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 493-500.

SAMENVATTING

De WHO classificatie (2001), aangepast in een Internationale Consensus (2007), onderkent zeven varianten van mastocytose, waarvan cutane mastocytose en indolente systemische mastocytose voor de dermatoloog het meest relevant zijn. In de 2007 Consensus worden de criteria voor de diagnose cutane mastocytose omschreven (klinisch beeld en specifieke histopathologie of *C-KIT* mutatie in lesionale huid). Bij de klinische varianten van cutane mastocytose (urticaria pigmentosa, mastocytoom, diffuse cutane mastocytose) is teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) niet opgenomen. Formeel kan de eindiagnose pas cutane mastocytose zijn als systemische mastocytose met beenmergonderzoek is uitgesloten (cf staging bij een cutaan lymfoom). De kans dat beenmergonderzoek systemische mastocytose aantoonst volgens de daarvoor geldende criteria is klein als de serum tryptase spiegel (eventueel ook histamine metaboliëten excretie in urine), een maat voor de "mastcell load", normaal is. Volgens de Consensus dient men bij mastocytose in de huid altijd beenmergonderzoek te verrichten, maar in onze visie kan men de indicatie nuanceren (zie het artikel).

Een belangrijke reden om bij een verhoogde serumtryptasespiegel beenmergonderzoek te verrichten en bij follow-up die spiegel te monitoren is het verhoogde risico op osteoporose. Recent Gronings onderzoek toonde osteoporose aan bij 50% van 134 volwassen patiënten met indolente mastocytose, iets vaker bij mannen dan bij vrouwen en bij mannen <50 of >50 jaar oud even vaak (osteoporose in algemene populatie >50 jaar oud: vrouwen 10-15%, mannen <10%). Bij kinderen ligt de indicatie voor invasief onderzoek anders dan bij volwassenen. Bij geselecteerde kinderen kan de serumtryptasespiegel een extra follow-up parameter zijn naast kliniek en klachten, mede omdat de algemeen veronderstelde spontane remissie bij kinderen mogelijk helemaal niet zo algemeen is als men vroeger aannam (in Rotterdam op de leeftijd van 15 jaar slechts bij 15% van 33 kinderen complete remissie). Follow-up na de intake is essentieel, zowel bij kinderen als bij volwassenen. De behandelmogelijkheden en het effect daarvan zijn beperkt en worden in het artikel beschreven. Er zijn nieuwe ontwikkelingen bij de behandeling van systemische mastocytose, hoewel de nadruk ligt op follow-up en preventie van complicaties als anafylactische shock en osteoporose.

SUMMARY

The WHO classification (2001), adapted in an International Consensus (2007), defines seven variants of mastocytosis of which cutaneous mastocytosis and indolent systemic mastocytosis are most relevant for the dermatologist. In the 2007 Consensus the criteria are defined for the diagnosis cutaneous mastocytosis (cutaneous manifestations and specific histopathology or *C-KIT* mutation in lesional skin). The clinical variants of cutaneous mastocytosis (urticaria pigmentosa, mastocytoma, diffuse cutaneous mastocytosis) do not include teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP). The final diagnosis can only be cutaneous mastocytosis, if systemic mastocytosis is excluded by bone marrow examination (cf staging in cutaneous lymphoma). The probability that bone marrow examination, according to the usual criteria, will reveal systemic mastocytosis is small, if the serum tryptase level (optionally supplemented by urinary histamine metabolites excretion), a measure of the mastcell load, is normal. According to the Consensus one should routinely perform bone marrow examination, but in our opinion one can define the indication in a more subtle manner, as described in the article.

An important argument to perform bone marrow examination if the serum tryptase level is elevated and to monitor that level during follow-up is the increased risk of osteoporosis. Recent investigations in Groningen detected osteoporosis in 50% of 134 adult patients with indolent mastocytosis, somewhat more frequently in men than in women, in men equally frequent at age <50 or >50 years (osteoporosis in the general population >50 years of age: women 10-15%, men <10%). In children the indication for invasive examination is different from the indication in adults. Monitoring the serum tryptase level in selected children provides an extra follow-up parameter in addition to clinical signs and symptoms, also because the rate of spontaneous remission in children is possibly not as high as generally assumed (only 15% of 33 children in Rotterdam showed complete remission at the age of 15 years). Follow-up after intake is essential, in children as well as in adults. The therapeutic options and their efficacy are limited and are described in the article. There are new developments for the treatment of systemic mastocytosis, but the main focus is on follow-up and prevention of complications as anaphylactic shock and osteoporosis.