

Mastocytose

Informatie voor artsen

Prof. dr. S.G.M.A. Pasmans, dermatoloog

Dr. N.J.T. Arends, kinderarts-allergoloog

Dr. P.L.A. van Daele, internist-immunoloog/allergoloog

M. Verburg, dermatoloog-onderzoeker

M.A.W. Hermans, internist-immunoloog/allergoloog in opleiding-onderzoeker

Erasmus MC, Rotterdam

<https://www.huidhuis.nl/huidaandoening/mastocytose>

Inhoudsopgave

Mastocytose

Urticaria pigmentosa

Systemische mastocytose

Etiologie

Symptomen

Anafylaxie

Triggers

Diagnostiek

Therapie

Prognose

Follow-up

Literatuur

Mastocytose

Mastocytose is een ziekte die wordt gekenmerkt door een pathologische stijging van mestcellen in verschillende weefsels (huid, milt, lever, maagdarmlkanaal en beenmerg). Er wordt onderscheid gemaakt tussen cutane mastocytose, waarbij er alleen ophoping van mestcellen in de huid aanwezig is, en systemische mastocytose, waarbij ook andere organen zijn aangedaan. De symptomen variëren afhankelijk van de betrokken organen. Geschat wordt dat er per jaar 100 nieuwe patiënten met mastocytose worden gediagnosticeerd in Nederland. Mastocytose kan zich op verscheidene manieren uiten. In tabel 1 staat de huidige WHO-classificatie. Mastocytose is geen erfelijke ziekte. Er zijn echter wel een aantal familiale gevallen beschreven. Deze gevallen vormen waarschijnlijk een subgroep binnen de mastocytose.

Tabel 1 WHO classificatie mastocytose

Table 1 WHO 2008 classification of mastocytosis		
Category of Mastocytosis	Abbreviation	Subvariants
Cutaneous mastocytosis	CM	Urticaria pigmentosa (UP) Maculopapular CM (MPCM) Diffuse CM Mastocytoma of skin
Indolent systemic mastocytosis	ISM	Smoldering SM (SSM) Isolated bone marrow mastocytosis Well-differentiated SM
Systemic mastocytosis with an associated clonal hematologic non-mast cell disease	SM-AHNMD	SM-acute myeloid leukemia (AML) SM-myelodysplastic syndrome (MDS) SM-MPN SM-chronic myelomonocytic leukemia (CMML) SM-chronic eosinophilic leukemia (CEL) SM-non-Hodgkin lymphoma (NHL) SM-myeloma
Aggressive systemic mastocytosis	ASM	Lymphadenopathic SM with eosinophilia
Mast cell leukemia	MCL	Aleukemic MCL
Mast cell sarcoma	MCS	
Extracutaneous mastocytoma	ECM	

Adapted from Horny HP, Metcalfe DD, Bennett JM, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon (France): IARC Press; 2008. p. 54-63.

Maculopapular cutaneous mastocytosis, MPCM

Maculopapular cutaneous mastocytosis, afgekort MPCM (waaronder urticaria pigmentosa), is de meest voorkomende vorm van cutane mastocytose. Andere cutane vormen kunnen zijn: teleangieëctasia macularis eruptiva perstans, solitair mastocytoom (komt met name voor bij kinderen) en diffuse cutane mastocytose (zeer zeldzaam). Mocht uw patiënt één van deze vormen hebben **dan is deze informatie ook van toepassing**.

MPCM is voor het eerst beschreven door Nettleship en Tay in 1869. MPCM wordt gekarakteriseerd door min of meer symmetrisch voorkomende kleine bruinrode maculae of papulae die meestal opzwellen na wrijving. Dit wordt het teken van Darier genoemd. MPCM is de meest voorkomende vorm van mastocytose en komt evenveel bij mannen als vrouwen voor. Er wordt onderscheid gemaakt in een pediatrische vorm (leeftijd voor de puberteit)

en een volwassen vorm (leeftijd na de puberteit). Er is een duidelijk verschil in de kliniek en het beloop tussen kinderen en volwassenen met MPCM. In 65% van de gevallen betreft het jonge kinderen waarbij de ziekte zich meestal presenteert in de eerste twee levensjaren. Bij de meerderheid treedt spontane en complete remissie op in de puberteit. Uitbreiding naar systemische mastocytose is zeer zeldzaam, wel hebben veel kinderen met MPCM last van buikpijn en flushing. Voor volwassenen geldt dat vrijwel iedereen met MPCM ook systemische mastocytose blijkt te hebben bij aanvullend onderzoek. (Berezowska 2014).

Systemische mastocytose

Bij systemische mastocytose (SM) is minimaal één extracutaan orgaan aangedaan, terwijl patiënten met cutane mastocytose enkel huidafwijkingen hebben. Er worden verschillende subtypes erkend van SM (zie Tabel 1) De meest voorkomende vorm is de indolente systemische mastocytose (ISM). Dit houdt in dat er een abnormale mestcel populatie in het beenmerg is zonder andere hematologische ziekten of eindorgaan schade door mestcel infiltratie. Deze indolente vorm kent een gunstige prognose en heeft geen invloed op de levensverwachting van de patiënt. De symptomen zijn zeer divers, variërend van milde klachten (grootste groep) tot invaliderende klachten die niet met de gangbare symptomatische therapie te behandelen zijn. De onvoorspelbaarheid van de symptomen en de angst voor anafylactische reacties heeft een grote invloed op de kwaliteit van leven van patiënten.

Etiologie

Mestcellen ontwikkelen zich van de pluripotente progenitorcellen (CD34+) in het beenmerg en bestaan uit twee fenotypen, gebaseerd op de aanwezigheid van de proteasen tryptase en chymase. De meerderheid van de mestcellen in de huid bevatten beide proteasen. Voor een normale ontwikkeling van de mestcel is interactie nodig tussen de stamcelfactor (SCF) en de KIT receptor die op de mestcel aanwezig is. Bij de meerderheid van de patiënten is sprake van een "gain of function" puntmutatie in het gen van de *KIT* receptor (Asp-816-Val of D816V). *KIT* codeert voor een tyrosine kinase dat functioneert als receptor voor de stamcelfactor, vroeger ook wel mestcelgroeifactor genoemd. Een andere term die ook wel gebruikt wordt voor deze receptor is CD117. Door de mutatie vindt continue fosforylering en activatie plaats, en staat de receptor als het ware onafgebroken "aan", waardoor de mestcel voortdurend wordt gestimuleerd, ook zonder dat binding met SCF heeft plaats gevonden. Mastocytose is een heterogene ziekte, hetgeen blijkt uit de diverse klinische presentaties. De D816V *KIT* mutatie zal een rol spelen, maar kan op dit moment niet de verschillende presentatievormen verklaren. Steeds meer onderzoek ondersteunt de zgn. multi-hit theorie waarbij er meerdere, opeenvolgende, mutaties optreden die gezamenlijk leiden tot systemische mastocytose. Bepaalde mutaties zijn ook geassocieerd met een agressiever verloop. (Jawhar, Leukemia 2015; Damaj, PlosOne 2014; Chatterjee, Oncotarget 2015).

Symptomen

De oorzaak van symptomen bij mastocytose is goed bekend. Ze zijn het resultaat van het vrijkomen van teveel mestcel mediators. Belangrijkste mediators zijn: histamine, heparine, proteases (tryptase, chymotryptase), prostaglandine D₂, leukotriënen, C₄, TNF α , IL3 en IL4. De biologische effecten van histamine zijn het resultaat van activering van H₁- of H₂- receptoren die zich aan de oppervlakte van de cel bevinden. Activering van de H₁-receptor zorgt o.a. voor contractie van bronchiën en de gladde spiercellen van de tractus digestivus. Activering

van de H₂-receptor zorgt voor een verhoogde maagzuur secretie door pariëtale cellen. Histamine zelf vergroot ook de vasculaire permeabiliteit wat het zwellen van de MPCM lesies verklaart na krabben of wrijven hierover (het teken van Darier). Soms ontstaan ook blaren hetgeen bij neonaten geassocieerd kan zijn met een ernstig beloop. Jeuk is een veel voorkomend symptoom. Door massale degranulatie van mestcellen in de huid of door betrokkenheid van meerdere organen kunnen ook andere symptomen voorkomen. Deze symptomen kunnen zijn: maagdarmlaasten (buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, maagpijn en refluxlaasten), flushing (bij aanwezigheid van dit symptoom dient differentiaal diagnostisch gedacht te worden aan het carcinoidsyndroom en feochromocytoom), botpijn, gewrichtspijn, hoofdpijn, dyspnoe, vermoeidheid, duizeligheid, syncope, palpitaties, tintelingen, concentratieproblemen en somberheid. Bij volwassenen met systemische mastocytose komt osteoporose vaker voor.

Anafylaxie

Anafylaxie komt bij patiënten met systemische mastocytose vaak voor, een cumulatieve incidentie van 6-9% in kinderen en 22-49% in volwassenen.[5, 6] Anafylaxie wordt bij volwassenen meestal uitgelokt door wespen- en/of bijensteken (19-53%), gevolgd door voedsel (3-16%) en medicijnen (5-9%). Beruchte medicijnen zijn NSAID's, opioïden, röntgencontrastmiddel en anesthetica, hoewel hier weinig systematisch onderzoek naar is verricht waardoor er geen betrouwbare data beschikbaar zijn over de frequentie en ernst ervan. In 39% van de gevallen is er sprake van idiopathische anafylaxie. De prevalentie van anafylaxie bij kinderen met mastocytose is een stuk lager dan bij volwassenen met mastocytose maar is wel hoger dan de prevalentie van anafylaxie bij kinderen in de algemene populatie. Opvallend is dat wespen- en/of bijensteken vrijwel niet voorkomen als trigger voor anafylaxie bij kinderen. In de meeste gevallen wordt bij kinderen geen duidelijke oorzaak gevonden voor de anafylaxie (60-72%), in de overige gevallen is dit voeding (9-20%) of een andere trigger. (ref Curr Allergy Asthma Rep (2015) 15: 22

Triggers

Symptomen komen vaak in aanvallen voor. De oorzaak hiervan is dat mestcellen massaal kunnen degranuleren door bepaalde triggers. Triggers die in de literatuur genoemd zijn: fysieke inspanning, geestelijke inspanning, stress, temperatuur-verschil, warmte, sterke geuren (parfum), koorts, vaccinaties (kinderen), voedsel dat rijk is aan biogene aminen (zoals vis, oude kaas, alcohol) en bepaalde medicijnen zoals spierverslappers, opiaten, polymixinen, röntgencontrastvloeistof en NSAID's, zoals aspirine. In theorie dienen deze medicijnen zoveel mogelijk vermeden te worden. Bij toediening van anesthesie en röntgencontrastmiddel wordt pre-medicatie geadviseerd waarbij in principe de standaard protocollen kunnen worden gevolgd. Aangezien stress ook mestcel degranulatie veroorzaakt, is een benzodiazepine een belangrijk onderdeel van de premedicatie voor een operatie bij mastocytose patiënten. Zoals hierboven genoemd kunnen wespen- en/of bijensteken ook tot ernstige reacties leiden. Subcutane immunotherapie met wespen- en/of bijen gif kan geïndiceerd zijn voor patiënten met ernstige reacties hierop.

Diagnostiek

De diagnose MPCM wordt gesuggereerd door de aanwezigheid van langer bestaande roodbruine maculae met name voorkomend op de romp die soms jeuken en zwellen bij krabben. Wanneer er bij het lichamelijk onderzoek

een positief teken van Darier wordt gevonden is de diagnose MPCM zeer waarschijnlijk. Er kan een tryptase worden bepaald in het serum (normaalwaarde <13.5 ug/l). Bij kinderen wordt vaak alleen een verhoogd tryptase gevonden bij zeer uitgebreidere huidlesies; bij volwassenen met MPCM en/of systemische mastocytose wordt vaker een verhoogd tryptase gevonden. Tryptase kan gebruikt worden voor de verdere follow-up van de ziekte.

De diagnose MPCM wordt gesteld door middel van histopathologisch onderzoek. Hierbij wordt een huidbiopt in formaline van een MPCM-macula onderzocht op de vergrote aanwezigheid van mestcellen. Mestcellen kunnen worden gezien met Giemsa/ toluidine blauwkleuring. Kleuringen gericht op CD117 en tryptase zijn vaak van aanvullende waarde.

Diagnostiek naar systemische mastocytose wordt gedaan door middel van een beenmergpunctie (aspiraats en/of biopt). Bij kinderen met MPCM adviseren wij alleen een beenmergpunctie bij de aanwezigheid van ernstige symptomen en/of een serum tryptase >20 ug/l. Bij volwassenen ligt dit wat genuanceerder aangezien een gedeelte van de volwassenen met systemische mastocytose geen huidafwijkingen heeft. Samengevat adviseren wij een beenmergpunctie te doen als er een reële klinische verdenking is, liefst ondersteund met een verhoogd tryptase. Echter, een normaal tryptase gehalte sluit systemische mastocytose absoluut niet uit aangezien circa 25% van de patiënten een tryptase <20 ug/l blijkt te hebben. Bijlage 1 en 2 tonen diagnostische criteria en een stroomdiagram betreffende de diagnostiek voor het stellen van de diagnose systemische mastocytose (inclusief subtypes).

Naast histopathologisch onderzoek kan mutatie analyse gedaan. Hierbij kan gekeken worden naar de D816V mutatie.

Therapie

De behandeling van mastocytose is overwegend gericht op symptoombestrijding (bijlage 3). Algemeen is het advies aan patiënten om bovengenoemde triggers van mestcellen te vermijden. Wij adviseren patiënten een Witte Kruis Alarmpenning te dragen een geneesmiddelenpaspoort bij zich te dragen (zie ook: <https://www.huidhuis.nl/het-europees-medisch-paspoort>) (zie bijlage 4).

Voor de chronische klachten van jeuk, urticariae en flushing kunnen H1-receptor antagonisten (max 4 x dagdosis) worden gegeven ((des)loratadine, (levo)cetirizine, hydroxyzine, fexofenadine). Voor klachten van het tractus digestivus kunnen H2-receptor antagonisten worden voorgeschreven (cimetidine, ranitidine). Ook cromoglycaat (Nalcrom sachets ®) kan effectief zijn voor gastrointestinale symptomen.

Wanneer uw patiënt buikklachten heeft in relatie tot voedsel kan u een proefdieet (6 weken) vrij van biogene aminen de klachten adviseren onder begeleiding van een diëtiste. Wanneer dit de klachten vermindert kan na 6 weken aan de herintroductie worden begonnen om zodoende de voedingsmiddelen die echt klachten geven te selecteren.

Lichttherapie kan effectief zijn voor met name de cutane afwijkingen. Echter dit effect is altijd kortdurend en therapie zal herhaaldelijk gegeven moeten worden. Dit moet worden afgewogen tegen de nadelige effecten van lichttherapie op lange termijn.

M.b.t. medicatie: Patiënten wordt ontraden om NSAID's en opiaten te gebruiken aangezien deze middelen mestcel degranulatie kunnen veroorzaken. Mocht de patiënt in het verleden al eens een NSAID of opiaat hebben gebruikt zonder problemen, kunnen ze deze in dat specifieke geval wel blijven gebruiken. Mocht er noodzaak zijn tot het gebruik van één van deze middelen kan een provocatie onderzoek worden overwogen.

M.b.t. perioperatieve zorg: Middelen die meestal degranulatie kunnen veroorzaken zijn röntgencontrast middel en anesthetica. Dit is geen reden om deze middelen te vermijden! Wel wordt aangeraden om premedicatie te geven (prednison en clemastine). Tevens dient de anesthesioloog op de hoogte te zijn dat de patiënt mastocytose heeft en dient de patiënt altijd een medicijnpaspoort bij zich te dragen.

M.b.t. anafylaxie: alle patiënten met systemische mastocytose en/of een verhoogd tryptase en/of diffuse cutane mastocytose en/of uitgebreide MPCM huidlesies dienen een adrenaline auto-injector (AAI) (2 stuks, zie anafylaxie protocol Erasmus MC) bij zich te dragen. Tevens dienen zij op de hoogte te zijn wanneer en hoe deze te gebruiken (zie bijlage 5).

Bij zeer ernstige klachten, niet reagerend op H1 en/of H2 antihistaminica, bij een verhoogd tryptase (>20) of bij afwijkingen in het bloedbeeld kan overleg worden gepleegd met P. Van Daele (internist-immunoloog/allergoloog), N. Arends (kinderarts-allergoloog) of S. Pasmans (dermatoloog).

In geval van agressieve systemische mastocytose, met orgaandysfunctie, kan cytotoxische therapie worden overwogen. Behandeling met tyrosine kinaseremmers is veelbelovend maar wordt vooralsnog alleen in studieverband toegepast

We adviseren uw patiënt in principe jaarlijks ter controle te zien. Hierbij is het van belang om te bepalen of er sprake is van verandering ten opzichte van het jaar daarvoor met betrekking tot symptomen en bloedbeeld. (Zie het bijgevoegde flowschema).

Prognose

De prognose van MPCM is over het algemeen goed. Zoals hierboven reeds beschreven, zijn de laesies bij ongeveer 80% van de kinderen verdwenen tegen de tijd dat ze in de puberteit raken. Ondanks de gunstige prognose van indolente systemische mastocytose zijn de symptomen vaak nogal invaliderend. Vooral de onvoorspelbaarheid van symptomen, vermoeidheid en pijn trekken een wissel op het dagelijks leven van patiënten. De prognose hangt sterk af van het subtype mastocytose. De grote meerderheid heeft indolente systemische mastocytose welke een gunstige prognose kent met een normale levensverwachting. Een hematologische maligniteit komt voor bij ongeveer 5 % van de patiënten met een systemische mastocytose. Bij deze groep patiënten is de prognose van de ziekte afhankelijk van de geassocieerde hematologische ziekte. De mediane levensverwachting van patiënten met agressieve systemische mastocytose was 41 maanden in een grote cohortstudie. (Lim et al, Blood 2009). Meestal leukemie verloopt zonder uitzondering fataal na meestal slechts maanden.

Follow-up

Zie bijlage 6

Landelijke kenniscentrum Mastocytose

Mastocytose is een zeldzame aandoening waar we nog maar weinig vanaf weten. Op dit moment wordt financiering gezocht voor het maken van een digitaal kennisplatform met daarin een persoonlijk gezondheidsdossier voor mensen met mastocytose. Een nieuwe database 'Onderzoekhuis.nl' wordt gebouwd en vervolgens gekoppeld

aan <https://www.huidhuis.nl/huidaandoening/mastocytose>. In deze database kunnen de gegevens van zoveel mogelijk mastocytose patiënten landelijk verzameld worden. De gegevens worden op anonieme wijze verwerkt. Alleen de patiënt en de behandelend arts hebben toegang tot de patiëntgegevens. Patiënten kunnen zich aanmelden bij Huidhuis via: <https://www.patient1.nl> en artsen via: <https://www.patient1pro.nl>. Op de lange termijn is het de bedoeling deze gegevens te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek om meer te leren over deze ziekte, zoals het beloop in de tijd. Ook nieuwe behandelingsmogelijkheden kunnen via deze database bestuurd worden. Uw patiënt kan u vragen zijn of haar gegevens in te voeren of laten in te voeren. Het is de bedoeling dat de gegevens worden bijgewerkt bij de jaarlijkse controle. Op dit moment is het openbare deel nog in ontwikkeling van deze website. Voor verdere informatie kunt u contact opnemen met s.pasmans@erasmusmc.nl.

Digitale versies

Zowel van de patiëntenfolder als de artsenfolder staat een digitale versie op <https://www.huidhuis.nl/huidaandoening/mastocytose>

Vragen?

Wanneer u vragen heeft kunt u contact opnemen met: kinderdermatologie@erasmusmc.nl

Patiëntenorganisaties

- Het *Nederlands Anafylaxis Netwerk* is er voor iedereen die steun nodig heeft in de omgang met anafylaxis (anafylaxie of anafylactische shock) als gevolg van insectensteken, voedsel, medicijnen of anderszins. U kunt er ook voorlichtingsmateriaal krijgen.
<http://www.anafylaxis.nl>
- De *Mastocytose Patiënten Vereniging Nederland* heeft als doel meer bekendheid te geven aan de ziekte mastocytose. De vereniging verstrekt telefonische en schriftelijke informatie en organiseert landelijke voorlichtingsdagen en lotgenotencontact.
<http://www.mastocytose.nl>

Literatuur

Akin C, Valent P. Diagnosis and classification of mastocytosis. *Immunology and allergy of clinics of north America*. 2014; 34:2:207-218

Azana JM, Torrelo A, Mediero IG, et al. Urticaria Pigmentosa: a review of 67 pediatric cases. *Pediatr Dermatol*. 1994;11:102-106.

Barete, S., et al., Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*, 2015. 126(8): p. 1009-16; quiz 1050.

Berezowska, S., et al., Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol*, 2014. 27(1): p. 19-29.

Bibi, S., et al., Molecular defects in mastocytosis: KIT and beyond KIT. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2014. 34(2): p. 239-62.

Bilo, M.B., et al., Mast cell diseases and the severity and course of intraoperative anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009. 103(2): p. 175-6.

Bonadonna, P., C. Lombardo, and R. Zanotti, Mastocytosis and allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2014. 24(5): p. 288-97; quiz 3 p preceding 297.

Chatterjee, A., J. Ghosh, and R. Kapur, Mastocytosis: a mutated KIT receptor induced myeloproliferative disorder. *Oncotarget*, 2015. 6(21): p. 18250-64

Damaj, G., et al., ASXL1 but not TET2 mutations adversely impact overall survival of patients suffering systemic mastocytosis with associated clonal hematologic non-mast-cell diseases. *PLoS One*, 2014. 9(1): p. e85362.

Frieri, M. and M. Quershi, Pediatric Mastocytosis: A Review of the Literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2013. 26(4): p. 175-180.

Gonzalez-de-Olano, D., et al., Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. *Immunotherapy*, 2011. 3(5): p. 637-51.

Greaves MW. Mastocytosis. In: Rook: *Tekstboek of Dermatology*, Volume 3: 6th edition.1998 Chapter 54.

Heide, R., et al., Clinical scoring of cutaneous mastocytosis. *Acta Derm Venereol*, 2001. 81(4): p. 273-6.

- Hermans, M.A.W., et al., Systemic mastocytosis: A cohort study on clinical characteristics of 136 patients in a large tertiary centre. *Eur J Intern Med*, 2016.
- Horny, H.P., Mastocytosis. In: Swerdlow S, et al., editors. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research and Cancer (IARC), 2008: p. 54-63.
- Ispas, L., R.A. Henriksen, and W.J. Metzger, The many faces of systemic mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001. 87(1): p. 6-14; quiz 15, 67.
- Jawhar, M., et al., Molecular profiling of myeloid progenitor cells in multi-mutated advanced systemic mastocytosis identifies KIT D816V as a distinct and late event. *Leukemia*, 2015. 29(5): p. 1115-22.
- Jennings, S., et al., The Mastocytosis Society survey on mast cell disorders: patient experiences and perceptions. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014. 2(1): p. 70-6.
- Kluin-Nelemans JC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, Van 't Wout JW, Verhoef G, Gerrits WB, Van Dobbenburgh OA, Pasmans SG, Fijnheer R. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 2003;102:4270-6.
- Kluin Nelemans JC. Een nieuwe tyrosinekinaseremmer voor systemische mastocytose. *Ned Tijd hemat* 2009;6:191-93
- Kluin-Nelemans, J.C., Oldhoff, M.J., Doormaal, J.J. van, Wout, J.W. van't, Verhoef, G., Gerrits, W.B.J. et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 2003;102:4270-4276.
- Kors JW, van Doormaal JJ, Breukelman H, et al. Long-term follow-up of indolent mastocytosis in adults. *J Int Med* 1996; 239:157-164.
- Lim, K.H., et al., Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*, 2009. 113(23): p. 5727-36.
- Meni, C., et al., Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol*, 2015. 172(3): p. 642-51.
- Metcalfe DD. Mastocytosis syndromes. In: Middleton E, editor. *Allergy. Principles and Practice*. Volume II. 4th edition. 1993:1537-1551.
- Meyler L, Dukes MNG, Aronson JK, Chalker J. *Meyler's side effect of drugs: an encyclopedia of adverse reactions and interactions*. 14th edition. 2000. Edited by Elsevier, Amsterdam.
- Nettleship E, Tay W. Rare forms of urticaria. *BMJ*. 1869;2:323-324.

- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2015. 90(3): 250-62.
- Pardanani, A., How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood*, 2013. 121(16): p. 3085-94.
- Rossini, M., et al., Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis. *Bone*, 2011. 49(4): p. 880-5.
- Sokol, H., et al., Gastrointestinal manifestations in mastocytosis: a study of 83 patients. *J Allergy Clin Immunol*, 2013. 132(4): p. 866-73 e1-3.
- Soter NA. The Skin in Mastocytosis. *J Invest Dermatol*. 1991;96:32S-39S.
- Tebbe B, Stavropoulos PG, Krasagakis K, Orfanos CE. Cutaneous Mastocytosis in adults. *Dermatology*. 1998;197:101-108.
- Topar G, Staudacher C, Geisen F, et al. Urticaria Pigmentosa. A clinical, hematopathologic, and serologic study of 30 adults. *Am J Clin Pathol*. 1998; 109:279-285
- Valent, P., et al., Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy*, 2014. 69(10): p. 1267-74.
- van Daele, P.L., et al., Immunophenotyping of mast cells: a sensitive and specific diagnostic tool for systemic mastocytosis. *Neth J Med*, 2009. 67(4): p. 142-6.
- Verburg, M., et al., Rush immunotherapy for wasp venom allergy seems safe and effective in patients with mastocytosis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2015. 47(6): p. 192-6.
- Verstovsek S. Advanced systemic mastocytosis: the impact of KIT mutations in diagnosis, treatment, and progression. *Eur J Haematol*, 2012. 90:89-98.

Bijlage 1
Diagnostische criteria

Tabel 1. Diagnostische criteria voor systemische mastocytose
Systemische mastocytose

Aanwezigheid van 1 major en 1 minor criterium, of 3 minor criteria.

Major criterium

- Multifocale, dense MC infiltratie (met >15 MC per aggregaat) in beenmerg en/of extracutaan orgaan.

Minor criteria

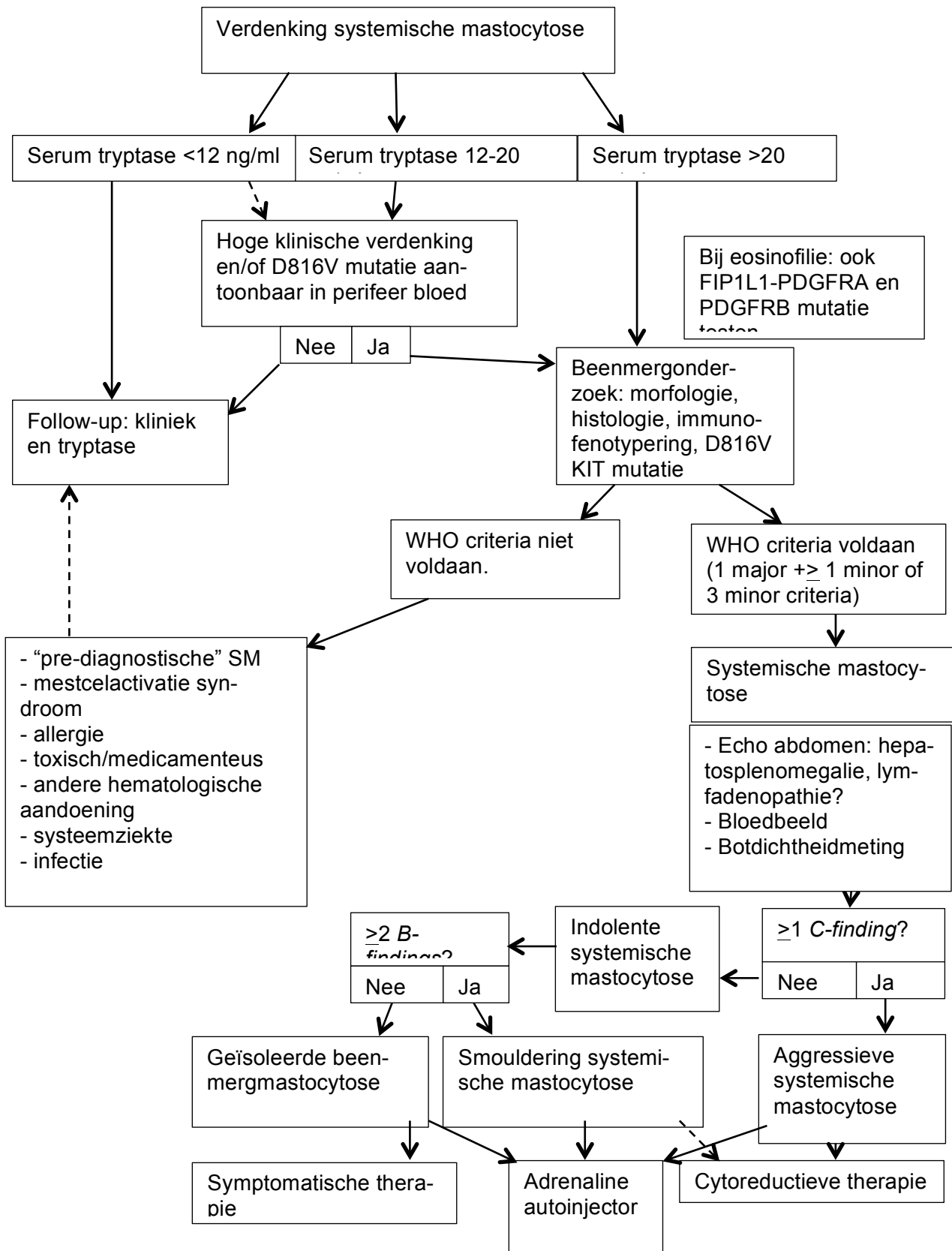
- Aanwezigheid van D816V KIT mutatie.
- Serum tryptase >20 ng/mL.
- Expressie CD2 en/of CD25 op MC in het beenmerg.
- >25% atypische of spoelvormige MC.

ISM	SSM	SM-AHNMD	ASM
Voldoet aan de criteria voor SM, zonder B- of C- <i>findings</i> .	Voldoet aan criteria voor SM + ≥ 2 B- <i>findings</i> : <ul style="list-style-type: none"> • Hepato/splenomegalie zonder orgaandysfunctie. • Lymfadenopathie. • >30% MC infiltratie in beenmerg. • Serum tryptase > 200 ng/mL. • Tekenen van dysplasie of myeloproliferatief neoplasma zonder te voldoen aan de criteria voor SM-AHNMD. 	Voldoet aan de criteria voor SM + aanwezigheid van een niet-mestcel gerelateerde klonale hematologische aandoening (MDS, AML, NHL of myeloproliferatief neoplasma).	Voldoet aan de criteria voor SM + ≥ 1 C- <i>findings</i> : <ul style="list-style-type: none"> • Cytopenie* • Hepatomegalie, ascites, gestoorde leverfunctie en/of portale hypertensie. • Malabsorptie met gewichtsverlies. • Pathologische fractuur en/of osteolytische bothaarden. • Splenomegalie met hypersplenisme.

MC: mestcellen. SM: systemische mastocytose. ISM: indolente systemische mastocytose. SSM: smouldering systemische mastocytose. SM-AHNMD: systemische mastocytose met geassocieerde klonale hematologische non-mestcel ziekte. ASM: agressieve systemische mastocytose.

*Cytopenie: leukocyten < 1.0×10^9 ; hemoglobine < 6.2 mmol/l; trombocyten < 100×10^9

Bijlage 2
Diagnostisch stroomdiagram



Bijlage 3
Tabel Behandeling

Symptoom	Medicament	Dosering	Meest voorkomen- de bijwerkingen
Jeuk	H1-antagonist	Maximaal 4xdaags de dagdosis	Hoofdpijn, vermoeidheid, xerostomie
	Leukotrieën antagonist	Montelukast 1xdaags 10mg	Hoofdpijn Voorzichtig bij gestoorde leverfunctie
	Psoralen + UV-A (PUVA) foterapie	-	Jeuk, erytheem, nausea Gecontra-indiceerd in de zwangerschap
Flushing	H1-antagonist	Maximaal 4xdaags de dagdosis	
	Acetylsalicylzuur		Verhoogde bloedingsneiging Eerst provocatie test!
Pyrosis	H2-antagonist	Maximaal 2xdaags 300mg	Buikpijn, obstipatie, hoofdpijn
	Protonpompremmer	Conform farmacotherapeutisch kompas	Buikpijn, nausea, flatulentie, diarree
Diarree/buikkrampen	Cromoglycaat sachet	Maximaal 4xdaags 200mg	
Hoofdpijn (en cognitieve stoornis)	H1-antagonist	Maximaal 4xdaags de dagdosis	Hoofdpijn, vermoeidheid, xerostomie
Osteoporose	Behandeling conform CBO-richtlijn		
Cytoreductieve therapie	Imatinib	1xdaags 100mg	Myelosuppressie, levertestafwijkingen, diarree, oedeem. Niet werkzaam bij D816V mutatie
	Cladribine		Myelosuppressie, etc.
	Midostaurine		Myelosuppressie, etc.
	Interferon-alfa		Dosisafhankelijk

Bijlage 4

Geneesmiddelenpaspoort

Het is aan te bevelen het eerdergenoemde **geneesmiddelenpaspoort** (<https://www.huidhuis.nl>) mee te geven met daarin de volgende tekst:

Wegens mastocytose verhoogd risico op anafylaxie na:

- 1. Bijen- en wespensteken**
- 2. Geneesmiddelen**

Ad.2.a. Medicijngebruik bij mastocytose

Gebruik geen medicatie waar u in het verleden overgevoelig voor bent gebleken

Ad.2.b. Verhoogd risico op overgevoeligheid voor

- 1 NSAID's-pijnstillers(bijv aspirine, ibuprofen)
- 2 alle opiaten (bijv codeïne in hoestdrank)
- 3 polymixinen (polymixine B/ colistine)
- 4 spierverlappers (bij narcose)
- 5 röntgencontrastmiddel (mn oude generatie)

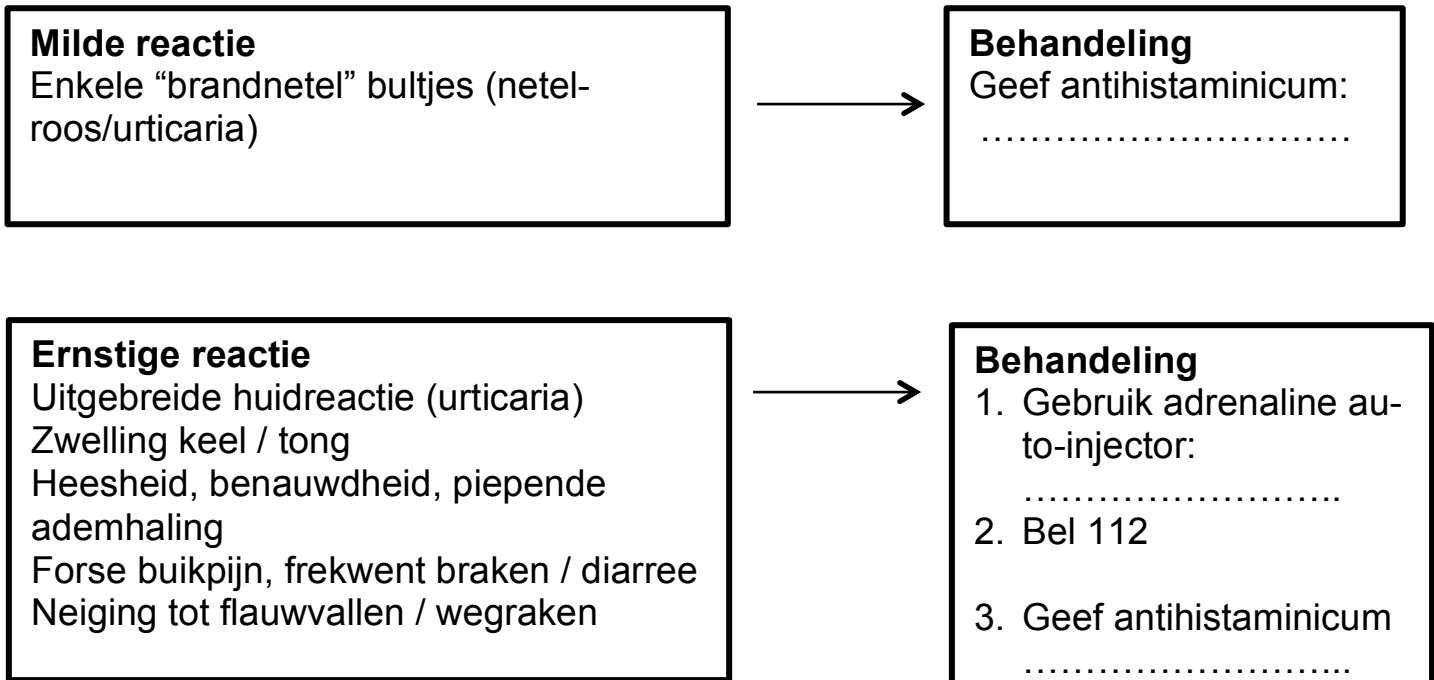
Bijlage 5

BEHANDELING ANAFYLAXIE bij MASTOCYTOSE

Naam:
Geboren:
Adres:
Woonplaats:
Telefoonnummer:
Telefoonnummer contactpersoon:

Diagnose: mastocytose

Allergie voor: Voeding:
Medicatie:



Bijlage 6 Praktijk en follow-up

Een praktische uitwerking voor artsen

Indeling formulieren als decursus voor in status om in te scannen en voor in diagnostisch/therapeutisch plan in Huidhuis.

- 1^e polibezoek: mastocytose?
- 2^e polibezoek (minimaal 6 weken na eerste bezoek)
- Jaarlijkse controle
- Vragenlijst voor volwassenen en kinderen met mastocytose

Voor overleg kunt u contact opnemen in het Erasmus MC met:

- Maurice Verburg, dermatoloog-onderzoeker
- Dr. Nicolette Arends, kinderarts-allergoloog
- Paul van Daele, internist-hematoloog
- Prof. dr. Suzanne Pasmans, (kinder)dermatoloog

Bij verdenking mastocytose patiënt aanmelden bij expertise centrum Mastocytose voor multidisciplinaire mastocytose poli's

Kind:

Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis
dr. Nicolette J.T. Arends, kinderarts-allergoloog en
prof.dr. Suzanne G.M.A. Pasmans (kinder)dermatoloog/immunoloog
Aanmelden via: afspraak.kinderderma@erasmusmc.nl

Volwassene:

Erasmus MC- polikliniek Interne Geneeskunde (Immunologie)
dr. P.L.A. van Daele
drs M. Hermans, internist-allergoloogimmunoloog i.o.
Aanmelden via: ?????

1^e polibezoek: Mastocytose?

- Anamnese:
 - Leeftijd ontstaan
 - Klachten: systemisch?, huidafwijkingen?, blaren aanwezig?
 - Beloop in de tijd
 - Triggers navragen met geassocieerde klachten/ernst (zie ook lijst) en tijdsrelatie
 - Fysische triggers
 - Ziek zijn
 - Vaccinaties
 - Medicatie
 - Voeding
 - Wesp/bijensteken
 - Therapie (voorgeschiedenis, huidige)
 - Dieet (voorgeschiedenis, huidige)
 - Doktersadvies?
 - Diëtiste betrokken?
 - Algemeen bijzonderheden? Botfracturen?
 - Psychosociale anamnese
 - Familie anamnese: indien positief verwijzing en follow-up via expertisecentrum. Kind diagnostiseren en behandelen als volwassene.
 - Anamneselijst meegeven (zie bijlage)

- Lichamelijk onderzoek:
 - huidafwijkingen passend bij cutane mastocytose:
urticaria pigmentosa(UP), mastocytoom, diffuse cutane mastocytose
Beschrijving:
 - Teken van Darier: positief / negatief ?
 - Hepatosplenomegalie?
 - Lymfklieren?

- Aanvullend onderzoek:
 - Laboratorium:
 - Tryptase (immuno-formulier)
 - Bloedbeeld + differentiatie
 - Leverfuncties
 - Botparameters (Ca, P, alkalische fosfatase,)
 - Glucose, Hb1Ac
 - Lipidenspectrum (cholesterol, HDL- chol, LDL-chol, ratio, FFA? en TG?)
 - Spijtserum (op indicatie)
 - Huidtest wesp en bij (op indicatie)
- kinderen: skin prick test (SPT) wesp / bij

- volwassenen: SPT en intracutane huidtest (ICT) wesp / bij

- Histologie (liefst rode laesies biopteren)
 - Huidbiopten 3 mm formaline (op indicatie)
- ECG, echo hals vaten, (alleen bij volw, op indicatie)
- Dexascan vanaf leeftijd van 4 jaar

2^e polibezoek (3-6 weken na eerste bezoek)

- Anamneselijst evalueren
- Lichamelijk onderzoek
- Uitslagen bespreken
- Diagnose mastocytose ? ja / nee, indien nee, niet verder gaan !

- Aanvullend onderzoek bespreken
Bij volwassenen extra:
Indicaties voor beenmergpunctie bij volwassenen door hematoloog middels consultaanvraag:
Vraagstelling: "beenmergpunctie in het kader van mastocytose evaluatie. Gaarne beenmergbi-
opt laten beoordelen volgens WHO criteria".
Indien:
 - reële verdenking op systemische mastocytose
 - tryptase > 20 ug/l
 - afwijkend bloedbeeld / differentiatie**Bij kinderen extra:**
Bij alleen cutane symptomen geen indicatie voor beenmergpunctie; indicatie alleen bij verhoogd tryptase en/of ernstige klachten

- Overweeg consult diëtiste bij reactie op voeding, bij forse gastro-intestinale klachten, bij dieet adviezen (proefdieet vrij van biogene aminen, alleen te starten i.o.m. diëtiste)

- Behandeling: zie ook <https://www.huidhuis.nl/huidaandoening/mastocytose>
 - Bij klachten
 - Eerste keus: H1-remmer
 - Tweede keus: H2-remmer toevoegen
 - Lokaal corticosteroiden klasse 2-3
 - Noodset (antihistaminica en 2 (!) adrenaline auto-injectoren (AAI)) bij alle volwassenen en bij kinderen met diffuse cutane mastocytose en/of een verhoogd tryptase en/of gegeneraliseerde huidlesies (zie protocol huidhuis mastocytose); Instructie AAI zie www.anafylaxis.net.
AAI vanwege verhoogd risico op anafylactische reacties na wespen en bijensteken en medicijnen
 - Medicijnpaspoort (<https://www.huidhuis.nl>); de tekst hiervoor staat zowel in de artsen- als patiënteninformatie

- Aan patiënt meegeven:
 - Informatiefolder voor patiënt over mastocytose meegeven .
(staat op <https://www.huidhuis.nl/huidaandoening/mastocytose>)
 - Medicijnpaspoort (<https://www.huidhuis.nl>); zie boven
 - Noodset (antihistaminica en 2 (!) epipennen); zie boven

- Brief naar huisarts; informatiefolder voor artsen bijsluiten
(staat op <https://www.huidhuis.nl/huidaandoening/mastocytose>)

- Follow-up:
 - Indien beenmergbipt wordt gedaan: controlebezoek plannen

- Anders jaarlijkse controle
- Patiënt aanmelden voor aanmaak persoonlijk gezondheidsdossier via <https://www.huidhuis.nl/huidaandoening/mastocytose>

Jaarlijkse controle

- Anamnese
 - lijst laten invullen door patiënt (in wachtkamer of digitaal vooraf aan consult)
 - evalueren ingevulde lijst
- Lichamelijk onderzoek
 - inspectie huid (verergering?)
 - teken van Darier
 - hepatosplenomegalie
 - lymfklieren
- Laboratorium:
 - Tryptase (immuno-formulier)
 - Bloedbeeld + differentiatie
 - Leverfuncties
 - Botparameters (Ca, P, alkalische fosfatase,)
 - Glucose, Hb1Ac
 - Lipidenspectrum (cholesterol, HDL- chol, LDL-chol, ratio, FFA? en TG?)
 - Spijtserum (op indicatie)

- Dexascan eenmaal per 3 jaar

- Recepten: noodset vernieuwen

- TC 6 weken: bespreking uitslagen

- Follow-up:
 - jaarlijks
 - bij klachten eerder retour

Bij verergering klachten of labveranderingen altijd opnieuw eerdere beslismomenten overwegen. Toch indicatie voor beenmergbipt, gastroscopie, aanvullend lab of botdensitometrie?

Vragenlijst voor volwassenen en kinderen met mastocytose

Naam patiënt:

Geboortedatum patiënt:

Ingevuld door; naam arts:

Datum eerste polibezoek:

Welke factoren verergeren bij u / uw kind de klachten ten gevolge van de mastocytose?

Factor:	ja	nee
Voedsel		
Alcohol		
Wrijving op de huid		
Lichamelijke inspanning		
Geestelijke inspanning		
Stress		
Temperatuursverschillen		

Hieronder staan klachten vermeld die kunnen passen bij mastocytose.

Wilt u deze klachten in onderstaande tabel aankruisen ?:

Klachten:	nee	ja	Ma- te geen											Duur in jaren	In aan- val- len?	Factor van invloed. Welke?	
				0 = geen	1	2	3	4	5	6	7	8	9				10
moeheid																	
duizeligheid																	
bewustzijns- verlies																	
opvliegers																	
jeuk																	
hoofdpijn																	
neusloop																	
benauwdheid																	
pijn op de borst																	
hartkloppingen																	
misselijkheid																	
braken																	
buikpijn																	
diarree																	
maagpijn																	
zuurbranden																	
botpijn; geen gewrichts klachten																	
botbreuken																	

Bent u / uw kind wel eens gestoken door een wesp / bij ?

wesp		ja	nee
wanneer	jaartal		
Welke reactie	op de plaats van de steek rood / dik	ja	nee
M1	huidafwijkingen hele huid rood / dik	ja	nee
M2	braken, diarree	ja	nee
M3	heesheid, benauwdheid	ja	nee
M4	bewustzijnsverlies	ja	nee

Sommige patiënten met mastocytose hebben een overgevoeligheidsreactie met medicijnen gehad. Heeft u / uw kind wel eens een reactie gehad op een van de volgende medicijnen ?

Medicijn:	ja	nee
Antibiotica		
Pijnstillers, nl NSAID's		
Röntgencontrastvloeistof		
Anderen:		

Wilt u deze reactie op het medicijn beschrijven hieronder:

medicijnen		ja	nee
welke			
wanneer	jaartal		
Welke reactie	op de plaats van de steek rood / dik	ja	nee
M1	huidafwijkingen hele huid rood / dik	ja	nee
M2	braken, diarree	ja	nee
M3	heesheid, benauwdheid	ja	nee
M4	bewustzijnsverlies	ja	nee

Komt in uw familie mastocytose voor?	ja	nee
--------------------------------------	----	-----

Met welke andere ziektes bent u/ uw kind bekend ?:

Welke geneesmiddelen gebruikt u / uw kind?: