

Systemische mastocytose: een heterogene ziekte

Maud A.W. Hermans, Maurice Verburg, Jan A.M. van Laar, P. Martin van Hagen, Suzanne G.M.A. Pasmans en Paul L.A. van Daele

DAMES EN HEREN,

Systemische mastocytose is een zeldzame ziekte die wordt veroorzaakt door een overmatige deling van afwijkende mestcellen.¹ Door de grote variatie aan symptomen en de relatieve onbekendheid met de ziekte wordt de diagnose vaak laat gesteld, wat kan leiden tot onnodige morbiditeit. We beschrijven 2 ziektegeschiedenissen en geven daarna een overzicht van de symptomen, diagnostiek en behandeling van patiënten met systemische mastocytose.

Patiënt A, een 77-jarige vrouw, werd verwezen vanwege onverklaarde botafwijkingen. Zij kwam aanvankelijk bij haar huisarts met sinds 4 maanden dagelijkse aanvallen van buikkrampen en waterdunne diarree. Uit de tractsusanamnese kwamen ernstige vermoeidheid, nachtzweeten, zuurbranden en hoofdpijn naar voren. Lichamelijk onderzoek was toen niet afwijkend. Haar voorgeschiedenis vermeldde hypertensie en diabetes mellitus type 2. Als medicatie gebruikte patiënte metoprolol en pregabaline. Omdat de huisarts een coloncarcinoom vermoedde, verwees deze patiënte naar een internist elders. Deze internist liet een CT-colonografie vervaardigen, die geen colonafwijkingen toonde maar wel diffuse skeletafwijkingen als toevallsbevinding. Hierna werd een beenmergpunctie verricht, waarbij sterk hypercellulair en fibrotisch beenmerg werd gezien met een diffuse infiltratie (> 95%) van atypische mestcellen; dit paste bij systemische mastocytose. Deze diagnose werd bevestigd met flowcytometrie en een aantoonbare D816V-mutatie in het gen voor de c-KIT-receptor, waarbij het aminozuur asparaginezuur op positie 816 in het eiwit is vervangen door valine.

Kort hierna werd patiënte opgenomen in ons centrum vanwege een forse hoeveelheid ascites, rechtszijdig pleuravocht en hepatosplenomegalie. Laboratoriumonderzoek bij opname gaf de volgende uitslagen: hemoglobine: 5,2 mmol/l; leukocyten: $3,5 \times 10^9/l$; trombocyten: $73 \times 10^9/l$; alkalische fosfatase: 434 U/l; γ -GT: 192 U/l; overige leverenzymen: niet-afwijkend; tryptase: 374 $\mu g/l$ (referentiewaarde: 0-11,4). In het pleurapunctaat werden afwijkende mestcellen aangetroffen.

Wij stelden de diagnose 'agressieve systemische mastocytose met botaantasting, hepatosplenomegalie, pleuravocht, ascites en pancytopenie'. Cytoreductieve behandeling met een eenmalige gift cladribine 0,1 mg/kg had goed effect op zowel de ascites en het pleuravocht als de klinische conditie van patiënte.

Erasmus MC, Rotterdam.

Afd. Inwendige Geneeskunde: M. Hermans, MSc, internist-immunoloog/allergoloog in opleiding; dr. J.A.M. van Laar en prof.dr. P.M. van Hagen, internisten-immunologen;

dr. P.L.A. van Daele, internist-immunoloog en fellow allergologie.

Afd. Dermatologie: M. Verburg, MSc, arts-onderzoeker;

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

Contactpersoon: M. Hermans, MSc (m.hermans@erasmusmc.nl).

TABEL 1a Diagnostische criteria voor systemische mastocytose van de WHO^{2*}**criterium****majeur**

multifocale, dense MC-infiltratie (> 15 MC's per aggregaat) in beenmerg en/of extracutaan orgaan

mineur

aanwezigheid van D816V-mutatie in *c-KIT*-gen
 serumtryptase > 20 ng/ml
 expressie van CD2 en/of CD25 op MC's in het beenmerg
 > 25% atypische of spoelvormige MC's

MC = mestcel.

* De diagnose kan worden gesteld als de patiënt voldoet aan 1 majeure en 1 mineure criterium, of aan 3 mineure criteria.

Patiënt B, een 53-jarige man, werd gezien op een algemene osteoporosepoli elders nadat hij een wervelfractuur had opgelopen tijdens het mountainbiken. Een botdichtheidsmeting toonde ernstige osteoporose, terwijl patiënt geen bekende risicofactoren hiervoor had. Bij gedetailleerde anamnese bleek hij in de loop van enkele jaren meerdere ernstige anafylactische reacties doormaakt te hebben na insectenbeten en na het eten van zuurkool. De overige anamnese leverde geen bijzonderheden op; er was met name geen sprake van 'flushing', huidafwijkingen of buikklachten. Patiënt gebruikte risedroninezuur en vitamine D. Vanwege vermoeden van mastocytose werd patiënt naar ons verwezen.

Bij lichamenlijk onderzoek zagen wij een niet-zieke man; we vonden geen afwijkingen. Vanwege de combinatie van osteoporose zonder risicofactoren en meerdere episodes van anafylaxie dachten we aan systemische mastocytose. Dit werd ondersteund door een verhoogde serumtryptasewaarde (29,2 µg/l). Een beenmergpunctaat toonde nestjes van afwijkende, spoelvormige mestcellen, zowel bij microscopisch en histologisch onderzoek als bij immunofenotypering. Met PCR werd de D816V-mutatie aangetoond.

We stelden daarop de diagnose 'indolente systemische mastocytose met ernstige osteoporose en herhaaldelijke anafylaxie' en behandelden patiënt voor de osteoporose met de PTH-analoog teriparatide 20 µg 1 dd subcutaan. Ook gaven we hem een adrenalineauto-injector. Verdere symptotomatische behandeling was vooralsnog niet nodig.

TABEL 1b Subtypes van systemische mastocytose**subtype****ISM**

voldoet aan criteria voor SM, zonder B- of C-bevindingen

ISM-

ISM zonder huidafwijkingen

ISM+

ISM met huidafwijkingen

SSM

voldoet aan criteria voor SM en ≥ 2 B-bevindingen:

hepato- of splenomegalie zonder orgaandisfunctie

lymfadenopathie

> 30% MC-infiltratie in beenmerg

tekenen van dysplasie of myeloproliferatief neoplasma zonder te voldoen aan criteria voor SM-AHNMD

SM-AHNMD

voldoet aan criteria voor SM en aanwezigheid van niet-mestcelgerelateerde, klonale hematologische aandoening (myelodysplastisch syndroom, acute myeloïde leukemie, nonhodgkinlymfoom of myeloproliferatief neoplasma)*

ASM

voldoet aan criteria voor SM en ≥ 1 C-bevinding:

cytopenie†

hepatomegalie, ascites, gestoorde leverfunctie of portale hypertensie

malabsorptie met gewichtsverlies

pathologische fractuur of osteolytische bothaarden

splenomegalie met hypersplenisme

MC = mestcel; SM = systemische mastocytose; ISM = indolente SM; SSM = 'smouldering' SM; ASM = agressieve SM.

* Voor de diagnose 'SM met gerelateerde klonale hematologische niet-mestcelziekte' (SM-AHNMD) kan de serumtryptasewaarde niet als mineur criterium gebruikt worden.

† Voor cytopenie moet worden voldaan een van de volgende criteria:

leukocyten: < 1,0 x 10⁹/l; hemoglobine: < 6,2 mmol/l; of trombocyten: < 100 x 10⁹/l.

BESCHOUWING

In de WHO-classificatie wordt mastocytose geschaard onder de myeloproliferatieve aandoeningen.² Bij systemische mastocytose is minimaal 1 extracutaan orgaan aangedaan (tabel 1a), terwijl patiënten met cutane mastocytose alleen huidafwijkingen hebben. Er worden verschillende subtypes van systemische mastocytose erkend (tabel 1b).

Het grootste deel van de patiënten heeft de indolente



FIGUUR 1 Twee voorbeelden van urticaria pigmentosa. (a) Een man met een ernstige vorm op zijn thorax, abdomen en bovenarmen. (b) Een vrouw met een lichtere vorm op haar bovenbenen; urticaria pigmentosa kunnen ook lijken op banale naevi. (Afgedrukt met toestemming van belanghebbenden.)

vorm met een goedaardig beloop. De overige subtypes hebben een wisselende prognose, waarbij mestcelleukemie altijd fataal verloopt.¹ Ten slotte is er een groep patiënten die weliswaar mestcelmediator-gerelateerde symptomen heeft, maar die niet voldoet aan alle criteria voor systemische mastocytose. Deze patiënten vallen onder het mestcelactivatiesyndroom.

De prevalentie van systemische mastocytose is ongeveer 13 per 100.000 Nederlanders. Dit betekent dat er zo'n 2200 patiënten in Nederland zijn, wat neerkomt op 1 patiënt per 4 huisartsen.³

PATHOFYSIOLOGIE

Mestcellen behoren tot de eerste linie van de afweer tegen indringers van buitenaf in weefsels, zoals de huid, tractus digestivus en luchtwegen. Mestcellen bevatten granula met een breed repertoire van kant-en-klare moleculen, waaronder histamine, tryptase, pro-inflammatoire en vasoactieve stoffen. Degranulatie vindt plaats na verschillende triggers, waaronder activatie via de IgE-receptor.

Bij 80-90% van de patiënten met systemische mastocytose kan de D816V-mutatie worden aangetoond in het gen voor de c-KIT-receptor. Deze receptor is lid van de tyrosinekinasefamilie en wordt geactiveerd door stamcellfactor. De gemuteerde receptor blijft echter ook zonder stamcellfactor geactiveerd, wat leidt tot continue proliferatie en verminderde apoptose van mestcellen. De causale relatie tussen de D816V-mutatie en het ontstaan van systemische mastocytose is onduidelijk; vermoedelijk zijn er bijkomende genetische veranderingen nodig voor de ontwikkeling van deze ziekte.¹

KLINISCHE SYMPTOMEN

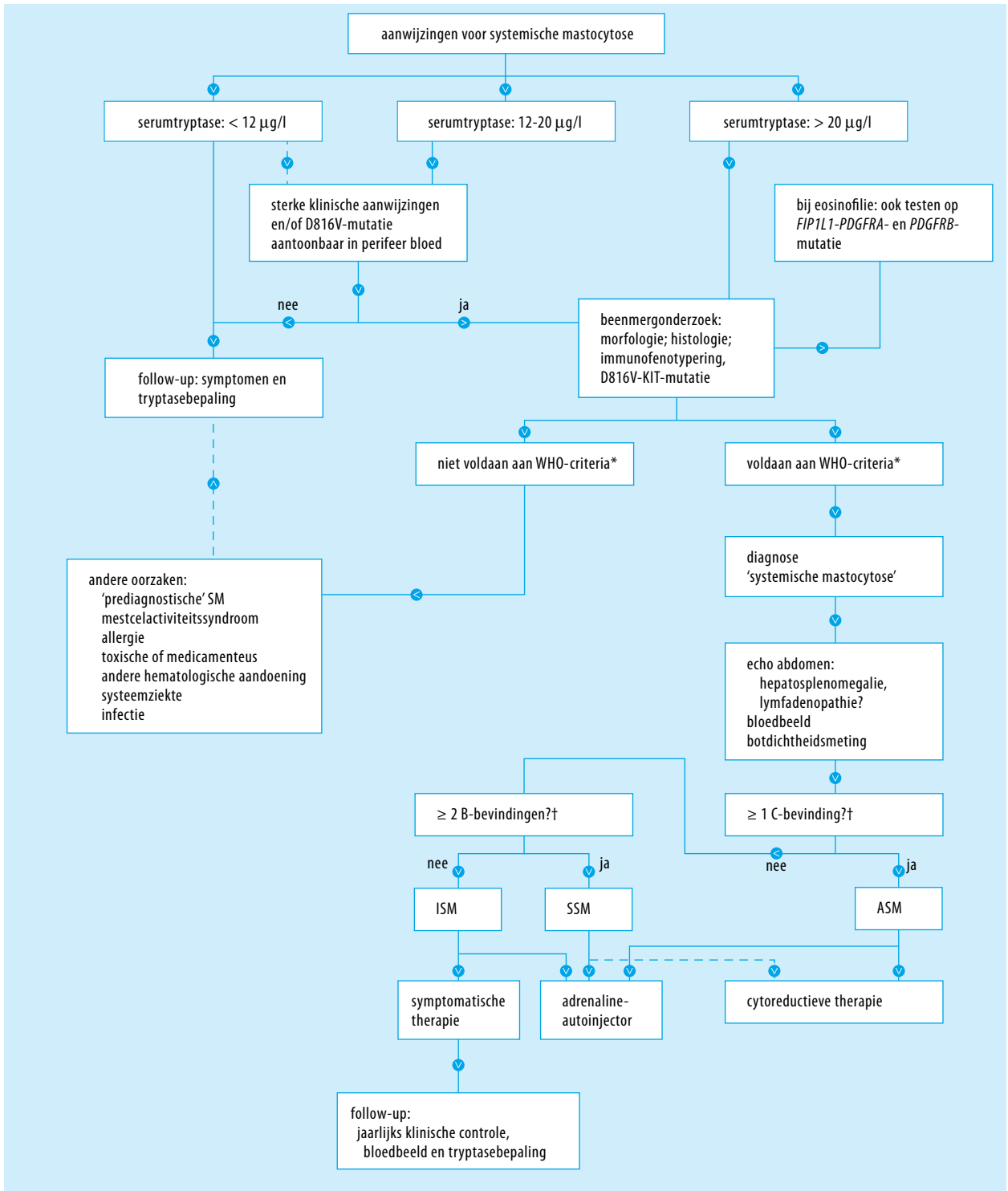
Systemische mastocytose heeft een divers klinisch beeld. Huidbetrokkenheid is het gemakkelijkst te herkennen en komt voor bij 40-88% van de patiënten.⁴⁻⁶ Meestal betreft het urticaria pigmentosa. Hierbij zijn multipale roodbruine maculae of papulae zichtbaar, die zich vooral bevinden op de romp en extremiteiten (figuur 1). De handpalmen, de voetzolen en het gelaat worden meestal gespaard. Het Darriers teken is doorgaans positief: bij het wrijven over een macula ontstaat een verhevenheid of een blaar.

De meeste systemische symptomen worden veroorzaakt door de hoge concentratie van uitgestoten mestcelmediatoren. Vooral de onvoorspelbaarheid van de symptomen en de maag-darmklachten hebben een negatieve invloed op de kwaliteit van leven.⁵ Tabel 2 biedt een overzicht van het brede scala aan symptomen.

Opvallend is dat vooral binnen systemische mastocytose verschillende fenotypes gezien worden. Een duidelijk onderscheid kan bijvoorbeeld worden gemaakt tussen patiënten mét en zonder huidafwijkingen. Patiënten met indolente systemische mastocytose en huidafwijkingen hebben vaak vooral mestcelmediatorgerelateerde symptomen en een hogere serumtryptaseconcentratie, terwijl patiënten met indolente systemische mastocytose maar zonder huidafwijkingen significant vaker anafylaxie en osteoporose hebben.⁵ Een pathofysiologische verklaring voor dit verschil ontbreekt voorsnog.

ANAFYLAXIE

Logischerwijs komt anafylaxie vaak voor bij patiënten met systemische mastocytose, met een cumulatieve incidentie



FIGUUR 2 Diagnostisch algoritme voor systemische mastocytose (aangepast van Pardanani,¹ Horny,² en Valent et al.⁹).

* De WHO-criteria staan in tabel 1a.

† Zie tabel 1b voor toelichting over B- en C-bevindingen.

SM = systemische mastocytose; ISM = indolente SM; SSM = 'smouldering' SM; ASM = agressieve SM.

van 6-9% bij kinderen en 22-49% bij volwassenen.⁵⁻⁷ Anafylaxie wordt het vaakst uitgelokt door wespsteken (19-53%), gevolgd door voedsel (3-16%) en medicatie (5-9%).

Beruchte medicijnen zijn NSAID's, opioïden, röntgencontrastmiddel en anesthetica, maar hier is weinig systematisch onderzoek naar verricht, waardoor er geen betrouwbare gegevens beschikbaar zijn over de frequentie en ernst van anafylaxie na gebruik hiervan. Röntgencontrastmiddel en anesthetica hoeven niet helemaal te worden vermeden bij patiënten met systemische mastocytose, maar het is wel raadzaam om profylaxe te geven met antihistaminica en glucocorticoiden.

Ook warmte, stress, alcohol of inspanning kan op anafylaxie lijkende symptomen uitlokken door degranulatie van de vele mestcellen. In 39% van de anafylaxie-episodes bij patiënten met systemische mastocytose is er geen duidelijke uitlokkende factor.

Specifieke desensibilisatietherapie voor wespengif is ook bij patiënten met systemische mastocytose veilig en effectief.⁷

KINDEREN

Mastocytose verloopt bij kinderen anders dan bij volwassenen. In de eerste 2 levensjaren manifesteert de ziekte zich vaak als cutane mastocytose. Bij de meerderheid treedt spontane en complete remissie op in de puberteit. Uitbreiding naar systemische mastocytose is zeldzaam, maar veel kinderen met mastocytose hebben wel buikpijn en flushing.

Bij de meeste kinderen is weliswaar een mutatie in het *c-KIT*-gen aanwezig, maar slechts bij 25% betreft dit de D816V-mutatie.⁸

DIAGNOSTIEK

De grootste uitdaging is om systemische mastocytose niet te vergeten in de differentiaaldiagnose bij patiënten met een ongebruikelijke combinatie van symptomen, zoals anafylaxie met osteoporose of buikklachten met opvliegers, en altijd bij patiënten met urticaria pigmentosa. Mede hierdoor is de duur tussen het eerste symptoom en het stellen van de diagnose lang: gemiddeld 8,1 jaar voor de patiëntenpopulatie in het Erasmus MC.⁶ Bij vermoeden van systemische mastocytose kan een vast algoritme worden gevolgd (figuur 2). Hierbij wordt begonnen met het meten van de serumtryptasewaarde en, bij patiënten met huidafwijkingen, het nemen van een huidbiopt. De uiteindelijke diagnose wordt gesteld aan de hand van de WHO-criteria (zie tabel 1a).² Voor het majeure criterium is een beenmergpunctie of biopsie van ander aangedaan weefsel noodzakelijk. De diagnose wordt ondersteund met maximaal 4 mineure criteria (immunofenotypering, moleculair onderzoek en bepaling van de serumtryptasewaarde).

TABEL 2 Symptomen van systemische mastocytose

symptoom	prevalentie; % ⁴⁷
mestcelmediatorgerelateerd	
jeuk	42-79
opvliegers of flushing	42-77
buikpijn	15-30
diarree	37-66
dyspepsie, pyrose	30-54
onverklaarde collaps	13-20
anafylaxie	23-41
angio-oedeem	5-35
dyspneu, piepen	2-44
mestcelinfiltratiegerelateerd	
hepatosplenomegalie	12-20
rhinosinusitis	geen gegevens
cytopenie of pancytopenie	5
botgerelateerd	
osteopenie	30
osteoporose	20
osteosclerose	4-6
botpijn	44-56
osteolytische bothaarden	2
pathologische fractuur	3
neuropsychiatrisch	
hoofdpijn	63
concentratiestoornissen ('brain fog')	67
depressie	49
angst	60
vermoeidheid	43-76

Om te bepalen bij welke patiënten een beenmergpunctie moet worden verricht kan screening op basis van de serumtryptasewaarde een goede eerste stap zijn. Een niet-afwijkende serumtryptasewaarde maakt de aanwezigheid van systemische mastocytose weliswaar onwaarschijnlijk, maar is onvoldoende om de ziekte uit te kunnen sluiten. Daarom valt bij sterke klinische aanwijzingen een beenmergpunctie alsnog te overwegen.⁹

Overigens is de serumtryptasewaarde ook vaak verhoogd bij patiënten met algemene anafylaxie, chronische urticaria, eindstadium van nierfalen of andere hematologische ziektebeelden van myeloïde origine. Bij patiënten met systemische mastocytose met gerelateerde klonale hematologische niet-mestcelziekte (SM-AHNMD) kan de tryptasewaarde daarom niet als mineur criterium gebruikt worden.¹

De term 'mineur criterium' is mogelijk niet helemaal correct. Circa 20% van alle patiënten met indolente systemische mastocytose heeft namelijk een negatieve uitslag

LEERPUNTEN

- **Systemische mastocytose is een zeldzame myeloproliferatieve ziekte waarbij overmatige deling van afwijkende mestcellen plaatsvindt.**
- **Door de vaak aspecifieke symptomen treedt doorgaans aanzienlijke vertraging op bij het stellen van de diagnose 'systemische mastocytose'.**
- **Patiënten met systemische mastocytose hebben een verhoogd risico op anafylaxie en hiermee dient rekening gehouden te worden bij toediening van medicatie, met name anesthetica en röntgencontrastmiddel.**
- **Systemische mastocytose dient in ieder geval overwogen te worden bij patiënten met urticaria pigmentosa of al dan niet herhaaldelijke anafylaxie, of bij een combinatie van symptomen zoals anafylaxie met osteoporose of buikklachten met opvliegers.**
- **Bepaling van de serumtryptasewaarde is een goede eerste stap bij patiënten met aanwijzingen voor systemische mastocytose, maar een niet-afwijkende waarde sluit deze ziekte niet geheel uit.**

van het histologisch onderzoek van het beenmergpunctaat en 30% heeft een niet-afwijkende serumtryptasewaarde, terwijl zowel immunofenotypering als onderzoek naar de D816V-mutatie een sensitiviteit van 90% bereikt.^{1,10}

BEHANDELING

De behandeling wordt bepaald door de symptomen en eventuele orgaanbetrokkenheid en varieert daardoor sterk. Symptomatische behandeling kan worden onderverdeeld in blokkade van receptoren (antihistaminica), remming van synthese van mediators (NSAID's) en remming van secretie van mediators (cromoglicaat).¹ Antihistaminica zijn de hoeksteen van de behandeling: H₁-receptorantagonisten voor jeuk en flushing, en H₂-receptorantagonisten voor dyspepsie, buikkrampen of diarree. Doorgaans zijn hoge doses nodig.

Een andere mogelijke behandeling voor patiënten met jeuk en flushing is een leukotrieenantagonist. Lichttherapie met psoralenen plus ultraviolet A-licht (PUVA) kan effectief zijn bij patiënten met urticaria pigmentosa of jeuk. Voor gastro-intestinale symptomen die onvoldoende reageren op H₂-receptorantagonisten zijn protonpompremmers of cromoglicaat de tweede keus. Patiënten met osteoporose worden behandeld volgens de CBO-richtlijn 'Osteoporose en fractuurpreventie'. De toepassing van glucocorticoiden wordt bij voorkeur gereserveerd voor patiënten met ernstige refractaire symptomen, mede gezien het toegenomen risico op osteoporose bij langdurig gebruik ervan.

Voor de cytoreductieve behandeling kan momenteel slechts gekozen worden tussen cladribine en interferon. Tyrosinekinaseremmers bieden perspectief voor de toekomst, maar worden momenteel alleen in studieverband gebruikt.¹ Bij patiënten met SM-AHNMD bepaalt de gerelateerde hematologische ziekte meestal de behandeling. Vaak persisteert mastocytose na adequate behandeling van de gerelateerde ziekte.

Tot slot is het essentieel om patiënten voor te lichten over het verhoogde risico op anafylaxie. In principe dient iedere patiënt met systemische mastocytose een adrenalineauto-injector bij zich te dragen. Bij toediening van anesthetica of röntgencontrastmiddel wordt sterk aangeraden om premedicatie geven. Bovendien dient de anesthesioloog op de hoogte te zijn van het feit dat de patiënt mastocytose heeft. Zelf moet de patiënt altijd een medicijnpaspoort bij zich dragen.

FOLLOW-UP EN PROGNOSE

De follow-up is afhankelijk van het klinisch beeld. Bij patiënten met een stabiele ziekte is jaarlijkse controle voldoende, waarbij de symptomen worden geëvalueerd en uitgebreid bloedonderzoek, inclusief tryptasebepaling, plaatsvindt. Het is gebruikelijk om tweejaarlijks een botdichtheidsmeting en echografie van het abdomen te verrichten om te screenen op complicaties of op progressie naar een ander subtype, hoewel zulke progressie zelden optreedt.⁴

De levensverwachting van patiënten met systemische mastocytose varieert. Indolente systemische mastocytose heeft geen invloed op de levensverwachting, terwijl dit bij de andere types duidelijk wel zo is. De mediane overlevingsduur van patiënten met agressieve systemische mastocytose bedraagt 41 maanden en voor patiënten met mestcelleukemie is dit slechts 2 maanden. De prognose van patiënten met SM-AHNMD hangt samen met de gerelateerde hematologische ziekte en was 24 maanden in een prognostische studie uit 2009.⁴

Dames en Heren, systemische mastocytose is een heterogeen ziektebeeld dat een belangrijke invloed heeft op de kwaliteit van leven en soms ook op de prognose van patiënten. Snelle diagnostiek is daarom van groot belang, maar dit wordt bemoeilijkt door de vaak aspecifieke symptomen. Naast urticaria pigmentosa zijn het vooral ongebruikelijke combinaties van symptomen die berucht zijn voor systemische mastocytose: anafylaxie met osteoporose of buikklachten met opvliegers. Gezien het zeldzame karakter van de ziekte wordt laagdrempelig overleg met, of verwijzing naar, een Mastocytose Expertise Centrum aangeraden.

LITERATUUR

- 1 Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2015;90:250-62.
- 2 Horny HP. Mastocytosis. In: Swerdlow S, et al, red. *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: International Agency for Research and Cancer; 2008. p. 54-63.
- 3 Van Doormaal JJ, Arends S, Brunekreeft KL, et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1429-31.e1.
- 4 Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood.* 2009;113:5727-36.
- 5 Jennings S, Russell N, Jennings B, et al. The Mastocytosis Society survey on mast cell disorders: patient experiences and perceptions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:70-6.
- 6 Hermans MAW, Rietveld MJA, van Laar JAM, Dalm VASH, Verburg M, Pasmans SGMA, et al. Systemic mastocytosis: A cohort study on clinical characteristics of 136 patients in a large tertiary centre. *Eur J Int Med.* 22 januari 2016 (epub).
- 7 Bonadonna P, Lombardo C, Zanotti R. Mastocytosis and allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24:288-97.
- 8 Frieri M, Quershi M. Pediatric Mastocytosis: A Review of the Literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2013;26:175-80.
- 9 Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, et al; European Competence Network on Mastocytosis. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy.* 2014;69:1267-74.
- 10 Van Daele PLA, Beukenkamp BS, Geertsma-Kleinekoort WM, et al. Immunophenotyping of mast cells: a sensitive and specific diagnostic tool for systemic mastocytosis. *Neth J Med.* 2009;67:142-6.