

# Een kind met uitgebreide cutane mastocytose

I.E. Deckers<sup>1</sup>, J. Meijer<sup>1</sup>, G.N. van der Meulen<sup>2</sup>, J.M. Oldhoff<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

<sup>2</sup> Kinderarts-allergoloog, Martini Allergie Centrum voor Kinderen, Martini Ziekenhuis, Groningen

<sup>3</sup> Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres:  
Inge E. Deckers, MD PhD  
Universitair Medisch Centrum Groningen  
Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001  
9700 RB Groningen  
Telefoon: 050-3612520, fax: 050-3612624  
E-mail: i.e.deckers@umcg.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

---

### Anamnese

Een vijf maanden oud meisje werd verwezen vanwege kort na de geboorte ontstane bruinrode huidafwijkingen verspreid over het lichaam. Patiëntje had

daarnaast klachten van flushing en aanvalsgewijs werden de laesies roder en meer verheven. De aanvallen konden worden uitgelokt door warmte, inspanning en wrijving. Patiëntje was verder goed gezond en haar ontwikkeling was normaal. Zij had geen maag-darmklachten.

### Dermatologisch onderzoek

Wij zagen een gezonde zuigeling met gedissemineerd multipiele lenticulaire tot nummulaire confluërende erythemateuze, deels gehyperpigmenteerde maculae, papels en plaques met centrofasciale uitsparing (figuur 1A). Het teken van Darier was positief (figuur 1B). De slijmvliezen waren niet aangedaan en er waren geen blaren.

Aanvullend lichamelijk onderzoek toonde geen bijzonderheden, met name lever en milt waren niet vergroot.

### Aanvullend onderzoek

Een stansbiopt van aangedane huid toonde een dicht diffuus infiltraat bestaande uit mestcellen, positief voor tryptase bij immunohistochemisch onderzoek. De serum tryptaseconcentratie was licht verhoogd, 11,7 µg/L (normaal 1-11,5 µg/L).<sup>1</sup>

### Diagnose

Zeer uitgebreide cutane mastocytose van het maculopapulaire type (urticaria pigmentosa).

### Behandeling

Symptomatisch werd er gestart met levocetirizine 1 dd 2,5 mg. In verband met persisterende flushingklachten werd ranitidine 2dd 30 mg toegevoegd. Gezien de uitgebreidheid van het huidbeeld werd in overleg met de ouders een EpiPen Junior verstrekt (epinefrine 0,15 mg auto-injector).

### Beloop

Bovenstaande behandeling sloeg goed aan en de flushing verdween. De ranitidine kon gestopt worden toen zij drie jaar oud was. De laesies namen over de jaren af in grootte en dikte en de kleur werd langzaam doffer. In overleg met de ouders werd besloten dat het continu bij zich dragen van de epinefrine auto-injector niet langer geïndiceerd was.

## BESPREKING

Mastocytose is een zeldzame ziekte die gekenmerkt wordt door een abnormale groei en infiltratie van mestcellen in de huid en/of in de interne organen.<sup>2</sup> Symptomen worden veroorzaakt door het vrijkomen van onder andere histamine uit de mestcellen.<sup>3</sup> Bij volwassenen is er vaker sprake van systemische mastocytose, waarbij beenmerg, lever, milt en lymfeklieren kunnen zijn aangedaan.<sup>3</sup> Systemische mastocytose is, in zeldzame gevallen, geassocieerd met hematologische maligniteiten.<sup>4</sup> Bij kinderen is er meestal sprake van cutane mastocytose waarbij de infiltratie van mestcellen beperkt blijft tot de huid. Deze huidafwijkingen ontstaan meestal in het eerste levensjaar en kunnen reeds bij de geboorte aanwe-



Figuur 1A. Foto van patiëntje toen zij vijf maanden oud was met maculopapulaire cutane mastocytose. Verspreid over de romp zeer uitgebreide erythemateuze en lichtbruine maculae en papels. Op de onderrug een positief teken van Darier.



Figuur 1B. Detailopname van positief teken van Darier op de onderrug.

zig zijn.<sup>2,5</sup> Bij kinderen is de kans op het ontwikkelen van systemische mastocytose zeer klein.<sup>4,6</sup> De pathogenese is niet volledig duidelijk. De systemische vorm is geassocieerd met een verworven mutatie in het c-KIT-proto-oncogen.<sup>5,7,8</sup> Voor de ontwikkeling van de mestcel is er een interactie nodig tussen de c-KIT-receptor en de cytokine stamcellfactor (SCF). c-KIT-mutatie zorgt voor een SCF-onafhankelijke activering van de c-KIT-receptor wat voor proliferatie van de mestcellen zorgt.<sup>7</sup> Bij volwassenen is meer dan 80% drager van de KIT D816V-mutatie op exon 17.<sup>4</sup> Bij kinderen daarentegen wordt maar bij 35% deze mutatie gevonden, terwijl bij 40% KIT-mutaties op andere exonen (8, 9 en 11) wordt gezien. Bij 25% van de kinderen wordt geen mutatie gevonden.<sup>4,8</sup>

### Klinische vormen van cutane mastocytose bij kinderen

Er worden drie verschillende klinische varianten van cutane mastocytose onderscheiden: maculopapulaire cutane mastocytose (urticaria pigmentosa), mastocytotoom van de huid en diffuse cutane mastocytose.<sup>9</sup>

*Maculopapulaire cutane mastocytose* is de meest voorkomende presentatie van cutane mastocytose (50-85%). Er is sprake van multipele, symmetrisch verspreide, erythemateuze tot bruine maculae en papels al dan niet confluerend tot plaques, meestal gelokaliseerd op de romp en proximale extremiteiten.<sup>2,3</sup> Verder kan bij maculopapulaire cutane mastocytose aanvullend onderscheid worden gemaakt op basis van de diameter van de laesies, waarbij er wordt gekeken of de laesies gemiddeld  $\geq 1$  cm of juist  $< 1$  cm zijn.<sup>10</sup>

Het *mastocytoom* komt vrijwel uitsluitend voor op de kinderleeftijd en betreft ongeveer 10-20% van de cutane mastocytose. Meestal is er sprake van een solitaire scherp begrensde, ovale tot ronde, huidkleurige, roodbruine tot gele nodus of plaque, van 1 tot 5 cm in doorsnede. Soms zijn er meerdere mastocytomen.<sup>2,3,6</sup>

*Diffuse cutane mastocytose* is de meest ernstige en zeldzame vorm van cutane mastocytose ( $< 5\%$ ),<sup>6</sup> waarbij grote gebieden van de huid geïnfiltreerd zijn met mestcellen. De huid kan leerachtig verdikt zijn met een oranje tot roodbruine tint.<sup>2</sup> Bulleuze laesies kunnen bij alle drie de varianten voorkomen, echter meestal bij diffuse cutane mastocytose.<sup>3</sup>

Bij cutane mastocytose kunnen aanvalsgewijs symptomen van jeuk, roodheid, zwelling en flushing voorkomen, die spontaan kunnen ontstaan of worden uitgelokt door thermische, mechanische of chemische stimuli. Gastro-intestinale symptomen (diarree en buikpijn) zijn meest voorkomende andere klachten bij kinderen (20%-40%), gevolgd door hoofdpijn, duizeligheid, benauwdheid, botpijn, milde cognitieve veranderingen en anafylaxie.<sup>1,3,5,6,11</sup>

### Diagnostiek

De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld, en kan eventueel bevestigd worden middels histologisch onderzoek.<sup>12</sup> Het teken van Darier is positief bij 90% van de patiënten en is pathognomonisch voor het ziektebeeld.<sup>6,12</sup> Afhankelijk van het subtype, uitgebreidheid van het huidbeeld en aanwezigheid van andere klachten is aanvullend onderzoek geïndiceerd, bestaande uit algemeen bloedbeeld met leverfuncties en serum tryptase.<sup>5,13</sup> Kinderen met flushing, hypotensie, diarree en uitgebreide bulleuze laesies hebben vaker een hogere serumconcentratie tryptase. Er is geen relatie gevonden tussen de hoogte van tryptase en het risico op anafylaxie.<sup>3</sup>

Een beenmergpunctie is in principe niet geïndiceerd bij kinderen met cutane mastocytose, tenzij er sprake is van een zeer hoog serum tryptaselevel ( $> 100 \mu\text{g/L}$ ), of als het bloedbeeld en/of andere klinische bevindingen wijzen op hematologische neoplasma.<sup>14</sup>

Als de diagnose gesteld is, kan in het kader van wetenschappelijk onderzoek analyse worden ingezet naar een c-KIT-mutatie in een biopt. Er is echter tot op heden geen correlatie gevonden tussen de c-KIT-mutatie en het klinisch beloop.<sup>6</sup>

### Beloop

Het klinisch beloop van cutane mastocytose bij kinderen is meestal gunstig met spontane resolutie in de pubertijd.<sup>4</sup> Over het algemeen is rond de leeftijd van tien jaar bij 70% significante verbetering opgetreden en is ongeveer 10% in complete remissie.<sup>3,5</sup> Echter de kans op remissie is deels afhankelijk van het subtype. De kans op complete remissie is het hoogst bij het mastocytoom, met een gemiddelde ziekteduur van vijf jaar, terwijl diffuse cutane mastocytose vaak een langere ziekteduur heeft van gemiddeld negentien jaar.<sup>10</sup> Voor het maculopapulaire subtype is gebleken dat de grote van de laesies voorspellend is voor het klinisch beloop. Van de patiënten met grote laesies (gemiddeld  $\geq 1$  cm) had bijna 70% een ziekteduur korter dan acht jaar en had maar 6% een ziekteduur langer dan veertien jaar. Terwijl patiënten met kleine laesies (gemiddeld  $< 1$  cm) 58% een ziekteduur langer dan veertien jaar had.<sup>10</sup>

### Behandeling

Symptomatische behandeling met antihistaminica per os is geïndiceerd bij (aanvalsgewijze) klachten zoals jeuk, flushing of spontane urticaria. Meestal wordt er gestart met een H1-receptorantagonist, bij onvoldoende effect kan een H2-receptorantagonist worden toegevoegd.<sup>5,7</sup> Bij een mastocytoom kunnen topicale steroïden onder occlusie verbetering geven.<sup>5</sup> Het is zinvol om preventief advies te geven om uitlokkende factoren te vermijden, zoals wrijven of krabben, extreme inspanning, warme baden of sommige voedingsstoffen en medicijnen (salicylaten, NSAID's).<sup>14</sup>

Over de noodzaak tot het voorschrijven van een epinefrine auto-injector (EpiPen) is in de literatuur geen consensus. Bij volwassenen met systemische mastocytose ligt de kans op een anafylactisch incident tussen de 20 en 50%, bij kinderen met cutane mastocytose is dit veel lager (1,5-9%).<sup>3,4,6,11</sup> Daarbij zijn de triggers bij kinderen meestal idiopathisch, daarnaast kunnen voedsel of medicatie een anafylactische reactie uitlokken.<sup>1,3,11</sup> Kinderen met diffuse cutane mastocytose hebben wel een verhoogd risico op een anafylactische reactie.<sup>3</sup> Het voorschrijven van een epinefrine auto-injector moet altijd in overleg plaatsvinden met de ouders waarbij uitgebreide counseling van de ouders en zo mogelijk patiënt zelf nodig is voor goed gebruik.<sup>5</sup>

### CONCLUSIE

Wij hebben u een casus gepresenteerd van een patiëntje met cutane mastocytose van het maculopapulaire subtype. Hoewel dit huidbeeld zeer uitgebreid kan zijn, heeft maculopapulaire cutane mastocytose met grote laesies ( $\geq 1$  cm) over het algemeen een gunstig beloop. Bij ons patiëntje zagen wij ook een indolent beloop met doffer worden van de huidafwijkingen en afname van haar klachten in de loop der jaren.

## LITERATUUR

1. Barnes M, Van L, DeLong L, Lawley LP. Severity of cutaneous findings predict the presence of systemic symptoms in pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol* 2014;31:271-5.
2. Hartmann K, Henz BM. Cutaneous mastocytosis—clinical heterogeneity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:143-6.
3. Lange M, Niedoszytko M, Renke J, et al. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2013;27:97-102.
4. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:35-45.
5. Heide R, Tank B, Oranje AP. Mastocytosis in childhood. *Pediatr Dermatol* 2002;19:375-81.
6. Meni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol* 2015;172:642-51.
7. Torreló A, Alvarez-Twose I, Escribano L. Childhood mastocytosis. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:480-6.
8. Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D 816 V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol* 2010;130:804-15.
9. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis 2016: Updated WHO Classification and Novel Emerging Treatment Concepts. *Blood* 2016; blood-2016.
10. Wiechers T, Rabenhorst A, Schick T, et al. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1581-90.
11. Matito A, Carter M. Cutaneous and systemic mastocytosis in children: a risk factor for anaphylaxis? *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:1-9.
12. Lange M, Ługowska-Umer H, Niedoszytko M, et al. Diagnosis of mastocytosis in children and adults in daily clinical practice. *Acta Derm Venereol* 2016;96:292-8.
13. Valent P, Horny H-P, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603-25.
14. Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy* 2014;69:1267-74.

## SAMENVATTING

Mastocytose is een zeldzame ziekte waarbij er sprake is van toename van mestcellen. Bij kinderen is er meestal sprake van cutane mastocytose, waarbij er klinisch onderscheid gemaakt kan worden in drie subtypes; maculopapulaire cutane mastocytose, het mastocytoom, en diffuse cutane mastocytose. Over het algemeen is de prognose goed met spontane regressie in de pubertijd. Voor het maculopapulaire subtype is gebleken dat de grootte van de laesies van invloed is op het beloop, waarbij patiënten met gemiddeld grotere laesies ( $\geq 1$  cm) een beter beloop hebben dan patiënten met kleinere laesies ( $< 1$  cm). Symptomatische behandeling met antihistaminica is enkel geïndiceerd bij klachten, zoals (aanvalsgewijze) jeuk, flushing of spontane urticaria.

## TREFWOORDEN

cutane mastocytose – kinderen – maculopapulaire cutane mastocytose – mastocytoom – diffuse cutane mastocytose

## SUMMARY

Mastocytosis is a rare disease that is characterized by an accumulation of mast cells. Children mostly present with cutaneous mastocytosis, which can be divided in three subtypes; maculopapular cutaneous mastocytosis, mastocytoma, and diffuse cutaneous mastocytosis. In general the prognosis is good, with spontaneous regression in puberty. For the maculopapular subtype the average diameter has shown to be prognostic for disease duration, in which patients with large lesions ( $\geq 1$  cm) have a shorter disease duration than patients with small lesions ( $< 1$  cm). Symptomatic treatment with antihistamines is indicated in case of symptoms, like (episodes of) pruritus, flushing, or spontaneous urticaria.

## KEYWORDS

cutaneous mastocytosis – children – maculopapular cutaneous mastocytosis – mastocytoma – diffuse cutaneous mastocytosis

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## TOESTEMMING

Foto's zijn afgedrukt met toestemming van de ouders van patiëntje.