

Tryptasémie et mastocytose : approche pratique

Dr Claire Bernier
Dermato-allergologue
CHU Nantes

- **Intérêts financiers** : néant
- **Liens durables ou permanents** : néant
- **Interventions ponctuelles** : néant
- **Intérêts indirects** : néant

Cas clinique 1

Des boutons qui grattent ...

Monsieur L 45 ans

Consulte pour bilan allergologique

Il se plaint d'urticaire avec prurit sévère depuis 6 mois

Les lésions prédominent au niveau du tronc

Son prurit se déclenche systématiquement lors des efforts, de la douche chaude et des frottements.

Quel(s) diagnostic(s) évoquez vous ?





Quel signe clinique remet en cause le diagnostic d'urticaire ?



Lésions fixes, permanentes

Urticaire cholinergique



Lésions fugaces



Quel signe clinique permet d'évoquer le diagnostic de mastocytose cutanée ?



Signe de Darier



Éruption évoluant depuis 4 semaines

Lésions fixes

Pas de prurit

Pas de signe de Darier



Atteinte palmaire



Syphilis

Lésions prurigineuses apparues depuis quelques mois

© Saurat et al. Dermatologie et IST Masson Paris 2004



Lésions squameuses



Pityriasis lichénoïde chronique





Prurit ++

Troubles digestifs

Atteinte du décolleté et des
seins



Urticaire pigmentaire



Naevi multiples



Lésions fixes

Pas de prurit

Pas de signe de Darier



Ephélides



Urticaire Pigmentaire



© Clinique dermatologique CHU Nantes

Éphélides et taches café au lait (neurofibromatose)

C. Bernier (Nantes)





© Clinique dermatologique CHU Nantes



Urticaire Pigmentaire



Lésions récentes

Prurit ++

Atteinte du visage et des mains, épargne le tronc

➔ Prurigo

Urticaire pigmentaire

- Eruption monomorphe : macules ou maculopapules à bords flous, non squameuses
- Taille des lésions variables (1 mm à >1 cm)
- Nombre des lésions variable (<10 à plusieurs centaines)
- Couleur variable du brun-beige au rouge violacé
- Localisation : tronc (seins ++)
- Atteinte très rare du visage, des paumes et des plantes

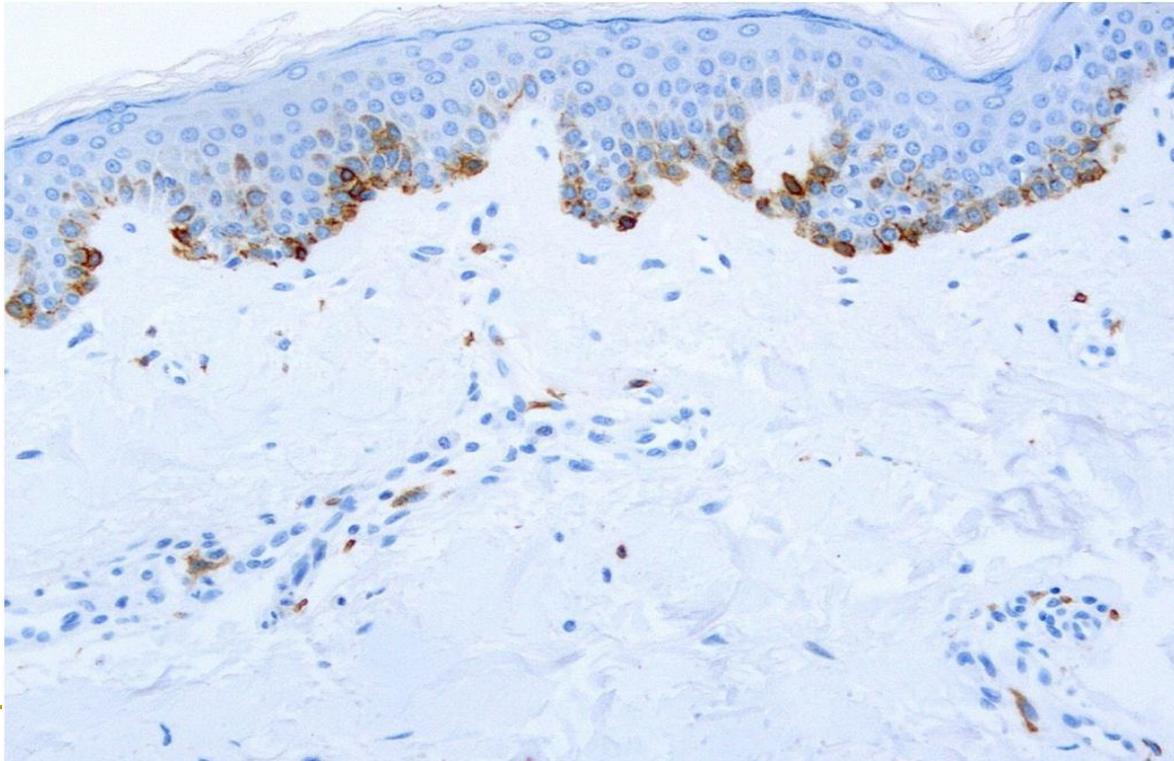


- Quel(s) examen(s) complémentaire(s) proposez-vous en première intention pour confirmer votre diagnostic ?

Biopsie cutanée

Histologie

Immunohistochimie (AC anti tryptase ou AC anti CD117)

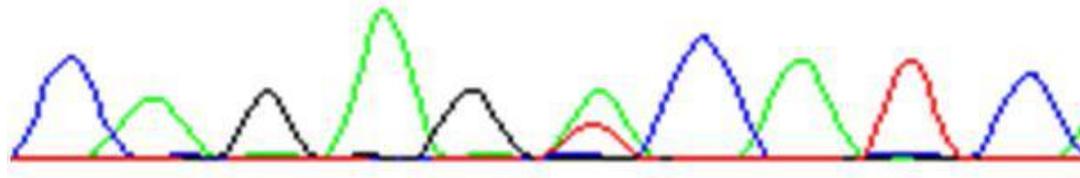


Biopsie cutanée

Biologie moléculaire :

Recherche de mutation activatrice du récepteur
C-kit

Mutation la plus fréquente D816V



Séquence *KIT* mutée

Autres formes cliniques

Atteinte profuse

© Saurat et al. Dermatologie et IST Masson Paris 2004





Copyright: Christen Lykkegaard Andersen and Ole Weis Bjerrum.

Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP)

8e Congrès Francophone d'Allergologie



Signe de Darier absent





© Saurat et al. Dermatologie et IST Masson Paris 2004



Diagnostic différentiel : angiomes stellaires C. Bernier (Nantes)

Cas clinique 2

Une tryptase augmentée ...

Mme C, 35 ans

Pas d'antécédent notable

Traitement : contraception avec stérilet Mirena

Opération en février 2011 : cholecystectomie

Au cours de l'opération :

malaise avec chute tensionnelle , tachycardie

Tryptase augmentée

A distance :

Bilan allergologique : tests avec les produits
d'anesthésie utilisés et test au latex : négatifs

Contrôle de la tryptase : 40 ng/ml

Vous pensez qu'il peut s'agir d'une mastocytose

- 1/ Sur quels arguments évoquez-vous ce diagnostic ?
- 2/ Que recherchez-vous à l'interrogatoire et à l'examen clinique ?
- 3/ Quel(s) examen(s) complémentaire(s) prescrivez-vous ?

Vous évoquez le diagnostic de mastocytose

1/ Sur quels arguments ?

Tryptase de base élevée > 20ng/ml

ATCD de choc au cours d'une anesthésie avec tests allergologiques négatifs

Vous évoquez le diagnostic de mastocytose

2/ Que recherchez-vous à l'interrogatoire ?

Antécédents de réactions anaphylactiques
antérieures

Réactions lors de piqûres d'hyménoptères

Réactions alimentaires ou médicamenteuses

Malaises inexplicables

Signes fonctionnels :

Cutanés : flush, prurit

Digestifs : Brûlures épigastriques, troubles du transit, signes de malabsorption, aérophagie

Cardiovasculaires : tachycardie, hypotension

Pulmonaires : toux, dyspnée

Urinaires : pollakiurie, dysurie

Ostéoarticulaires : douleurs osseuses, fracture pathologique, douleurs musculaires, articulaires

Troubles de l'humeur : fatigue, pertes de mémoire, dépression

Signes fonctionnels

Perception de handicap très fréquente (70%)

Non corrélée à l'agressivité de la mastocytose, au dosage de tryptase ni à la présence de mutation c-Kit

10 symptômes les plus handicapants :

Impact psychologique, asthénie, prurit, intolérance alimentaire, rash, douleurs musculaires et articulaires, pollakiurie, allergie médicamenteuse, aérophagie, dyspnée.

Vous évoquez le diagnostic de mastocytose

2/ Que recherchez-vous à l'examen clinique ?

Lésions cutanées de mastocytose :

➔ Urticaire Pigmentaire

Lésions brunâtres, cuivrées plus ou moins
profuses, maculeuses, fixes

Signe de Darier : érythème et gonflement lors du
frottement

➔ Telangiectasia macularis eruptiva perstans





Signe de Darier



Vous évoquez le diagnostic de mastocytose

2/ Que recherchez-vous à l'examen clinique ?

Organomégalie :

Adénopathies périphériques

Splénomégalie

Hépatomégalie

Ascite

Vous évoquez le diagnostic de mastocytose

3/ Quels examens complémentaires prescrire ?

Tryptase

NFS plaquettes

Bilan hépatique

Ostéodensitométrie osseuse, radios du squelette

Biopsie cutanée

Examens orientés en fonction des symptômes

+/- BOM

Rechercher une atteinte osseuse



Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients

S Barete, N Assous, C de Gennes, et al.

Ann Rheum Dis published online June 22, 2010

Mme C

NFS normale

BH normal

Pas d'organomégalie

La biopsie cutanée confirme
le diagnostic de mastocytose



Ostéodensitométrie osseuse normale

BOM : infiltrat mastocytaire sans atteinte des autres lignées

Elle est surtout très gênée par le prurit et l'aspect esthétique

Prise en charge

4/ Comment peut-on classer cette mastocytose ?

5/ La patiente vous demande quelle sera l'évolution de sa maladie

Que lui répondez-vous ?

6/ Quel(s) traitement(s) peut-on lui proposer ?

Prise en charge

4/ Comment classer cette mastocytose ?

Mastocytose systémique indolente

Classification

Mastocytose cutanée pure

Mastocytose systémique : plus de 2 tissus atteints

Peau

Os

Moelle osseuse

Tube digestif

Foie, rate, ganglions

Mastocytose systémique

Critère majeur :

Infiltrats denses, multifocaux de mastocytes (>15) sur BOM ou autre organe extra cutané

Critères mineurs :

a- plus de 25% de mastocytes atypiques

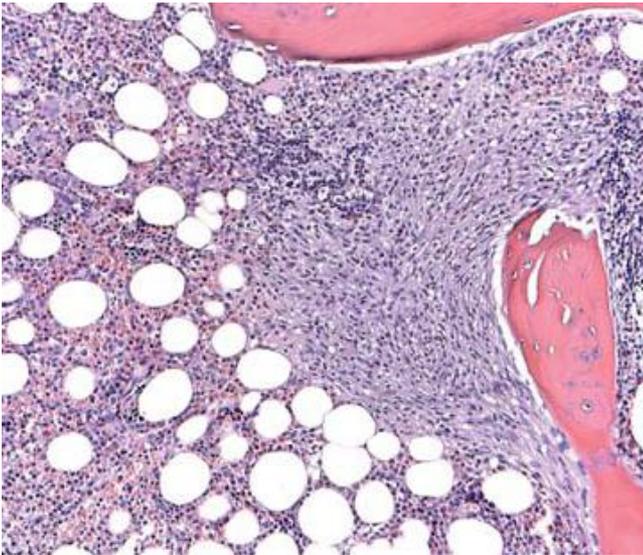
b- Mutation D816V dans moelle, sang ou autre organe extra cutané

c- mastocytes co-exprimant CD117 et CD2 ou CD25 (normalement non exprimés)

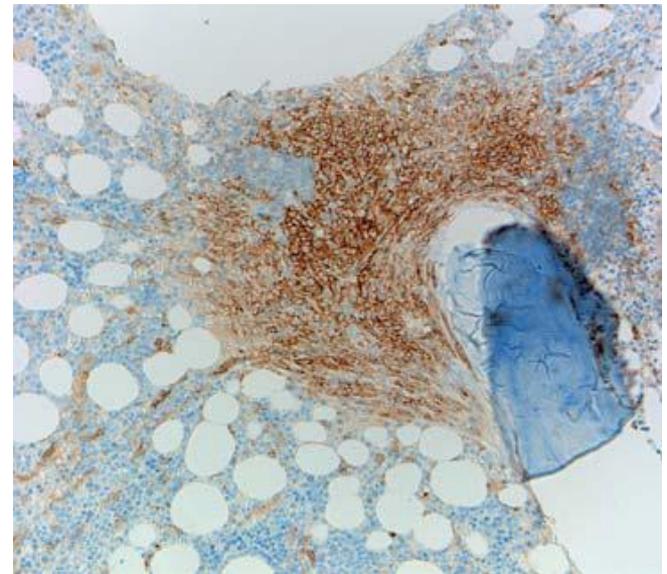
d- tryptase >20ng/ml en l'absence d'une autre maladie hématologique

1 critère majeur +1 critère mineur

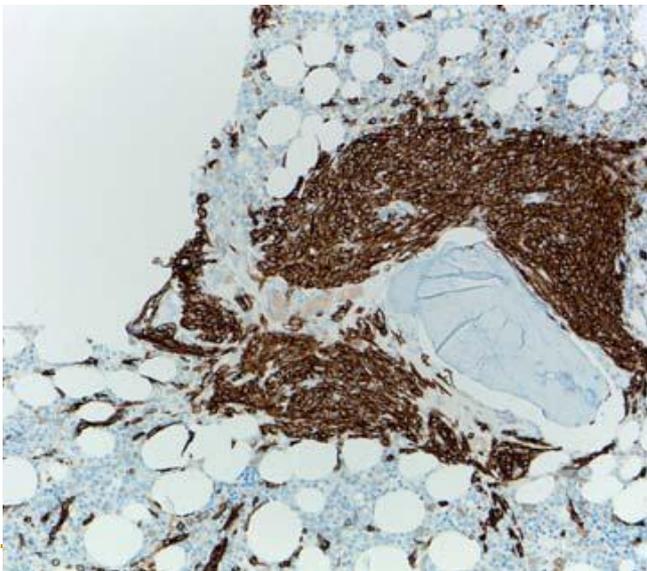
3 critères mineurs



Haematoxylin and eosin stain



CD25 staining



CD117 staining

Classification OMS 2001

- IA Mastocytose indolente
- IB Mastocytose type smouldering (B-findings)
- II Mastocytose associée à une hémopathie
 - A Syndrome myéloprolifératif
 - B Syndrome myélodysplasique
- III Mastocytose agressive (C-findings)
- IV Leucémie à mastocytes
- V Sarcome à mastocytes

IA Mastocytose indolente

A- Instabilité hémodynamique

B- Ulcère gastrique ou duodénal

C- Malabsorption

D- Atteinte osseuse caractérisée en dehors de l'ostéoporose

E- Hépatosplénomégalie

F- Adénopathies

IB mastocytose type *smouldering*

Infiltration mastocytaire sans dysfonction organique

- Infiltration mastocytaire importante
 - Tryptase > 200ng/ml
 - Infiltration >30% sur la BOM
- Dysmyélopoïese : discrets signes de myélodysplasie ou myéloprolifération mais NFS normale ou discrètement altérée sans aggravation progressive
- Organomégalie mais sans ascite ni altération du bilan hépatique

III mastocytose agressive

Dysfonction organique avec traduction clinico-biologique

- Atteinte médullaire : PNN<1000, Hb<10, Plaq<100000
- Atteinte hépatique : HPM palpable avec ascite ou BH perturbé ou hypertension portale
- Atteinte splénique : splénomégalie palpable avec hypersplénisme
- Atteinte digestive : syndrome de malabsorption avec perte de poids et hypoalbuminémie
- Atteinte osseuse : ostéoporose ou ostéolyse et fractures pathologiques

5/ Quelle sera l'évolution ?

Mastocytose indolente **chronique** chez plus de 80% des patients

Résolution complète chez 3 adultes sur 12 : **25%**

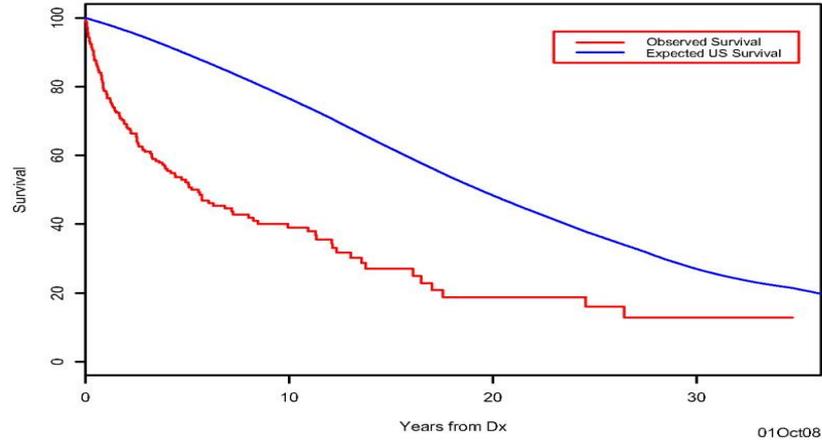
MiddelkampHupMA, et al. Comparison of mastocytosis with onset in children and adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002;16:115-20.

106 patients adulte avec urticaire pigmentaire
régression chez **10%** des patients en 10 ans de suivi

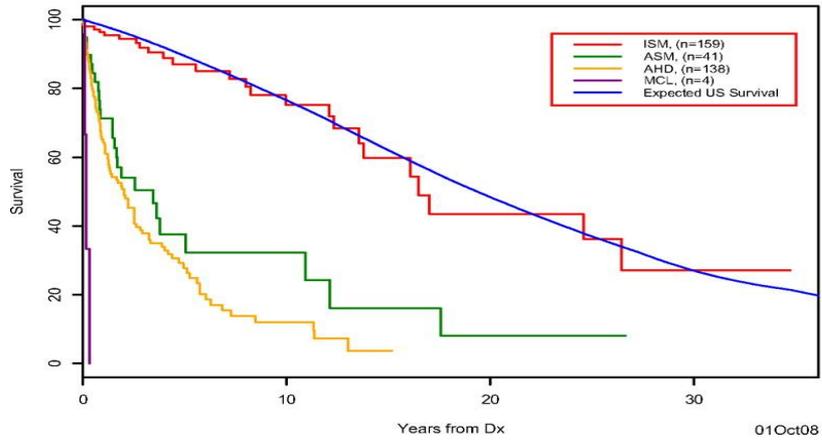
Brockow K. Urticaria pigmentosa. Immunol Allergy Clin North Am 2004;24:287-316.

Survival of systemic mastocytosis patients.

A Expected US Survival compared to all Systemic Mastocytosis Patients



B Expected US Survival compared to WHO classification



Lim K et al. Blood 2009;113:5727-5736

5/ Quels traitements peut-on lui proposer ?

Évaluer l'agressivité :

Forme indolente

Forme agressive

Évaluer le handicap :

Score prurit, SCORMA

Score QLQC-30

Troubles psychologiques (dépression, mémoire..)

Traitements

Prurit, manifestations paroxystiques :

Anti H1

Manifestations digestives :

Anti-H1 + anti-H2 (*ketotifen et ranitidine*)

Kurosawa M, et al. Heterogeneity of mast cells in mastocytosis and inhibitory effect of ketotifen and ranitidine on indolent systemic mastocytosis. J Allergy Clin Immunol 1997;100:S25-32.

Cromogliciate de sodium (*Intercron®*)

Marrache F, et al. Le traitement des mastocytoses systémiques. Rev Med Interne 2003;24:594-601.

Manifestations cutanées et urinaires :

Montélukast (*Singulair®*)

Tolar J, et al. Leukotriene-receptor inhibition for the treatment of systemic mastocytosis. N Engl J Med 2004;350:735-6.

PUVAthérapie

Améliore le prurit++

Effet sur la dégranulation

Limite la production d'histamine

Effet cosmétique masquant : bronzage uniforme autour des lésions pigmentées++

Réduction réelle des lésions d'UP peu fréquentes

Diminution quantitative des mastocytes : rare

Délai de rechute? Environ 6 mois après fin du traitement

Traitements

Quelques études :

- ❑ UVB TL01
- ❑ UVA1
- ❑ Laser

Prescription d' Adrénaline autoinjectable ++

Traitement des formes sévères

Inhibiteurs de tyrosine-kinase (imatinib ,
masitinib)

Anti CTLA4 : Cladribine

Interferon

Cas clinique 3

Manon, 3 mois

- Consulte pour « lésion cutanée qui gonfle »



Mastocytome

- Solitaire ou multiple
- Touche classiquement les extrémités mais parfois la tête et le tronc
- Epargne les paumes et les plantes



Mastocytome

- Plaque ou nodule bien limité
- > 1 cm
- Couleur brun ou jaune orangé
- Signe de Darier + : peut entraîner dans certains cas l'apparition d'une bulle à la surface de la lésion, voire des signes systémiques (hypotension, malaise général)

Signe de Darier



Mastocytome

- 10 à 35% des mastocytoses de l'enfant
- Les lésions peuvent être présentes à la naissance ou apparaître dans les 3 premiers mois de vie
- Involution spontanée avant ou au moment de la puberté
- Jamais d'atteinte systémique

Cas clinique 4

Pauline, 5 ans

- Enfant en bonne santé qui présente depuis 4 ans des lésions très affichantes, diffuses
- Les parents vous consultent car elle ne tolère pas certains aliments qui entraînent un prurit et des troubles digestifs



Urticaire pigmentaire

65 % des mastocytoses de l'enfant

Possibilité de réactions bulleuses spontanées ou après traumatisme

Symptômes extra-cutanés :

Flush, diarrhée, douleurs abdominales, chocs anaphylactoides
Liés à la libération des médiateurs mastocytaires

Ne signifie pas qu'ils s'agit d'une mastocytose systémique

Urticaire pigmentaire

Apparaît souvent entre 3 et 9 mois de vie

Amélioration < âge de 10 ans : 70 % des cas

Disparition totale avant la puberté : 10%

Persistance à l'âge adulte : 25 à 57 % des cas

Une forme clinique très inquiétante



Mastocytose cutanée diffuse

Très rare

Infiltration diffuse de la peau

Tête et tronc atteints en premier

Bulles, spontanées ou provoquées fréquentes,
souvent hémorragiques

Signe de Darier extrêmement positif

Risque de signes systémiques important :
flush, diarrhée, hypotension, choc
anaphylactoïde

Mastocytose cutanée diffuse

Résolution spontanée possible mais l'enfant peut garder une peau hyper réactive, pigmentée avec un dermographisme important

Malgré l'importance des signes cliniques, aucune évolution vers une forme systémique n'a été décrite.

Mastocytose systémique néonatale



Mastocytose systémique néonatale

- Mastocytose systémique agressive néonatale
- Erythrodermie infiltrée
- Hépatosplénomégalie
- Infiltration digestive massive

- Pronostic sévère

Mastocytoses de l'enfant

- Maladie assez fréquente
- La peau est toujours atteinte
- Manifestations extra-cutanées rares (digestives, flush, asthénie, céphalées....)
- Formes systémiques vraies rarissimes
- Amélioration spontanée = **Pronostic favorable**

Pronostic



Formes
bénignes

90 %



Formes
intermédiaires

10 %



Formes graves

1 % ?

