

Mastocytoses

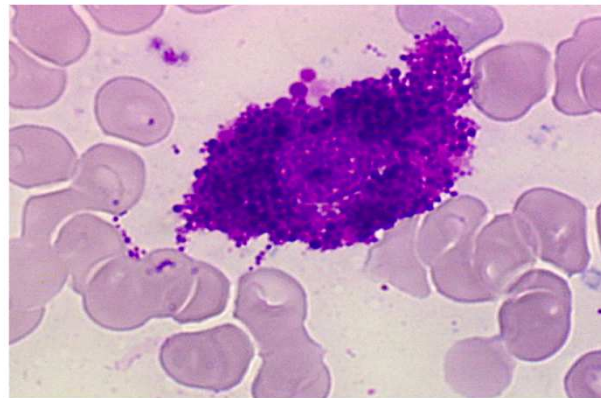
Approche physiopathologique, clinique et orientations thérapeutiques

Dr MO Chandesris, CEREMAST, Necker, Paris

On behalf of the CEREMAST study group

Coordination Pr Olivier Hermine – Pr Olivier Lortholary, Necker, Paris

avis.ceremast@nck.aphp.fr



Centre de référence des mastocytoses

avis.ceremast@nck.aphp.fr

Coordonnateur

Pr O. HERMINE - Interniste-hématologue

Co-coordonnateurs

- Pr O. LORTHOLARY – Interniste infectiologue
- Pr C. BODEMER – Dermatologue pédiatre
- Dr S. BARETE – Dermatologue

Médecin référent

Dr MO. CHANDESRIS

Interniste-hématologue

Attachée de recherche clinique

Mme H BOUKTIT

Assistante de coordination

Mme AF. BELLAIS

Par mail: avis.ceremast@nck.aphp.fr

Par téléphone : 01 44 49 53 31 ou 32 ou 34

Par fax : 01 44 49 53 40

Service d'Hématologie Adulte

Hôpital Necker, 149 rue de Sèvres 75015 Paris

Laboratoires de référence

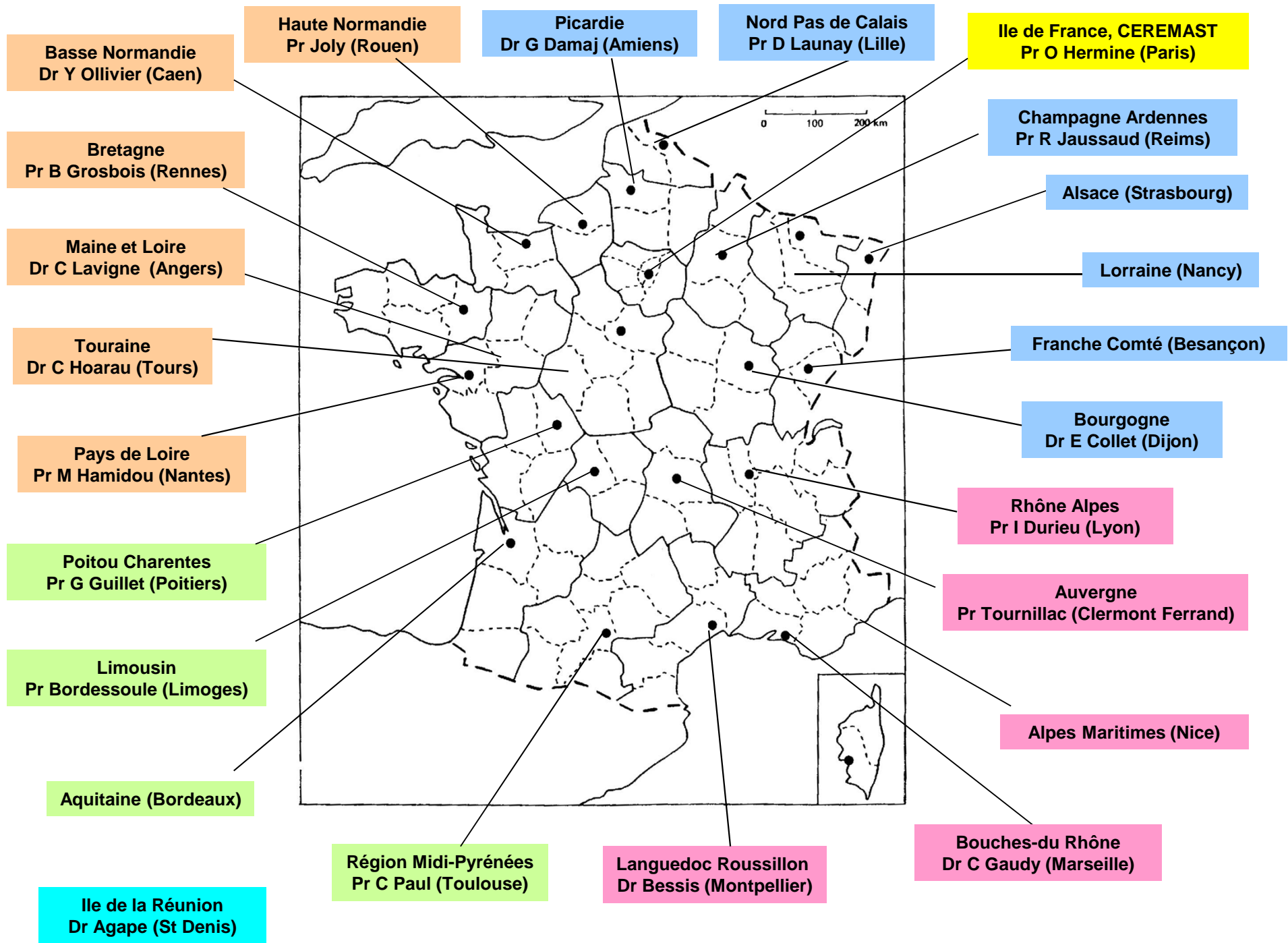
- CNRS UMR 8147 (Necker): Pr O. HERMINE, Dr S. GEORGIN-LAVIALLE, Dr J. BRUNEAU
- INSERM U891 (Marseille): Pr P. DUBREUIL, K. HANSENS
- Anatomopathologie (Necker): Dr D. CANIONI, Dr S. FRAITAG
- Hématologie biologique (Necker): Dr V. ASNAFI, Dr C. BROUZES, Dr A. TRINQUAND
- Cytogénétique (Necker): Pr S. ROMANA

Référents cliniciens spécialistes

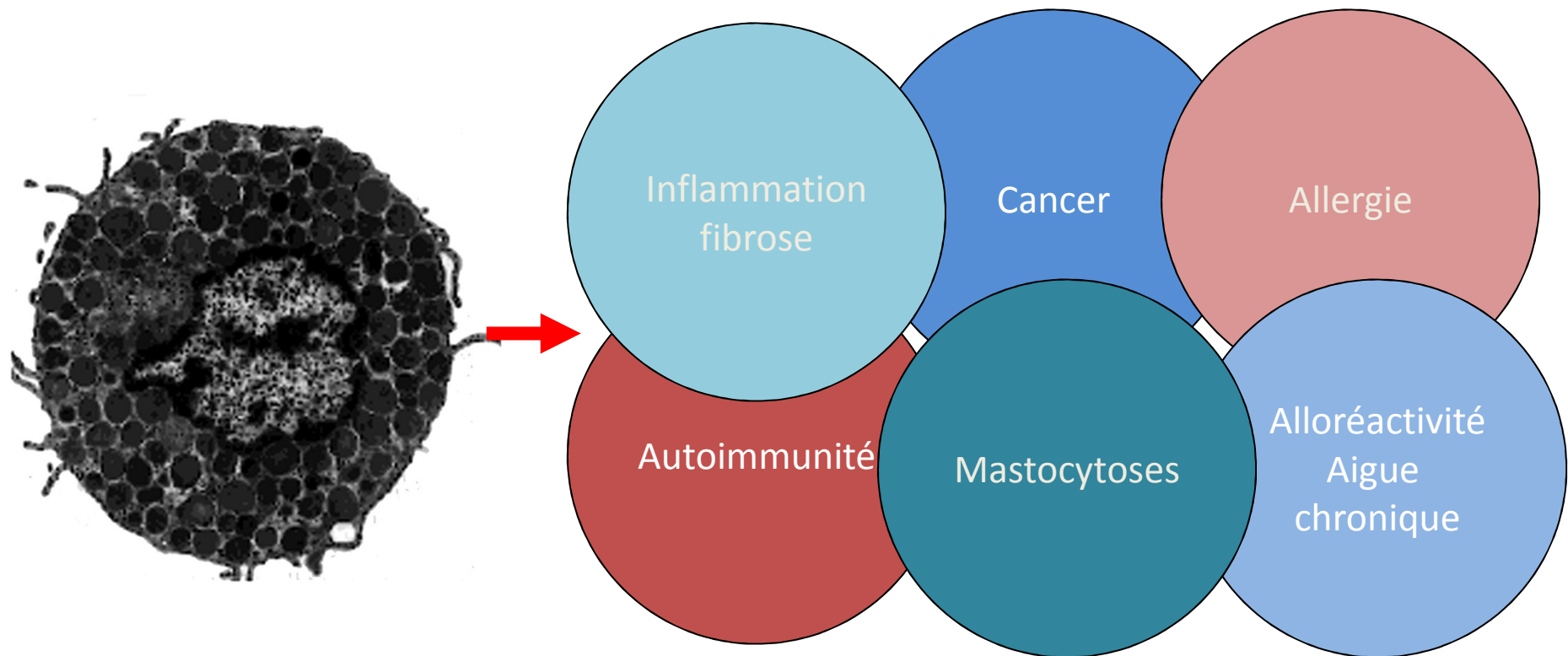
- Rhumatologie: Dr K. BRIOT (Cochin), Dr L. FRENZEL (Necker)
- Allergologie: Dr A. SORIA (Tenon)
- Anesthésie: Dr P. DEWACHTER (CHU Clermont-Ferrand)
- Hématologie: Dr G. DAMAJ (CHU Amiens)
- Psychiatrie: Dr R. GAILLARD (Sainte-Anne)
- Neurologie: Pr K. HOANG-XUAN (Pitié Salpêtrière)
- Gastroentérologie: Dr H. SOKOL (Saint-Antoine)
- Cardiologie: Dr L. SABBAH (Necker)
- Pharmacie: Pr P. BOURGET (Necker)

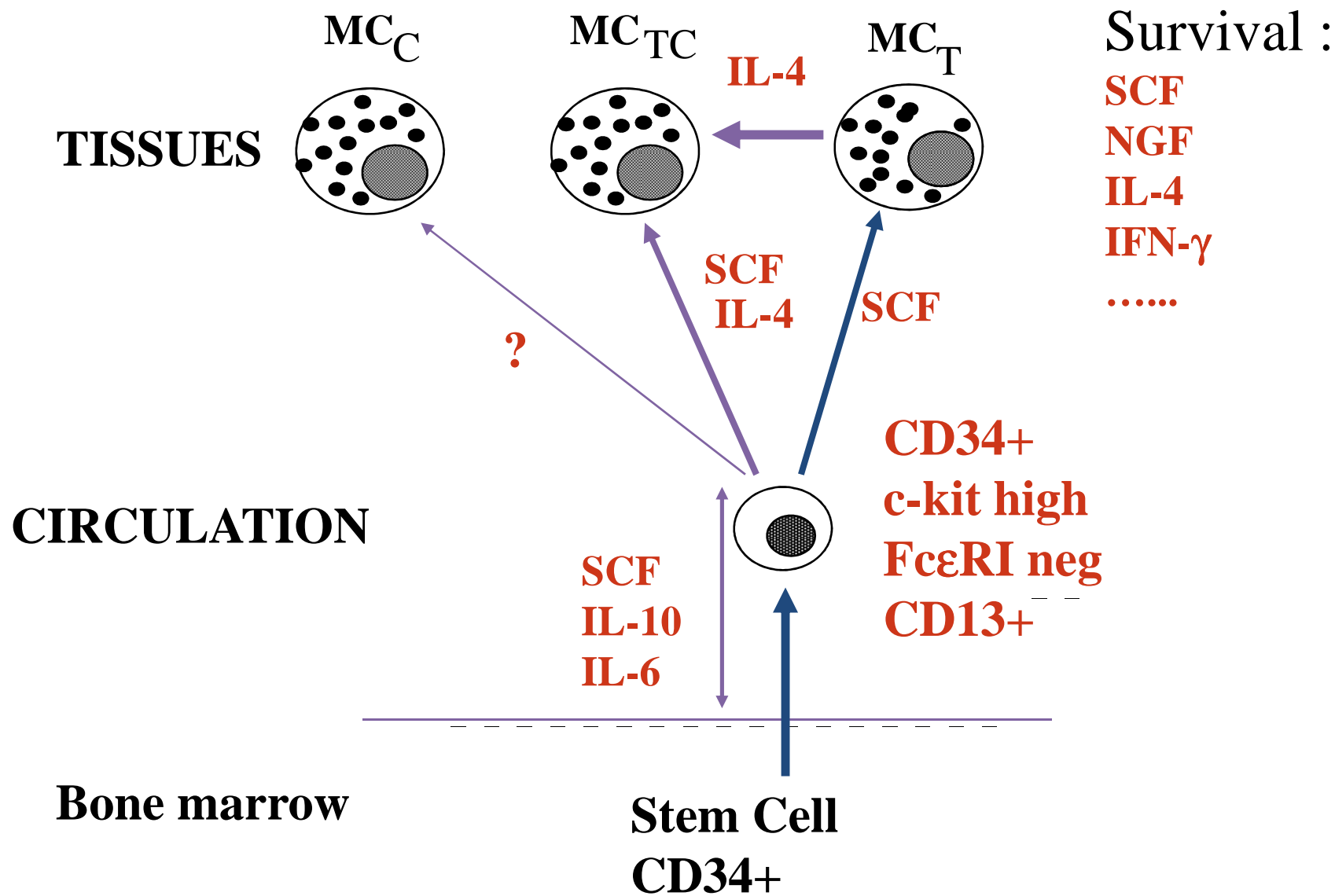
Psychologues

Clinique: Me C REICHERT (Necker)



Mastocytes et maladies





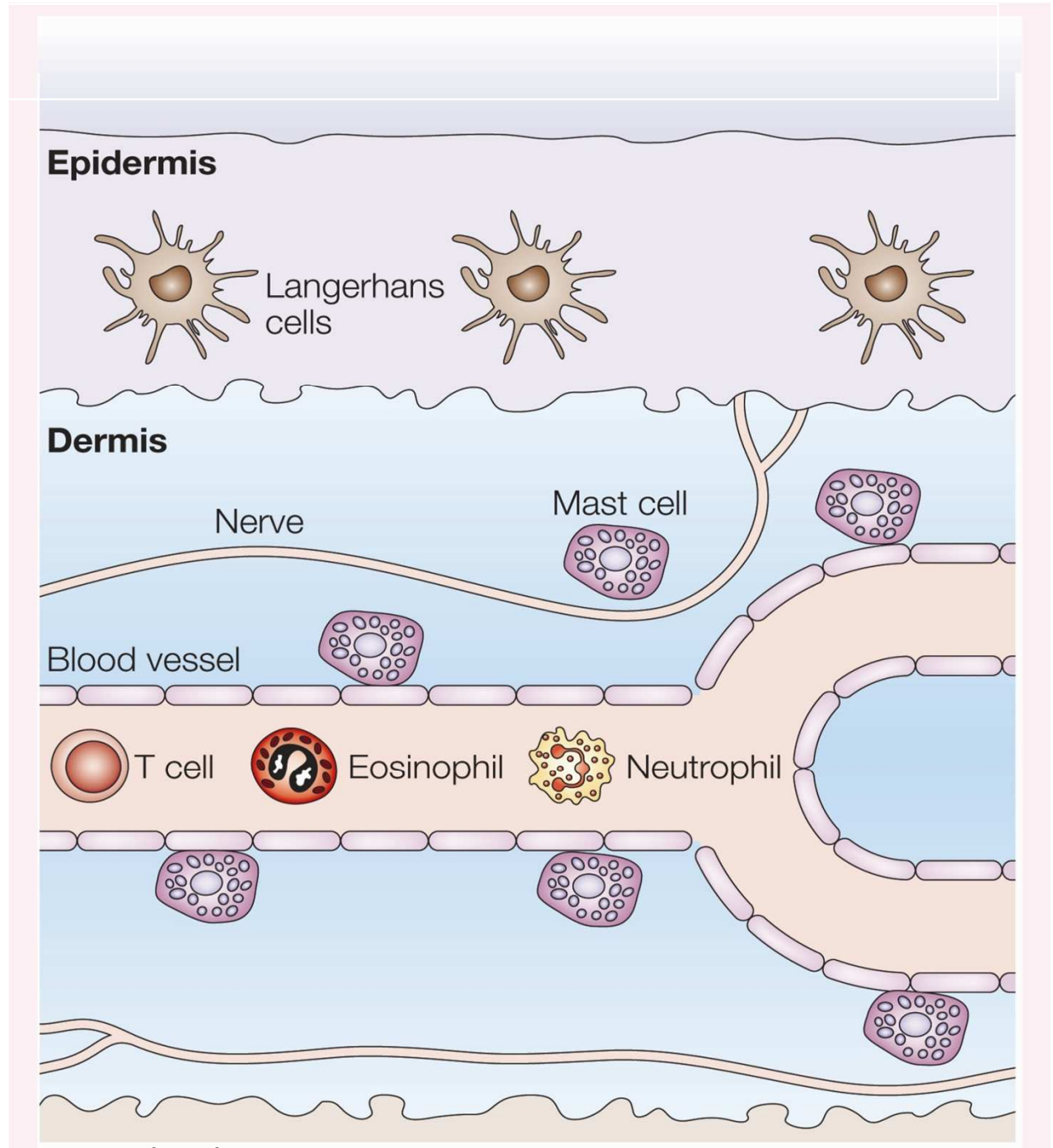
Simplified pathways of human MC differentiation

Mast cells are sentinels with strategic location

Mast cells are tissue cells

They are prevalent in areas which interface directly with the external environment close to blood vessels and nerve endings

They can respond very rapidly to a stimulus with the production of a whole array of mediators



Mastocytoses

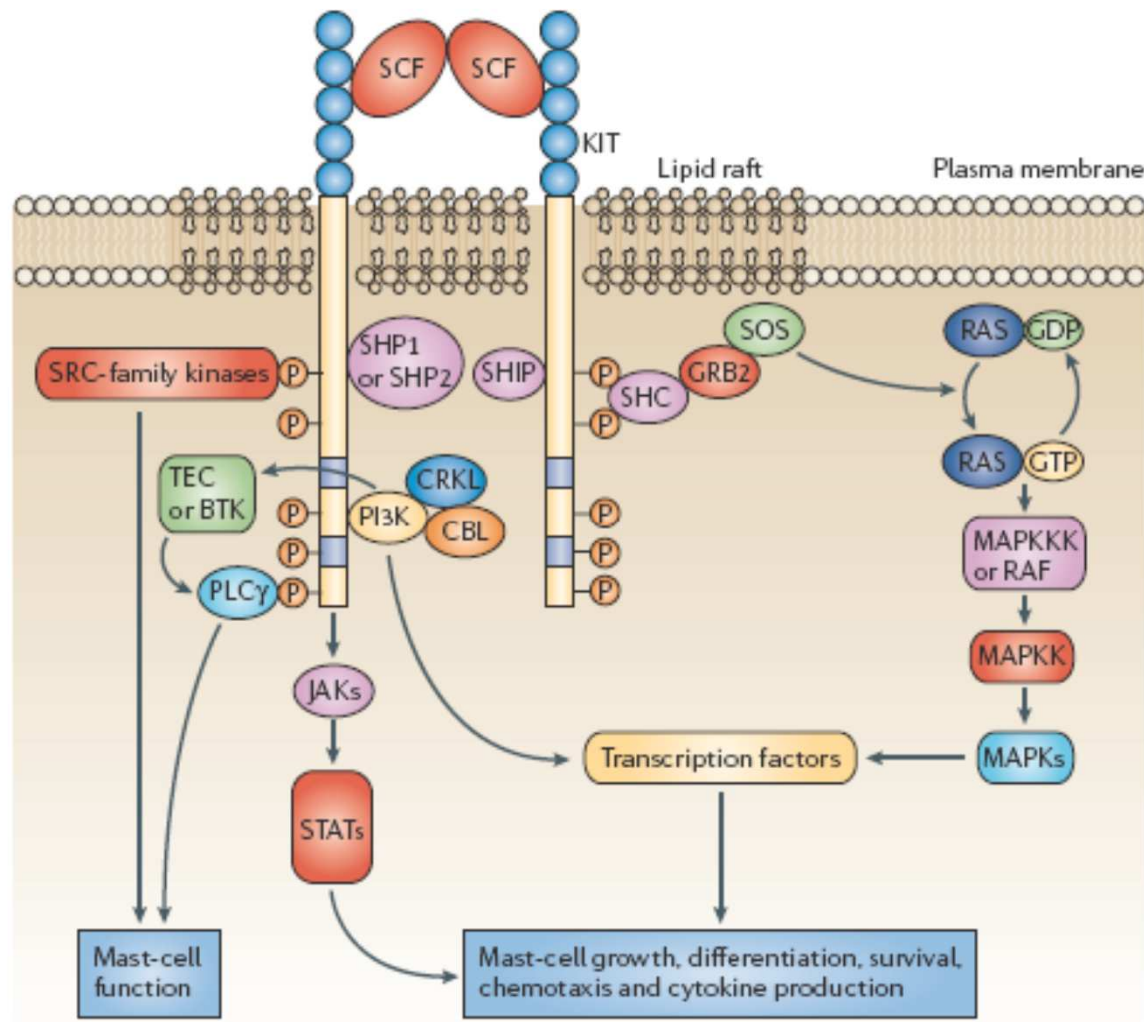
Maladie tumorale clonale hématologique de la famille des syndromes myélo-prolifératifs dont le substratum moléculaire principale est une **mutation activatrice de KIT (D816V)**, récepteur à activité tyrosine kinase responsable de la **prolifération**, l'accumulation tissulaire et l'**activation** du mastocyte de façon autonome, permanente et non régulée.

Allergie

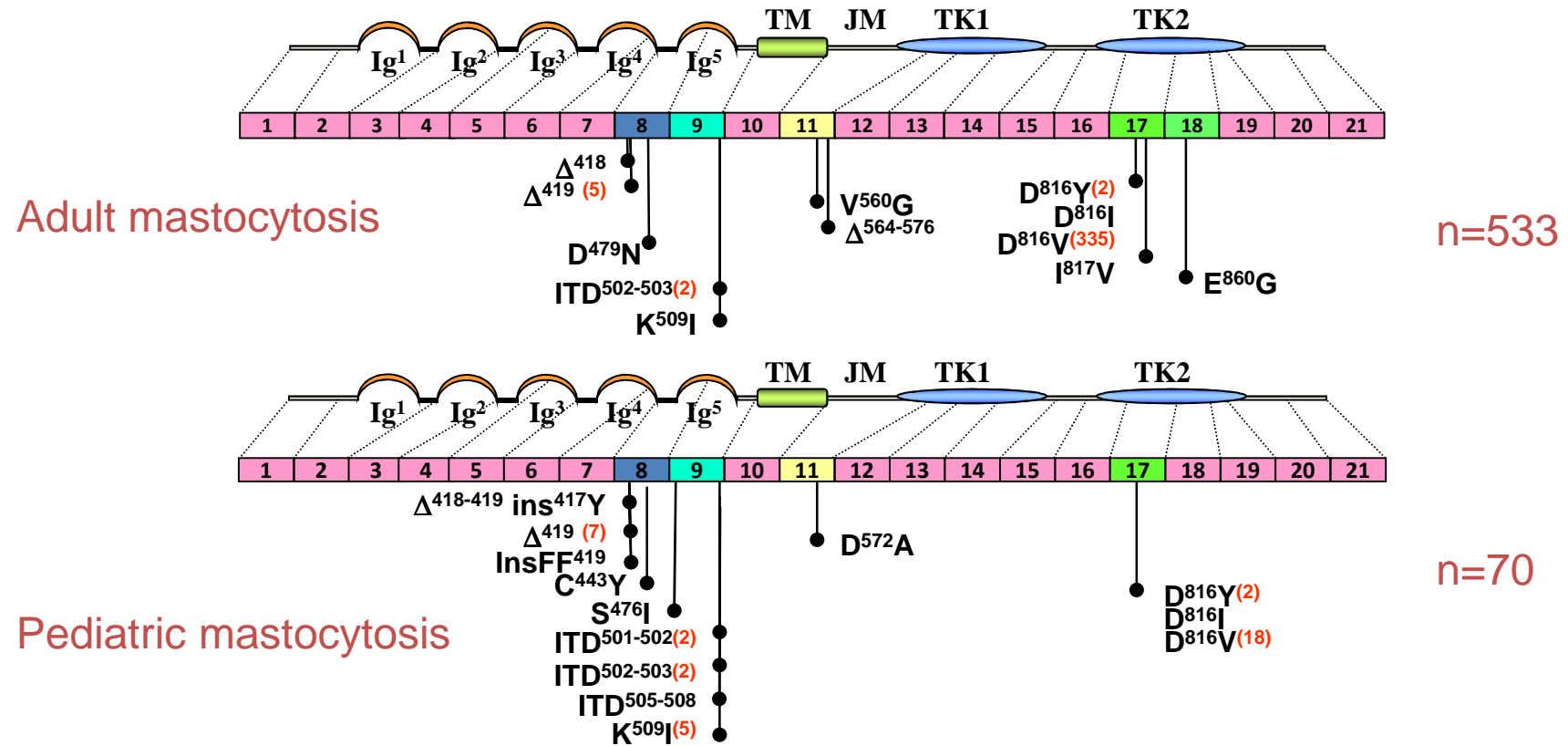
Maladie immunologique caractérisée par une réaction immunitaire anormale (excessive et inadaptée) ou hypersensibilité, pouvant être de nature humorale ou cellulaire, en réponse à une substance appelée allergène survenant après une étape de sensibilisation (immunisation spécifique)

L'activation mastocytaire

C-kit activation pathway



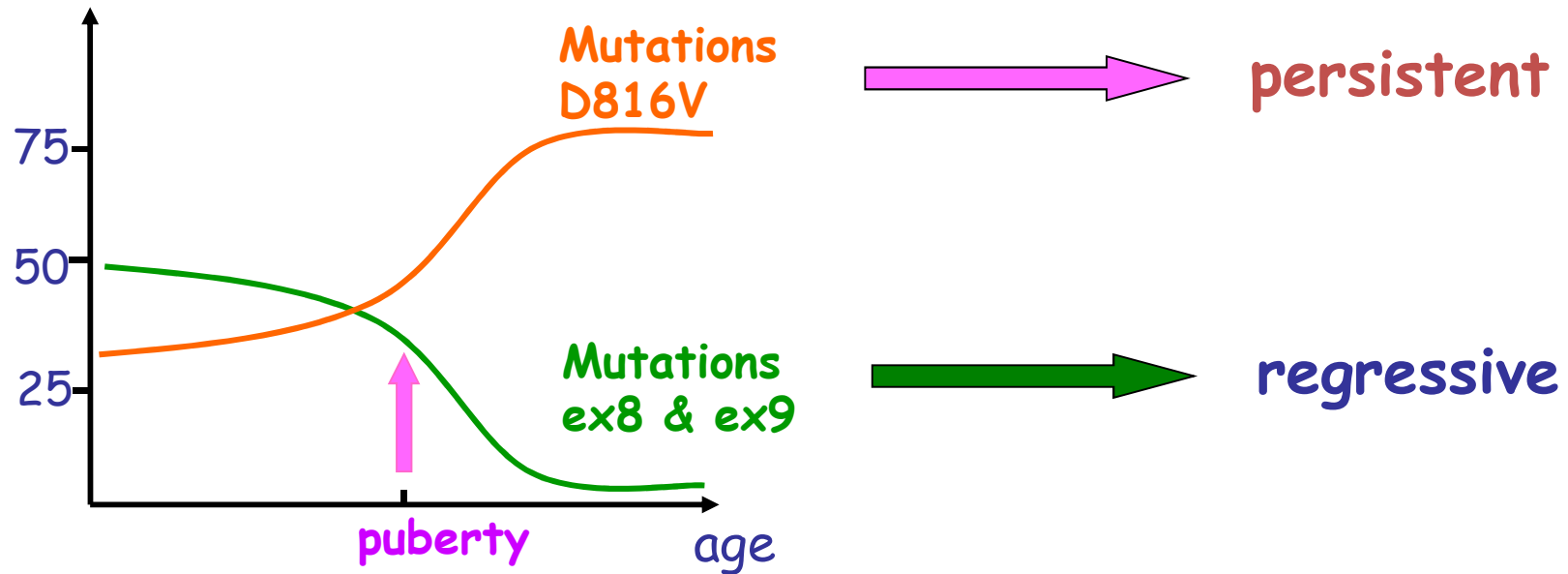
Identification de mutations de c-Kit dans les mastocytoses



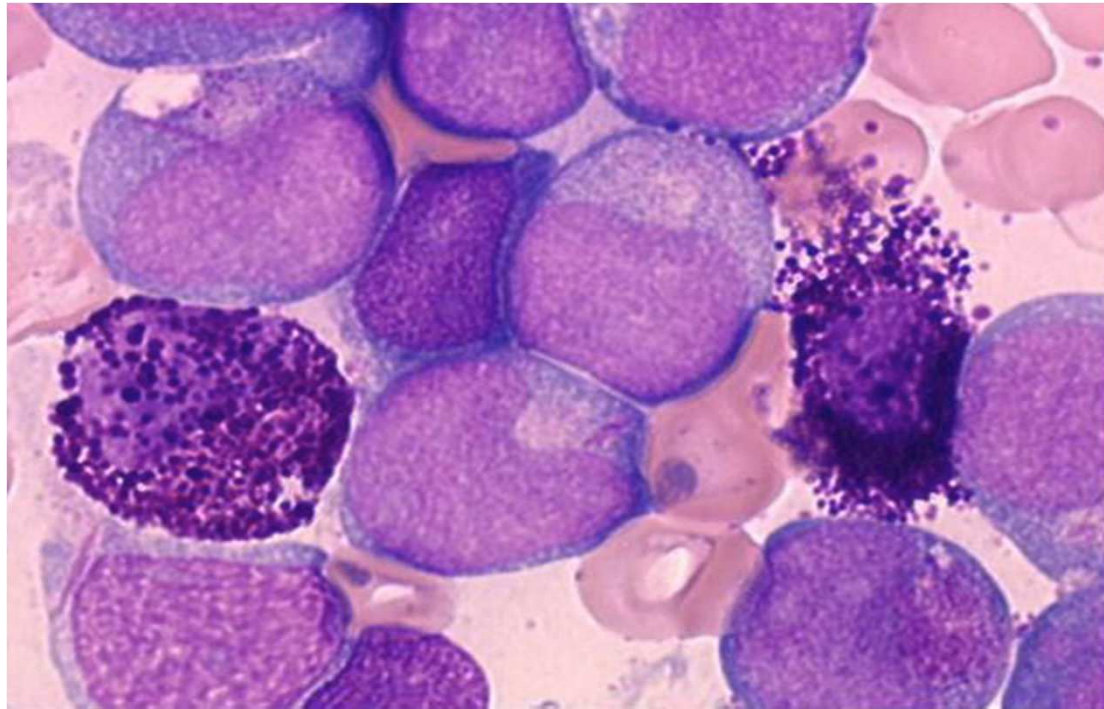
Outcome and mutations of c-kit

Patients mastocytosis	Statut of c-Kit		
	WT	Mutation autre que D816V	D816V
Children (N= 59)	15%	46%	39%
Adults (N= 485)	28%	3%	69%

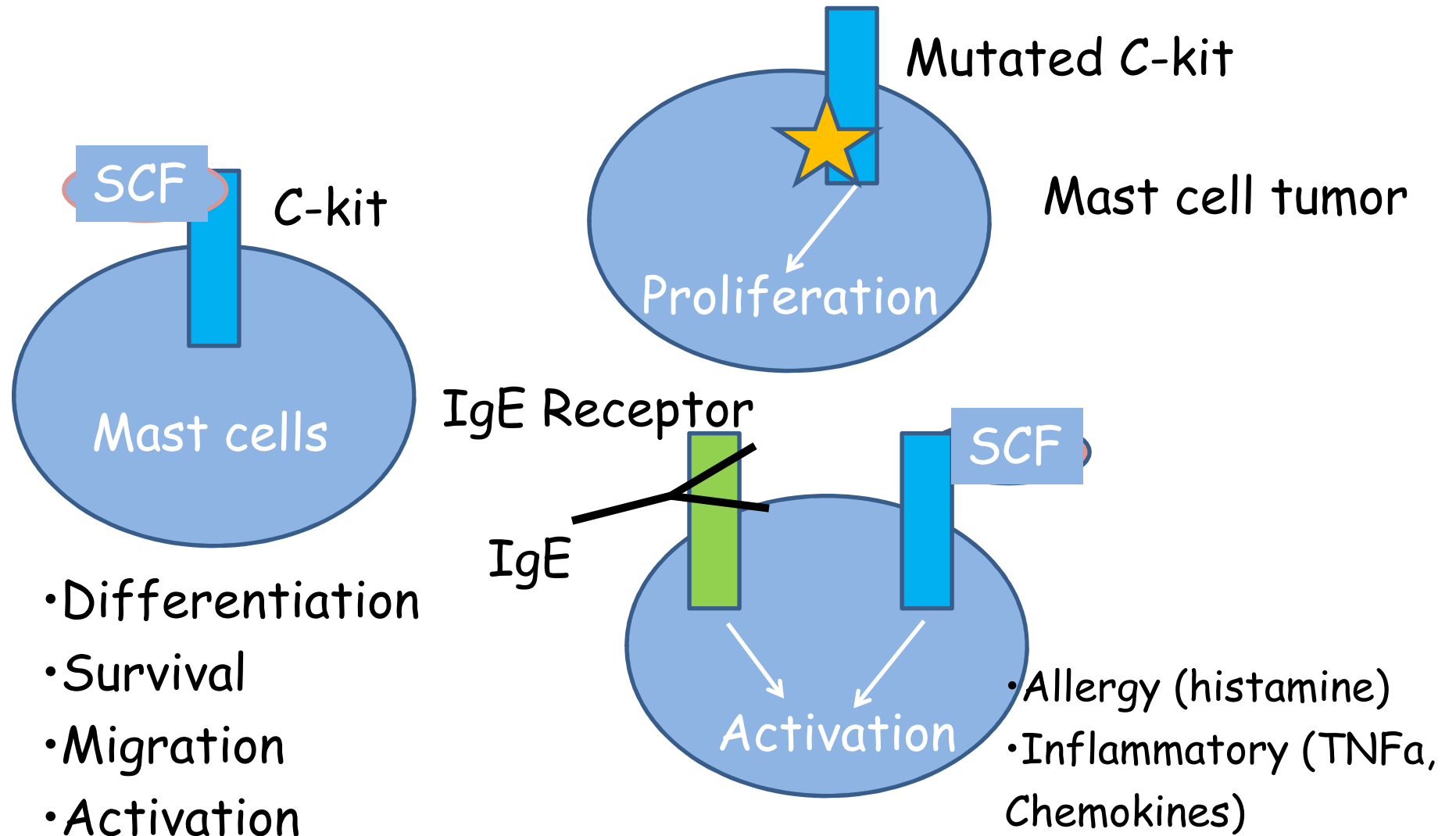
Mutation %



Mast cell proliferation

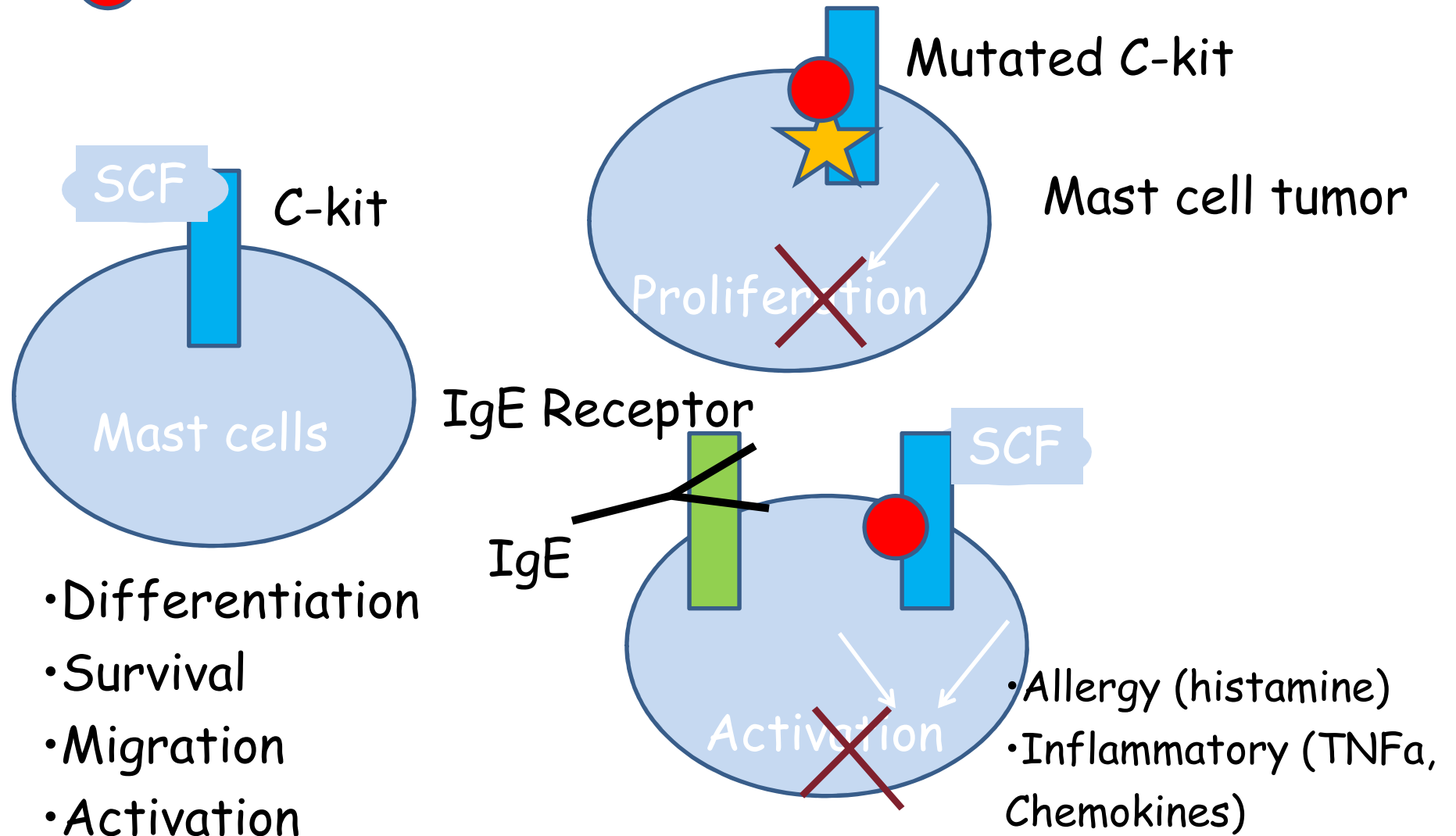


C-kit and mast cells in disease



C-kit and mast cell diseases

● TKI



Urticaire pigmentaire

Adulte / Enfant



Mastocytomes Enfant / Adulte

TMEP: telangectasia macularis eruptiva perstans



Critères diagnostiques des Mastocytoses Systémiques selon l'OMS

Valent et al. Leuk Res 2001; 25: 603-25 revised in 2008

Critères majeurs

Infiltrat dense multifocal de mastocytes (>15 mastocytes agrégés) sur BOM et/ou sur autres organes atteints.

Critères mineurs

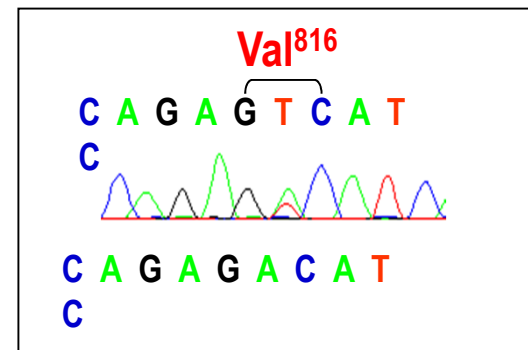
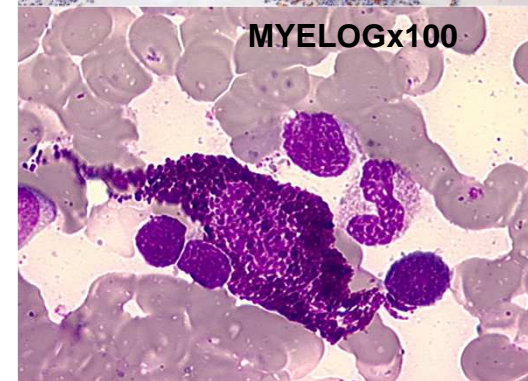
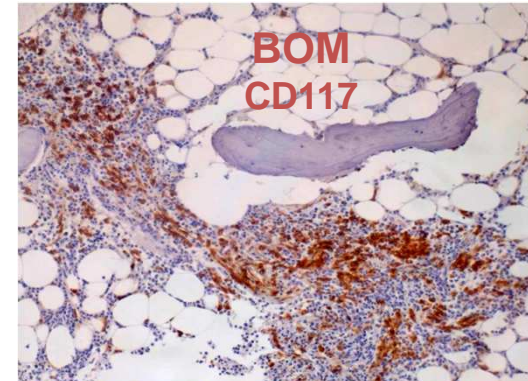
a. plus de 25% de cellules fusiformes dans BOM ou dans organes extra-cutanés atteints ou plus de 25% de mastocytes atypiques de l'ensemble des mastocytes observés au myélogramme.

b. mutation du codon 816 du gène c-kit dans la moelle ou les autres organes extra-cutanés analysés

c. Détection de mastocytes Kit+ exprimant CD2 et/ou CD25

d. Tryptase sérique contrôlée > 20 ng/ml en dehors d'une autre hémopathie associée.

Si 1 critère majeur et 1 critère mineur ou 3 critères mineurs sont remplis, le diagnostic de mastocytose systémique est retenu.



Séquence c-Kit mutée

- *Syndrome tumoral* = prolifération anormale avec infiltration d'organe

L'infiltration d'un organe ne génère pas systématiquement d'hypertrophie ni de dysfonction de cet organe.

Si hypertrophie d'organe et autres marqueurs de prolifération majorés = B-finding = MSS

Si dysfonction d'organe = C-finding (C pour Consider Cytoreduction) = MSA

- *Symptômes de dégranulation mastocytaire* = activation autonome et non régulée des mastocytes.

- Libération dans le sang circulant de divers médiateurs mastocytaires
- Leur intensité est variable mais présence possible quel que soit le type de mastocytose
- Syndrome d'activation mastocytaire (**SAMA**) clonal

- Dissociés ou le plus souvent associés mais avec un poids relatif et un impact très différents

- Permettent de classer la maladie en terme:

- De **handicap fonctionnel** induit par l'activation mastocytaire en l'absence de dysfonction d'organe = formes indolentes (80%)
- D'**agressivité** = infiltration tumorale avec dysfonction d'organe (B et C-Findings) engageant le pronostic vital = formes agressives (<20%)

- *Association possible à diverses hémopathies*: AHNMD « Associated Hematologic Non-Mast cell Disease »

<p align="center">•Signes B</p> <p align="center">Infiltration mastocytaire sans dysfonction organique</p>	<p align="center">•Signes C</p> <p align="center">Dysfonction organique</p>	<p align="center">•Défaillance d'organe</p>
<p>➤ Importante infiltration mastocytaire : infiltration > 30% sur la BOM et taux de Tryptase sérique >200ng/ml</p>		
<p>➤ Dysmyélopoïèse : hypercellularité médullaire avec perte de cellules lipidiques. Discrets signes de myélodysplasie ou de myéloprolifération, mais NFS normale ou discrètement altérée sans aggravation progressive</p>	<p>➤ Atteinte médullaire avec PNN<1000/mm³ et/ou Hb<10g/dl et/ou Pq<100000/mm³</p>	<p>•Pancytopenie sévère et progressive : PNN<500/mm³ avec des infections récurrentes. Nécessité de transfusions. Pq<20000/mm³ avec syndrome hémorragique</p>
<p>➤ Organomégalie : hépatomégalie palpable sans ascite ou autre signe d'altération des fonctions hépatiques et/ou adénopathies palpables ou retrouvées à l'échographie ou au scanner et/ou SMG sans hypersplénisme</p>	<p>➤ Atteinte hépatique : hépatomégalie palpable avec ascite, perturbation du bilan hépatique et/ou hypertension portale</p>	<p>•Altération progressive des fonctions hépatiques, avec insuffisance hépatocellulaire jusqu'au coma</p>
	<p>➤ Atteinte splénique : splénomégalie palpable avec hypersplénisme</p>	
	<p>➤ Atteinte du tractus digestif : syndrome de malabsorption avec hypoalbuminémie et perte de poids</p>	
	<p>➤ Atteinte osseuse : ostéolyse et/ou ostéoporose sévère avec fractures pathologiques</p>	

Classification des mastocytoses selon l'OMS 2008

Abréviations	Items WHO ou OMS	Diagnostic
ISM	MS indolente	Pas de critère B ou C
SSM	MS smouldering	- 2 critères B minimum - Pas de C
SM-AHNMD	MS associée à une hémopathie	Autre maladie clonale hématologique associée
ASM	MS agressive	- Infiltrat BOM > 5% - Au moins un critère C
MCL	Leucémie	Blastes > 10% et/ou MC > 20% sur frottis médullaire

Critères B: signes d'infiltration tumorale avec hypertrophie d'organes hématopoïétiques

Critères C: signes de dysfonction d'organe

Classification des mastocytoses selon l'OMS 2008

Abréviations	Items WHO ou OMS	Diagnostic
ISM	MS indolente	Pas de critère B ou C

80%

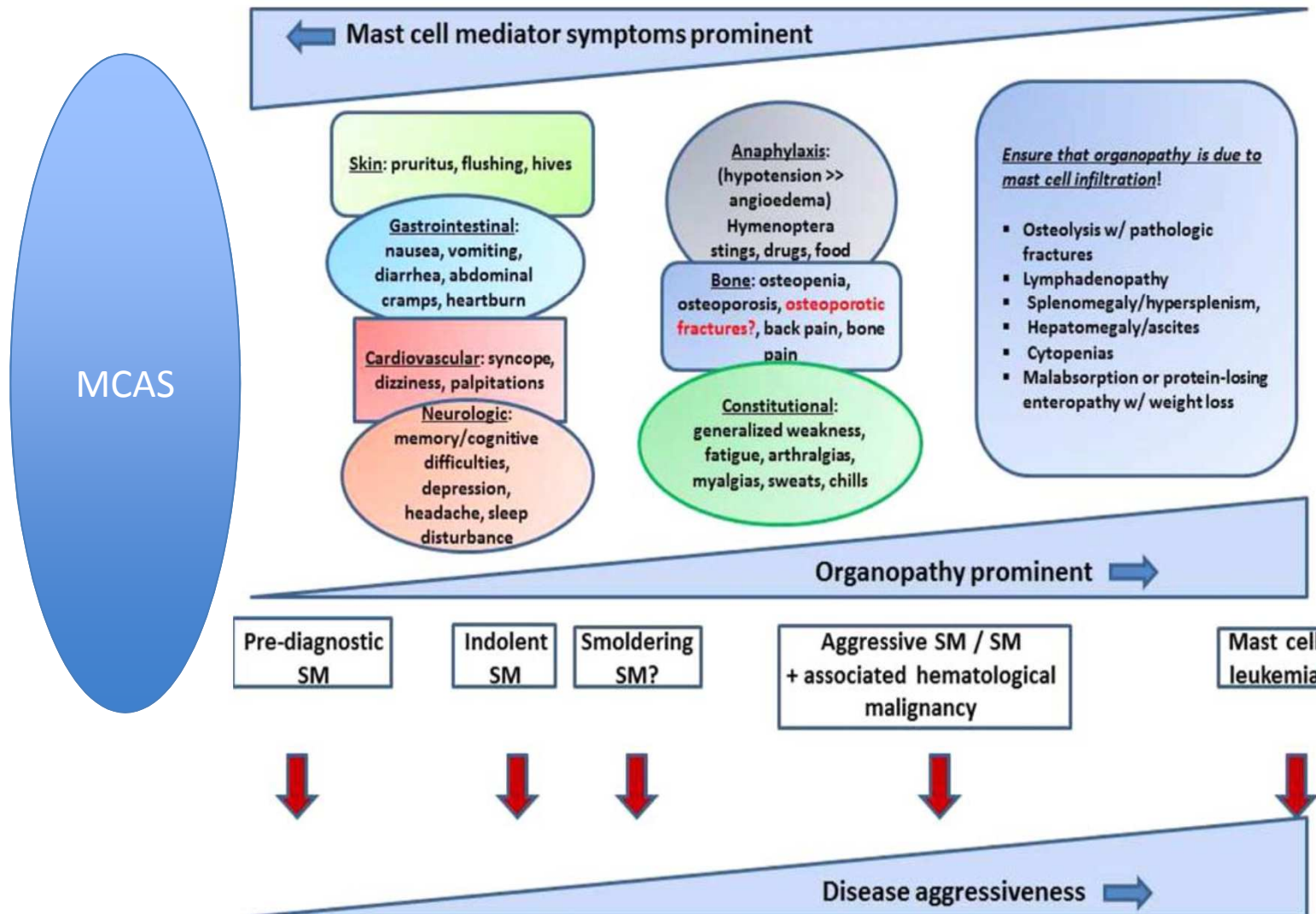
« Handicap fonctionnel à relier à l'effet des médiateurs mastocytaires libérées lors de la dégranulation »

Pas de corrélation anatomo-fonctionnelle

Syndrome d'activation mastocytaire (MCAS)

Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management

Animesh Pardanani^{1,2*}

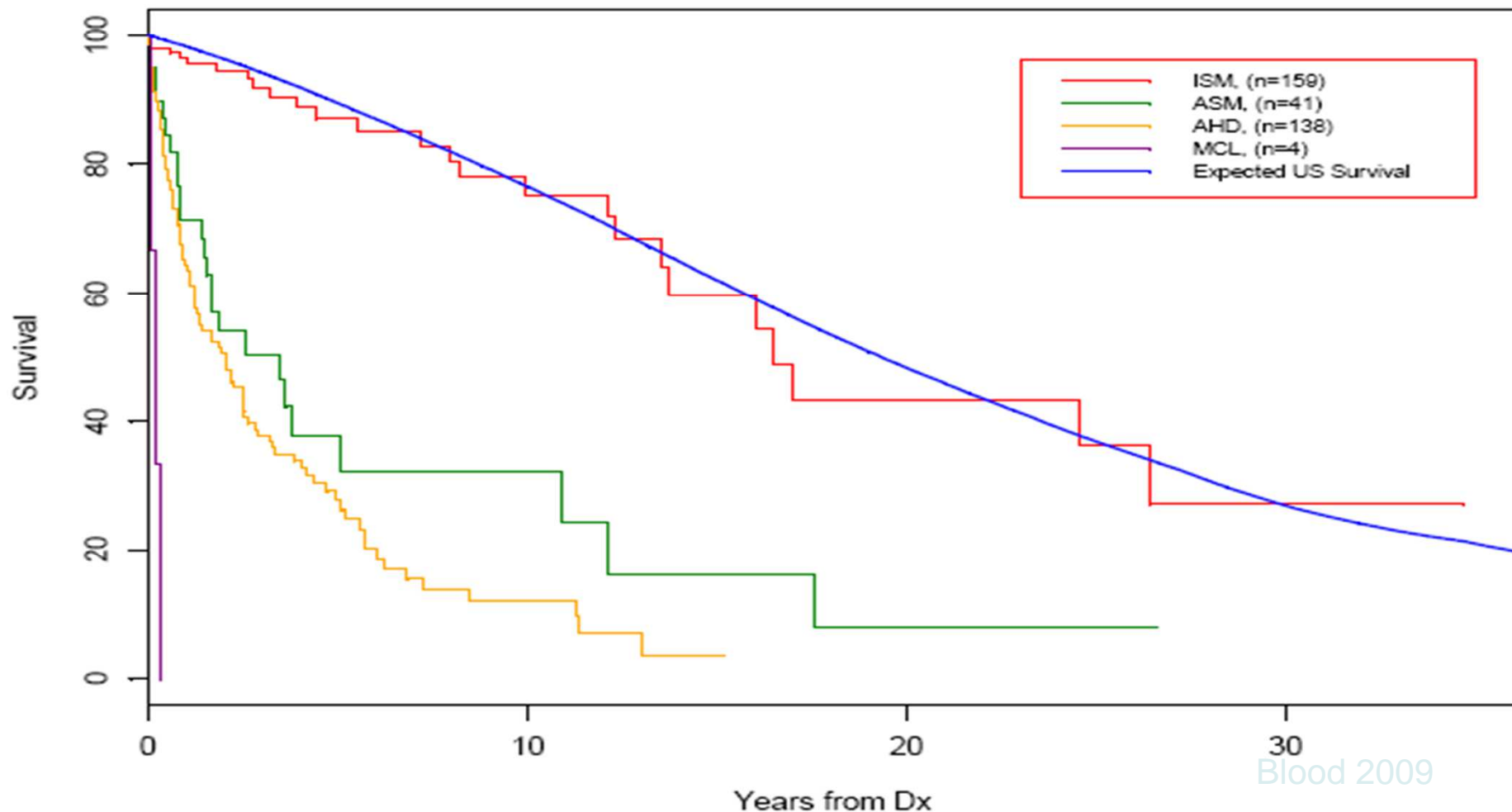


Pronostic

Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors

Ken-Hong Lim, Ayalew Tefferi, Terra L. Lasho, Christy Finke, Mrinal Patnaik, Joseph H. Butterfield, Rebecca F. McClure, Chin-Yang Li and Animesh Pardanani

Figure 1b: The observed Kaplan-Meier survival for systemic mastocytosis patients classified by disease type ISM (red), ASM (green), AHNMD (yellow) and MCL (purple) compared with the expected age and gender matched US Population's survival (blue) for the entire cohort.

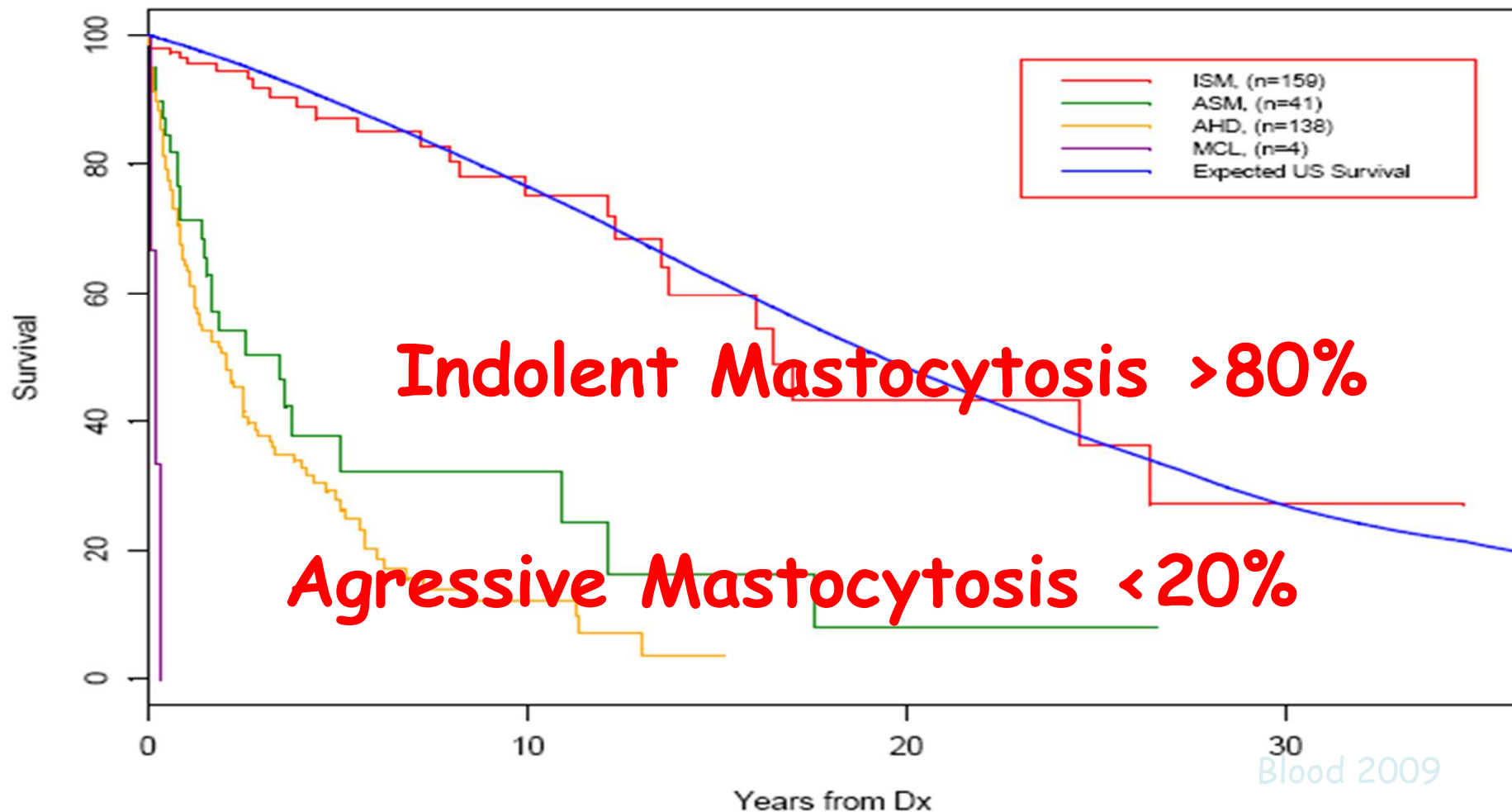


Prognosis

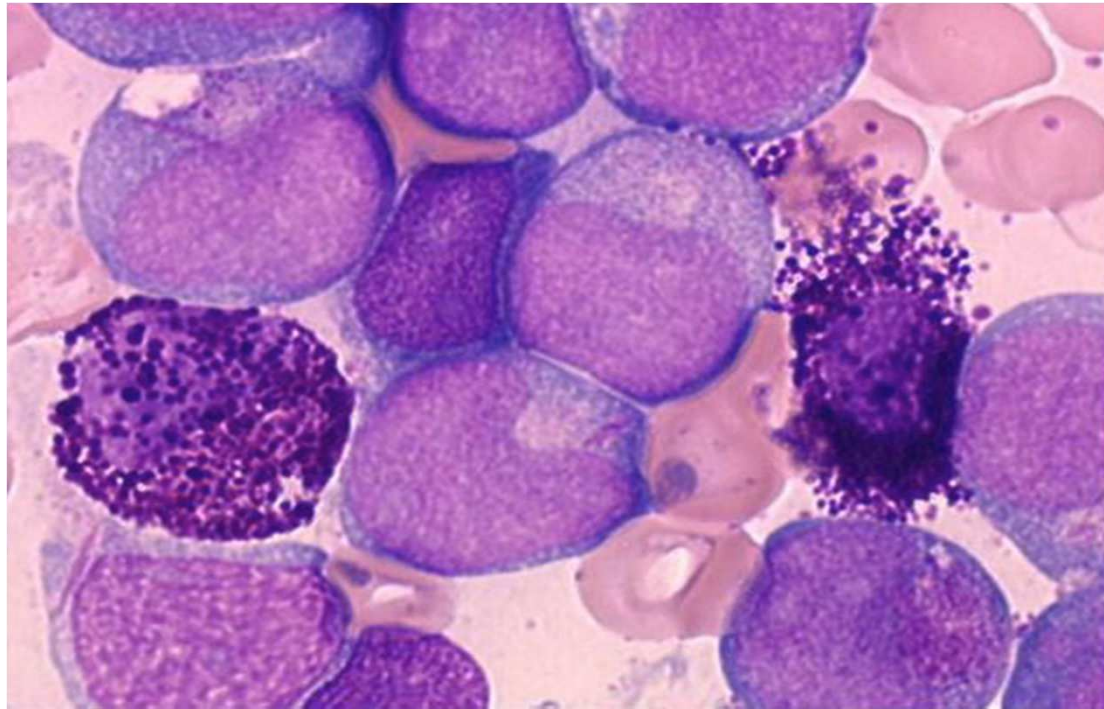
Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors

Ken-Hong Lim, Ayalew Tefferi, Terra L. Lasho, Christy Finke, Mrinal Patnaik, Joseph H. Butterfield, Rebecca F. McClure, Chin-Yang Li and Animesh Pardanani

Figure 1b: The observed Kaplan-Meier survival for systemic mastocytosis patients classified by disease type ISM (red), ASM (green), AHNMD (yellow) and MCL (purple) compared with the expected age and gender matched US Population's survival (blue) for the entire cohort.



Mast cell degranulation

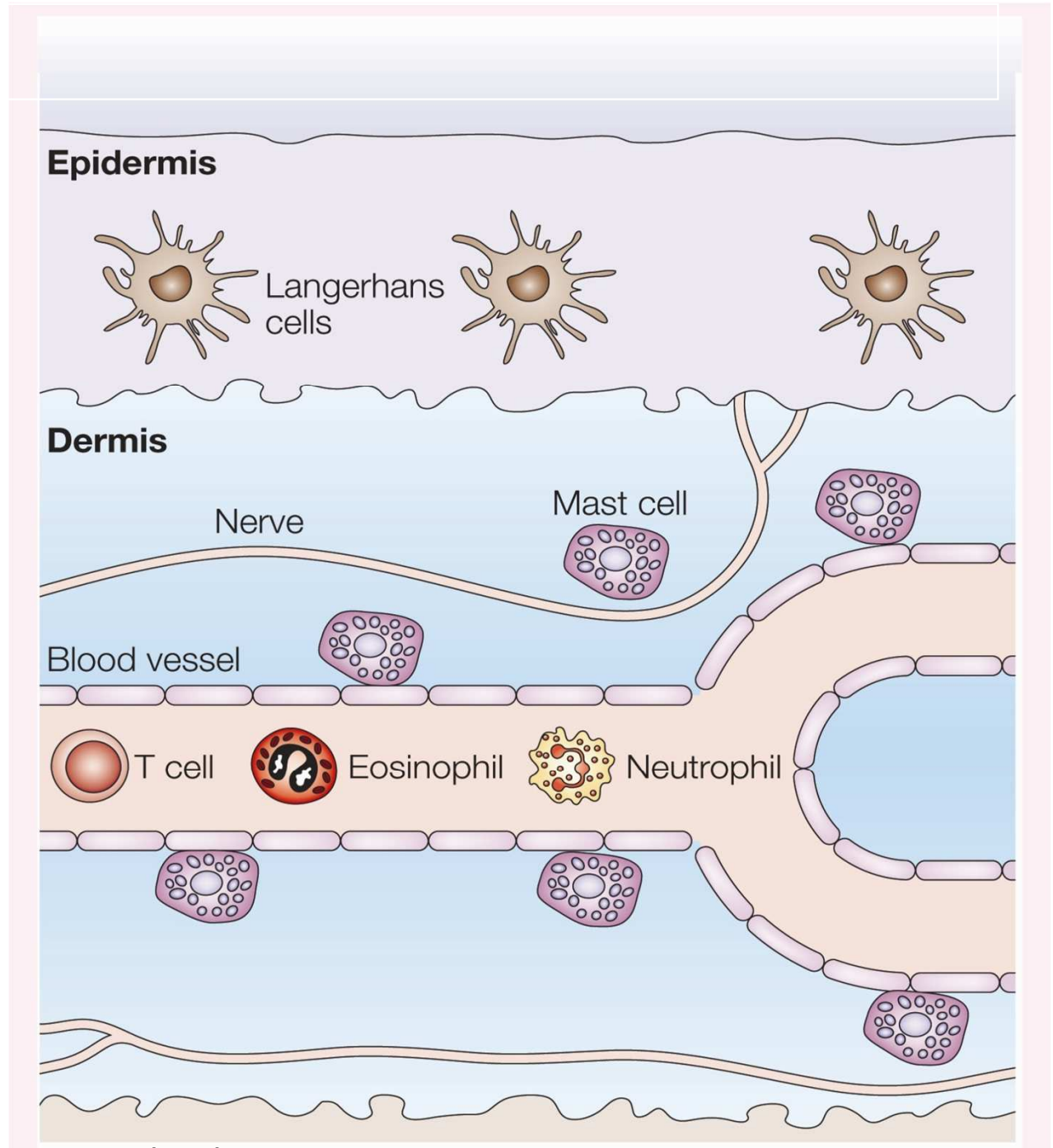


Mast cells are sentinels with strategic location

Mast cells are tissue cells

They are prevalent in areas which interface directly with the external environment close to blood vessels and nerve endings

They can respond very rapidly to a stimulus with the production of a whole array of mediators



Les manifestations de dégranulation mastocytaire observées lors des mastocytoses peuvent mimer voire être confondues avec des symptômes d'allergie, notamment alimentaires, a fortiori si le diagnostic de mastocytose n'a pas encore été établi.

Bilan allergologique négatif en cas de réaction due uniquement à la mastocytose !

Les mastocytoses ne sont pas une
maladie allergique!

La dégranulation mastocytaire des
mastocytoses est autonome, permanente,
non régulée du fait de la mutation
activatrice de KIT

Mastocytoses

Etat d'activation mastocytaire de base permanent, indépendant de tout facteur déclenchant.

Les facteurs activateurs de la dégranulation ont en réalité bien plus une action amplificatrice qu'activatrice générant des crises sur un fond d'activation mastocytaire chronique permanent (perçu ou pas par le patient).

Allergie

L'exposition initiale à un allergène induit une sensibilisation spécifique.

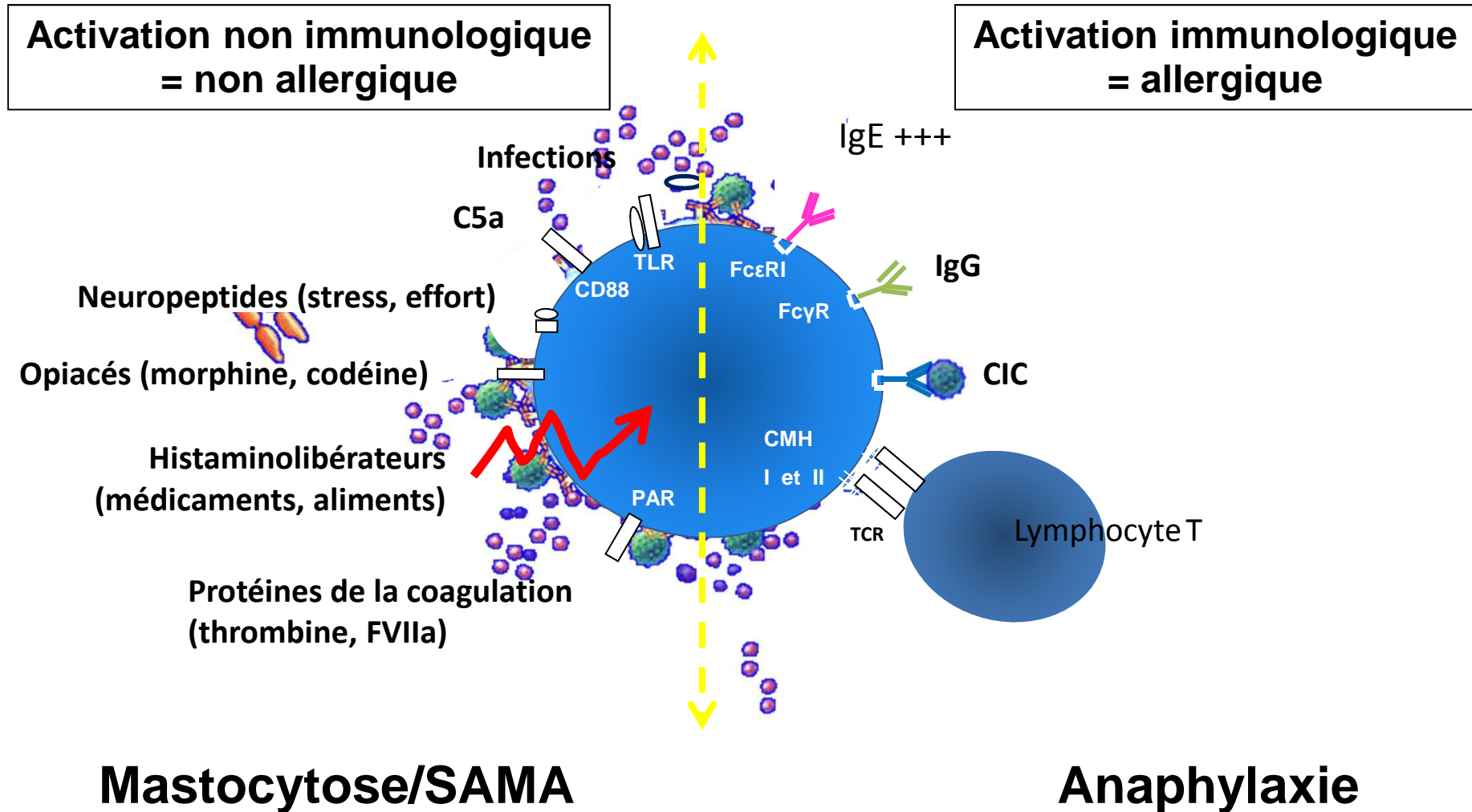
Toute réexposition à l'allergène déclenche une réaction spécifique d'activation mastocytaire.

Eviction ciblée et stricte des facteurs identifiés d'activation mastocytaire

Les voies d'activation / de sur-activation mastocytaire sont multiples

- Les voies non immunologiques
 - Aliments
 - Médicaments
 - Facteurs de stress physique et psychique, effort, changement de température
- Les voies immunologiques d'activation : allergie
 - IgE médiée
 - IgG médiée
 - Via l'activation du TCR
 - Via la fixation d'immuns complexes

Activation mastocytaire



Activation mastocytaire

Activation non immunologique
= non allergique



Activation immunologique
= allergique

Une mastocytose n'exclut pas la possibilité d'une allergie
associée justifiant un bilan allergologique
(médicaments / aliments / venins d'hyménoptères)

Fréquence de l'allergie / atopie
identique à celle de la population générale

Mastocytose/SAMA

Anaphylaxie

Various agents or stimuli can potentially lead to Mast cell degranulation

- **Food**: alcohol, peanuts, chocolate, sea food
- **Physical stimulation**: traumatismes (surgery, accident, ...), sport, thermic variations (cold and hot baths)
- **Psychological**: emotions, stress...
- **Animal venoms**: insects, snakes, fish...
- **Drugs**:
 - Aspirin* et NSAI
 - Anticholinergics
 - Opioids
 - Curares (tubocurarine, succinylcholine), halothan
 - Procaïne, lidocaïne
 - ATP
 - Interferon alpha*
 - Dextran
 - Iodinated contrast agents
 - Quinin
 - Amphotricine B, colistin, néomycine
 - Antihypertensive drugs : reserpine, hydralazine

Various agents or stimuli can potentially lead to Mast cell degranulation

- Food: alcohol, peanuts, chocolate, sea food

Un allergie = 1 allergène donné

En Mastocytose

* La liste est infinie et le profil d'intolérance évolutif !

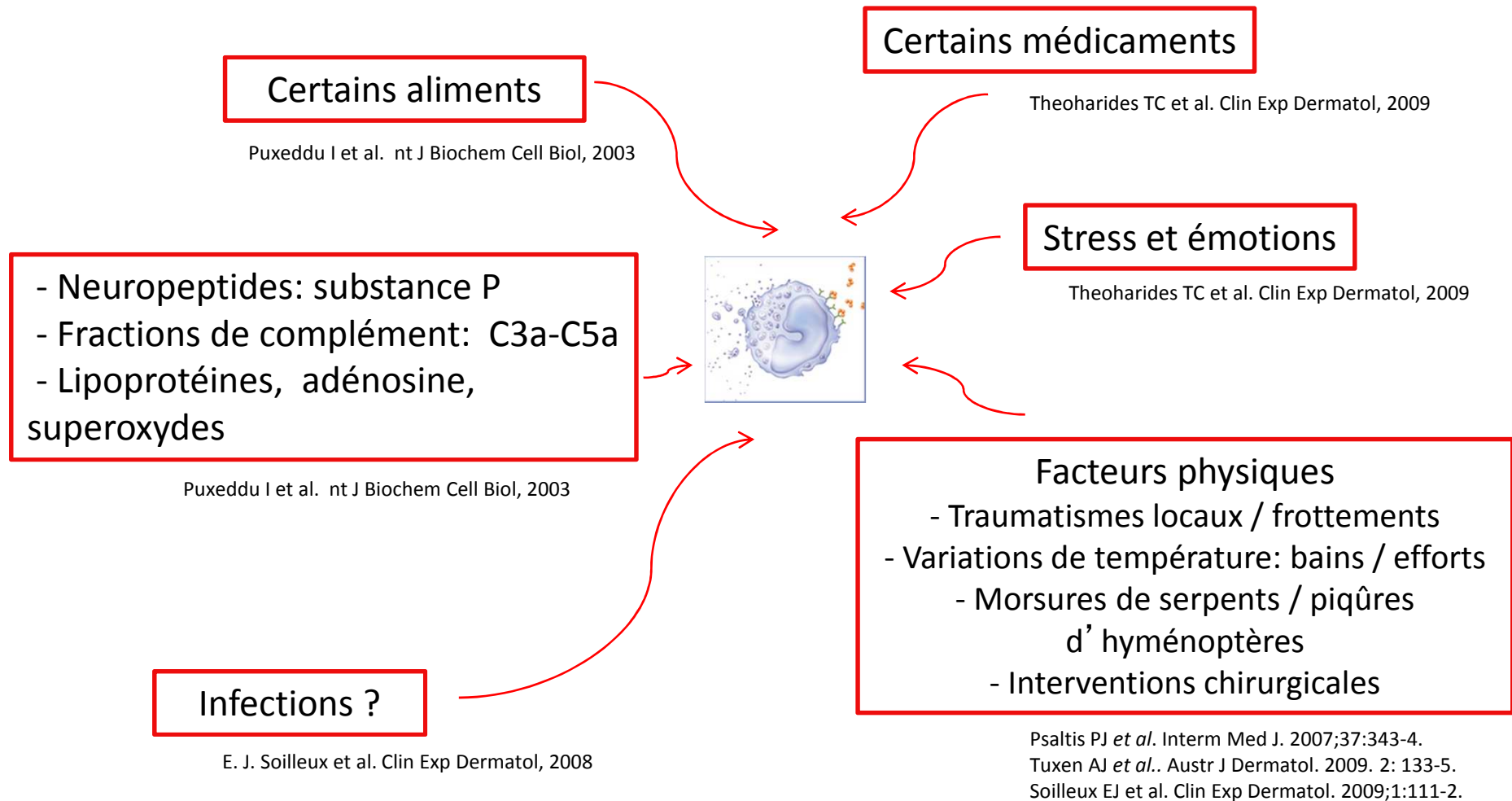
** Le plus souvent un ensemble de cofacteurs

Quinin

Amphotricine B, colistin, néomycine

Antihypertensive drugs : reserpine, hydralazine

Dégranulation mastocytaire est autonome et/ou déclenchée par plusieurs facteurs intriqués et cumulés



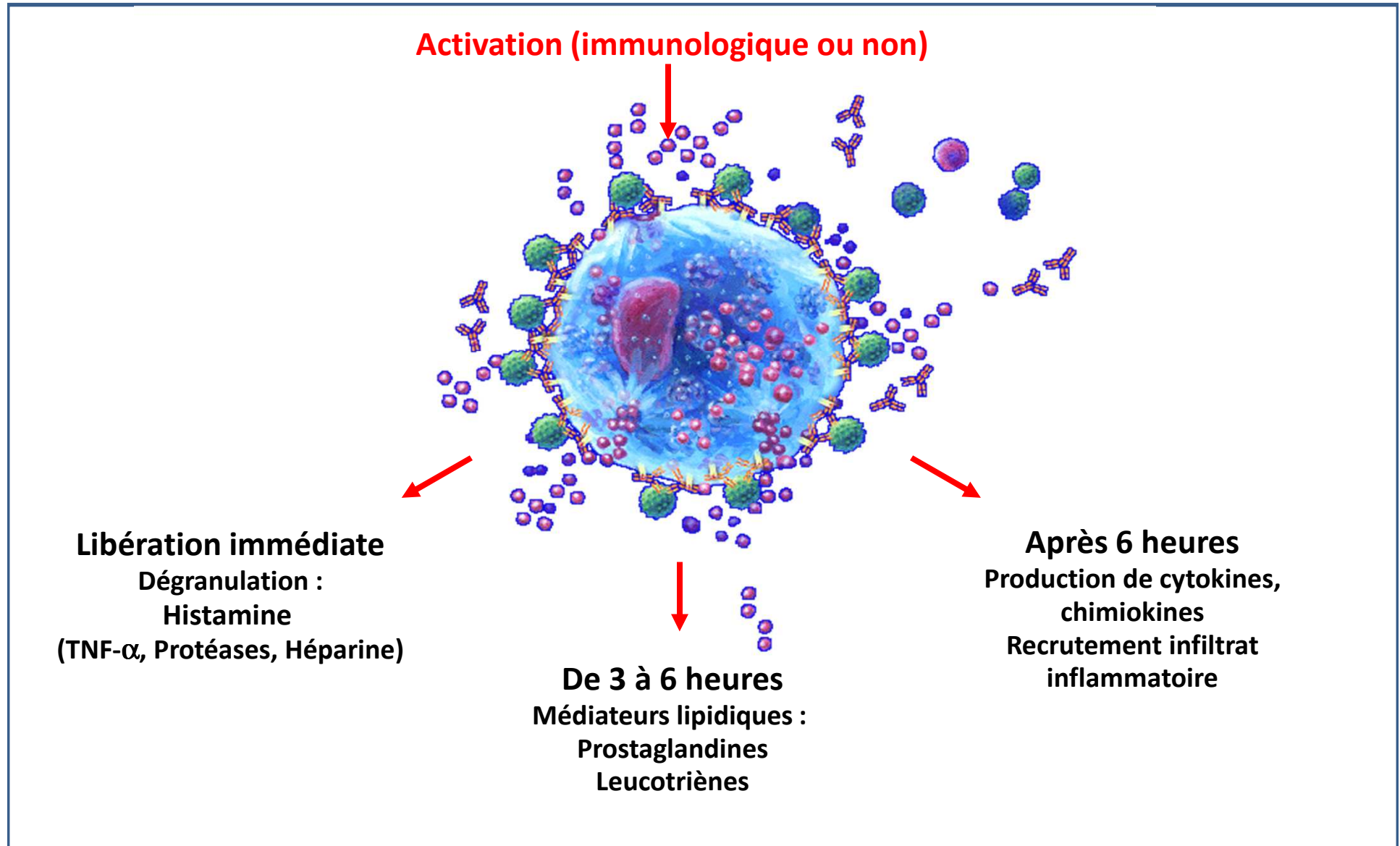
Various agents or stimuli can potentially lead to Mast cell degranulation

« **Pas d' évictions systématiques et a priori** »
Évictions « à la carte » pour chaque individu
en fonction des réactions observées

Exploration allergologique (médicament, aliment, venin d'hyménoptère) pour éliminer une allergie vraie associée +/- compléter par des tests de réintroduction

Éviction stricte et définitive des allergènes et de toute substance mal tolérée même si quantité minime et même si réaction intermittente

Conséquences de l'activation mastocytaire



Médiateurs mastocytaires

- **Médiateurs préformés:**

- Histamine
- Major Basic Protein (MBP)
- Sérotonine
- Héparine et/ou chondroïtine sulfate
- Protéases neutres: Tryptase, Chymase, Carboxypeptidase et Cathepsine G
- Hydrolases acides
- Peroxidases

- **Médiateurs néoformés:**

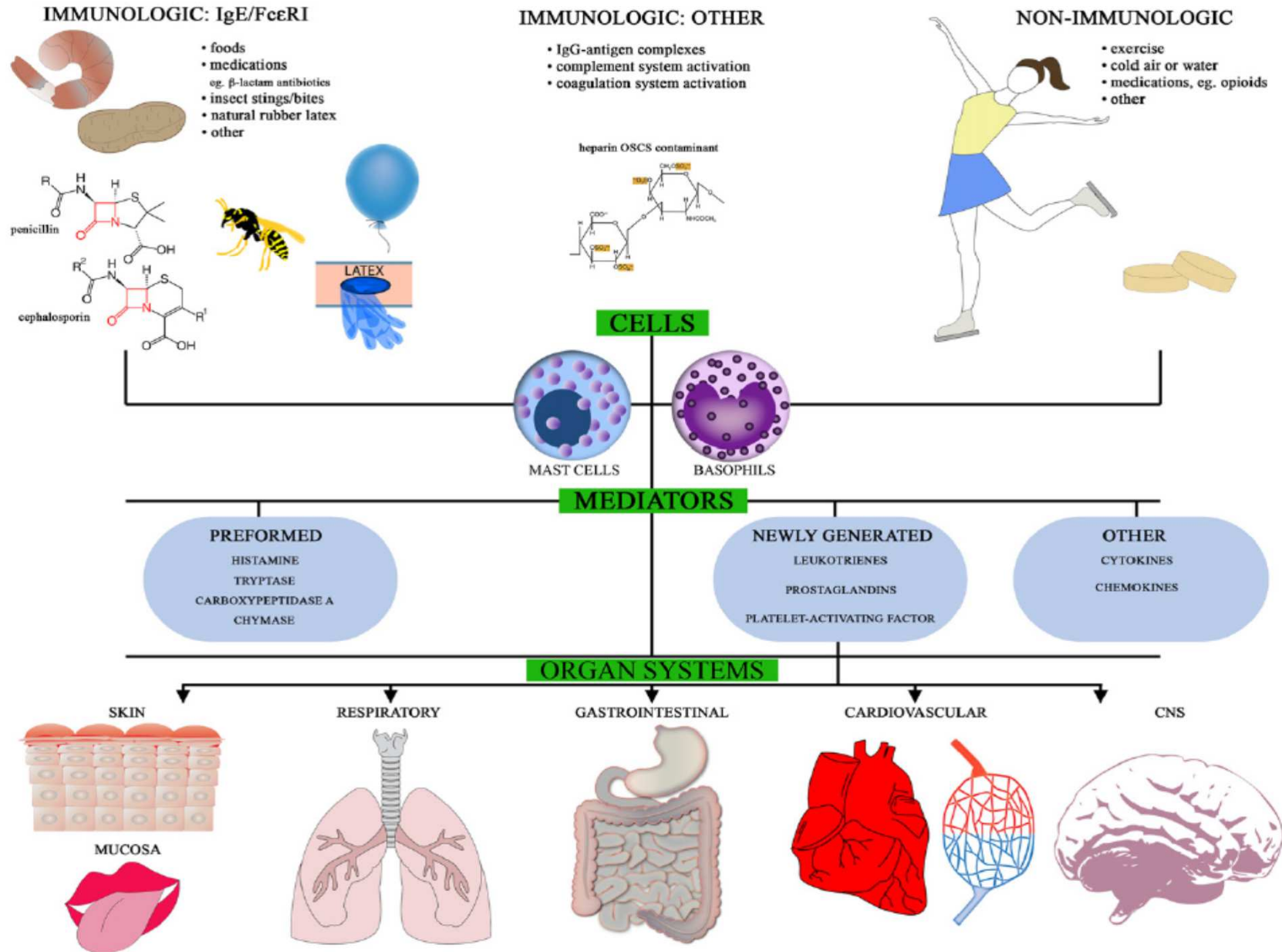
- Essentiellement dérivés lipidiques: leucotriènes, prostaglandines et PAF obtenus après stimulation
- Phospholipase A2 qui génère Acide arachidonique et Lyso-PAF
- Leucotriènes et prostaglandines issus de la métabolisation de l'acide arachidonique de la membrane cellulaire via 2 voies:
 - * Cyclo-oxygénase: PGD₂, PGE₂
 - * Lipo-oxygénase: LTC₄ (+++) et LTB₄ (+)
- PAF issu de l'acétylation du lyso-PAF (Acétyltransférase)

- **Médiateurs synthétisés:**

- Cytokines: IL-1 α , IL-1 β , IL-3, IL-4 (peu) IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-18, IL-25, TGF- β , TNF- α ,...
- Facteurs de croissance: SCF, GM-CSF, NGF, VEGF, FGF
- CC-Chimiokines: MIP-1 α , RANTES, Eotaxine

MECHANISMS AND TRIGGERS

Simons JACI 2009



Symptômes systémiques de dégranulation mastocytaire associés aux mastocytoses

- Symptômes non spécifiques d'organe:
 - Asthénie très fréquente (> 80%)
 - Œdème de Quincke, **choc anaphylactique**, intolérance à divers médicaments, aliments et autres
- Peau: signe de Darier, **prurit** (avec ou sans atteinte cutanée), **flush**
- Tube digestif: **douleurs**, diarrhée, reflux, éructations, ballonnements ...
- Cardio-vasculaire: hypotension, palpitations, défaillance cardiaque
- Poumon et ORL: toux, broncho-constriction, rhinite, conjonctivite...
- Uro-génital: **pollakiurie** (cystite interstitielle), troubles de la libido
- Ostéo-articulaire et musculaire: **douleurs**, polyarthrite, **ostéoporose**
- Troubles psychiatriques: anxiété, dépression, **labilité humeur**, altération vie sociale
- Troubles neurologiques: tb de l'attention et concentration, mémoire, tb du sommeil, **céphalées**, paresthésies....

Effets de la dégranulation au niveau cutané



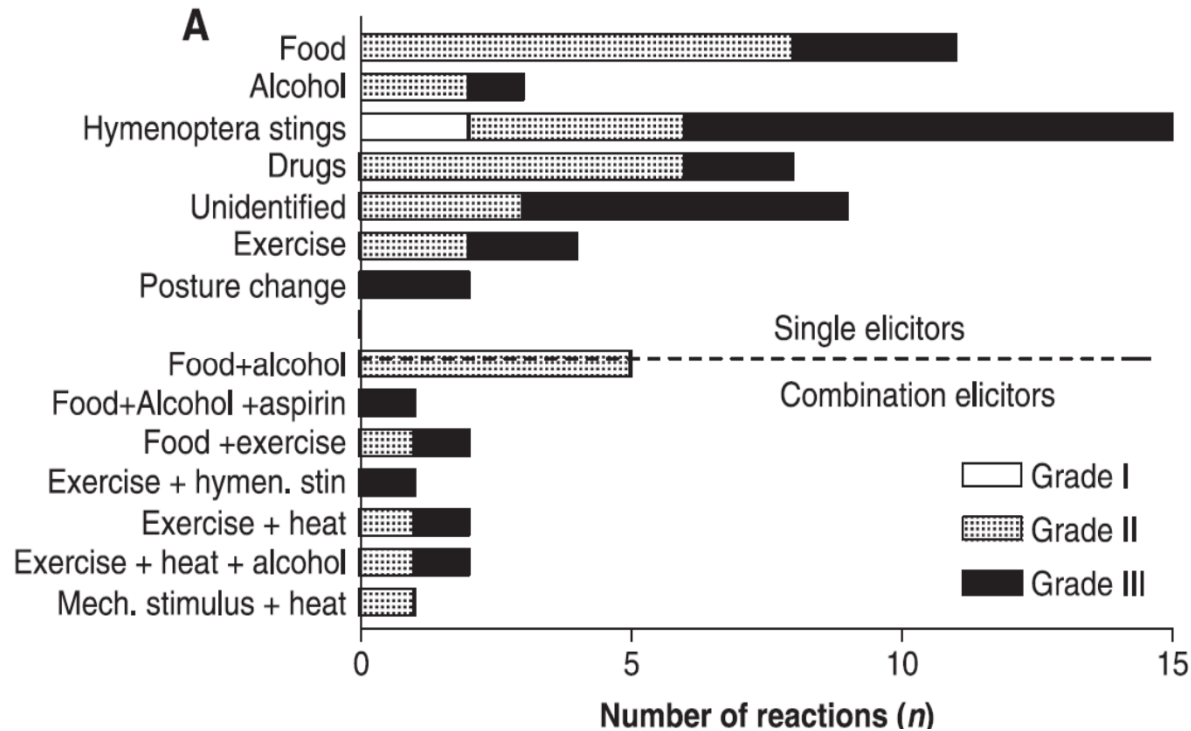
Flush

Signe de Darier

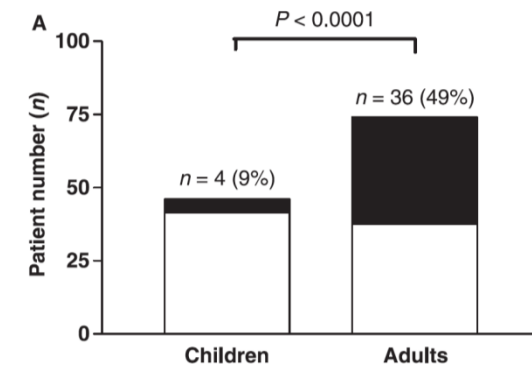


Anaphylaxie et mastocytose: facteurs déclenchants

Brockow K et al. Allergy 2008; 63: 226-32.



Incidence cumulée des anaphylaxies chez les 120 patients

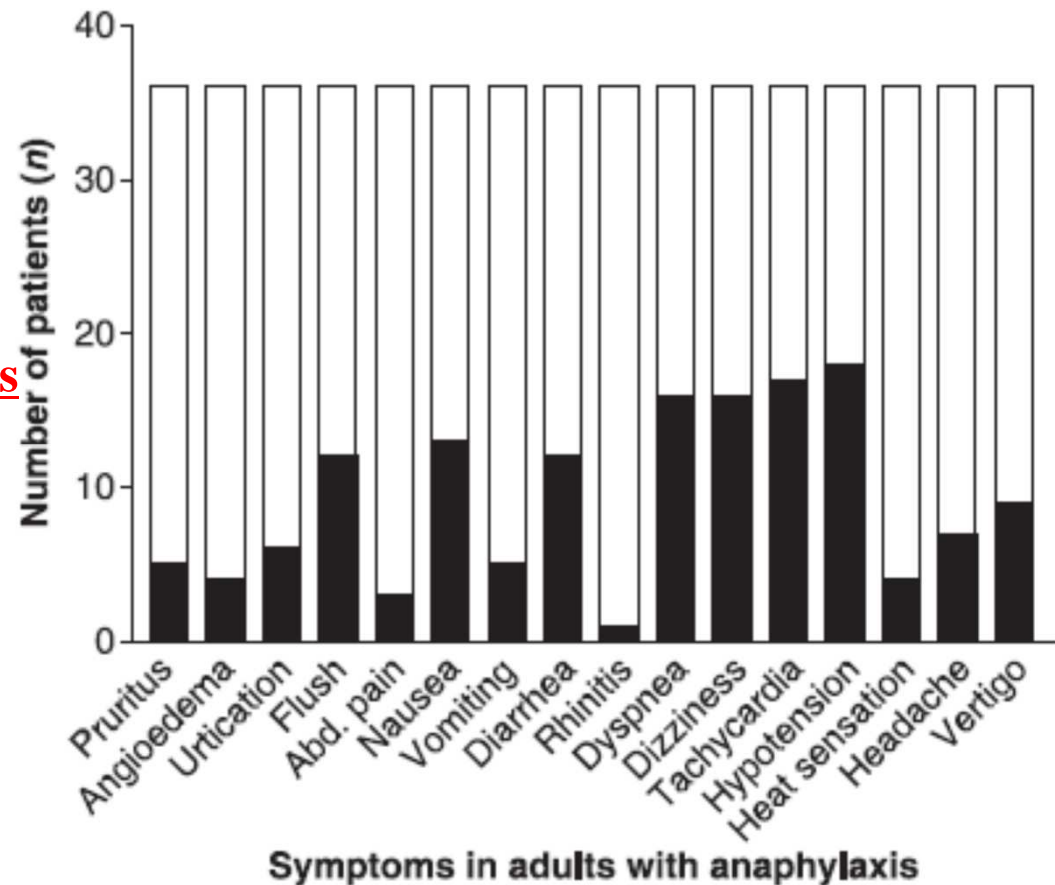


- **Anaphylaxies tous grades confondus**
 - **Hyménoptères (19%) > aliments (16%) > idiopathique (13%) > médicaments (9%) > exercice physique > alcool > changements position**
- **Une combinaison de triggers (26%)**

Anaphylaxie et mastocytose: manifestations cliniques et traitements

Brockow K et al. Allergy 2008; 63: 226-32.

- Manifestations cardiovasculaires au 1^{er} plan mais aussi digestives et pulmonaires
- Au niveau cutané: flush et prurit
- **Peu d'urticaires et d'angio-oedèmes** versus > 80% pts sans mastocytose
- **Sévère** avec PDC > 53% des adultes.
- **19%** n'ont ni tachycardie, ni hypotension, ni dyspnée lors des réactions anaphylactiques
- 11% seulement traités par adrénaline. Surtout, antiH1 et corticoïdes.



Anaphylaxie et mastocytose: manifestations cliniques et traitements

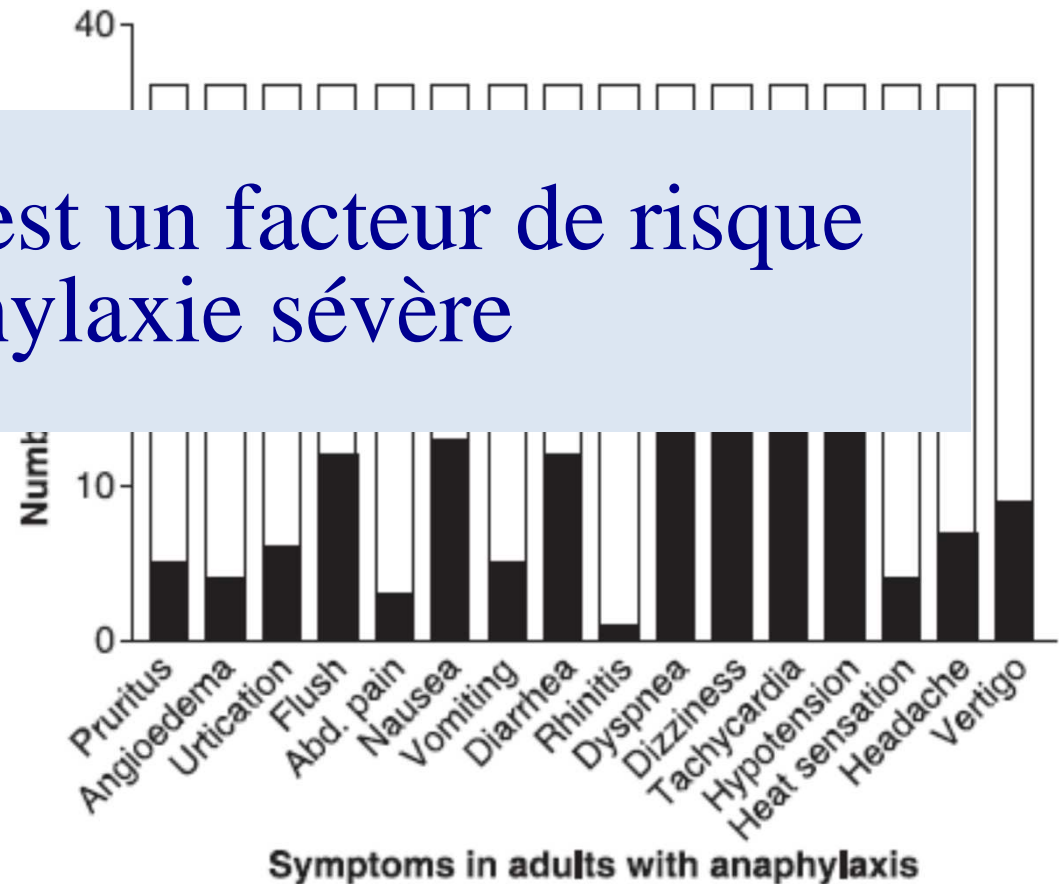
Brockow K et al. Allergy 2008; 63: 226-32.

- Manifestations cardiovasculaires au 1^{er} plan mais aussi digestives et pulmonaires

La mastocytose est un facteur de risque d'anaphylaxie sévère

versus > 60% pts sans mastocytose

- **Sévère** avec PDC > 53% des adultes.
- **19%** n'ont ni tachycardie, ni hypotension, ni dyspnée lors des réactions anaphylactiques
- 11% seulement traités par adrénaline. Surtout, antiH1 et corticoïdes.

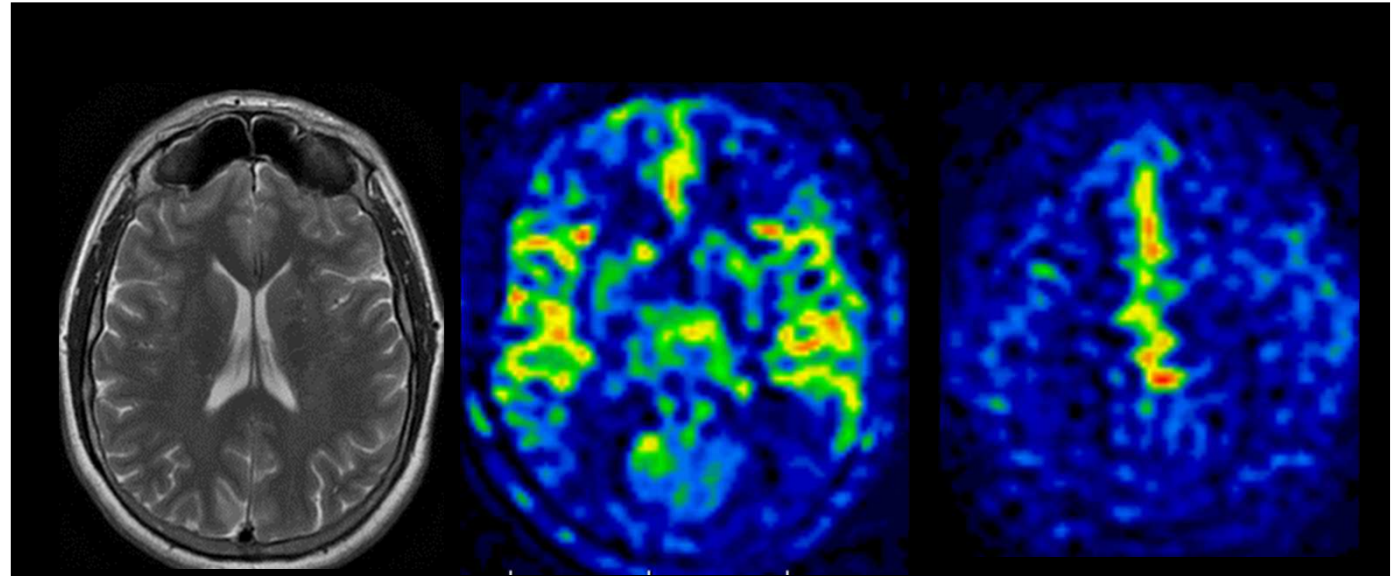


Anaphylaxie et mastocytose

- Des données précises d'incidence et de sévérité manquent.
- Cause de décès (1 à 3 / million) = trompeur car décalé dans le temps.
- Probable sous estimation: définition clinique pouvant varier, confusion avec des symptômes de SAMA mais avec le **risque d'aggravation imprévisible**.
- L'anaphylaxie peut révéler la mastocytose et/ou survenir dans le cours évolutif.
- Mastocytose est FdR de réactions anaphylactiques **répétées** et **atypiques**
 - Facteurs déclenchants multiples, mal identifiés
 - Pas de facteur déclenchant identifié : **anaphylaxie idiopathique**
 - Réactions plusieurs heures après un facteur déclenchant
- Risque accru d'**anaphylaxie répétée** (50% patients) = trousse d'urgence
- FDR d'anaphylaxie sévère :
 - Asthme
 - Pathologie cardio-vasculaire
 - Pathologie neuro-psy troublant la conscience ou le jugement
 - Certains traitements : bêta-bloquants, Inhibiteurs ECA

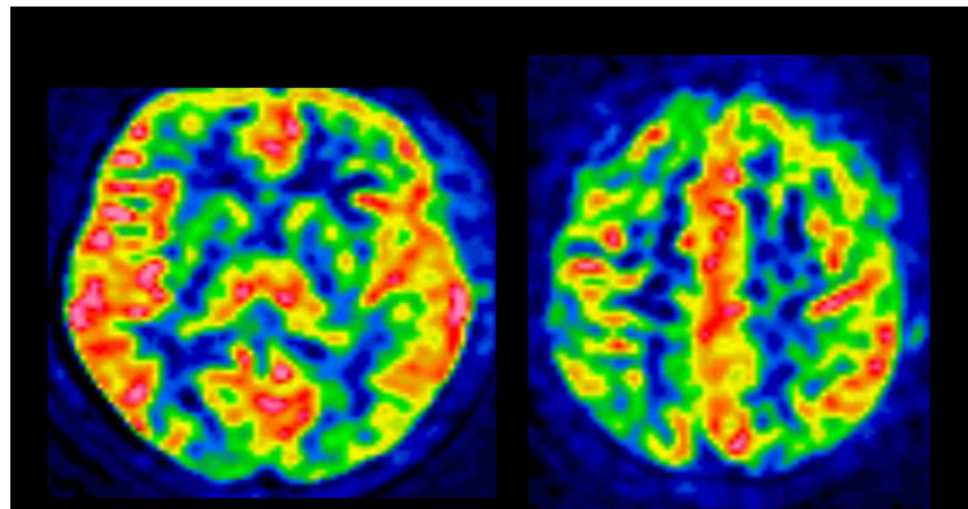
Effets de la dégranulation au niveau cérébral

Patient, 53 ans,
↓Débit sanguin cérébral



IRM/ASL: artériel spin labelling, mesure du débit sanguin cérébral

Témoin sain, même âge,
même échelle de couleur
même niveau de coupe



Effets de la dégranulation au niveau osseux



Identification of all systemic manifestations in patients suffering from mastocytosis

- From 2004, **363 mastocytosis** patients and 90 controls in France were asked to rate their **overall disability (OPA score)** and the severity of 38 individual symptoms.
- A specific questionnaire (AFIRMM V1), encompassing these 38 symptoms, has been created and validated.
- Publication of this work :

« *Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis* »
PLoS ONE. 2008 May 28;3(5):e2266.

OPEN ACCESS Freely available online



Case-Control Cohort Study of Patients' Perceptions of Disability in Mastocytosis

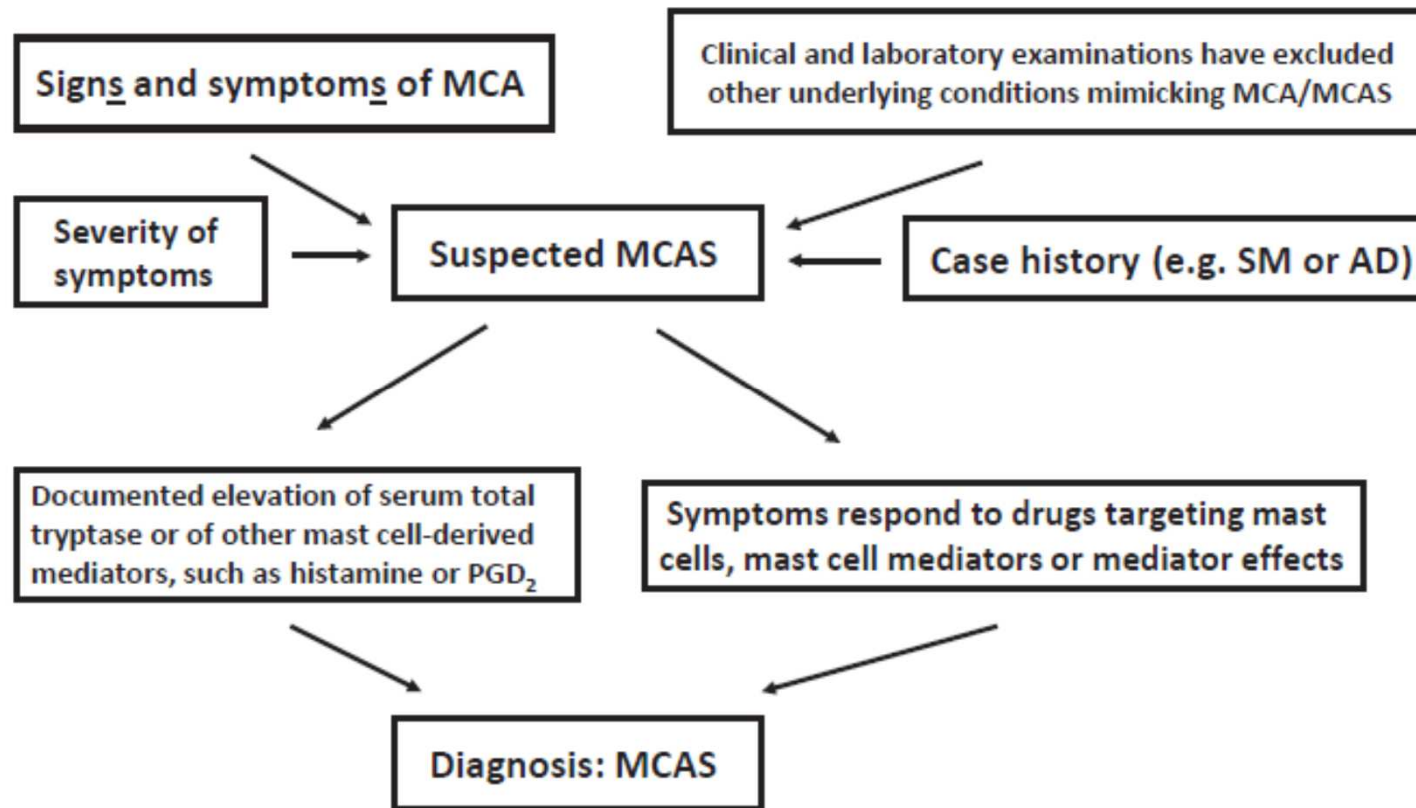
Olivier Hermine^{1,2,3*}, Olivier Lortholary^{3,4}, Phillip S. Leventhal³, Adeline Catteau³, Frédérique Soppelsa³, Cedric Baude³, Annick Cohen-Akenine³, Fabienne Palmérini^{3,4,6}, Katia Hanssens^{3,4,6}, Ying Yang⁴, Hagay Sobol⁶, Sylvie Fraytag⁵, David Ghez^{1,2}, Felipe Suarez², Stéphane Barete^{1,7}, Philippe Casassus^{3,8}, Beatrice Sans⁹, Michel Arock¹⁰, Jean Pierre Kinet³, Patrice Dubreuil^{3,4,6}, Alain Moussy³

Identification of all systemic manifestations in patients suffering from mastocytosis

Table 3. Disability by symptom: patients vs. controls.

Symptom	Rank ^a	Controls		Patients		P-value ^b			
		n	Any disability ^c	Severe or intolerable disability ^d	n	Any disability ^c	Severe or intolerable disability ^d	Any disability ^c	Severe or intolerable disability ^d
Psychological impact	1	90	9 (10%)	1 (1%)	363	261 (72%)	120 (33%)	<0.0001	<0.0001
Asthenia	2	90	34 (38%)	3 (3%)	362	296 (82%)	102 (28%)	<0.0001	<0.0001
Pruritus	3	90	25 (28%)	3 (3%)	363	299 (82%)	82 (23%)	<0.0001	<0.0001
Food allergy/intolerance	4	90	9 (10%)	0 (0%)	363	222 (61%)	97 (27%)	<0.0001	<0.0001
Erythematous crisis	5	90	17 (19%)	1 (1%)	363	293 (81%)	69 (19%)	<0.0001	<0.0001
Muscle and joint pain, cramps	6	90	36 (40%)	3 (3%)	363	276 (76%)	71 (20%)	<0.0001	0.0002
Pollakiuria	7	90	58 (64%)	6 (7%)	362	263 (73%)	64 (18%)	0.12	0.0098
Drug allergy	8	90	16 (18%)	0 (0%)	363	205 (56%)	70 (19%)	<0.0001	<0.0001
Aerophagia/eructation	9	90	43 (48%)	1 (1%)	363	229 (63%)	62 (17%)	0.0080	<0.0001
Dyspnea/bronchoreactivity	10	90	15 (17%)	3 (3%)	362	154 (43%)	94 (26%)	<0.0001	<0.0001
Headache	11	90	34 (38%)	4 (4%)	362	250 (69%)	48 (13%)	<0.0001	0.0190
Bone pain	12	90	16 (18%)	0 (0%)	363	196 (54%)	65 (18%)	<0.0001	<0.0001
Reduced sexual relations	13	90	11 (12%)	4 (4%)	362	132 (36%)	65 (18%)	<0.0001	0.0014
Epigastric pain	14	90	35 (39%)	2 (2%)	362	249 (69%)	40 (11%)	<0.0001	0.0100
Ocular discomfort	15	90	43 (48%)	1 (1%)	363	219 (60%)	55 (15%)	0.0309	0.0003
Memory loss	16	90	32 (36%)	0 (0%)	362	240 (66%)	34 (9%)	<0.0001	0.0025
Tinnitus	17	90	29 (32%)	1 (1%)	363	166 (46%)	47 (13%)	0.0205	0.0011

Diagnosis MCAS



Symptoms of MCAS

Table 1 Clinical symptoms typically found in patients suffering from mast cell activation (MCA)* and their impact in the evaluation of MCA syndromes (MCAS)

Symptom(s)*	Diagnostic impact in the evaluation of severe MCA (= suspected MCA syndrome = MCAS)
Hypotension ± shock	Pathognomonic key finding in MCAS (other underlying diseases that could explain hypotension need to be excluded)
Tachycardia	Tachycardia usually accompanies hypotension in MCAS
Diarrhea	Usually accompanied by systemic symptoms of MCAS; in the absence of these, the diagnosis remains uncertain
Abdominal cramping	Usually accompanied by systemic symptoms of MCAS; in the absence of these, the diagnosis remains uncertain
Nausea	Usually accompanied by systemic symptoms of MCAS; in the absence of these, the diagnosis remains uncertain
Flushing	Severe flushing may be an indicator of MCAS; in these cases; flushing is often accompanied by systemic symptoms
Pruritus	Severe pruritus may be an indicator of MCAS; in these cases; flushing is often accompanied by systemic symptoms
Acute urticaria	Severe acute urticaria may be an indicator of MCAS; in these cases, systemic symptoms are usually found
Angioedema	Severe angioedema may be an indicator of MCAS and then is usually accompanied by systemic symptoms
Nasal congestion	Diagnostic only in the context of other MCAS-related symptoms and the presence of other MCAS criteria
Wheezing	Diagnostic only in the context of other MCAS-related symptoms and the presence of other MCAS criteria
Headache	Diagnostic only in the context of other MCAS-related symptoms and the presence of other MCAS criteria
Neurologic symptoms	Diagnostic only in the context of other MCAS-related symptoms and the presence of other MCAS criteria
Fatigue	Diagnostic only in the context of other MCAS-related symptoms and the presence of other MCAS criteria

*All these symptoms can be triggered by mast cell-derived compounds. Therefore, an isolated symptom is not a typical finding in MCAS patients. Rather, the likelihood of MCA, and thus MCAS, increases when two or more of these symptoms have been recorded and the symptoms improve in response to therapy with antimediator-type drugs or mast cell-stabilizing agents.

Pain, Psychiatric, Bone and joints, Urinary ?

Table 4 Major differential diagnoses in patients with suspected mast cell activation syndrome (MCAS)

Cardiovascular

- Myocardial Infarction
- Endocarditis/Endomyocarditis
- Aortic Stenosis with Syncope
- Pulmonary Infarction

Endocrinologic

- Acute Hypothyroidism
- Acute Hypoglycemia
- Adrenal Insufficiency
- Hypopituitarism

Gastrointestinal Disorders (with Diarrhea + Dehydration)

- Acute Inflammatory Bowel Disease
- VIP-secreting Tumor (VIPoma)
- Acute Episodes of Morbus Crohn or Colitis Ulcerosa
- Food Intoxication

Infectious Diseases

- Severe Bacterial or viral infections \pm septic shock
- Acute Gastrointestinal Infection with Dehydration
- Acute Encephalitis/Meningitis
- Acute Parasitic Diseases (e.g. Acute Chagas Disease)

Neurologic/Central Nervous System (CNS) Disorders

- Epilepsy
- CNS Tumors
- Other CNS Diseases
- Intoxication
- Psychiatric conditions

Skin Diseases

- Hereditary or acquired Angioedema
- Pemphigus vulgaris
- Acute Lupus Erythematoses
- Acute Toxic Dermatoses

Hematologic – Acute Anemia \pm Hypovolemic Shock

- Acute Gastrointestinal Bleeding
- Massive Hypermenorrhea

Drug-induced Side Effects

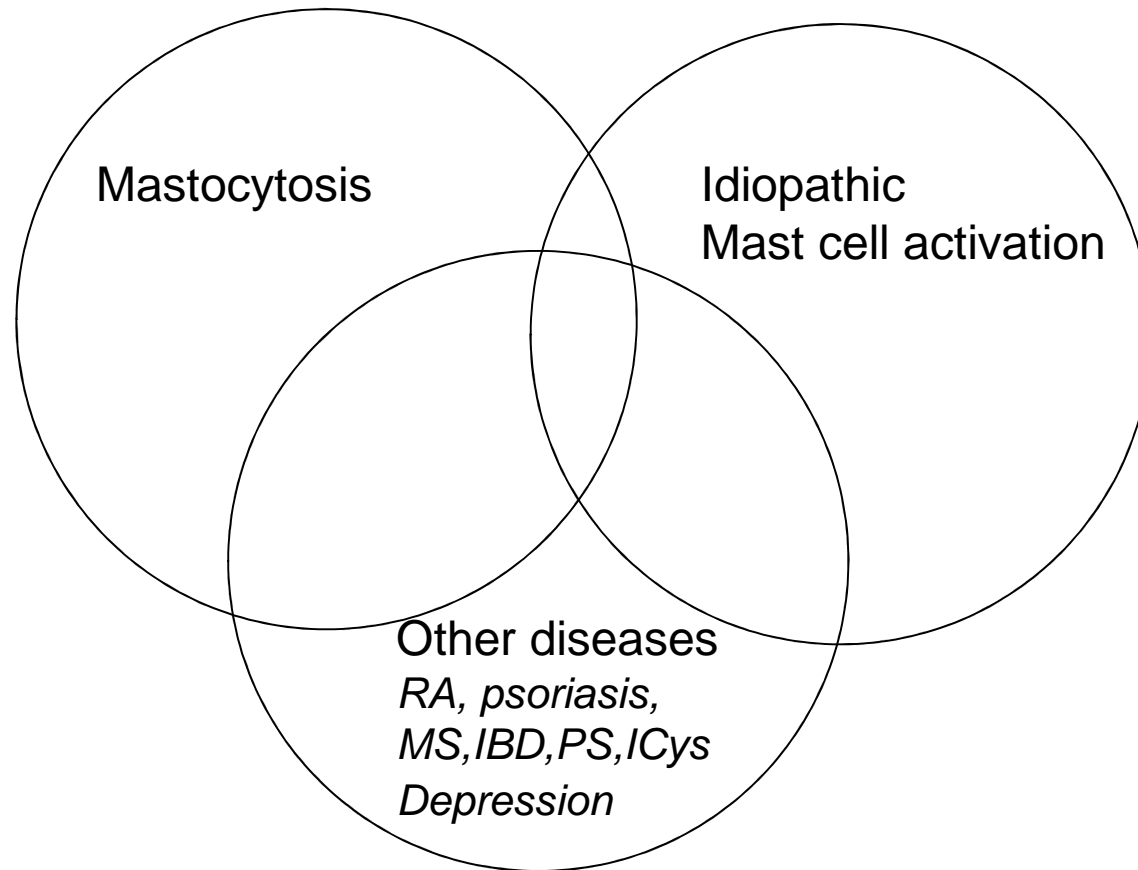
- Drug-induced Hypoglycemia
 - Drug-induced Hypotension
 - Drug-induced Diarrhea
 - Drug-Induced CNS Damage
-

MCAS Variants

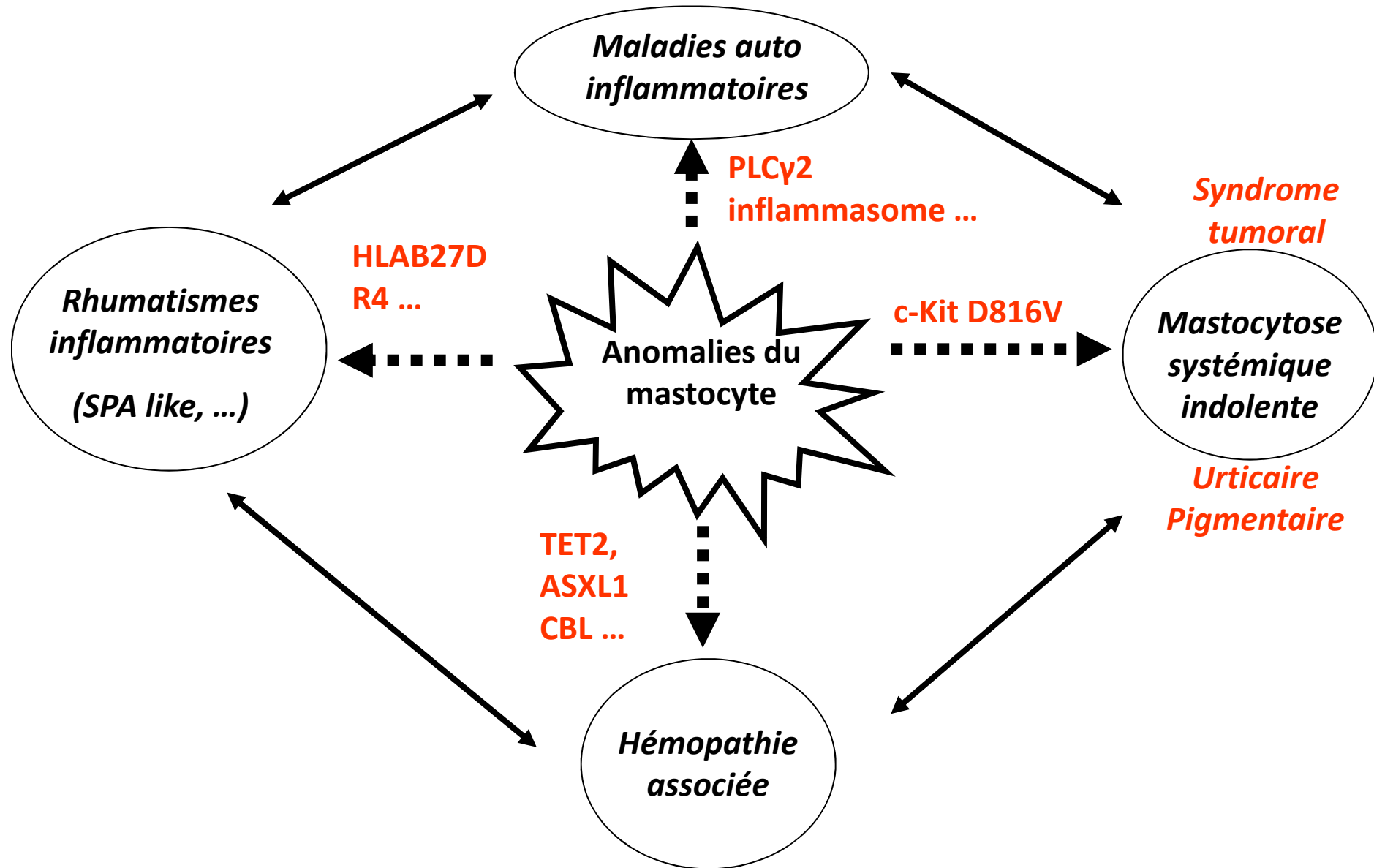
MCAS variant	Discriminating/diagnostic features
Primary MCAS	<i>KIT</i> D816V-mutated clonal mast cells are found (usually these mast cells express CD25)**
Secondary MCAS	An underlying Allergy or Atopic Disorder inducing MCA and thus MCAS is diagnosed, but no clonal mast cells are detectable***
Idiopathic MCAS	MCAS criteria are fulfilled, but no underlying reactive disease, no allergen-specific IgE, and no clonal mast cells are detectable***

Other diseases ?

Spectrum of MCAS



Mastocytose et maladies inflammatoires
Hypothèse à partir des mastocytoses familiales



Investigations diagnostiques et de retentissement de la maladie

- **Symptômes:** évaluation du **handicap fonctionnel**, scores d'asthénie, prurit, flush, dépression, diarrhée, pollakiurie, chocs
- **Clinique:** peau, poids-nutrition, syndrome tumoral (ADP, HSMG), HTP
- **Biologie:** NFS, BHC, Albumine, tryptase, IgE, PTH Vitamine D.
- **Documenter l'infiltration d'organe:** biopsie peau, autre (moelle osseuse, tube digestif, foie...)

Myélogramme avec phénotypage des mastocytes serait suffisant dans les ISM

- **Screening de la mutation de c-kit** (Marseille) sur un tissu infiltré ++ (pas en peau saine ni sur moelle non infiltrée)
- **Bilan osseux:** Rx os long, **ostéodensitométrie**.
- **Bilan classique d'une hémopathie associée** éventuelle