

# *Syndrome d'activation mastocytaire*

## Concept de syndrome d'activation mastocytaire

- Anomalies du mastocyte = **Syndrome d'activation mastocytaire** (MCAS)
- Clonal (D816V+) ou pas
- Définit par :
  - Symptômes liés à une dégranulation mastocytaire excessive
    - . Dermographisme / signe de Darier, prurit
    - . Flushs, polyurie / pollakiurie, troubles digestifs
    - . Allergies (choc anaphylactique)
    - . Asthénie avec ralentissement psychomoteur +++, troubles psychiatriques type névrose.
  - Absence de prolifération mastocytaire « pathologique » sur prélèvement médullaire et de peau
  - Réponse au traitement symptomatique anti-dégranulant

**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
-

# 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 ?**

# MCAS Variants

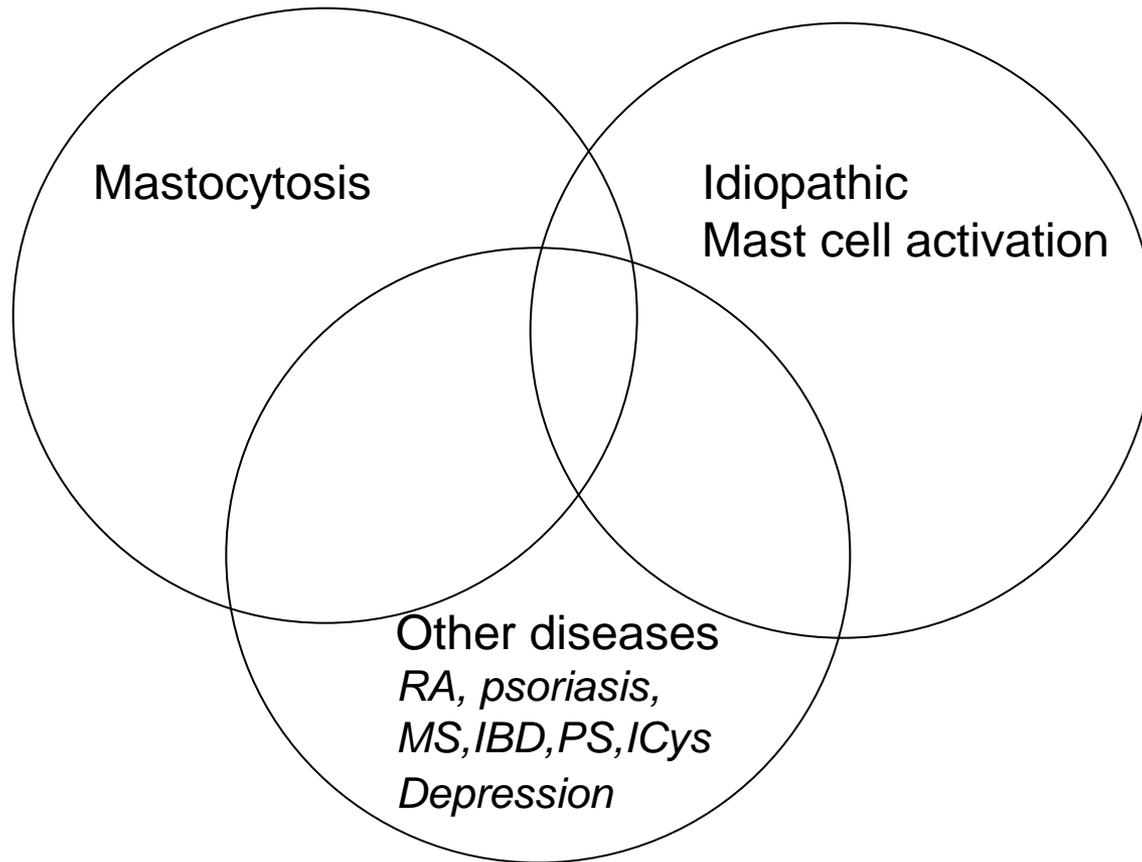
---

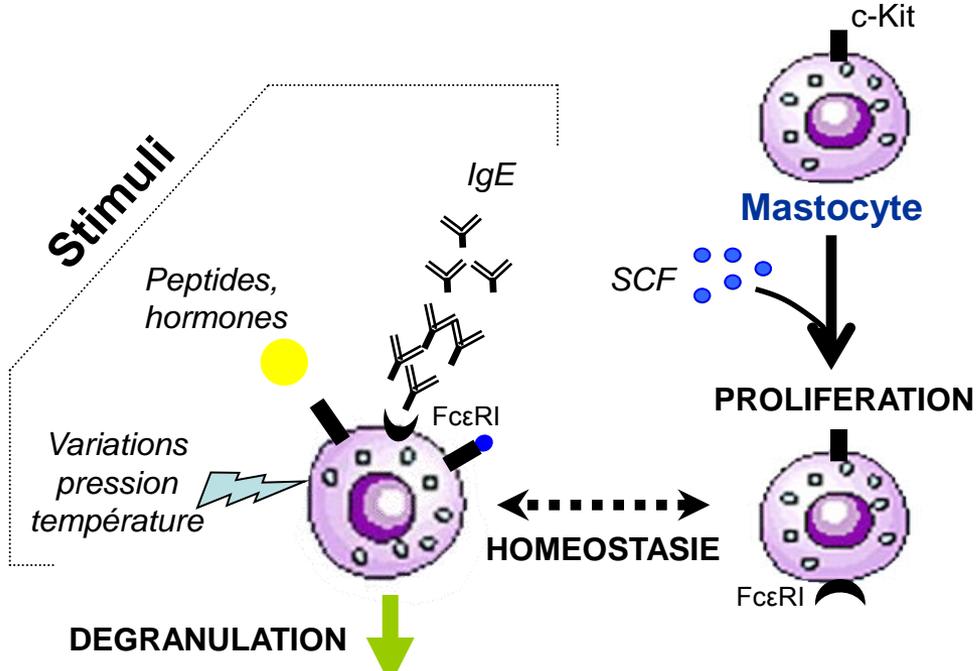
MCAS variant	Discriminating/diagnostic features
Primary MCAS	<i>KIT</i> D816V-mutated clonal mast cells are found (usually these mast cells express CD25)**
Secondary MCAS	An underlying Allergy or Atopic Disorder inducing MCA and thus MCAS is diagnosed, but no clonal mast cells are detectable***
Idiopathic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





Histamine, cytokines, protéases (tryptase), prostaglandines, ROS

*Système cardiovasculaire*

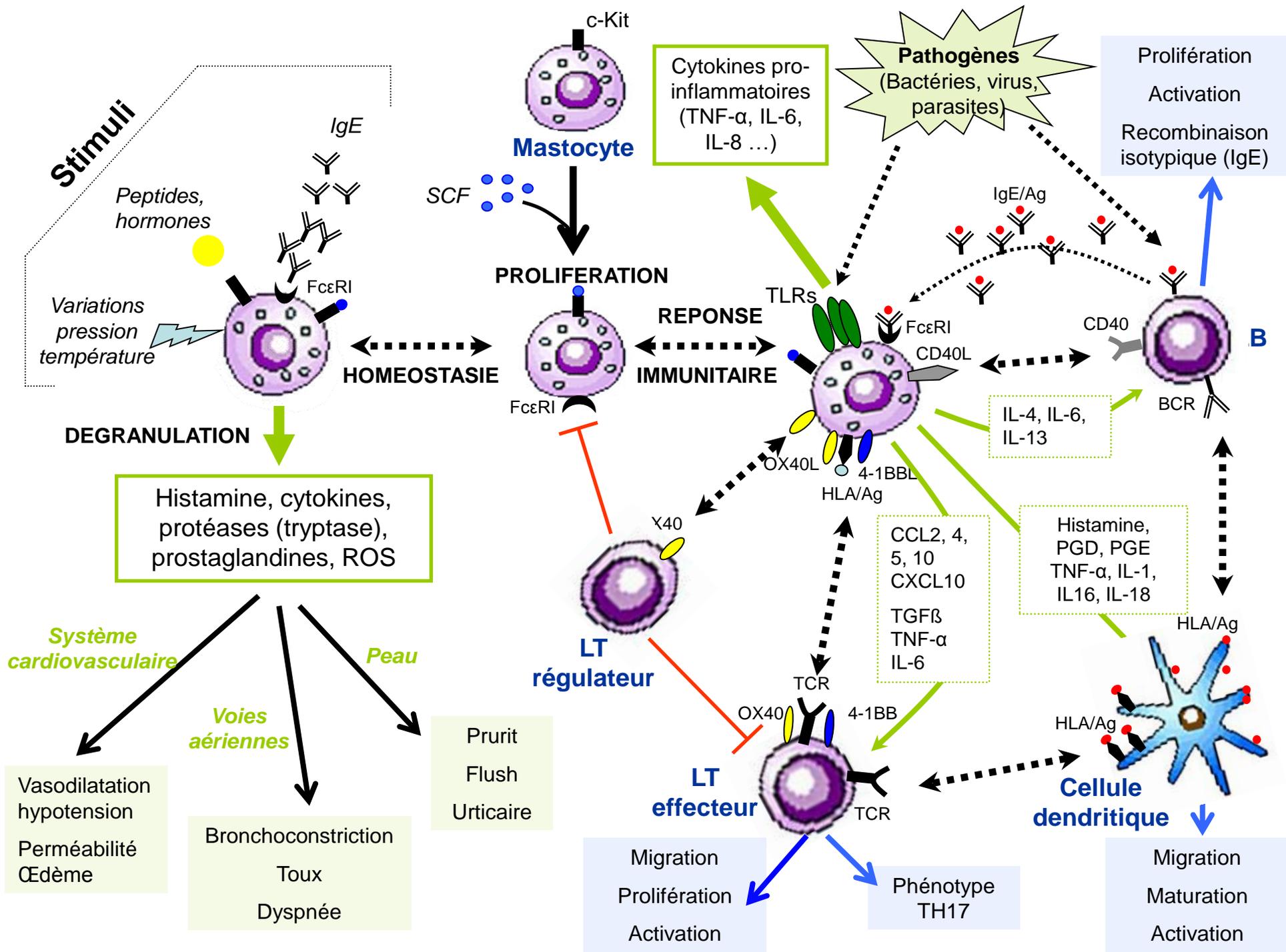
Vasodilatation  
hypotension  
Perméabilité  
Œdème

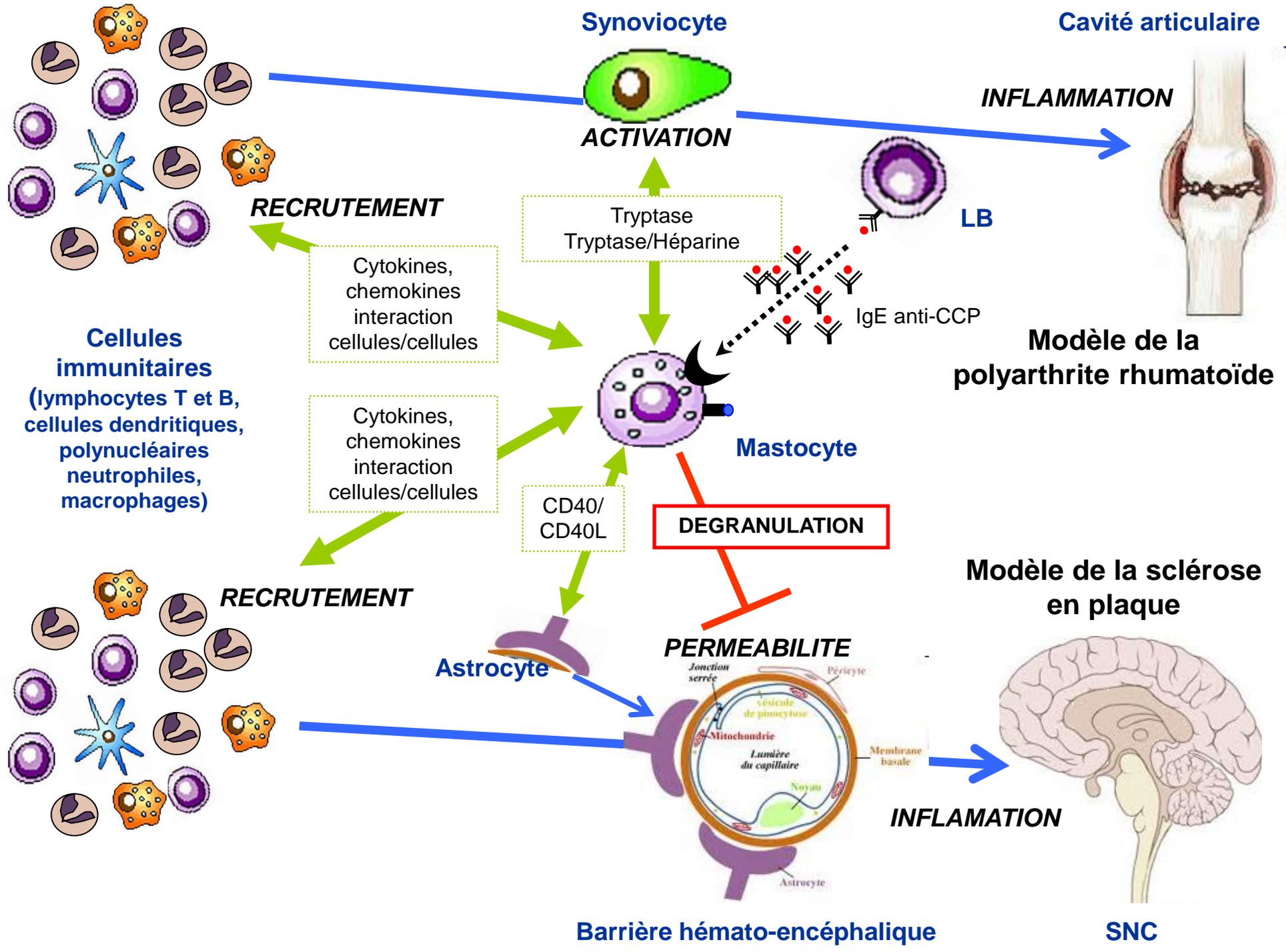
*Voies aériennes*

Bronchoconstriction  
Toux  
Dyspnée

*Peau*

Prurit  
Flush  
Urticaire





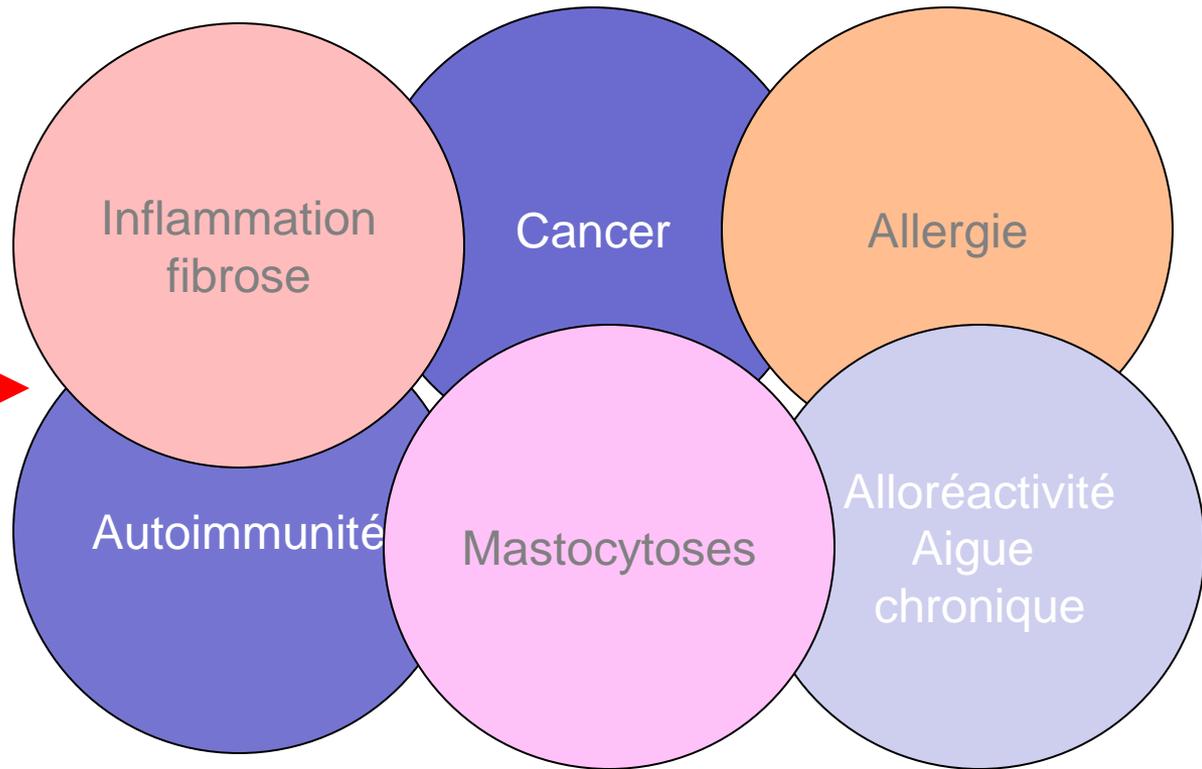
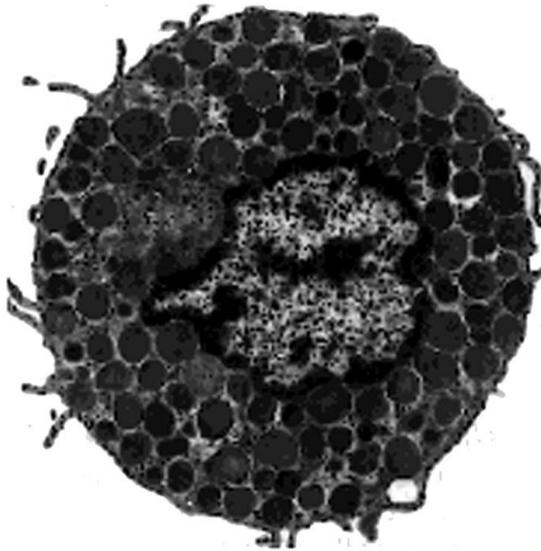
## Mastocytose et maladies inflammatoires

- Cohorte de 600 patients avec une mastocytose systémique adulte + pédiatrique
- 31 patients présentent une arthropathie inflammatoire :
  - . 16 ont une SPA
  - . 6 une PR
  - . 2 une AJI
  - . 7 une polyarthrite indifférenciée
- Traitements par DMARDs et anti-TNF- $\alpha$  avec profils de tolérance corrects (pas pour les AINS)
- prévalence augmentée de manière significative pour la SPA dans la mastocytose (2,33 %) par rapport à la population générale

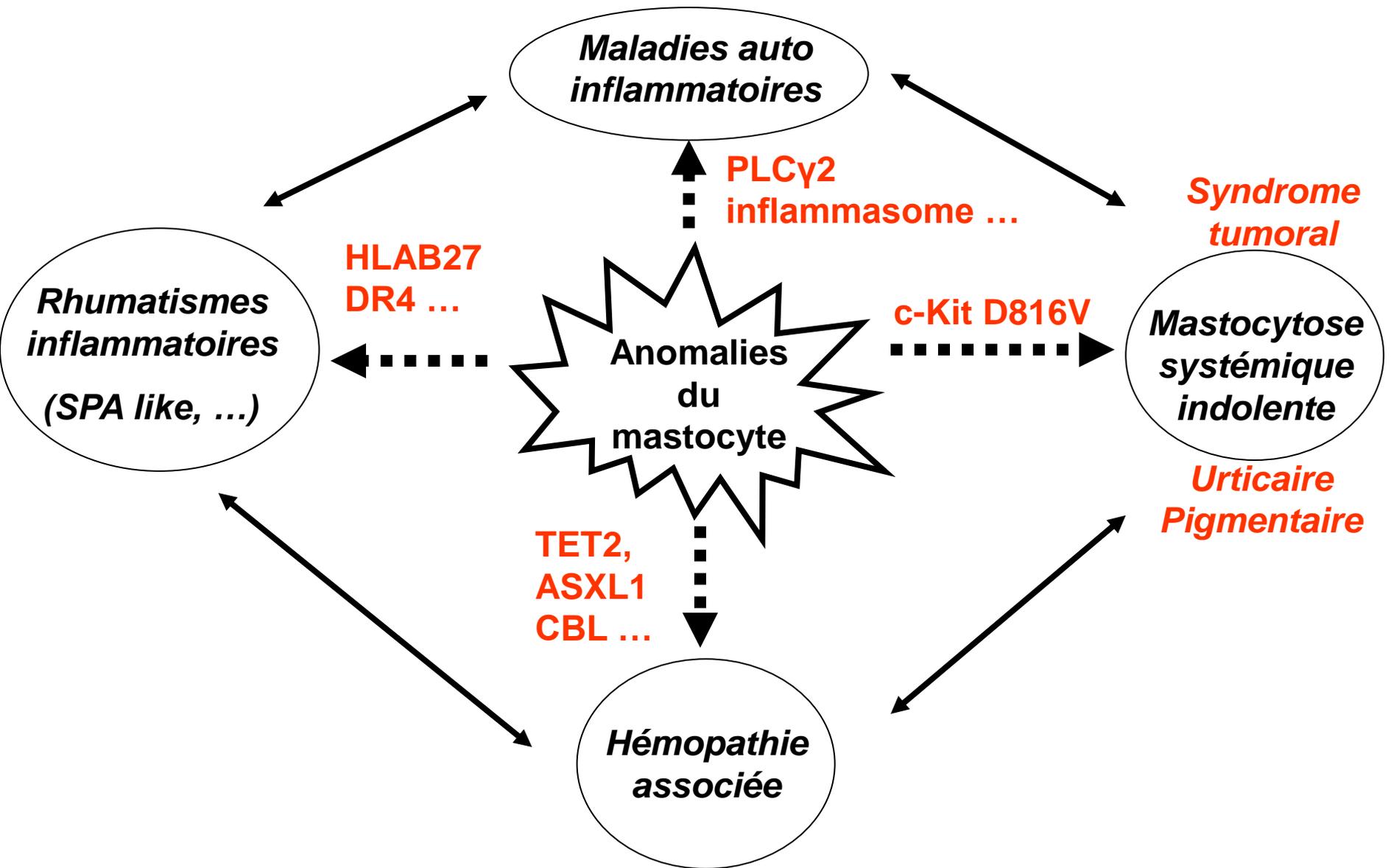
# Mastocytes et maladies inflammatoires

Etiologies	Pathologies
Auto immune	Polyarthrite rhumatoïde, Sjögren, lupus, sclérodermie, dermatopolymyosite et polymyosite, pemphigus et pemphigoïde, psoriasis.
Inflammatoire chronique	Spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique, vascularite à ANCA, sarcoïdose.
Neurologique	Sclérose en plaque, sclérose latérale amyotrophique, maladie d'Alzheimer, syndrome anxio-dépressif, autisme.
Allergique	Dermatite atopique et eczéma, urticaire, asthme.
Néoplasique	Mastocytose systémique, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, cancers solides (poumon, sein, colorectal, pancréas, cutané).

# Mastocytes et maladies



Mastocytose et maladies inflammatoires  
Hypothèse à partir des mastocytoses familiales



# *Mastocytose et anaphylaxie*

*La mastocytose est un facteur de  
risque d'anaphylaxie sévère*

# Quand évoquer une mastocytose devant une anaphylaxie?

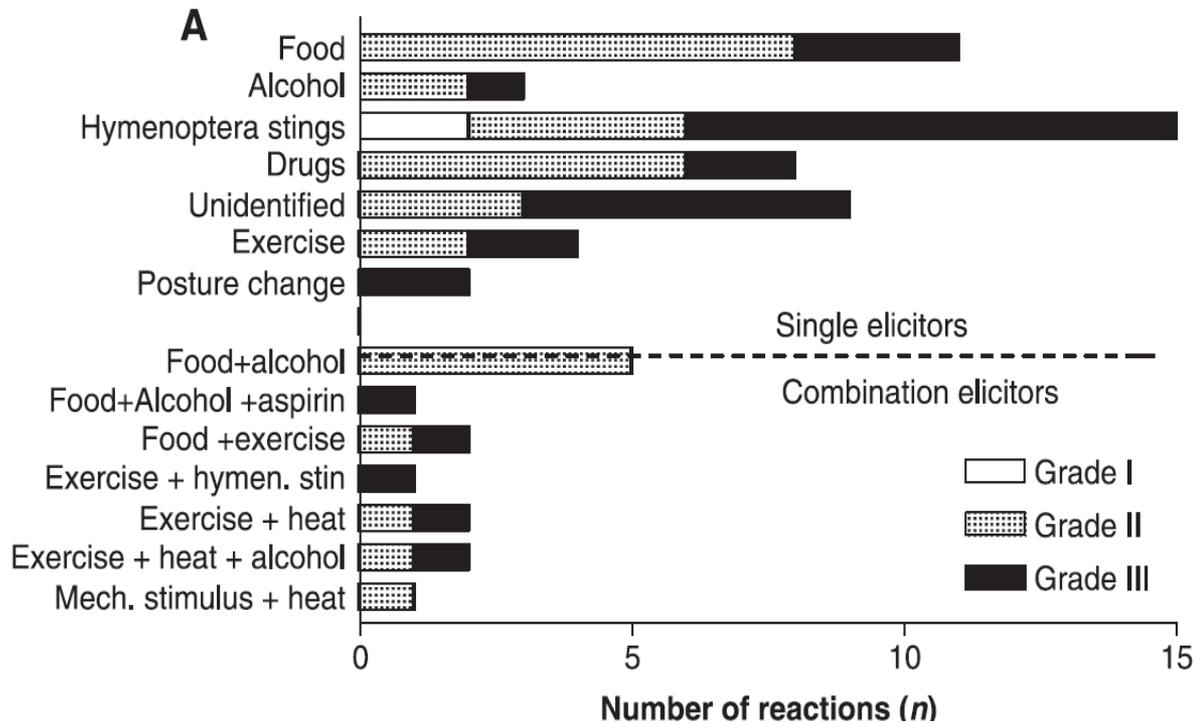
- En cas de réactions anaphylactiques **répétées** et **atypiques**
  - Facteurs déclenchants multiples, mal identifiés
  - Pas de facteur déclenchant identifié : **anaphylaxie idiopathique**
  - Réactions plusieurs heures après un facteur déclenchant
- **Signes évocateurs** en dehors de l'anaphylaxie: **SAMA** = prurit, flushs, diarrhées, douleurs abdominales, asthénie, troubles de la concentration...
- **Examen clinique** : UP, signe de Darier, TMEP
- **Tryptase de base** à distance de l'anaphylaxie **augmentée**
- Examens paracliniques pouvant aider au diagnostic:
  - DMO: **déminéralisation** trabéculaire
  - Myélogramme, FACS et Biomol KIT (mutation D816V)
  - Biopsie cutanée avec séquençage KIT
- Si le **bilan allergologique est négatif**

# Anaphylaxie et mastocytose

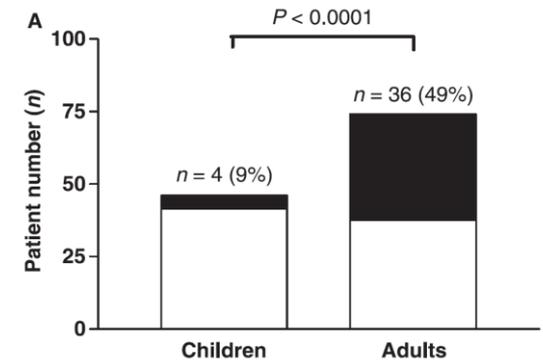
- Pas de données précises d'incidence et de sévérité.
- Probable sous estimation: définition clinique pouvant varier, confusion avec des symptômes de SAMA mais avec le **risque d'aggravation imprévisible**.
- Cause de décès (1 à 3 / million) = trompeur si décalé dans le temps.
- L'anaphylaxie peut révéler la mastocytose et/ou survenir dans le cours évolutif.
- Elle peut être idiopathique ou induite par 1 ou plusieurs facteurs 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

# 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**

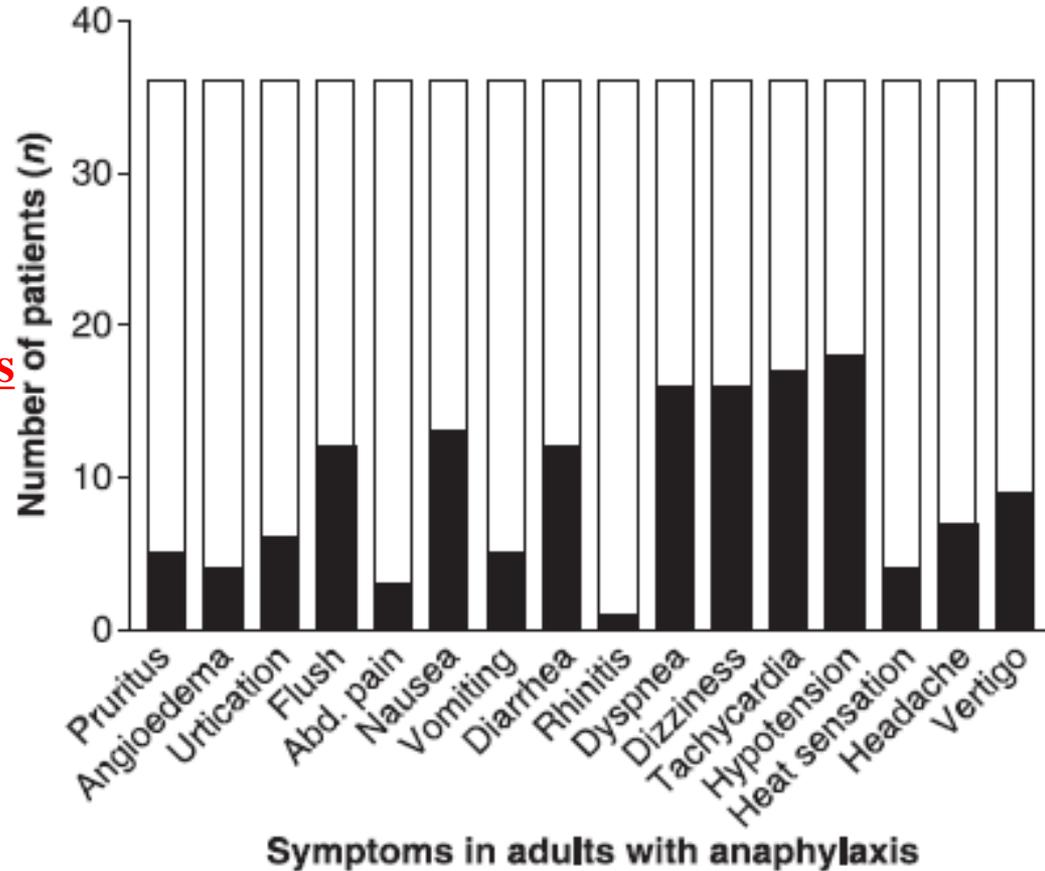
- Hyménoptères (19%) > aliments (16%) > idiopathique (13%) > médicaments (9%) > exercice physique > alcool > changements position**

- 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<sup>er</sup> 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.



# Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms.

Alvarez-Twose I et al.

J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 1269-1278.

- 83 adult patients presenting with systemic **MC activation symptoms/anaphylaxis in the absence of skin mastocytosis**
  - ISM without skin lesions; n = 48
  - Clonal MCAD; n = 3
  - Non clonal MCAD; n = 32
- Both patients with **ISMs(-) and nc-MCAD**
  - presented with **idiopathic and allergen-induced anaphylaxis**
  - showed a higher frequency of men, cardiovascular symptoms, insect bite as a trigger, greater sBt.
- Based on a multivariate analysis, model to predict clonality before BM sampling revealed independent predictive factors:
  - **Male sex (P = .01)**
  - **Presyncopal and/or syncopal episodes (P = .009)**
  - **Absence of urticaria and angioedema (P = .003)**
  - **Serum basal tryptase >25 microg/L (P = .006)**
- A significant percentage of **c-MCAD patients can be considered as true ISMs(-) diagnosed at early phases of the disease.**

# Pourquoi diagnostiquer une mastocytose ou un SAMA clonal en cas d'anaphylaxie?

## Modifie la prise en charge en cas d'antécédent d'anaphylaxie

- Trousse d'urgence (adrénaline auto-injectable)
- Education patient-entourage
- Désensibilisation à vie si anaphylaxie avec venins hyménoptères (anaphylaxie sévère dans 60%)
- Précautions particulières lors des anesthésies générales (gestion du stress, réchauffer, éviter frictions et garrots)
- Traitement anti-dégranulant selon symptômes (antihistaminiques antiH1, anti-H2, anti-leucotriènes) au long cours voire traitement de fond cytoréducteur

# Anesthésies et mastocytose: Quel bilan? Quelles mesures?

- **Pas de bilan prédictif** allergologique pré-opératoire en l'absence de manifestations connues (sauf latex en cas de symptômes)
- **Prémédication?**
  - Aucune étude randomisée
  - Pourrait prévenir la libération de médiateurs cellulaires à l'origine des symptômes systémiques
    - Anti-H1
    - Anti-H2 (visée digestive)
    - Corticoïdes
    - Cromoglycate de sodium (stabilisateur membrane mastocytaire)
    - Aspirine (effet anti-PG D<sub>2</sub>)
    - Anxiolytiques ...

## Mesures préventives primordiales

- Gestion stress psychologique
- Réchauffer
- Éviter frictions et garrots

Dewachter Ann Fr Anesth Reanim 2009, Brockow Cur Op Allergy 2012

# Pourquoi diagnostiquer une mastocytose ou un SAMA clonal en cas d'anaphylaxie?

## Modifie la prise en charge en cas d'antécédent d'anaphylaxie

- Trousse d'urgence (adrénaline auto-injectable)
- Education patient-entourage
- Désensibilisation à vie si anaphylaxie avec venins hyménoptères (anaphylaxie sévère dans 60%)
- Précautions particulières lors des anesthésies générales (gestion du stress, réchauffer, éviter frictions et garrots)
- Traitement anti-dégranulant selon symptômes (antihistaminiques antiH1, anti-H2, anti-leucotriènes) au **long cours** voire traitement de fond cytoréducteur