

# MASTOCYTOSE

## POINTS CLÉS EN PEDIATRIE

Cours Internes  
Janvier 2021

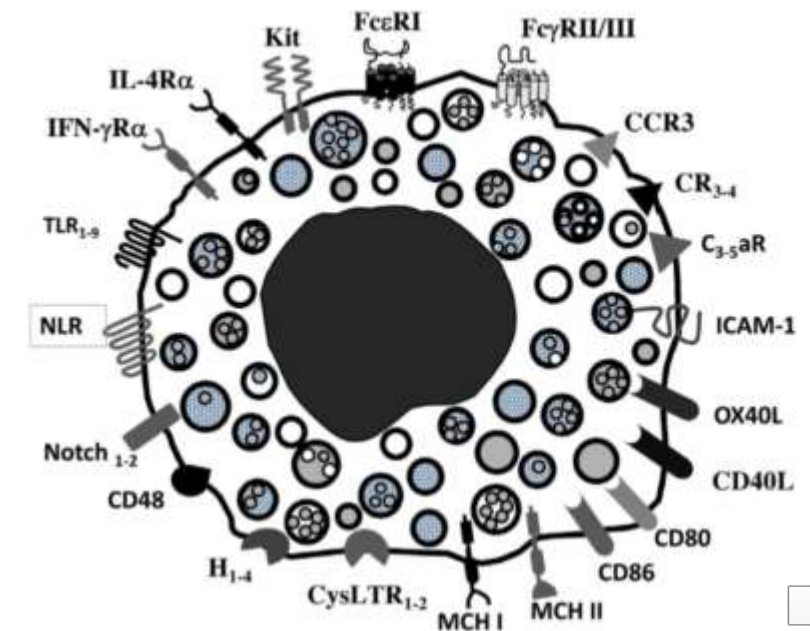


*Laura Polivka – Service de Dermatologie Hôpital Necker-Enfants Malades Pr Christine Bodemer*



# Mastocyte

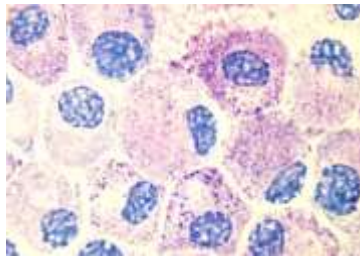
- Cellule immunitaire mononuclée
- Principaux récepteurs : **FcER1** (ligand : IgE) et **c-KIT** (ligand : SCF)
- Localisation : zones d'interaction avec le milieu extérieur (peau, muqueuse mais aussi le SNC)
- Rôles :
  - *Hypersensibilité immédiate*
  - *Défense contre les venins*
  - *Anti-bactérienne et anti-parasitaire*
  - *Pathologies : PR, lupus, SEP, cancer etc.*



Prévalence = 1/20 000

# Mastocytoses

Accumulation clonale de mastocytes  
dans un ou plusieurs organes



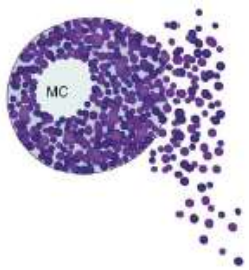
Peau  
Moelle osseuse  
Foie  
Tube digestif...



Relargage de médiateurs pro-  
inflammatoires et vaso-actifs

**Symptômes d'activation  
mastocytaire :**

Urticaire, prurit, flush  
Douleur abdominale, diarrhée  
Asthénie, malaise  
Dyspnée  
Pollakiurie  
Douleurs osseuses



# Signes liés à la libération des médiateurs

<b>Signes cutanés</b>	<b>Flush</b> <b>Prurit</b> <b>Bulles</b> sur lésion de mastocytose Urticaire
<b>Signes digestifs</b>	<b>Douleurs abdominales</b> <b>Diarrhées</b> <b>RGO</b>
	Nausees, vomissements
<b>Signes cardio-vasculaires (pouvant être associés aux flushs)</b>	Hypotension, palpitations <b>Coups de pompe</b> Malaise
<b>Signes respiratoires</b>	Dyspnée Bronchospasme Hypersécrétion bronchique
<b>Réactions anaphylactiques</b>	Œdème de Quincke Choc anaphylactique
<b>Signes neuro-psychologiques</b>	<b>Asthénie</b> Trouble du comportement, trouble du sommeil, anxiété, dépression
<b>Signes osseux</b>	<b>Douleurs osseuses</b> Ostéopénie voir ostéoporose
<b>Autres</b>	urinaire ( <b>pollakiurie</b> ), neurologique ( <b>céphalées</b> ),



# Signes liés à l'infiltration des mastocytes

<b>Symptômes cutanés</b>	MCMP (UP) / Mastocytome / MCD
<b>Infiltration médullaire (90% des cas de MS*)</b>	Insuffisance médullaire
<b>Infiltration organes digestifs, foie, rate</b>	Diarrhée, malabsorption, dénutrition Hépatomégalie, ascite, hypertension portale, insuffisance hépatocellulaire Splénomégalie
<b>Infiltration osseuse</b>	Lacunes osseuses, ostéoporose sévère
<b>Infiltration cœur/poumons</b>	Manifestations cardio-pulmonaires



# Classification OMS - Mastocytoses 2016

- **Mastocytose cutanée (MC)**

MC maculo-papuleuse

MC diffuse

Mastocytome

- **Mastocytose systémique (MS)**

a. Mastocytose systémique indolente (**MSI**)

b. Mastocytose systémique smoldering

c. MS associée à une néoplasie hématologique

d. MS agressive (**ASM**)

e. Leucémie à mastocytes (**MCL**)

- **Sarcome mastocytaire**

## Critères de mastocytose systémique

Major SM criterion	Multifocal dense infiltrates of MCs ( $\geq 15$ MCs in aggregates) in BM biopsies and/or in sections of other extracutaneous organ(s)
Minor SM criteria	a. $>25\%$ of all MCs are atypical cells (type I or type II) on BM smears or are spindle-shaped in MC infiltrates detected on sections of visceral organs
	b. <i>KIT</i> point mutation at codon 816 in the BM or another extracutaneous organ
	c. MCs in BM or blood or another extracutaneous organ exhibit CD2 and/or CD25
	d. Baseline serum tryptase level $>20$ ng/mL (in case of an unrelated myeloid neoplasm, item d is not valid as an SM criterion)

Pour établir le diagnostic de mastocytose systémique il faut au moins 1 critère majeur et 1 critère mineur ou 3 critères mineurs.



# Classification OMS - Mastocytoses 2016

- **Mastocytose cutanée (MC)**
  - MC maculo-papuleuse
  - MC diffuse
  - Mastocytome
- **Mastocytose systémique (MS)**
  - a. Mastocytose systémique indolente (MSI)
  - b. Mastocytose systémique smoldering
  - c. MS associée à une néoplasie hématologique
  - d. MS agressive (ASM)
  - e. Leucémie à mastocytes (MCL)
- **Sarcome mastocytaire**



Symptômes d'activation mastocytaire prédominants



Atteinte d'organe prédominante

MS indolente

MS smoldering

MS agressive

Leucémie à mastocytes



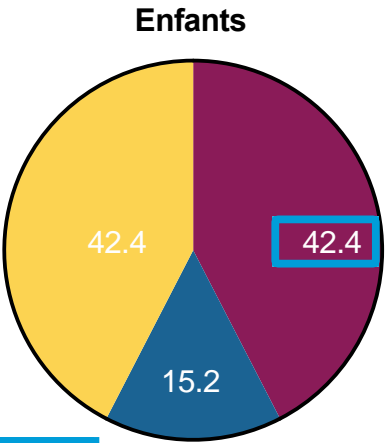
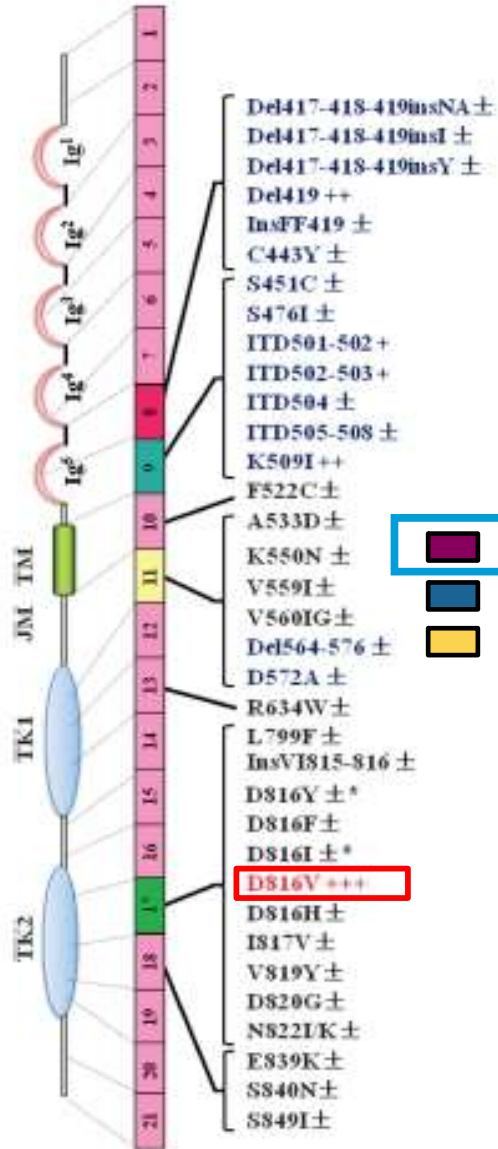
Agressivité de la maladie



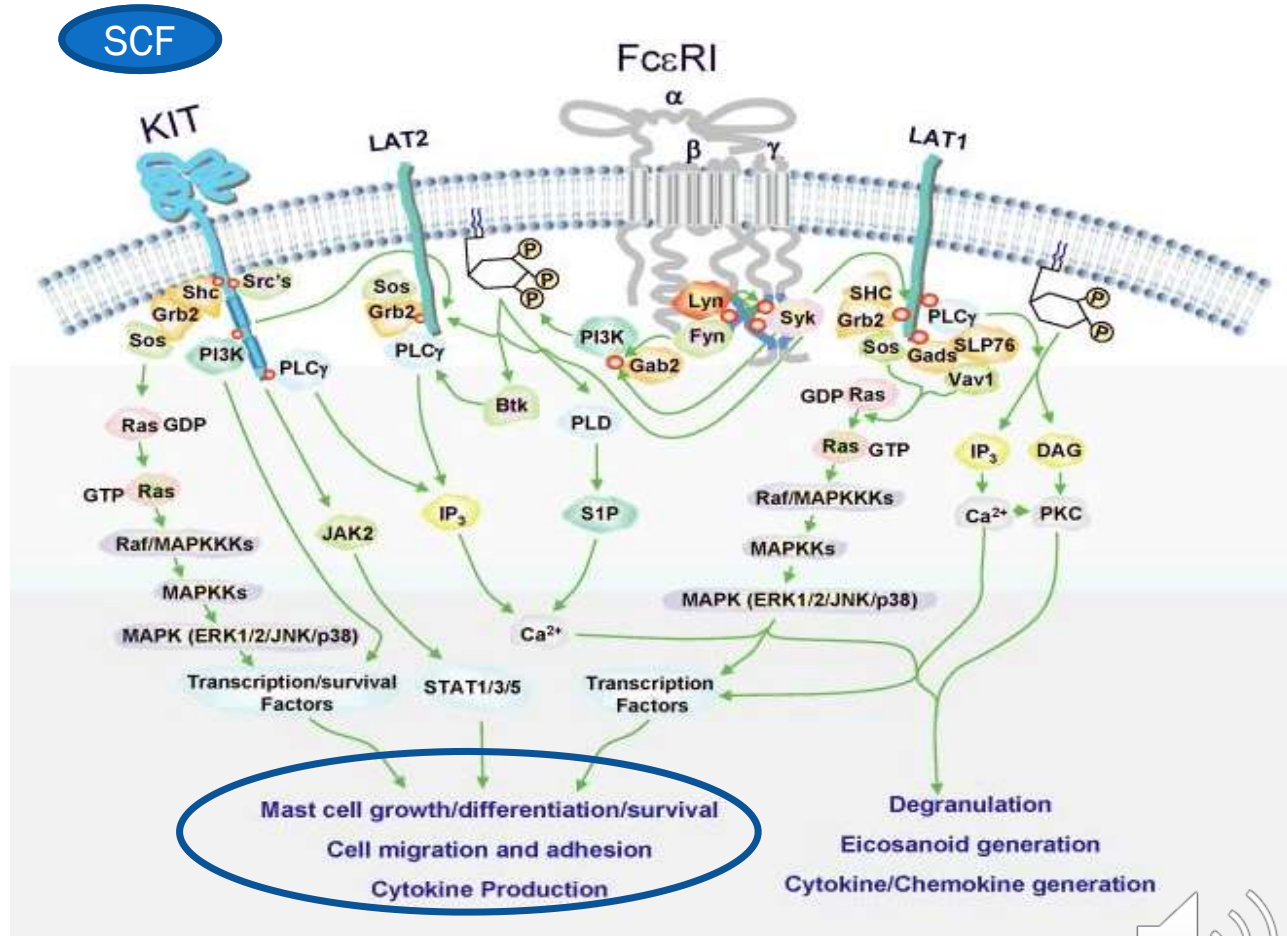
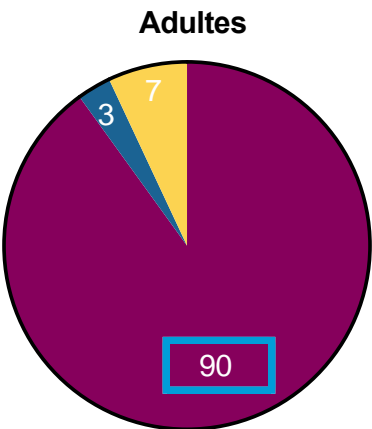


# Mutations somatiques gain-de-fonction dans le gène *KIT*

97% des mastocytoses de l'adulte  
85% des mastocytoses de l'enfant



**KIT D816V**  
 **KIT WT**  
 **Autres mutations**





# Mastocytoses

Présentation clinique différente selon l'âge de début

## ENFANTS

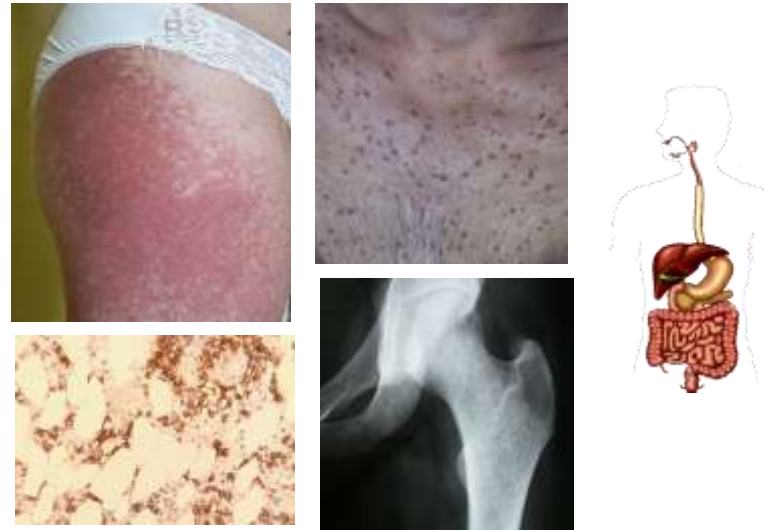
Mastocytose cutanée  
Régressive (>80%)

AVANT 2ans >90% des cas  
Congénitale 45% des cas

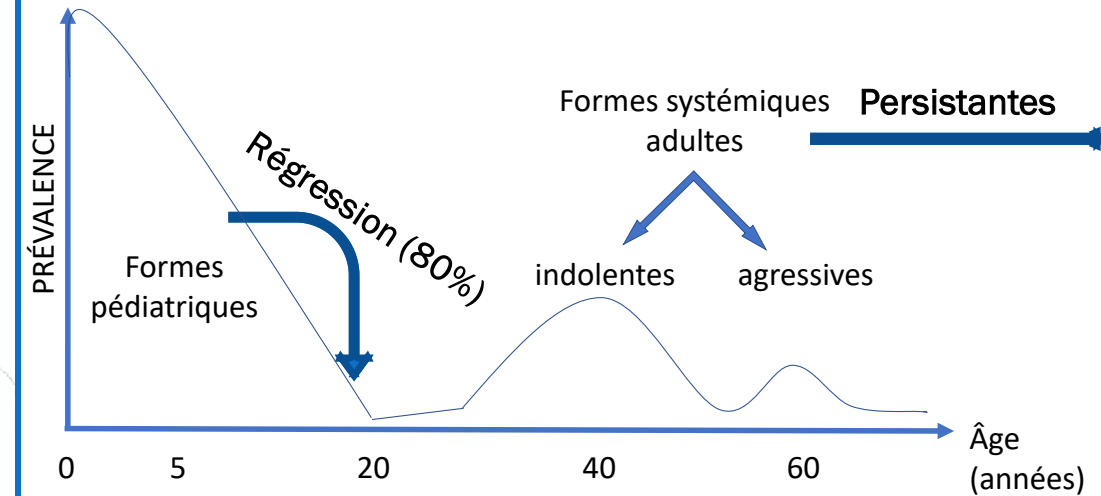


## ADULTES

Mastocytose systémique :  
indolente >> agressive  
Persistante



Prévalence des mastocytoses en fonction de l'âge de début



# Particularités pédiatriques



# Mastocytose cutanée



**Urticaire pigmentaire**  
(Enfants/Adultes)



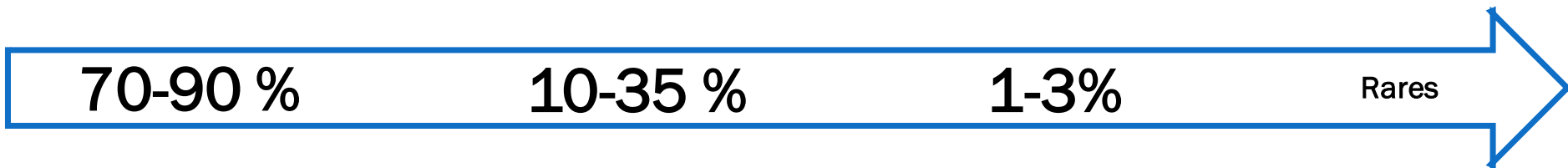
**Mastocytome**  
(Enfants)



**Mastocytose cutanée diffuse** (Enfants)



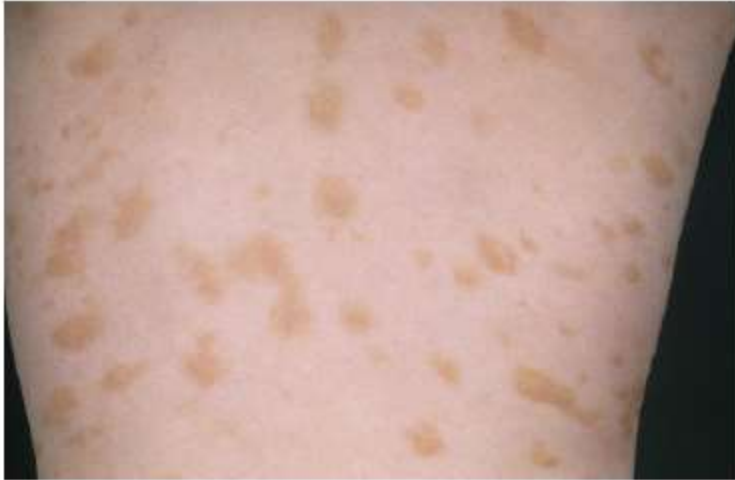
**TEMP**  
(Adultes)



# Différents types d'atteinte cutanée

Mastocytose cutanée  
maculo-papuleuse (MCMP)  
n = 211 (77.6%)

MCMP-large (40.3%)



MCMP-small (UP) (37%)



Mastocytome  
n = 46 (16.9%)



Mastocytose cutanée diffuse (MCD)  
n = 15 (5.5%)



# Mastocytose cutanée maculo-papuleuse (*Urticaire pigmentaire*)

70-90 %

- Début avant 2 ans +++
- Macules ou maculo-papules, rouges brun
- Plus ou moins diffuse / nombre variable
- Prédominance tronc et membre
- Atteinte plus rare tête, **cuir chevelu (enfant)**,
- atteinte palmo-plantaire rare mais possible



Deux formes :

- **MCMP-small/monomorphe** avec des lésions millimétriques : **enfant / adulte**
- **MCMP-large/polymorphe** avec des lésions en plaque : **enfant**





# Mastocytome

10-35 %

- Début congénital ou premiers mois (souvent avant 3 mois)
- Lésion nodulaire
- Le plus souvent unique
- Pouvant être multiples
- Taille variable parfois plusieurs centimètres
- Bulles ++



# Mastocytose cutanée diffuse

1-3%

- Beaucoup plus rare
- Fréquemment **dès la naissance**/ nouveau-né
- Atteinte diffuse du tégument:
  - Infiltration cutanée
  - Parfois couleur : jaunâtre, gros plis marqués
  - Possible aspect granité avec petites papules / peau d'orange
  - Accentuation des lésions dans grands plis de flexion
- Prurit +++
- Bulles très fréquentes: déclenchement au moindre frottement ou stimulation physique (changement de température, froid)
- **Grands décollements bulleux possibles**



# Mastocytose cutanée diffuse



# Mastocytose cutanée diffuse









# Conduite à tenir (1)

- **Diagnostic clinique :**
  - Aspect caractéristique des lésions
  - Signe de Darier
- **Interrogatoire :**
  - Recherche d'antécédents familiaux de mastocytose
  - Début des signes cliniques
  - Recherche de signes d'activation mastocytaire (SAMa)/ fréquence/ intensité
- **Examen clinique :**
  - Darier
  - Description lésions
  - Recherche d'un dermatographe
  - Recherche points d'appel pour atteinte systémique: adénopathies, HSM...



# Conduite à tenir (2)

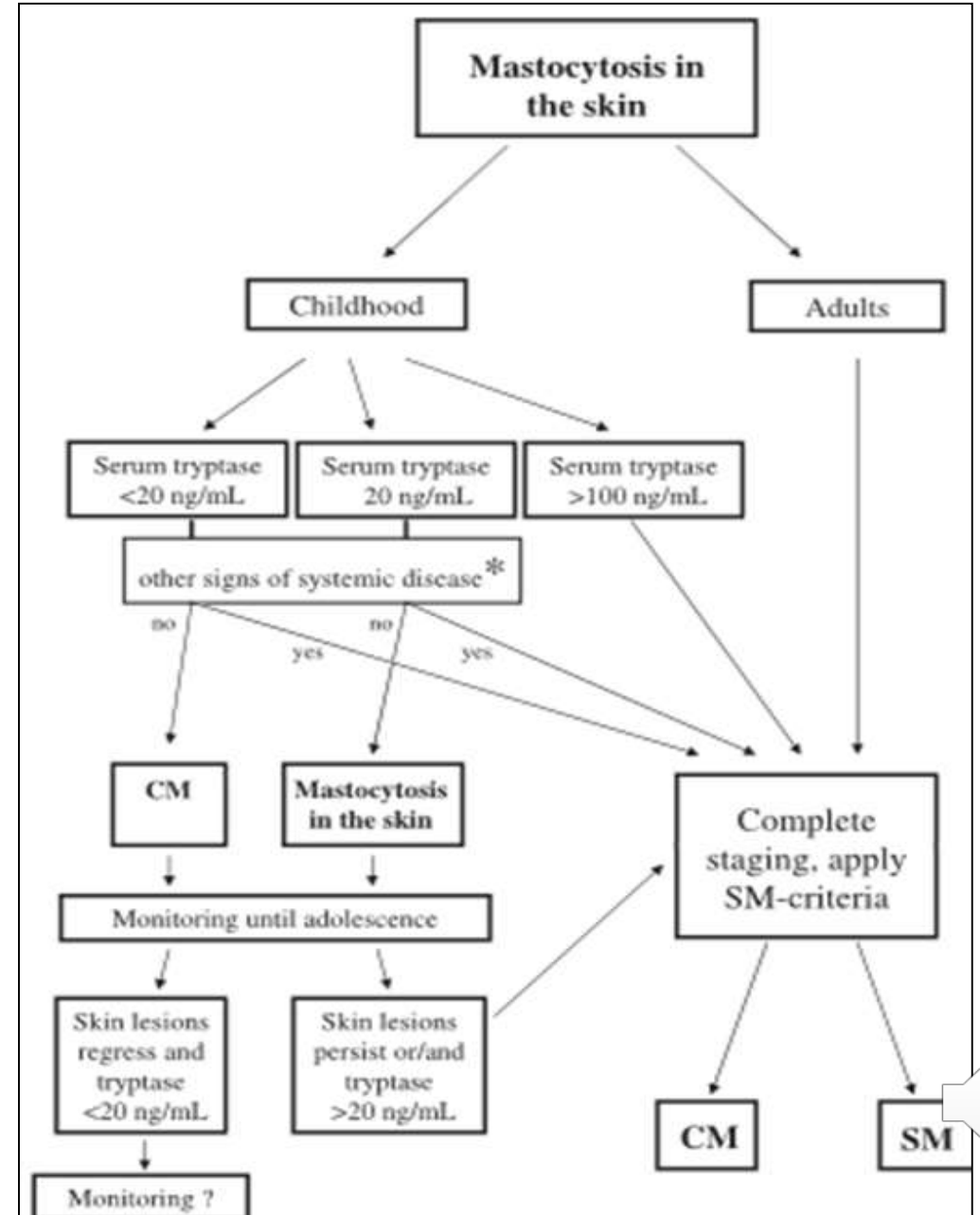
## ■ Bilan biologique :

- NFS, bilan hépatique, EPP, IgE totales, tryptase, calcémie, vitamine D
- Bilan nutritionnel si retentissement sur la croissance

## ■ Biopsie cutanée avec recherche de mutation de KIT :

→ selon contexte...

Attention : biopsie à mettre dans milieu spécial (RNA later) à envoyer au CRCM à Marseille



# Conduite à tenir (3)

- Autres examens orientés par clinique
  - *Echographie abdominale : doute sur HSM, suspicion d'atteinte systémique*
  - *Radiographie osseuse : douleurs osseuses*
  - *Ostéodensitométrie*
  - *BOM :*
    - *anomalie NFS/ suspicion d'atteinte systémique: à discuter*
  - *Fibroscopie gastrique :*
    - *signes digestifs persistants/ invalidant/ retentissement sur croissance staturo-pondéral*
  - *Autres biopsie d'organes :*
    - *suspicion atteinte systémique/organe atteint: EXCEPTIONNEL chez l'enfant*



# Dosage tryptase sérique

- Depuis 2000
- Chez l'adulte: facteur prédictif d'une atteinte systémique (>20 ng/ml)
- Chez l'enfant :
  - *PAS un facteur prédictif d'atteinte systémique*
  - *Corrélation: étendue de l'atteinte cutanée/ élévation de la*

ORIGINAL ARTICLE

ANAPHYLAXIS

## **Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis**

I. Alvarez-Twose<sup>1,2</sup>, S. Vañó-Galván<sup>3</sup>, L. Sánchez-Muñoz<sup>1,2</sup>, J. M. Morgado<sup>1,2</sup>, A. Matito<sup>1,2</sup>, A. Torrelo<sup>4</sup>, P. Jaén<sup>3</sup>, L. B. Schwartz<sup>5</sup>, A. Orfao<sup>2,6</sup> & L. Escribano<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha (CLMast), Hospital Virgen del Valle, Toledo; <sup>2</sup>Red Española de Mastocitosis (REMA), Toledo; <sup>3</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid; <sup>4</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Niño Jesús, Madrid, Spain; <sup>5</sup>Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA; <sup>6</sup>Servicio General de Citometría, Centro de Investigación del Cáncer/IBMCC (USAL/CSIC), Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain



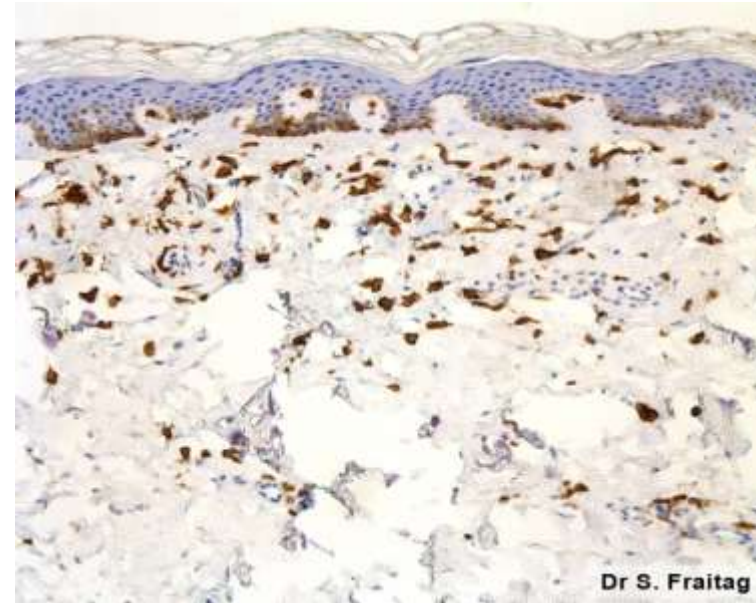


# Diagnostic histologique



Mastocytose cutanée maculo-papuleuse

Marquage c-Kit



Mastocytome





# Evolution chez l'enfant

- *Régression dans plus de 80% des cas*
- *Délai moyen de début de régression : 6ans*
- *Facteurs prédictifs :*
  - Age de survenue <1an
  - MCMP-large vs MCMP-small
  - Mutation *KIT* ? NON !



# Traitements

- ABSENTION THERAPEUTIQUE +++
- Traitement **SYMPTOMATIQUE**
  - *Dermocorticoïdes d'activité forte : diminution prurit ++ lésions bulleuses*
  - *Anti-H1 : prurit, limitation dégranulation*
  - *Anti-H2 : brûlures digestives, diarrhées, réactions alimentaires*
  - *Association anti-H1 anti-H2*
  - *Antileucotriènes : montelukast : Singulair®*
  - *Intercron (cromoglycate): signes digestifs ++*
- Formes sévères avec décollements bulleux/ malaises
  - *Corticothérapie générale : entre 0,5 et 1 mg/kg/j de durée courte en général (« passer un cap »)*
- Formes sévères de MCD, hypotensions fréquentes, bulles hémorragiques, difficulté de prise de poids, discuter :
  - *Imatinib (inhibiteur de Tyrosine kinase : Glivec®) pour les mutations « pédiatriques »*
  - *Omalizumab (anti-IgE: Xolair®)*



Médicaments	Posologie initiale	Indication(s)
<b>Anti-H1 (solution buvable) :</b> DESLORATADINE (0,5mg/ml)  OU CETIRIZINE (5gttes = 2,5mg)  Autres anti-H1 sans ordre de priorité (ex : Fexofénadine Telfast®, Bilastine Inorial®... >12ans)	2,5ml (<5ans) / 5ml (>5ans)  5gttesx2/jour (<6ans) / 10gttes x2/jour (>6ans)  Posologie adulte	Ttt de 1 <sup>ère</sup> intention (systématique)
<b>Anti-H2</b> Cimétidine (cpr effervescent 200mg)	10 (symptômes mineurs) à 20mg/kg/jour (symptômes plus importants)	Ttt de 1 <sup>ère</sup> intention : Si présence de symptômes digestifs (RGO, diarrhées...)
<b>Anti-leucotriènes :</b> montelukast SINGULAIR® (cpr à croquer)  MONTELUKAST 4mg granulés en sachet-dose	4mg (2-4ans), 5mg (5-14ans), 10mg  Plus appropriés pour les NRS (6m-2ans)	Ttt de 1 <sup>ère</sup> intention : Si symptômes ORL, Flush, évolution par poussées...
<b>Stabilisateurs de membrane du mastocyte :</b> CROMOGLYCATÉ DE SODIUM INTERCRON® (100mg/ampoule) Non remboursé	Max 40mg/kg/24h, en pratique débiter par 1 à 3 ampoules/jour.	Ttt de 2 <sup>ème</sup> intention en cas de signes digestifs (douleurs abdominales, intolérance alimentaire, diarrhées...)
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons :</b> OMEPRAZOLE (cpr ou gélule de 10 ou 20mg)	1mg/kg/jour chez le NRS (possibilité de faire préparer par le pharmacien la dose exacte)	Ttt de 1 <sup>ère</sup> intention si RGO ou douleur épigastrique
<b>Stylo auto-injectable d'adrénaline :</b> ANAPEN ou EPIPEN	150ug si <30kgs ou 300ug si >30kg en IM	Si antécédents de réaction anaphylactiques ou MCD
<b>Supplémentation Vitamine D</b> ZYMAD®  UVEDOSE®	En prophylaxie : 4gouttes/jour jusqu'à 2ans  1ampoule/3mois après 2 ans	Systématique
<b>Anti-IgE :</b> OMALIZUMAB (XOLAIR®)	75 à 300mg selon le poids et le dosage des IgE totales en SC toutes les 4 semaines. A valider en RCP = posologie selon IgE totales et poids (cf reco VIDAL asthme)	Ttt de 3 <sup>ème</sup> intention en cas de réactions anaphylactiques sévères répétés malgré un traitement anti-histaminique à dose optimale

# Mesures associées

- Rassurer MALADIE BENIGNE (>99%des cas), différentes de l'adulte
- PAS DE CONTRE-INDICATION AUX VACCINS
- LISTE DES MEDICAMENTS à éviter (AINS, vancomycine, codéine, morphine etc.)
- PROTOCOLE à suivre en cas d'ANESTHESIE GENERALE

Dewachter, P., Castells, M. C., Hepner, D. L. & Mouton-Faivre, C. Perioperative management of patients with mastocytosis. *Anesthesiology* 120, 753–759 (2014).

Dewachter, P. et al. [Mastocytosis and anaesthesia]. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 28, 61–73 (2009).

- **Facteurs déclenchants :**

- Précautions à prendre: éviter les frottements/ éviter changements importants de température/ ne pas essuyer en frottant à la sortie du bain
- Alimentaires:
  - *Aliments histamino-libérateurs*
  - *Aliments riches en histamine*
  - *Liste à fournir aux parents mais PAS DE CONTRE-INDICATIONS:*
    - A adapter à chaque enfant
    - Introduction progressive de l'alimentation → **REGIME ADAPTE A CHAQUE ENFANT**





## Les facteurs déclenchant les crises mastocytaires (liste non exhaustive)

<b>Médicaments</b>	<b>salicylés</b> ; anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ; <b>morphine</b> ; codéine ; protamine ; amphétamines ; macromolécules : gélatine modifiée, dextran ; produits de contraste iodés ; antibiotiques : polymyxine B, colimycine, néomycine, <b>vancomycine</b> ; anti-hypertenseurs : réserpine, hydralazine ; divers : thiamine ; quinine ; scopolamine ; pilocarpine ; chymotrypsine ; ACTH.
<b>Traumatismes</b>	interventions chirurgicales, coups..., changements de température (bains, efforts physiques), les stress et émotions les piqûres de guêpes, d'abeilles, les morsures de serpents.
<b>Aliments histaminolibérateurs</b>	alcools, crustacés, tomates, épices, blanc d'œuf, fraises, bananes, ananas, fruits exotiques, cacahuètes, noix, noisettes, chocolat.
<b>Aliments riches en histamine</b>	vin, choucroute, fromages fermentés, charcuterie conserves, notamment de poisson et petits pois fruits de mer.

**Du fait du nombre et de la diversité de ces facteurs, variables d'un patient à l'autre, la liste proposée n'est donc ni exhaustive, ni valable pour l'ensemble des patients.**



# Suivi

- Régulier : tous les 6 mois/ tous les ans
- Réévaluation clinique
- Si cassure courbe de croissance ou signes digestifs fréquents → bilan nutritionnel
- Carnet de santé





imagine  
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

---

**CRCM**  
Centre de Recherche  
en Cancérologie de Marseille

[laura.polivka@aphp.fr](mailto:laura.polivka@aphp.fr)

