

Indolente systemische mastocytose, zich presenterend als een ernstige anafylactische reactie op meerdere klassen antibiotica

Indolent systemic mastocytosis, presenting as a severe anaphylactic reaction to multiple antibiotics

Drs. G.H.J. Rösken,¹ dr. M. van Maaren,² dr. M.A.W. Hermans²

SAMENVATTING

Ernstige anafylactische reacties komen vaker voor bij patiënten met mastocytose. De bekendste triggers zijn gif van Hymenoptera en anesthetica. Een anafylactische reactie op een antibioticum als eerste uiting van indolente systemische mastocytose is niet eerder beschreven en bij een anafylactische reactie door antibiotica zal in het algemeen zelden aan mastocytose worden gedacht. Deze casus betreft een patiënt met een anafylactische reactie op amoxicilline en met een bewezen sensibilisatie voor de β -lactamring. Vervolgens vertoonde de patiënt nogmaals anafylactische reacties na inname van clindamycine en na inname van doxycycline. Op basis van een verhoogd serum tryptase en het vaststellen van de bijpassende huidafwijkingen werd na de vierde reactie indolente systemische mastocytose vermoed. Daarom is het advies om bij minimaal 2 niet-gerelateerde anafylactische episoden na inname van een antibioticum screenend onderzoek te doen naar mastocytose met lichamelijk onderzoek en een bepaling van het tryptasegehalte in serum.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2019;19:19:154-8)

SUMMARY

Mastocytosis is associated with severe anaphylactic reactions to various triggers including Hymenoptera venom and anesthetics. To the knowledge of the authors, antibiotic allergy as a presenting phenomenon among patients with mastocytosis has not been described before. This case discusses a patient with proven amoxicillin allergy with sensitisation to the β -lactam ring, who subsequently developed anaphylactic reactions to clindamycin and doxycycline, and one idiopathic anaphylaxis. After the fourth anaphylactic shock, an increased serum tryptase was observed and the patient was diagnosed to have indolent systemic mastocytosis. It can be considered to screen for mastocytosis in patients with 2 anaphylactic episodes after use of 2 non-related antibiotics.

¹internist allergoloog-immunoloog, polikliniek Allergologie en klinische immunologie, Zaans Medisch Centrum, Zaandam, ²internist allergoloog-immunoloog, polikliniek Allergologie, polikliniek immunologie, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan: dhr. drs. G.H.J. Rösken, internist allergoloog-immunoloog, polikliniek Allergologie en klinische immunologie, Zaans Medisch Centrum, Koningin Julianaplein 58, 1502 DV, Zaandam, tel: 075 650 12 45, e-mailadres: rosken.r@zaansmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: amoxicilline, antibiotica-allergie, doxycycline, indolente systemische mastocytose, maculopapulaire cutane mastocytose, tryptase, urticaria pigmentosa.

Keywords: amoxicillin, antibiotic allergy, doxycycline, indolent systemic mastocytosis, maculopapular cutaneous mastocytosis, tryptase, urticarial pigmentosa.

ONTVANGEN 31 AUGUSTUS 2018, GEACCEPEERD 19 MAART 2019.

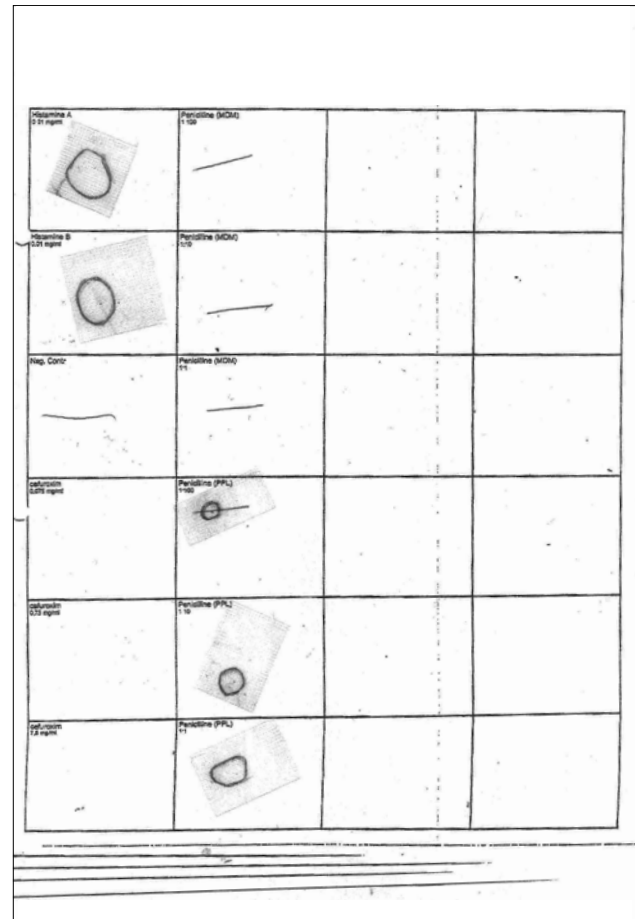
INLEIDING

Mastocytose is een chronische hematologische aandoening, waarbij een toename optreedt van afwijkende mestcellen, meestal veroorzaakt door een activerende mutatie in de c-KIT-receptor.¹ Van systemische mastocytose is sprake als aggregaten van afwijkende mestcellen kunnen worden aangetoond in minstens 1 ander orgaan dan de huid, meestal het beenmerg. Een hoge 'index of suspicion' is noodzakelijk voor het stellen van deze lastige diagnose. Onder andere vanwege de grote variatie aan symptomen wordt de diagnose mastocytose niet altijd overwogen. Na het begin van de symptomen duurt het gemiddeld 8 jaar voor de diagnose wordt gesteld.²

Het is bekend dat anafylaxie vaker voorkomt bij patiënten met mastocytose, met een 'lifetime'-prevalentie van circa 40-50% en een incidentie van 6,7 per 1.000 persoonsjaren.³⁻⁵ Hierbij is normaliter geen sensibilisatie aantoonbaar voor het verdachte agens.⁶ De hypothese hierachter is dat de mestcellen in deze gevallen direct worden geactiveerd, dus zonder specifiek IgE. Het is in de meeste allergiepraktijken daarom gebruikelijk om te screenen op mastocytose bij patiënten met onverklaarde anafylaxie, meestal door een bepaling van het tryptasegehalte in serum.⁷ Vanwege de bekende associatie met mastocytose is het ook bij Hymenoptera-gerelateerde anafylaxie inmiddels gemeengoed om het tryptasegehalte in serum te bepalen.⁸ Indien echter sprake is van een duidelijke oorzaak, al dan niet onderbouwd met een bewezen IgE-sensibilisatie, wordt logischerwijs zelden screening verricht op mastocytose. Het is te overwegen om te screenen op mastocytose bij het voorkomen van anafylaxie door 2 ogenschijnlijk niet-gerelateerde middelen, ongeacht of er sprake is van een bewezen sensibilisatie. Deze bewering komt voort uit onderstaande casus.

CASUS

Een 50-jarige vrouw, met in de voorgeschiedenis een β -lactamallergie, presenteerde zich op de afdeling Spoedeisende Hulp (SEH) na een 'out of hospital'-hartstilstand. Zij was thuis toen ze na inname van de eerste 2 tabletten doxycycline plotseling last kreeg van misselijkheid en braken, met aansluitend een collaps. De patiënte werd gereanimeerd en bij aankomst op de SEH was zij geïntubeerd en kwam de circulatie weer op gang. Op basis van het beloop met gastro-intestinale klachten (misselijkheid, braken), erythem en circulatoire symptomen (collaps) werd geconcludeerd dat hier sprake was van een 'out of hospital'-hartstilstand op basis van anafylaxie. Deze verdenking werd bevestigd door een tryptasegehalte in serum van 295,0 $\mu\text{g/l}$ (normaalwaarde kleiner dan 11,4 $\mu\text{g/l}$).



FIGUUR 1. Resultaten van de intracutane test waren negatief voor penicilline 'minor determinants mixture' (MDM), maar positief voor penicilline poly-l-lysine (PPL). De HEP-index voor de oplopende PPL-concentraties was 0,05; 0,31 en 0,51. Een HEP-index >0,4 wordt beschouwd als positief.

In retrospectie was de hier beschreven reactie niet de eerste anafylaxie bij deze patiënte, maar had ze reeds 3 eerdere reacties gehad. Circa 6 jaar eerder ontwikkelde zij namelijk al eens een zwelling van het aangezicht, collaps, incontinentie en jeuk na inname na van een eerste tablet amoxicilline. Hiervoor was zij medicamenteus behandeld en opgenomen in het ziekenhuis. Sindsdien vermeed ze alle penicillines. Opnieuw had de patiënte een reactie, 2 jaar voor presentatie. Kort na inname van clindamycine kreeg zij last van duizeligheid, misselijkheid en jeukende handen zonder huidafwijkingen. Hiervoor kreeg ze een medicamenteuze behandeling op de SEH. Ze hoefde niet te worden opgenomen. Een tijd later deed zich een derde episode voor, dit keer met gegeneraliseerde jeuk, zwelling van het aangezicht, alsmede dyspnoe, gevolgd door misselijkheid en een collaps. Bij deze derde episode waren geen duidelijke uitlokkende factoren te herkennen.



FIGUUR 2. De patiënte had kleine, bruin-livide kleurige, licht verheven maculae op de buik en bovenbenen, wijzend op maculopapulaire cutane mastocytose. (Afbelding geplaatst met toestemming van de patiënte.)

ALLERGIEONDERZOEK

De patiënte was circa een jaar voor de recente reanimatie geëvalueerd op de polikliniek Allergologie vanwege de eerdere reacties op antibiotica. Destijds was sprake van een negatieve intracutane test voor amoxicilline en penicilline 'minor determinants mixture', maar positief voor penicilline poly-l-lysine (zie *Figuur 1*, pagina 155). Bij de tweede reactie was destijds in de anamnese geen sprake van een overtuigende anafylactische reactie. Wel werd een intracutane huidtest met clindamycine verricht, gevolgd door een open provocatie met clindamycine; beide waren negatief.

De conclusie was dat de patiënte een allergie had voor de β -lactamring. Bij de tweede episode met clindamycine werd geen allergie aangetoond en de derde anafylactische reactie werd als idiopathisch aangeduid. De patiënte werd aangeraden om alle β -lactamantibiotica voortaan te vermijden. Destijds was het tryptasegehalte in serum niet bepaald.

DIAGNOSE

Na de vierde reactie, nu aangeduid als anafylaxie met reanimatie, werd de patiënte opnieuw gezien op de polikliniek Allergologie. Uiteraard werd nu wel een basaal serum afgenomen voor een bepaling van het tryptasegehalte. Deze bleek bij herhaling verhoogd (25,3 $\mu\text{g/l}$ en 24,7 $\mu\text{g/l}$). Bij herbeoordeling werden huidafwijkingen waargenomen, passend bij maculopapulaire cutane mastocytose, voorheen bekend als urticaria pigmentosa. Hoe lang al sprake was van deze huidafwijkingen kon niet met zekerheid worden vastgesteld, maar dit was zeker al meer dan 6 maanden (zie *Figuur 2*).

Bij verdere anamnese bleek de patiënte ook last te hebben van jeuk na het douchen, 'flushing' en zo nu en dan diarree na de maaltijd. Bij beenmergonderzoek werd een toename van afwijkende mestcellen gezien, met expressie van CD2

en CD25 bij immuunfenotypering en een aantoonbare D816V-mutatie in *c-KIT* (zie *Figuur 3*). Hierop werd de diagnose indolente systemische mastocytose gesteld.

ADVIES EN BELEID

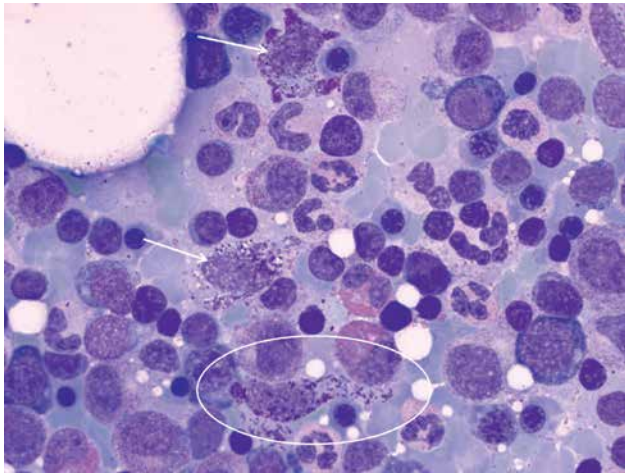
Bij systemische mastocytose bestaat een verhoogd risico op anafylactische reacties door uiteenlopende triggers. In het verleden werd het advies gegeven om niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), opiaten en röntgencontrastmiddelen zelfs te mijden, hoewel inmiddels blijkt dat dit voor een minderheid van de patiënten daadwerkelijk van toepassing is.⁹ Gezien de ernst van de reacties bij deze patiënte en het ongebruikelijke karakter van de antibiotica als triggers, is haar echter geadviseerd om vooralsnog NSAID's te vermijden en profylaxe te geven voorafgaand aan toediening van röntgencontrast of anesthetica. Tevens werd, mede gezien de ernst van de anafylactische reacties, het advies gegeven om β -lactamantibiotica en tetracyclines te vermijden. Hierbij moet overigens worden aangetekend dat deze antibiotica geen bekende trigger zijn van anafylaxie bij mastocytosepatiënten.³ Gezien de ernst van de reactie werd afgezien van een provocatie bij doxycycline. Het verrichten van aanvullende huidtesten met doxycycline zou dan ook geen verdere consequentie hebben. Wel zouden te zijner tijd provocaties kunnen plaatsvinden om veilige alternatieve pijnstillers en antibiotica te identificeren, hoewel de voorspellende waarde hiervan voor deze patiënte feitelijk onduidelijk is.

BESCHOUWING

PREVALENTIE

In deze casus bleek een patiënte, bij wie aanvankelijk sprake leek van een eenduidig verhaal met IgE-gemedieerde allergie voor de β -lactamring van penicilline, uiteindelijk mastocytose te hebben en overleed ze bijna aan een anafylactische reactie. Deze casus illustreert hoe moeilijk de diagnose mastocytose kan zijn. Herhaalde anafylaxie naar aanleiding van meerdere soorten antibiotica als presentatie van mastocytose is niet eerder beschreven. Het is dan ook in de beschikbare literatuur niet goed terug te vinden hoe frequent antibiotica bij mastocytose een trigger zijn voor anafylaxie. Ook is niet goed beschreven bij welk deel van de patiënten die meerdere episodes van anafylaxie doormaken door niet-gerelateerde medicamenten er sprake is van onderliggende mastocytose.

Wel is bekend dat, in een niet-geselecteerde populatie van patiënten met een anafylactische reactie gerelateerd aan voedsel of medicatie, 9 van de 137 patiënten (6,6%) een basaal tryptasegehalte in serum hebben van meer dan 11,4 $\mu\text{g/l}$. Ook bleek uit beenmergonderzoek dat 2 van



FIGUUR 3. Een sterk vergroot beeld van het beenmergaspiraats toont een toename van atypische mestcellen: 2 hypogranulaire mestcellen (witte pijlen) en 1 spoelvormige mestcel (in het witte ovaal). (Beeld met dank aan dr. K. Gussinklo, laboratorium Hematocytologie, Erasmus MC.)

deze 9 patiënten mastocytose hadden, wat overeenkomt met een prevalentie van 1,5% in de totale studiepoppulatie.¹⁰ Alhoewel dit een laag getal is, is het nog altijd hoger dan de prevalentie in de algemene bevolking, die geschat wordt op 13 per 100.000 inwoners.¹¹

Andersom kon in een studie onder 163 patiënten met bewezen mastocytose sensibilisatie voor een medicijn worden aangetoond bij 3,3% van de patiënten. In deze studie waren 5 patiënten geïncludeerd die in de anamnese een allergische reactie hadden na inname van β -lactamantibiotica en bij wie geen sensibilisatie kon worden aangetoond.⁷

β -LACTAMALLERGIE EN MASTOCYTOSE

In het patiëntencohort van het Mastocytose Centrum Rotterdam werd bij slechts 2 van de 191 patiënten (1%) een zelf-gerapporteerde allergische reactie voor penicilline geconstateerd.¹² Helaas zijn op dit moment geen verdere gegevens beschikbaar over sensibilisatietesten bij deze 2 personen. Op basis van de huidige, beperkte data lijkt er dus geen duidelijke samenhang te zijn tussen β -lactamallergie en mastocytose, en komen allergische reacties door β -lactamantibiotica niet vaker voor bij mensen met mastocytose dan in een algemene populatie. Anderzijds is mastocytose niet beschermend tegen het ontwikkelen van een specifieke, IgE-gemedieerde allergie. Toevallig werd in 2018 een casusbespreking gepubliceerd waarin een patiënte met bewezen IgE-gemedieerde allergie voor rocuronium in tweede instantie ook mastocytose bleek te hebben. Ook bij deze patiënt ontstond het vermoeden op mastocytose door de aanwezigheid van urticaria pigmentosa en een verhoogd tryptasegehalte in het serum.¹³

De valkuil in de hier besproken casus was dat bij de patiënte een duidelijk verhaal was van anafylaxie na inname van amoxicilline, met sensibilisatie voor dit middel van een intracutane test. Achteraf bezien waren er toch enkele aanwijzingen richting de juiste diagnose. Zo heeft de patiënte 2 jaar na de anafylactische reactie op amoxicilline een tweede reactie doorgemaakt, destijds aangeduid als veroorzaakt door clidamycine, hoewel een provocatie hiermee negatief was. Tevens was sprake van een derde reactie, die als een idiopathische anafylaxie werd geduid. Verder bleek de patiënte een beeld te hebben van maculopapulaire cutane mastocytose, hoewel niet duidelijk is hoe lang zij dit al had en het de patiënte zelf pas enkele maanden eerder was opgevallen.

AANWIJZINGEN VOOR DIAGNOSE

Een tijdige diagnose van mastocytose is belangrijk: patiënten kunnen dan beter begeleid worden bij het risico op anafylaxie. Ook kunnen complicaties zoals osteoporose, een bijkomende hematologische aandoening of hart- en vaatziekten eerder worden herkend en behandeld. Het bepalen van een basaal tryptasegehalte in serum is een waardevolle stap om te screenen op mastocytose. Niet alle patiënten met mastocytose hebben echter een verhoogd tryptasegehalte in serum: uit een recente prospectieve studie bleek dat tot wel 55% van de patiënten een tryptasegehalte had van minder dan 11,4 ng/ml.¹⁵ Dit betrof allemaal patiënten met huidmastocytose, waarmee dit dus de tweede belangrijke aanwijzing vormt richting diagnose.

Een nieuwe mogelijkheid voor diagnostiek is de bepaling van de D816V-mutatie in *c-KIT* in perifere bloed. Dit vormt een vrij betrouwbare aanvullende screeningsmethode, mits een techniek wordt gebruikt die voldoende sensitief is.¹⁴ Het bepalen van de D816V-mutatie kan worden overwogen bij een hoge verdenking op mastocytose op basis van het klinische beeld, maar het tryptasegehalte in serum laag is. Op basis van de enige gepubliceerde prospectieve studie lijkt dit met name te gelden voor patiënten met aan gif van Hymenoptera gerelateerde anafylaxie of idiopathische anafylaxie.¹⁵ Dit is inmiddels ook als dusdanig opgenomen als advies in internationale consensusrichtlijnen.¹⁶ Symptomen die wijzen op mastocytose zijn (recidiverende) onverklaarde anafylaxie, al dan niet in combinatie met onverwachte osteoporosebloedafwijkingen, of dagelijkse symptomen zoals jeuk, opvliegers, zuurbranden of diarree. Opvallend genoeg hebben mensen met mastocytose ten tijde van een anafylactische reactie meestal geen urticaria of angio-oedeem.¹⁷

CONCLUSIE

Een IgE-gemedieerde antibiotica-allergie kan voorkomen bij een patiënt met mastocytose. Een bepaling van het

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Overweeg screening op systemische mastocytose door een bepaling van het basaal tryptasegehalte in serum bij een patiënt met 2 niet-gerelateerde anafylactische reacties. Overweeg dit ongeacht de oorzaak.**
- 2 Beoordeel de huid op de aanwezigheid van maculopapulaire cutane mastocytose bij elke patiënt met een anafylactische reactie.**

tryptasegehalte in serum lijkt dan ook zinvol bij patiënten die herhaalde anafylaxie doormaken door verschillende triggers, of bij idiopathische anafylaxie. Verder kan maculopapulaire cutane mastocytose zich soms zo geleidelijk ontwikkelen dat het de patiënten zelf niet altijd opvalt. Het advies is om de huid volledig te beoordelen op het beeld van maculopapulaire cutane mastocytose bij elke patiënt die zich presenteert met anafylaxie.

REFERENTIES

1. Valent P, et al. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017;129:1420-7.
2. Hermans MA, et al. Systemic mastocytosis: A cohort study on clinical characteristics of 136 patients in a large tertiary centre. *Eur J Intern Med* 2016;30:25-30.
3. Broesby-Olsen S, et al. Risk of solid cancer, cardiovascular disease, anaphylaxis, osteoporosis and fractures in patients with systemic mastocytosis: A nationwide population-based study. *Am J Hematol* 2016;91:1069-75.
4. Gulen T, et al. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis - a single-centre experience. *Clin Exp Allergy* 2014;44:121-9.
5. Brockow K, et al. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226-32.
6. Gonzalez de Olano D, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy* 2007;37:1547-55.
7. Van Doormaal JJ, et al. Tryptase and histamine metabolites as diagnostic indicators of indolent systemic mastocytosis without skin lesions. *Allergy* 2012;67:683-90.
8. Vos B, et al. Fatal anaphylaxis to yellow jacket stings in mastocytosis: Options for identification and treatment of at-risk patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1264-71.
9. Hermans MA, et al. Management around invasive procedures in mastocytosis: An update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:304-9.
10. Bonadonna P, et al. How much specific is the association between Hymenoptera venom allergy and mastocytosis? *Allergy* 2009;64:1379-82.
11. Van Doormaal JJ, et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1429-31 e1.
12. Hermans MA, et al. Low frequency of acetyl salicylic acid hypersensitivity in mastocytosis: the results of a double-blind, placebo-controlled challenge study. *Allergy* 2018;73:2055-62.
13. Dewachter P, et al. Concurrent immunoglobulin E-mediated neuromuscular blocking agent allergy in systemic mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:663-4.
14. Kristensen T, et al. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. *J Mol Diagn* 2011;13:180-8.
15. Kristensen T, et al. Prospective evaluation of the diagnostic value of sensitive KIT D816V mutation analysis of blood in adults with suspected systemic mastocytosis. *Allergy* 2017;72:1737-43.
16. Valent P, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy* 2014;69:1267-74.
17. Alvarez-Twose I, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:275-80.