



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



CAS CLINIQUE

Anaphylaxie médiée par les IgE chez un patient atteint de mastocytose systémique

IgE mediated anaphylaxis in a patient with systemic mastocytosis

H. Escande^{a,b}, I. Bennani^{a,b}, C. Bulai Livideanu^b,
C. Uthurriague^a, C. Paul^b, J. Nougé^{a,*}

^a Service de dermatologie, centre hospitalier de Montauban, 100, rue Léon-Cladel, BP 765, 82013 Montauban cedex, France

^b Service de dermatologie, hôpital Larrey, université Paul-Sabatier, CHU, 24, chemin de Pourville, TSA 30030, 31059 Toulouse cedex 9, France

Reçu le 19 janvier 2012 ; accepté le 28 juin 2012

Disponible sur Internet le 24 juin 2013

MOTS CLÉS

Anaphylaxie ;
Mastocytose ;
Tryptase

Résumé

Introduction. — L'anaphylaxie est une réaction généralisée, sévère, menaçant le pronostic vital et de survenue rapide. Nous décrivons le cas d'un patient qui présentait depuis plusieurs années des réactions anaphylactiques sévères, initialement attribuées à une allergie aux céréales mais dont une mastocytose systémique longtemps occultée était également la cause.

Observation. — Un homme de 53 ans consultait pour une éruption à type de maculopapules pigmentées monomorphes du tronc, associées à un prurit et à une urticaire. Il exerçait la profession de cultivateur et présentait une allergie sévère aux céréales avec réactions anaphylactiques, qui continuaient de survenir malgré l'éviction des allergènes. L'infiltration de la peau et de la moelle par les mastocytes anormaux, la positivité de la mutation c-kit 816 et l'élévation persistante de la tryptase sérique permettaient finalement de poser le diagnostic de mastocytose systémique indolente.

Discussion. — Dans la mastocytose systémique, l'anaphylaxie est une complication attendue en rapport avec la prolifération mastocytaire et la libération massive de médiateurs (mécanisme non immunologique). Tout patient présentant une anaphylaxie sévère et récidivante devrait faire l'objet d'une recherche de mastocytose par un examen clinique soigneux associé à un dosage de la tryptase sérique à distance de tout épisode anaphylactique.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : j.nougue@ch-montauban.fr (J. Nougé).

KEYWORDS

Anaphylaxis;
Mastocytosis;
Tryptase

Summary

Background. — Anaphylaxis is a severe, generalized, life-threatening reaction of rapid onset. We report the case of a patient presenting several systemic anaphylactic reactions over many years, initially ascribed to a cereals allergy but which finally proved to be due to systemic mastocytosis hidden for a long time.

Patients and methods. — A 53-year-old man consulted for an eruption consisting of monomorphic pigmented maculopapular lesions on the trunk associated with itching and urticaria. He was a farmer and presented severe sensitivity to cereals, with anaphylaxis, which continued despite withdrawal of these allergens. Skin and bone marrow infiltration, abnormal mast cells, positivity for c-kit 816 mutation and the persistent elevation of serum tryptase enabled a diagnosis of indolent systemic mastocytosis to be made.

Discussion. — In systemic mastocytosis anaphylaxis is an expected complication relating to the proliferation of mast cells and a massive increase in mediator release (non-immunological mechanism). All patients with severe and recurrent anaphylaxis should be analyzed for underlying mastocytosis by careful physical examination and assay of baseline tryptase.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Au cours de la mastocytose, l'anaphylaxie est une complication sévère, parfois mortelle. Il faut distinguer dans cette maladie les cas d'anaphylaxie par allergie médiée par les IgE, peu fréquents et surtout observés après piqures d'hyménoptères [1], et d'autres cas, plus nombreux, n'obéissant à aucun mécanisme allergique. Pour ces derniers, les principaux facteurs déclenchants sont les aliments, le stress, les changements de température et certains médicaments. Pour les désigner, le terme de choc anaphylactique ou d'anaphylaxie non allergique serait plus approprié [2,3].

Nous rapportons l'observation d'un cultivateur chez qui coexistaient les deux mécanismes et pour lequel l'absence d'examen dermatologique était responsable d'un retard au diagnostic de la mastocytose systémique (MS). Le patient présentait des accidents anaphylactiques par allergies alimentaires mais également en dehors de tout contexte d'exposition à ces allergènes.

Observation

Un homme de 53 ans était adressé pour une éruption évoluant depuis deux ans, associée à des poussées urticariennes intermittentes. Il s'agissait d'un agriculteur céréalier manipulant des farines pour son bétail. Dix ans auparavant, il lui avait été diagnostiqué plusieurs allergies alimentaires documentées par la présence d'IgE spécifiques et de prick-tests positifs au riz, à l'avoine, au maïs, au blé, à l'orge, au houblon, au quinoa et au soja. Les prick-tests avaient été réalisés avec des extraits commercialisés pour les céréales et avec des produits natifs pour le quinoa et le soja. De nombreux épisodes d'anaphylaxie s'étaient produits au cours des dix dernières années, dont un avait nécessité une réanimation cardiorespiratoire. La plupart, mais pas la totalité, avaient succédé à une prise alimentaire. Un autre épisode d'anaphylaxie sévère avait accompagné le déchargement d'un camion de farines pour bétail. Cependant, certaines crises d'anaphylaxie demeuraient inexpliquées, en

l'absence de toute exposition aux allergènes incriminés. Le taux des IgE totales était normal.

Cliniquement, le patient signalait une tendance à la diarrhée et une pollakiurie. À l'examen, on notait une éruption prédominant au tronc, constituée de macules pigmentées, bien délimitées, prurigineuses (Fig. 1). Il existait un signe de Darier; le reste de l'examen clinique était normal. La biopsie cutanée, après coloration au bleu de toluidine, décelait la présence de mastocytes métachromatiques (> 15/champ), exprimant CD 117 sur coupes en paraffine, en position périvasculaire et surtout interstitielle (Fig. 2). La tryptase sérique, à distance de toute réaction anaphylactique, était augmentée à 30 µg/L (normale inférieure à 13,5 µg/L). La biopsie ostéomédullaire mettait en évidence une infiltration mastocytaire constituée d'agrégats de plus de 15 cellules (Fig. 3), dont plus de 25 % étaient des mastocytes anormaux fusiformes. Enfin, il existait une mutation D816V du gène c-kit dans la moelle osseuse et dans la peau.

Le reste du bilan était normal (numération sanguine, vitesse de sédimentation, électrophorèse des protéides, immunoélectrophorèse des protéides, bilan hépatique et échographie abdominale), mise à part une ostéopénie modérée (T score inférieur à -1,8) ne nécessitant qu'une supplémentation vitamino-calcique.

Il s'agissait donc d'une MS indolente. On retrouvait en effet l'association du critère majeur et de trois critères mineurs : un taux persistant de tryptase totale supérieur à 20 ng/mL ; la détection de la mutation du codon 816 de c-kit ; la présence de plus de 25 % de mastocytes anormaux, fusiformes sur la biopsie ostéomédullaire [4]. Un traitement symptomatique par anti-histaminiques et kétotifène, des mesures d'éviction des facteurs dégranulants et un set d'urgence (seringue d'épinéphrine) pour les crises d'anaphylaxie étaient prescrits. En raison de la sévérité des manifestations anaphylactiques, un traitement par interféron était de plus proposé au patient. Cependant, celui-ci refusait tout traitement en raison d'une charge de travail importante. Un an plus tard, il reconsultait en raison de l'aggravation, en fréquence



Figure 1. Urticaire pigmentaire du tronc.

et en intensité, des crises de dégranulation mastocytaire. La symptomatologie était polymorphe avec des flushs, des troubles digestifs bas associés à des douleurs abdominales, des épisodes de dyspnée, des céphalées, une pollakiurie et parfois des malaises allant jusqu'à la perte de connaissance. Il décrivait la survenue de ces crises parfois après les repas mais surtout dans des conditions de stress psychique (anxiété). Un nouveau bilan complémentaire de la mastocytose notait une stabilité de l'infiltrat tumoral mastocytaire (tryptase sérique à $22,4 \mu\text{g/L}$, myélogramme et biopsie ostéomédullaire stables, pas d'hépatosplénomégalie). Il n'y avait

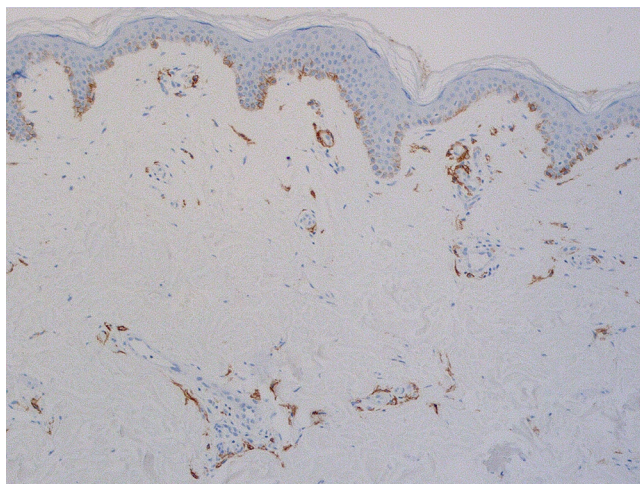


Figure 2. Biopsie cutanée: (immuno-histochimie marquage c-kit, $\times 10$) mastocytes en position interstitielle et périvasculaire.

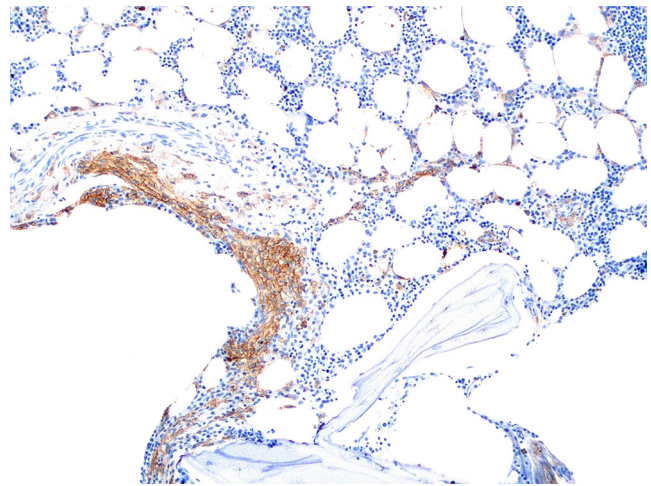


Figure 3. Biopsie ostéomédullaire (immuno-histochimie marquage c-kit, $\times 10$): infiltrat comportant des mastocytes fusiformes regroupés en petits amas de plus de 15 cellules.

pas d'aggravation de l'atteinte osseuse. Le traitement symptomatique et le traitement spécifique par interféron (Viraféron®, $1 \mu\text{g/kg}$ par semaine soit $80 \mu\text{g/semaine}$ chez ce patient) étaient alors débutés après discussion du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire. Après instauration de ce traitement, le patient ne présentait plus aucune crise majeure d'anaphylaxie.

Discussion

Dans notre observation, une anaphylaxie par allergie alimentaire a longtemps occulté la composante anaphylactique non allergique d'une mastocytose associée. Certaines discordances auraient dû conduire à rechercher une autre cause d'anaphylaxie, notamment une mastocytose. Ainsi, le déchargement d'un camion de farines ne pouvait être tenu pour responsable d'une crise d'anaphylaxie sévère chez ce patient présentant une allergie alimentaire à plusieurs céréales. De même, plusieurs épisodes anaphylactiques étaient survenus en l'absence de toute prise alimentaire. La présence de signes cutanés, tardivement constatés, orientait vers une mastocytose.

Dans la MS, les symptômes cliniques de l'anaphylaxie accompagnant la libération des médiateurs mastocytaires ne peuvent pas être différenciés de ceux de l'anaphylaxie IgE-médiée. Il en résulte un risque de confusion entre les deux, dont notre observation est l'illustration. L'anaphylaxie dans la mastocytose a une gravité attendue en rapport avec l'infiltration diffuse des tissus par la prolifération mastocytaire [1,5]. Elle concernerait 20 à 49% des mastocytoses de l'adulte ; certains patients font état de plus de trois épisodes par an [6,7]. Tous les patients porteurs de la mutation D816V du gène c-kit ne présentent pas des signes d'activation mastocytaire, même dans les cas où l'infiltration mastocytaire est importante. Il faut donc envisager l'intervention de facteurs additionnels. Parmi ceux-ci, l'allergie, surtout aux venins d'hyménoptères, est une cause reconnue d'anaphylaxie mortelle chez les patients atteints de mastocytose [8–15], mais on rencontre aussi plus rarement des sensibilisations alimentaires ou médicamenteuses [16,17].

Ces cas d'allergie IgE-médiée ne seraient pas plus fréquents dans la MS que dans la population générale [2,17,18]. Dans plusieurs études, l'incidence de l'atopie chez des patients atteints de mastocytose n'est pas non plus supérieure à celle de la population générale [6,19,20]. Il semble que, chez les patients atteints de mastocytose, le taux d'IgE totales soit souvent abaissé [19], probablement par absorption des IgE circulantes par les mastocytes (ce taux était normal chez notre patient).

Les patients atteints de MS sans atteinte cutanée seraient les plus susceptibles de développer une anaphylaxie [6], ce qui justifie de coupler le dosage de la tryptase en dehors des poussées à l'observation clinique pour la recherche d'une MS en cas d'anaphylaxie. On a remarqué chez certains patients présentant une anaphylaxie inexpliquée la présence de clones aberrants de cellules mastocytaires dans la moelle osseuse, comme c'est le cas dans la mastocytose. On peut ainsi définir un groupe de patients sans critère majeur mais avec seulement un à deux critères mineurs de la mastocytose. Ce groupe a été désigné comme étant atteint du « Monoclonal Mast cell Activation Syndrome » (MMAS). Ces patients semblent pour la plupart ne pas évoluer vers une MS. Leur taux de tryptase sérique est le plus souvent normal ou faiblement élevé, ce qui rend d'autant plus difficile leur identification en routine [21].

Le traitement des MS indolentes avec handicap fait appel en première intention à un traitement symptomatique par anti-histaminiques de type 1 et 2, antidégranulants, antileucotriènes. En cas d'échec, des thérapies ciblées comme les inhibiteurs de tyrosine-kinase ou des traitements cytoréducteurs comme l'interféron alpha ou la cladribine peuvent être proposés en deuxième ou troisième ligne [22,23].

En conclusion, cette observation montre l'intérêt de rechercher une MS dans tous les cas d'anaphylaxie sévère ou récurrente, par un examen dermatologique exhaustif associé à un dosage de la tryptase sérique à distance des épisodes anaphylactiques [5,14–16,24]. Le respect de la règle simple consistant à pratiquer un examen clinique complet devant des chocs anaphylactiques inexpliqués a conduit ici au diagnostic et à une prise en charge adaptée.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Ludolph-Hauser D, Rüegg F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001;357:361–2.
- [2] Russell WJ, Smith WB. Pseudoanaphylaxis. *Anesth Intensive Care* 2006;34:801–3.
- [3] Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koumen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813–24.
- [4] Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603–25.
- [5] Müller UR, Haeberli G. The problem of anaphylaxis and mastocytosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:64–70.
- [6] Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226–32.
- [7] Tufvesson G, Tryding N. Determination of diamine oxidase activity in normal human blood serum. *Scand J Clin Lab Invest* 1969;24:163–8.
- [8] Wimazal F, Geissler P, Shnawa P, Sperr WR, Valent P. Severe life-threatening or disabling anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis: a single-center experience. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:399–405.
- [9] Müller UR, Horat W, Wüthrich B, Conroy M, Reisman RE. Anaphylaxis after Hymenoptera stings in three patients with urticaria pigmentosa. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:685–9.
- [10] Price LA, Safko M. Bee venom allergy in a patient with urticaria pigmentosa. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:407–9.
- [11] Fricker M, Helbling A, Schwartz L, Müller U. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:11–5.
- [12] Oude Elberink JN, de Monchy JG, Kors JW, van Doormaal JJ, Dubois AE. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:153–4.
- [13] Wagner N, Fritze D, Przybilla B, Hagedorn M, Rüegg F. Fatal anaphylactic sting reaction in a patient with mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:162–3.
- [14] Reimers A, Müller U. Fatal outcome of a vespa sting in a patient with mastocytosis after specific immunotherapy with honey bee venom. *Swiss Med Wkly* 2005;135:S14.
- [15] Kors JW, van Doormaal JJ, de Monchy JG. Anaphylactoid shock following hymenoptera sting as a presenting symptom of systemic mastocytosis. *J Intern Med* 1993;233:255–8.
- [16] Florian S, Krauth MT, Simonitsch-Klupp I, Sperr WR, Fritzsche-Polanz R, Sonneck K, et al. Indolent systemic mastocytosis with elevated serum tryptase, absence of skin lesions and recurrent severe anaphylactoid episodes. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:273–80.
- [17] Pumphrey RS, Roberts IS. Postmortem findings after anaphylactic reactions. *J Clin Pathol* 2000;53:273–6.
- [18] Dewachter P, Mouton-Faivre C, Hermine O. Mastocytosis is not related to allergic diseases. *Allergy* 2008;63:1248.
- [19] Müller U, Helbling A, Hunziker T, Wüthrich B, Péroud A, Gilardi S, et al. Mastocytosis and atopy: a study in 33 patients with urticaria pigmentosa. *Allergy* 1990;45:597–603.
- [20] González de Olano D, de la Hoz Caballer B, Núñez Lopez R, Sanchez Muñoz L, Cuevas Agustin M, Diéguez MC, 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.
- [21] Akin C. Recent advances in mast cell clonality and anaphylaxis. *F1000 Med Rep* 2009;1:97.
- [22] Paul C, Sans B, Suarez F, Casassus P, Barete S, Lanternier F, et al. Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: a phase 2a study. *Am J Hematol* 2010;85:921–5.
- [23] Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, Simon J, Gallais V, Beaudry P, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol* 2002;119:1090–7.
- [24] Vaughan ST, Jones GN. Systemic mastocytosis presenting as profound cardiovascular collapse during anesthesia. *Anesthesia* 1998;53:804–7.