

Appendix Richtlijn Mastocytose A: Pathologisch onderzoek

Deze appendix beschrijft het weefselonderzoek dat gebruikt wordt bij de diagnostiek van patiënten met een verdenking op mastocytose, welke materialen daarvoor nodig zijn en hoe deze dienen te worden afgenomen en welke kwaliteitseisen er aan de test worden gesteld.

Beenmergbiopt

Afname

Beenmergbiopt van de crista.

Beoordeling/test

Beoordeling van het beenmergbiopt is een essentieel onderdeel in de diagnostiek van systemische mastocytose. Extrapolerend uit de WHO-classificatie zijn er een aantal criteria die beoordeeld en verslagen moeten worden (Valent et al., 2012). De major en minor criteria hebben betrekking op de mestcellen en deze criteria dienen beoordeeld te worden obv een immunohistochemische mestcelkleuring, bij voorkeur tryptase en/of cKIT (CD117).

Er wordt aan het major criterium voldaan als er meer dan 1 mestcelhaard aanwezig is in het biopt. Een mestcelhaard is gedefinieerd als tenminste 15 geclusterde mestcellen.

Het minor criterium bestaat uit de aanwezigheid van meer dan 25% spoelvormige of anderszins duidelijk atypische mestcellen ten opzichte van het totaal aantal mestcellen.

Indien er een minor en/of major criterium voor systemische mastocytose is, dient er altijd een uitspraak gedaan te worden over de mogelijke aanwezigheid van een geassocieerde hematologische aandoening, met name myelodysplastische/myeloproliferatieve neoplasmata. Er kunnen mestcelhaard-geassocieerde reactieve lymfoïde aggregaatjes zijn, waarin vaak relatief veel B-cellen, maar systemische mastocytose geassocieerd B-cel lymfoom is zeldzaam. Daarnaast moet er op basis van de architectuur van de botbalkjes aangegeven worden of er osteoporose of osteosclerose is.

Kwaliteitseisen en registratie

Voor correcte beoordeling van het major criterium is de kwaliteit van het biopt zeer belangrijk. Bij een biopt van goede kwaliteit is er ten minste 2 cm goed beoordeelbaar merg aanwezig (Horny et al., 2009).

De conclusie vermeldt bij voorkeur:

- uitspraak over de geschiktheid van het biopt (≥ 2 cm, zeker als er geen major of minor criterium is)
- wel/geen minor criterium
- wel/geen major criterium
- indien er minor en/of major criterium is:
 - aanduiding hoog aantal mestcellen als $>30\%$ van de beenmergcellen uit mestcellen bestaat
 - wel/geen osteoporose/sclerose
 - wel/geen geassocieerde hematologische neoplasma

Gastro-intestinale biopten

Afname

Biopt uit de gastro-intestinale mucosa middels endoscopie of gastroscopie. Er kan geen exacte locatie voor het biopt worden geduïd. Idealiter neemt men een biopt uit een locale mestcelhaard en uit niet-aangedaan weefsel. Locale mestcelhaarden zijn echter niet met het blote oog waar te nemen. De locatie van het biopt dient daarom bepaald te worden op geleide van de meest prominente klachten. Het is aannemelijk dat de mestcelhaard zich bij misselijkheid en braken als voornaamste klacht hoger in de tractus digestivus zal bevinden dan bij diarree.

Beoordeling/test

Lokalisatie systemische mastocytose in de tractus digestivus kan onder andere diarreeklachten geven en bij deze klachten kan het aantal mestcellen verhoogd zijn. Een hoog aantal mestcellen in het slijmvlies is echter geen bewijs voor systemische mastocytose. Duidelijke aanwezigheid van spoelvormige mestcellen en clustering van mestcellen is het best geassocieerd met lokalisatie systemische mastocytose, analoog aan de major en minor criteria in het beenmergbipt.

Kwaliteitseisen

In principe zijn gastro-intestinale bipten niet geschikt om een primaire diagnose systemische mastocytose vast te stellen of uit te sluiten. Zelfs als er sterke aanwijzingen voor systemische mastocytose in deze bipten aanwezig zijn, doordat er clustering van mestcellen en mestcellen met afwijkende vorm gezien worden, wordt een beenmergbipt ter bevestiging van de diagnose sterk aangeraden.

Huidbipt

De diagnose van een vorm van mastocytose in de huid is meestal te stellen op het klinisch beeld (positief teken van Darier) en afname van een huidbipt is daarvoor niet noodzakelijk. Gezien de zeldzaamheid van de diagnose bestaat er ondanks een duidelijk positief teken van Darier toch vaak de behoefte om de diagnose histopathologisch te bevestigen. Bij een negatief teken van Darier is histologisch onderzoek de enige manier om mastocytose te bevestigen.

Afname

Een 3 mm huidstansbipt is voldoende om een diagnose op te stellen. Mestcellen dienen zoals in het beenmerg te worden aangetoond met tryptase en/of CD117. Het huidbipt toont een toename van mestcellen, voornamelijk in de bovenste 1/3 van de huid, vaak met bijmenging van eosinofiele granulocyten en gelegen rondom teleangiectatisch verwijde vaten.

Beoordeling/test

Wanneer het aantal mestcellen is toegenomen kunnen er verschillende ontstekingspatronen worden gezien variërend van een papillair dermaal opvullingspatroon, een perivasculair en/of interstitieel patroon of een nodulair patroon. Vaak is er toename van de melanogenese en daarmee epidermale basale hyperpigmentatie. Mestcellen kunnen soms kernpolymorfie tonen en ook bipolaire mestcellen (Wolff et al. 2001).

De exacte afkapwaarde voor een verhoogd aantal mestcellen in de huid is in de literatuur niet eenduidig. Er zijn echter voorzichtige aanwijzingen dat $> 75 \text{ MC/mm}^2$ moet worden beschouwd als suggestief voor een vorm van mastocytose in de huid. Daarbij moet rekening worden gehouden dat het aantal mestcellen iets hoger kan uitvallen wanneer alleen in de superficiële dermis wordt geteld of in bipten van het gezicht, de onderarmen en handen, onderbenen en voeten (Weber 2003; Janssens, 2005). Wat moet worden opgemerkt is dat in bepaalde vormen van mastocytose ook zeer lage mestcelwaarden gevonden kunnen en dat $< 75 \text{ MC/mm}^2$ mastocytose niet uitsluit. In dergelijke subtielere gevallen kan het soms nodig zijn om een bipt van gezonde huid af te nemen om te vergelijken met lesionale huid. Uiteindelijk is clinicopathologische correlatie essentieel voor een uiteindelijke definitieve diagnose.

Kwaliteitseisen en registratie

Bij een histopathologisch compatibel beeld met bovenbeschreven kenmerken, wordt geadviseerd in de conclusie te vermelden dat het gaat om "een vorm van mastocytose in de huid" en dat clinicopathologische correlatie is geïndiceerd. Er is vooralsnog geen bewijs dat het klinische subtype geassocieerd is met het histopathologisch of immuunhistochemisch (CD2, CD25, CD30) fenotype en dit dient dan ook in de conclusie te worden vermeden. Een conclusie van "cutane mastocytose" dient

eveneens te worden vermeden, omdat dit suggereert dat het een primair cutaan proces betreft, zoals dat met name bij kinderen wordt gezien.

Referenties

Valent, P., Akin, C., Arock, M., Brockow, K., Butterfield, J. H., Carter, M. C., ... & Metcalfe, D. D. (2012). Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *International archives of allergy and immunology*, 157(3), 215-225.

Horny, H. P. (2009). Mastocytosis: an unusual clonal disorder of bone marrow-derived hematopoietic progenitor cells. *American journal of clinical pathology*, 132(3), 438-447.

Wolff, K., Komar, M., & Petzelbauer, P. (2001). Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leukemia research*, 25(7), 519-528.

Weber, A., Knop, J., & Maurer, M. (2003). Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping. *British Journal of Dermatology*, 148(2), 224-228.

Janssens, A. S., Heide, R., Den Hollander, J. C., Mulder, P. G. M., Tank, B., & Oranje, A. P. (2005). Mast cell distribution in normal adult skin. *Journal of clinical pathology*, 58(3), 285-289.