

## 1. CONCEPTO E INCIDENCIA

- Las mastocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la presencia de mastocitos (MCs) anormales (clonales) en diversos tejidos como la piel y la médula ósea sin proliferación ni acumulación tisular extracutánea significativas en los estadios iniciales de la enfermedad
- Su incidencia real es desconocida, aunque se considera una enfermedad rara que afecta a < 1/2.000 personas

## 2. CLASIFICACION

- Mastocitosis cutánea <sup>1</sup> (Mcut)
- Mastocitosis sistémica indolente <sup>2</sup> (MSI)
- Mastocitosis sistémica "smouldering" o quiescente <sup>3</sup> (MSS)
- Mastocitosis sistémica asociada a otra hemopatía clonal <sup>4</sup> (Ms-Hemo)
- Mastocitosis sistémica agresiva <sup>5</sup> (MSA)
- Leucemia de mastocitos <sup>6,7</sup> (LM)
- Sarcoma de mastocitos <sup>6,8</sup>

■ **1** Afectación exclusiva de la piel sin afectación de otros órganos. ■ **2** Afectación de órganos extracutáneos (generalmente la médula ósea +/- otros tejidos) en ausencia de criterios de otros tipos de mastocitosis sistémica. Las formas sistémicas en ausencia de afectación cutánea (MSIs-) son prácticamente exclusivas de adultos. ■ **3** Elevada carga tumoral en ausencia de daño orgánico. ■ **4** Generalmente hemopatías de estirpe mielóide (síndrome mielodisplásico, leucemia mieloblástica aguda...) aunque también pueden ser de estirpe linfóide (linfoma, mieloma, ...). ■ **5** Asociada a alteraciones derivadas de un daño orgánico como consecuencia de la infiltración mastocitaria. ■ **6** Forma clínica excepcional. ■ **7** Presencia de más de 20% de mastocitos en extensiones del aspirado de médula ósea. ■ **8** Infiltración tumoral de un órgano sólido extracutáneo por mastocitos indiferenciados con patrón de crecimiento destructivo.

## 3. CLÍNICA

— 2 picos de incidencia → 1.<sup>a</sup> década y 4.<sup>a</sup> - 5.<sup>a</sup> décadas

Signos / Síntomas	Incidencia	Características
<b>Relacionados con la liberación de mediadores mastocitarios <sup>1</sup></b>	> 80% Menos frecuentes en mastocitosis pediátricas	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Episodios de ampollas (niños)</li> <li>— Prurito</li> <li>— Dermografismo</li> <li>— Flushing facial y de tercio superior de tórax</li> <li>— Dolor abdominal, diarrea</li> <li>— Dispepsia <sup>2</sup></li> <li>— Febrícula o fiebre</li> <li>— Anafilaxia <sup>3</sup></li> <li>— Dolor osteomuscular</li> <li>— Osteoporosis, esclerosis ósea</li> <li>— Neuropsiquiátricos (depresión, irritabilidad, falta de concentración, otros)</li> </ul>



Síntomas / Signos	Incidencia	Características
<b>Relacionados con la infiltración tisular por MCs</b>	En MSA o LM	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Organomegalias (hígado, bazo, ganglios): dolor, hinchazón abdominal, alteraciones en la circulación portal, ascitis</li> <li>— Osteolisis</li> <li>— Derrame pleural</li> <li>— Malabsorción</li> <li>— Citopenias</li> </ul>
<b>Relacionados con drogas, medios de contraste y picaduras de insectos</b>	Más frecuente en MSIs- <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Desgranulación mastocitaria masiva, con <b>riesgo posible de muerte</b><sup>5</sup></li> <li>— Muertes inesperadas durante procedimientos de anestesia general<sup>5</sup></li> </ul>

MC = mastocito. MSA = mastocitosis sistémica agresiva. LM = leucemia de mastocitos. MSIs- = mastocitosis sistémica sin lesión cutánea asociada a anafilaxia. **1** Histamina, prostaglandinas, leucotrienos, TNF-alfa, triptasa, PAF, quimasa, carboxipeptidasa y otros. **2** Descartar colonización por *H. pylori* y erradicarlo si se detecta. **3** Idiopática o secundaria (insectos, fármacos, etc). **4** Anafilaxia suele ser la forma de presentación de MSIs-. **5** Datos de la literatura y numerosos casos conocidos de forma directa o indirecta por los autores. Excepcional siguiendo protocolos específicos.

#### 4. EXPLORACIÓN FÍSICA Y EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

<b>Exploración física</b>	— Lesiones cutáneas en alrededor del 70% de adultos <sup>1</sup> y en > 95% de formas pediátricas. Signo de Darier positivo <sup>2</sup>
	— Hepato-, espleno- o adenomegalias en un escaso porcentaje de casos, especialmente en formas avanzadas
	— Hipotensión (raramente hipertensión <sup>3</sup> ) durante los episodios de liberación de mediadores
<b>Pruebas complementarias</b>	<b>Análisis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Sangre: recuento y fórmula, bioquímica general, triptasa (FEIA), histaminemia <sup>4</sup>, IgE sérica total (e IgE específicas si historia de alergia), β2-microglobulina <sup>5</sup>, metabolismo óseo, ferritina y vitamina B<sub>12</sub></li> <li>— Orina: calciuria, histaminuria, PGs/ LTs</li> </ul>
	<b>Estudio de tejidos <sup>6</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Piel: IHQ</li> <li>— MO: citología, IHQ, citometría de flujo <sup>7</sup>, estudio de mutaciones de c-kit en MCs y otras células de MO purificadas <sup>5, 8</sup>, estudio de mutaciones en otros genes diferentes a c-kit <sup>5</sup>, en casos seleccionados</li> <li>— Otros tejidos: IHQ, citometría de flujo <sup>7</sup>, estudio de mutaciones de c-kit</li> </ul>
	<b>Pruebas de imagen <sup>9</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— TC <sup>10</sup> y/o ecografía abdominal <sup>11</sup></li> <li>— Densitometría ósea <sup>12</sup></li> <li>— RMN <sup>13</sup> y/o serie ósea <sup>10</sup></li> </ul>
	<b>Otras pruebas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Estudio de malabsorción <sup>10</sup></li> <li>— Test de ureasa <sup>10</sup></li> <li>— Endoscopia <sup>13</sup></li> </ul>

FEIA = fluoroezimoimmunoanálisis. PGs = prostaglandinas. LTs = leucotrienos. IHQ = inmunohistoquí-

mica. MO = médula ósea. MC = mastocito. TC = tomografía computerizada. RMN = resonancia magnética nuclear. **1** La existencia de lesiones cutáneas en un adulto se asocia, en la inmensa mayoría de casos, con una mastocitosis sistémica subyacente. **2** Innecesario en la mayoría de casos. Evitar en lesiones de gran tamaño, especialmente en niños. **3** Se han descrito casos de eventos isquémicos transitorios durante la anafilaxia (Sindr. Kounis y "Kounis-like"). La administración de adrenalina en estos casos puede agravar el cuadro y, si es necesaria, debe realizarse con extrema precaución. **4** Poco específica. **5** Marcador pronóstico (ver apartado 8). **6** Enviar a Centro de Referencia. **7** Se deben usar paneles estandarizados (*EuroFlow*). **8** Se debe realizar en mastocitos purificados y, si es positiva, en series mielóide y linfóide. El estudio de mutaciones de c-kit en médula ósea total se asocia con una tasa de falsos negativos del 69%. **9** Evitar en niños. **10** Solo en casos seleccionados. **11** En todos los adultos con mastocitosis avanzada o MSI con afectación de c-kit multilineal. **12** En todos los adultos al diagnóstico, independientemente del subtipo de mastocitosis. **13** Solo si se sospecha patología asociada.

## 5. CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Tipo de mastocitosis	Criterios diagnósticos (ver definición criterios a continuación)
<b>Mastocitosis cutánea</b>	— Agregados de > 15 MCs o presencia de > 20 MCs por campo microscópico de gran aumento (x40) en biopsia de piel — Ausencia de criterios de MS
<b>Mastocitosis sistémica indolente</b>	— Criterios de MS — Ausencia de criterios B y C — Ausencia de hemopatía asociada — < 20% de MCs en extensiones de MO
<b>Mastocitosis sistémica "smouldering" (quiescente)</b>	— Criterios de MS — ≥ 2 Criterios B
<b>Mastocitosis sistémica asociada a otra hemopatía <sup>1</sup></b>	— Criterios de MS — Demostración de una hemopatía clonal asociada
<b>Mastocitosis sistémica agresiva <sup>1</sup></b>	— Criterios de MS — ≥ 1 criterios C
<b>Leucemia de mastocitos <sup>1</sup></b>	— Criterios de MS — > 20% de MCs en extensiones de MO
<b>Sarcoma de mastocitos</b>	— Demostración histológica de infiltración de un órgano extra-cutáneo por mastocitos indiferenciados con patrón de crecimiento destructivo

Criterios de MS	
<b>Criterio mayor</b>	Agregados de > 15 MCs en MO <sup>1</sup>
<b>Criterios menores</b>	Morfología anormal de MCs <sup>2</sup> CD25++ <sup>3,4</sup> y/o CD2++ <sup>3,4,5</sup> Mutación en codón 816 de c-kit <sup>6,7</sup> Tryptasa sérica > 20 ng/mL <sup>1,8</sup>
<b>Diagnóstico de MS si:</b> criterio mayor + ≥ 1 criterios menores, o ≥ 3 criterios menores en ausencia del criterio mayor	

⇒

<b>Criterios B</b>	
<b>Elevada carga tumoral</b>	> 30% de MCs en MO por IHQ Triptasa > 200 ng/mL <sup>9</sup>
<b>Alteraciones de MO sin criterios de otra hemopatía</b>	Displasia Hiper celularidad
<b>Hepato- o esplenomegalia, adenopatías</b>	Sin alteración funcional hepática o esplénica
<b>Diagnóstico de MSS<sup>10</sup> si:</b> Criterios de MS + ≥ 2 criterios B	
<b>Criterios C</b>	
<b>Citopenias</b>	Hb < 10 g/dL y/o Leucocitos < 1,0 x10 <sup>9</sup> /L y/o Plaquetas < 100 x10 <sup>9</sup> /L
<b>Afectación hepática<sup>11</sup></b>	Hepatomegalia y Alteración función hepática y/o Ascitis y/o HT portal
<b>Afectación esplénica<sup>11</sup></b>	Esplenomegalia y Hipersplenismo
<b>Osteopatía</b>	Osteolisis o Fracturas patológicas <sup>12</sup>
<b>Malabsorción</b>	Con hipoalbuminemia y pérdida de peso <sup>13</sup>
<b>Diagnóstico de MSA si:</b> Criterios de MS + ≥ 1 criterio C	

MS = mastocitosis sistémica. MC = mastocito. MO = médula ósea. IHQ = inmunohistoquímica. MSS = mastocitosis sistémica smoldering. MSA = mastocitosis sistémica agresiva. **1** Negativo en casos con baja carga mastocitaria, típicamente en MSIs-. **2** Morfología alargada, núcleo excéntrico, prolongaciones citoplasmáticas, alteraciones de la granulación, etc. **3** Por citometría de flujo y/o inmunohistoquímica. **4** Negativo en las mastocitosis sistémicas bien diferenciadas. **5** Negativo en un porcentaje significativo de casos, especialmente formas agresivas. **6** Su estudio en mastocitos purificados aumenta significativamente la sensibilidad. **7** La más frecuente D816V. Pueden existir mutaciones en otros exones de c-kit o no detectarse mutaciones, especialmente en las mastocitosis sistémicas bien diferenciadas. **8** No se considera si existe una hemopatía asociada. **9** Se deben hacer diluciones de la muestra para obtener una cifra exacta. **10** Algunos pacientes experimentan progresión franca a una forma agresiva y otros permanecen con enfermedad estable largos periodos de tiempo. **11** Debe considerarse también el daño severo de cualquier órgano o tejido secundario a infiltración mastocitaria. **12** Excepto si son secundarias a osteoporosis. **13** Debido a infiltración del tracto gastrointestinal por MCs.

## 6. FORMAS CLINICAS ESPECIALES

Forma clínica	Características
<b>Mastocitosis sistémica indolente sin lesión cutánea asociada a anafilaxia (MSIs-)</b> <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Más frecuente en varones</li> <li>— Episodios de anafilaxia idiopática o secundaria (insectos, drogas, etc.)</li> <li>— Baja carga mastocitaria <sup>2</sup></li> <li>— Mutación D816V de c-kit restringida a MCs</li> <li>— Indispensable aplicar técnicas diagnósticas sensibles</li> <li>— Sospecha diagnóstica: REMA score <math>\geq 2</math> (ver a continuación)</li> </ul>
<b>Mastocitosis sistémica bien diferenciada (MSBD)</b> <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— &lt; 5% de todas las MS</li> <li>— Más frecuente en mujeres</li> <li>— Diagnóstico habitualmente en edad adulta, pero inicio infantil en &gt; 90% de casos</li> <li>— Afectación cutánea en el 100% de los casos</li> <li>— Agregación familiar en el 40% de casos</li> <li>— MCs redondos, bien granulados, CD25-, CD2-</li> <li>— Mutaciones de c-kit en solo 30% de casos</li> <li>— Respuesta completa a imatinib en un 40% de casos</li> <li>— Hasta un 15% de los casos son formas avanzadas</li> </ul>

MSIs- = mastocitosis sistémica sin lesión cutánea asociada a anafilaxia. REMA = Red Española de Mastocitosis. MS = mastocitosis sistémica. **1** También denominada "mastocitosis de MO" ("bone marrow mastocytosis"). **2** Con frecuencia presentan triptasa normal o solo ligeramente elevada, doble población mastocitaria (coexistencia de MCs normales y patológicos) y ausencia de agregados de MCs en MO. **3** Variante biológica que puede ocurrir en cada uno de los subtipos de MS.

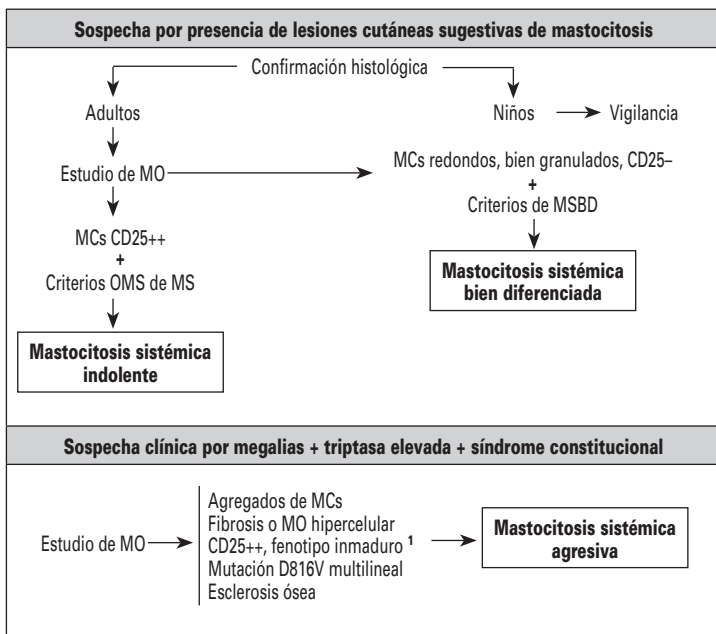
REMA score <sup>1,2</sup>		
Sexo	Varón	+1
	Mujer	-1
Síntomas durante anafilaxia <sup>3</sup>	Mareo y/o síncope	+3
	Picor, urticaria y/o angioedema	-2
	No picor, urticaria ni angioedema	+1
Triptasa sérica <sup>4</sup>	< 15 ng/mL	-1
	> 25 ng/mL	+2
Alta probabilidad de MS si REMA score $\geq 2$		

REMA = Red Española de Mastocitosis. MS = mastocitosis sistémica. **1** Sensibilidad del 91% y especificidad del 75%. **2** Solo aplicable para pacientes sin lesiones cutáneas de mastocitosis. **3** En caso de episodios recidivantes se debe considerar el más severo. **4** Basal, fuera de los episodios agudos de liberación de mediadores.

Criterios de MSBD <sup>1</sup>	
<b>Criterio mayor</b>	Agregados de > 15 MCs en MO <sup>2</sup>
<b>Criterios menores</b>	Parejas o tripletes de MCs <sup>2,3</sup> CD30 + y/o sobreexpresión de triptasa o CPA en MCs de MO <sup>4</sup> Cualquier mutación de c-kit o humara clonal <sup>5</sup> En adultos, sexo femenino con inicio infantil de lesiones cutáneas y/o agregación familiar
<b>Diagnóstico de MSBD si:</b> criterio mayor + $\geq 1$ criterios menores, o $\geq 3$ criterios menores en ausencia del criterio mayor	

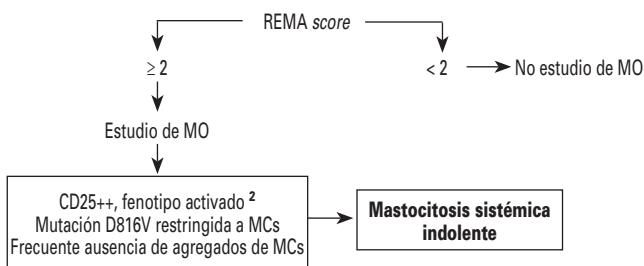
MSBD = mastocitosis sistémica bien diferenciada. MC = mastocito. MO = médula ósea. CPA = carboxipeptidasa. **1** Únicamente aplicable en pacientes con MCs de MO redondos y bien granulados con fenotipo CD25-/CD2-. **2** Pueden detectarse por IHQ y/o por citología. **3** Con frecuencia visibles fuera del grupo medular. **4** Por citometría de flujo. **5** Sólo aplicable en mujeres con el gen humara heterocigoto.

## 7. ALGORITMO DIAGNÓSTICO



⇒

## Sospecha clínica por anafilaxia sin lesiones cutáneas



MC = mastocito. MO = médula ósea. MSBD = mastocitosis sistémica bien diferenciada. REMA = Red Española de Mastocitosis. **1** CD2-/dim, CD117+dim, FcεRI+dim, FSC+dim, SSC+dim. **2** CD2+, CD117+, FcεRI+, CD63+, CD69+, CD2013c+, CD123+, HLA-DR++.

## 8. PRONÓSTICO

<b>Supervivencia global</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— MSI: 98% a 5 años; 95% a 15 años; 89% a 25 años</li> <li>— MSA: 57% a 5 años; 0% a 15 años</li> <li>— LM: 50% a 3 meses; 25% a 14 meses; 0% a 21 meses</li> </ul>
<b>Progresión de MSI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Tasa de progresión: 8,4% a 25 años</li> <li>— Factores de riesgo: mutación multilineal de c-kit y β2-microglobulina elevada al diagnóstico</li> </ul>
<b>Pronóstico de MS-avanzada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Peor supervivencia si mutaciones de <i>SRSF2</i>, <i>ASXL1</i>, <i>RUNX1</i> o <i>EZH2</i></li> </ul>

MSI = mastocitosis sistémica indolente. MSA = mastocitosis sistémica agresiva. LM = leucemia de mastocitos. MS = mastocitosis sistémica.

## 9. MEDIDAS PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS <sup>1</sup>

<b>Prevención de liberación de mediadores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— No frotar lesiones cutáneas, especialmente en niños con lesiones de gran tamaño</li> <li>— Protocolos específicos para situaciones de riesgo (anestesia, contrastes, parto, etc.) <sup>2</sup></li> <li>— Evitar AINEs <sup>3</sup> y derivados de morfina <sup>3</sup></li> <li>— Restringir únicamente aquellos alimentos que desencadenan síntomas <sup>4</sup></li> <li>— Psicoterapia y/o ansiolíticos <sup>5</sup></li> </ul>
<b>Tratamiento crónico de liberación de mediadores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Cromoglicato disódico oral y/o tópico</li> <li>— AntiH1, antiH2, antiLTs, inhibidores de PAF</li> <li>— AAS <sup>6</sup>, AINEs <sup>6</sup></li> <li>— Anti-IgE (omalizumab) <sup>7</sup></li> <li>— HU <sup>8</sup>, IFN <sup>8,9</sup>, 2-cdA <sup>8,9</sup></li> <li>— ITKs (imatinib) <sup>8,10</sup></li> </ul>



<b>Tratamiento agudo de liberación de mediadores</b>	— AntiH1 de acción rápida (dexclorfeniramina) <sup>11</sup> — Corticosteroides <sup>11</sup> — Epinefrina
<b>Tratamiento citorreductor</b>	— HU, IFN <sup>9</sup> , 2-cdA <sup>9</sup> — ITKs (imatinib <sup>10</sup> , midostaurin <sup>12</sup> ) — QT intensiva <sup>13</sup> , trasplante de precursores hematopoyéticos <sup>13, 14</sup>
<b>Tratamiento de pérdida de masa ósea</b>	— Suplementos de calcio ± vitamina D ± bifosfonatos — Raloxifeno, calcitonina, teriparatida, denosumab, ranelato de estroncio — IFN <sup>9</sup>
<b>Tratamiento de alergia a himenópteros</b>	— IT específica <sup>15</sup> — Debe mantenerse de forma indefinida <sup>16</sup>

AINES = antiinflamatorios no esteroideos. AntiH1 = antagonistas de receptores H1. AntiH2 = antagonistas de receptores H2. AntiLTs = antagonistas de leucotrienos. PAF = factor activador de las plaquetas. AAS = ácido acetilsalicílico. HU = hidroxiaurea. IFN, interferón. 2-cdA = 2-deoxicoformicina (cladribina). ITK = inhibidores de tirosina quinasa. QT = quimioterapia. IT = inmunoterapia. **1** Siempre debe contactarse con unidades especializadas. **2** Protocolos específicos disponibles en Unidades especializadas ([www.mastocitosis.org](http://www.mastocitosis.org)). **3** Excepto en casos con tolerancia previa demostrada. **4** Elaborar listas de evitación individualizadas cuando sea necesario. Evitar restricciones generalizadas particularmente en niños. **5** Fundamental como tratamiento coadyuvante en los casos asociados a anafilaxia desencadenada por estrés. **6** En casos seleccionados con tolerancia previa demostrada. **7** Valorar en casos con anafilaxia recidivante idiopática refractaria a tratamiento anti-mediador intensivo. **8** Excepcional como tratamiento sintomático. Considerar solo en casos con anafilaxia severa asociados a elevada carga mastocitaria o refractarios a otros tratamientos. **9** Administrar las primeras dosis en Unidad de Cuidados intensivos con premedicación. **10** Considerar únicamente en casos con mutaciones de c-kit sensibles o sin mutaciones demostrables por secuenciación. **11** Deben administrarse de manera precoz en caso de inicio de síntomas de anafilaxia. **12** Único fármaco citorreductor aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para mastocitosis avanzada. **13** Excepcional. **14** Especialmente útil en pacientes con MS-hemo para cuya hemopatía esté indicado el trasplante de MO. Mejor respuesta si se usa acondicionamiento mieloablativo. **15** Usar pautas con escalada lenta de dosis. **16** Se han descrito varios casos de muerte tras picadura de himenópteros en pacientes con mastocitosis que interrumpieron la IT.

## Bibliografía recomendada

- Escribano L, et al. Indolent systemic mast cell disease in adults. immunophenotypic characterization and its diagnostic implications. *Blood* 1998; 91: 2731-6.
- Orfao A, et al. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. *Br J Haematol* 2007; 138: 12-30.
- Escribano L, et al. Prognosis in Adult Indolent Systemic Mastocytosis: a Long-Term Study of the Spanish Network on Mastocytosis in a Series of 145 Patients. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 514-21.
- Álvarez-Twose I, et al. Clinical, biological and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1269-78.
- Jawhar M, et al. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V(+) advanced systemic mastocytosis. *Leukemia* 2016; 30: 136-43.
- Alvarez-Twose et al. Clinical, immunophenotypic and molecular characteristics of well-differentia-



ted systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 168-78.

- Horny HP, et al. Mastocytosis. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. eds: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Thiele J, Arber DA, Hasserjian RP, Le Beau MM, Orazi A, Siebert R: IARC, Lyon, France. Revised 4th edition 2017; pp 61-69.

## NOTAS