

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

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.^a década y 4.^a - 5.^a décadas

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



Síntomas / Signos	Incidencia	Características
Relacionados con la infiltración tisular por MCs	En MSA o LM	<ul style="list-style-type: none"> — Organomegalias (hígado, bazo, ganglios): dolor, hinchazón abdominal, alteraciones en la circulación portal, ascitis — Osteolisis — Derrame pleural — Malabsorción — Citopenias
Relacionados con drogas, medios de contraste y picaduras de insectos	Más frecuente en MSIs- ⁴	<ul style="list-style-type: none"> — Desgranulación mastocitaria masiva, con riesgo posible de muerte⁵ — Muertes inesperadas durante procedimientos de anestesia general⁵

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

Exploración física	— Lesiones cutáneas en alrededor del 70% de adultos ¹ y en > 95% de formas pediátricas. Signo de Darier positivo ²
	— Hepato-, espleno- o adenomegalias en un escaso porcentaje de casos, especialmente en formas avanzadas
	— Hipotensión (raramente hipertensión ³) durante los episodios de liberación de mediadores
Pruebas complementarias	Análisis — Sangre: recuento y fórmula, bioquímica general, triptasa (FEIA), histaminemia ⁴ , IgE sérica total (e IgE específicas si historia de alergia), β2-microglobulina ⁵ , metabolismo óseo, ferritina y vitamina B ₁₂ — Orina: calciuria, histaminuria, PGs/ LTs
	Estudio de tejidos ⁶ — Piel: IHQ — MO: citología, IHQ, citometría de flujo ⁷ , estudio de mutaciones de c-kit en MCs y otras células de MO purificadas ^{5, 8} , estudio de mutaciones en otros genes diferentes a c-kit ⁵ , en casos seleccionados — Otros tejidos: IHQ, citometría de flujo ⁷ , estudio de mutaciones de c-kit
	Pruebas de imagen ⁹ — TC ¹⁰ y/o ecografía abdominal ¹¹ — Densitometría ósea ¹² — RMN ¹³ y/o serie ósea ¹⁰
	Otras pruebas — Estudio de malabsorción ¹⁰ — Test de ureasa ¹⁰ — Endoscopia ¹³

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)
Mastocitosis cutánea	— 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
Mastocitosis sistémica indolente	— Criterios de MS — Ausencia de criterios B y C — Ausencia de hemopatía asociada — < 20% de MCs en extensiones de MO
Mastocitosis sistémica "smouldering" (quiescente)	— Criterios de MS — ≥ 2 Criterios B
Mastocitosis sistémica asociada a otra hemopatía ¹	— Criterios de MS — Demostración de una hemopatía clonal asociada
Mastocitosis sistémica agresiva ¹	— Criterios de MS — ≥ 1 criterios C
Leucemia de mastocitos ¹	— Criterios de MS — > 20% de MCs en extensiones de MO
Sarcoma de mastocitos	— Demostración histológica de infiltración de un órgano extra-cutáneo por mastocitos indiferenciados con patrón de crecimiento destructivo

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

⇒

Criterios B	
Elevada carga tumoral	> 30% de MCs en MO por IHQ Triptasa > 200 ng/mL ⁹
Alteraciones de MO sin criterios de otra hemopatía	Displasia Hiper celularidad
Hepato- o esplenomegalia, adenopatías	Sin alteración funcional hepática o esplénica
Diagnóstico de MSS¹⁰ si: Criterios de MS + ≥ 2 criterios B	
Criterios C	
Citopenias	Hb < 10 g/dL y/o Leucocitos < 1,0 x10 ⁹ /L y/o Plaquetas < 100 x10 ⁹ /L
Afectación hepática¹¹	Hepatomegalia y Alteración función hepática y/o Ascitis y/o HT portal
Afectación esplénica¹¹	Esplenomegalia y Hipersplenismo
Osteopatía	Osteolisis o Fracturas patológicas ¹²
Malabsorción	Con hipoalbuminemia y pérdida de peso ¹³
Diagnóstico de MSA si: 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
Mastocitosis sistémica indolente sin lesión cutánea asociada a anafilaxia (MSIs-) ¹	<ul style="list-style-type: none"> — Más frecuente en varones — Episodios de anafilaxia idiopática o secundaria (insectos, drogas, etc.) — Baja carga mastocitaria ² — Mutación D816V de c-kit restringida a MCs — Indispensable aplicar técnicas diagnósticas sensibles — Sospecha diagnóstica: REMA score ≥ 2 (ver a continuación)
Mastocitosis sistémica bien diferenciada (MSBD) ³	<ul style="list-style-type: none"> — < 5% de todas las MS — Más frecuente en mujeres — Diagnóstico habitualmente en edad adulta, pero inicio infantil en > 90% de casos — Afectación cutánea en el 100% de los casos — Agregación familiar en el 40% de casos — MCs redondos, bien granulados, CD25-, CD2- — Mutaciones de c-kit en solo 30% de casos — Respuesta completa a imatinib en un 40% de casos — Hasta un 15% de los casos son formas avanzadas

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.

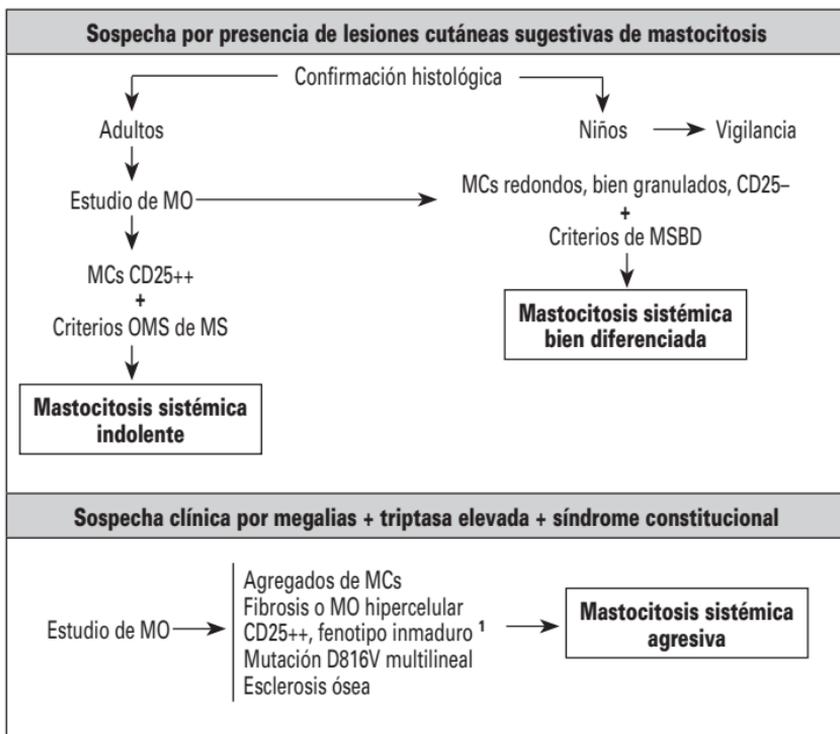
REMA score ^{1,2}		
Sexo	Varón	+1
	Mujer	-1
Síntomas durante anafilaxia ³	Mareo y/o síncope	+3
	Picor, urticaria y/o angioedema	-2
	No picor, urticaria ni angioedema	+1
Triptasa sérica ⁴	< 15 ng/mL	-1
	> 25 ng/mL	+2
Alta probabilidad de MS si REMA score ≥ 2		

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

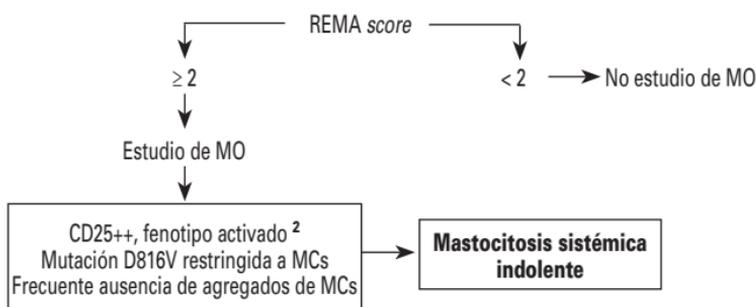
MSBD = mastocitosis sistémica bien diferenciada. MC = mastocito. MO = médula ósea. CPA = carboxipeptidasa. **1** Únicamente aplicable en pacientes con MCs de MO redondos y bien granulados con fenotipo CD25-/CD2-. **2** Pueden detectarse por IHQ y/o por citología. **3** Con frecuencia visibles fuera del 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

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

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

9. MEDIDAS PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS ¹

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



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

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-deoxicofurmidina (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). **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.
- Álvarez-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