



Mastocitosis Sistémica

Mauricio Chandía C.

R de Hematología.

Hoja de ruta

- Introducción.
- Biología de los mastocitos.
- Síntomas y Signos.
- Enfrentamiento clínico.
- Hallazgos de laboratorio.
- Clasificación.
- Pronóstico.
- Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Definición

- Grupo de enfermedades producidas por acumulación de mastocitos en uno o varios tejidos.

Historia

- **1869.** Nettleship describió la urticaria pigmentosa (UP)
- **1887.** Unna describió un aumento en el número de mastocitos en la UP.
- **1949.** Ellis describió una enf. sistémica asociada a hiperplasia de mastocitos.

Epidemiología

- Incidencia es desconocida.
- Frecuencia igual en ambos sexos.
- En niños el 80% aparece antes del año de edad.
- En adultos es más sistémica.

Mastocitosis en Chile

- Sin estudios de prevalencia.
- 1 caso reportado en adultos:
 - Mujer de 38 años con UP y mastocitosis indolente → tto sintomático.

BIOLOGÍA DE LOS MASTOCITOS

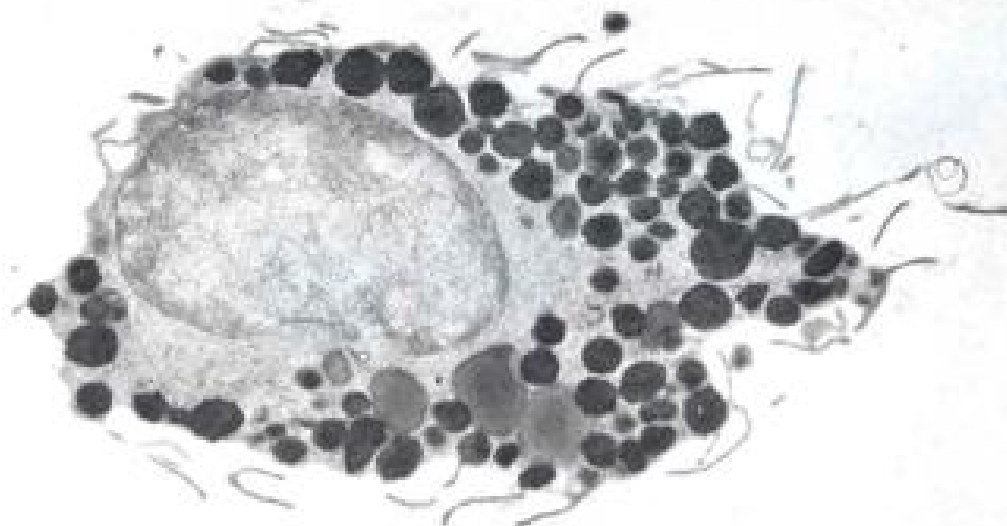
Stem cell factor (SCF)

- SCF actúa sobre receptor c-kit (CD117).
- Promueve crecimiento y diferenciación permanente de mastocitos.

Clasificación

- **MCTC :**
 - triptasa, quimasa, carboxipeptidasa y otras proteasas como la catepsina G.
 - En alvéolos y en mucosa de Int. delgado.
- **MCT :**
 - Sólo triptasa y no quimasa.
 - En piel y submucosa de intestino delgado.

MC_{TC}



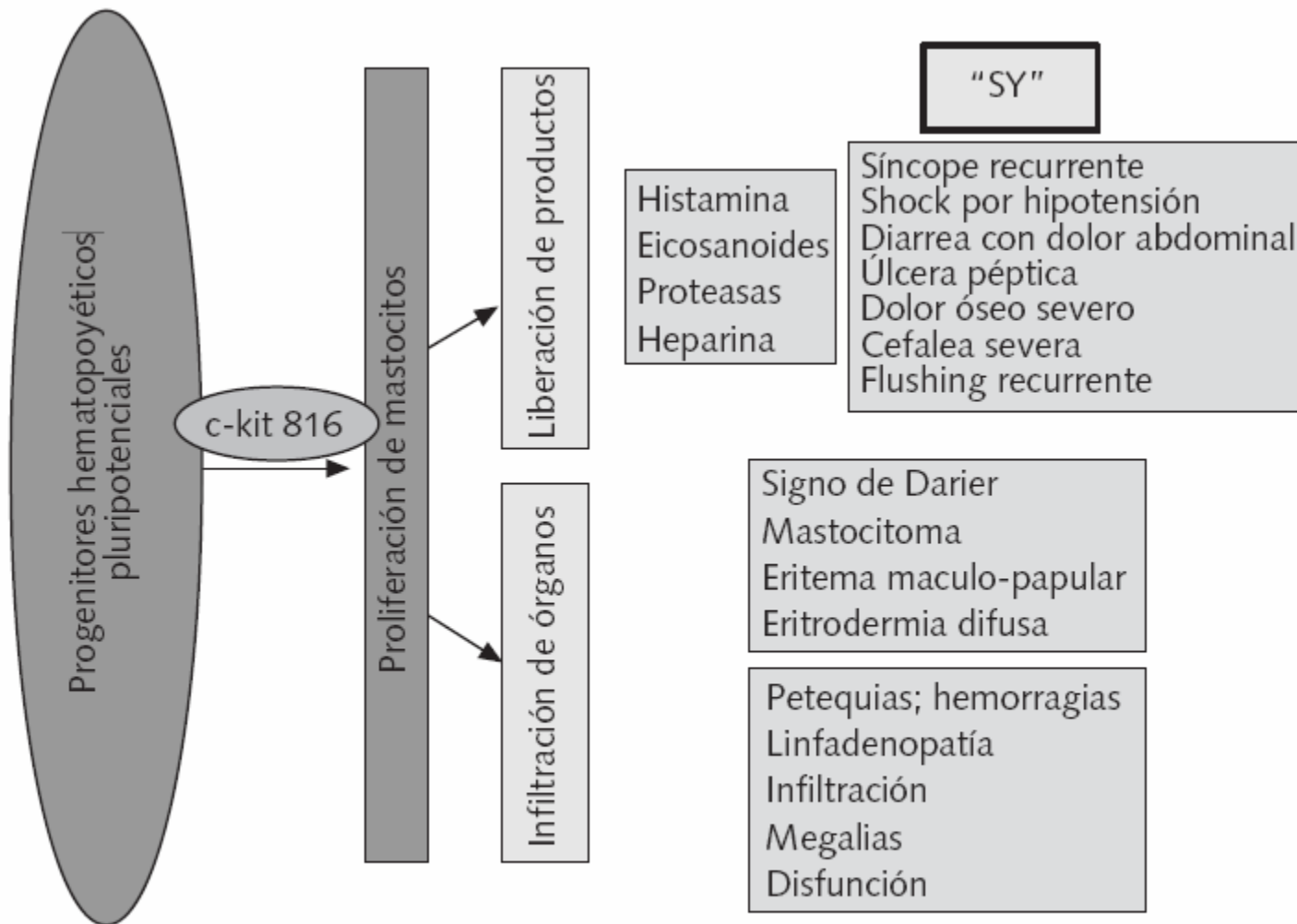
Funciones

- Inmunidad innata.
- Quimiotaxis y permeabilidad vascular.
- Fagocitosis.
- Cicatrización de heridas.

Mutaciòn c-kit

- **Asp816Val** en el loop activante del dominio kinasa.
- **Codon 560** en la alfa hèlice anfipàtica yuxtamembrana.
- Mutaciones son adquiridas.

SÍNTOMAS Y SIGNOS



NOTA: si existe 1 o más de los síntomas que recurren y que han requerido la administración de algún fármaco, se añade la terminación "SY" a las siglas que se empleen como diagnóstico de la mastocitosis

Desencadenantes de crisis

- **Aguijones, venenos**
 - Himenópteros, Medusas.
 - Serpientes.
- **Drogas**
 - Codeína, Morfina.
 - Analgésicos Narcóticos.
 - Aspirina/AINES
 - Relajantes musculares.
- **Cambios de Temperatura.**

Desencadenantes de crisis

- **Irritación mecánica.**
 - Masaje, fricción.
- **Infección/Infestación.**
 - Bacterianas, virales, áscaris.
- **Cirugía.**
- **Alcohol.**
- **Stress emocional.**
- **Ejercicio**
- **Procedimientos invasivos.**
 - Endoscopia.

Síntomas anafilácticos

- Flushing.
- Síncope.
- Shock.
- Anafilaxia.
- Enf alérgicas concomitantes
- Niveles de IgE son bajos.

Síntomas GI

- Dolor abdominal.
- Diarrea.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Hemorragia digestiva.
- Enf. ulcerosa péptica.

Síntomas neuro psiquiátricos

- Depresión.
- Cambios de ánimo.
- Pérdida de la concentración.
- Somnolencia.
- Inestabilidad emocional.

Òrganos infiltrados

- TGI.
- Mèdula òsea.
- Linfonodos.
- Hìgado.
- Bazo.
- Esqueleto.

Sìnt. digestivos

- Frecuencia 50% (18-85%).
- Esteatorrea.
- Malabsorción.
- Hepatomegalia.
- Alteración de pruebas hepáticas.
- HT Portal y Ascitis.

Bazo y Tej. Linfático

- **Linfadenopatía central y periférica**
 - 20-60% en ISM.
- **Esplenomegalia**
 - 50% → ISM.
 - 70% → ASM, SM-AHNMD y MCL.
- **Hiperesplenismo.**

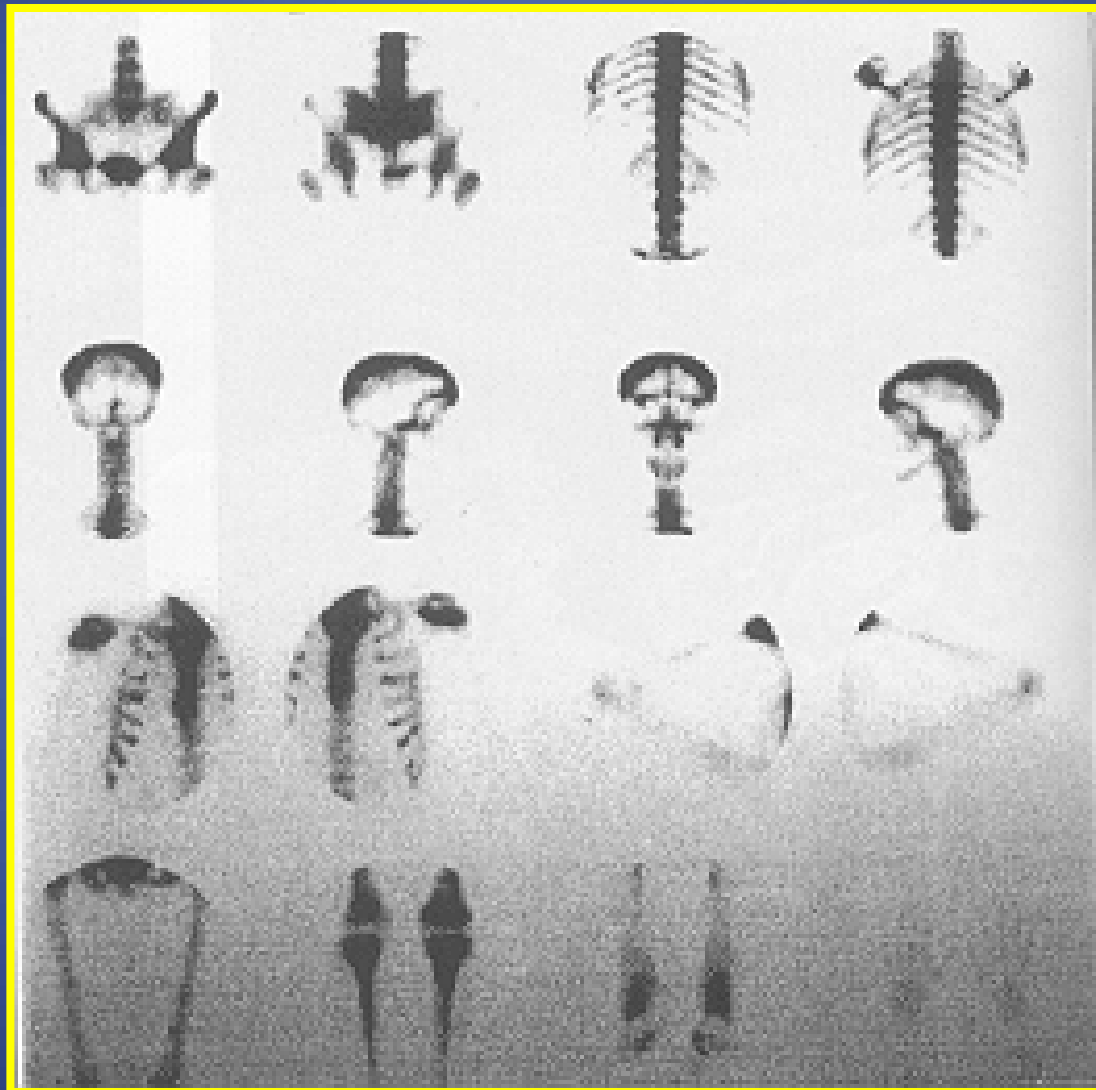
Alteraciones hematológicas

- Anemia moderada (50%).
- Monocitosis.
- Eosinofilia (25%).
- Mastocitos circulantes en Leucemia de mastocitos.
- Diàtesis hemorràgica.

Lesiones esqueléticas

- Afección principal de huesos largos y de esq axial.
- Lesiones osteolíticas.
- Lesiones osteoblásticas.
- Osteopenia difusa.
- Fracturas o dolor óseo.

Cintigrama óseo en mastocitosis



ENFRENTAMIENTO CLÍNICO

Table 1. Diagnostic WHO criteria for systemic mastocytosis: SM criteria

Major

Multifocal compact infiltrates of MCs in bone marrow or other extracutaneous organ(s) (>15 MCs)

Minor

- a MCs in bone marrow or other extracutaneous organ(s) show an abnormal spindle-shaped morphology (>25%)
 - b c-kit mutation D816V in extracutaneous organ(s)¹
 - c MCs in the bone marrow express CD2 or/and CD25
 - d Serum tryptase >20 ng/ml (does not count in patients who have an associated hematopoietic clonal non-MC lineage disease (= AHNMD))
-

MCs = Mast cells.

If at least one major and one minor criterion or three minor criteria are fulfilled, the diagnosis SM can be established.

¹ Other activating mutations at codon 816 of c-kit also count as a minor criterion.

Aproximaciòn inicial

- Si hay UP→Sg de Darier
- Biopsia de piel.
- Hemograma.
- Pruebas Hepàticas.
- Triptasa sèrica.
- En orina de 24 hrs: N-metil histamina y 11-b-PGF2.

***Urticaria
Pigmentosa***



Signo de Darier



Telangiectasia macularis eruptive perstans



Situaciones clínicas

- **Adulto con UP:**
 - Estudio de MO siempre.
- **Anafilaxia idiopàtica sin urticaria→**
 - Medir triptasa en forma seriada (2).
 - Test cutáneo.

Diagnóstico diferencial clínico

- Anafilaxia común.
- Angioedema hereditario o adquirido.
- Sd Carcinoide.
- Feocromocitoma.
- VIPomas.
- Sd Zollinger-Ellison.

Dg diferencial histopatológico

- Leucemia eosinofílica crònica.
- Linfoma T angioinmuno blàstic.
- Mielofibrosis.
- Mastocitosis reactiva.

CLASIFICACIÓN DE MASTOCITOSIS

Variant/subvariants	Abbreviation
Cutaneous mastocytosis	CM
Maculopapular CM ¹	MPCM
Diffuse CM	DCM
Mastocytoma of skin (Mast cell sarcoma of skin)	
Indolent systemic mastocytosis	ISM
Smouldering SM	SSM
Isolated bone marrow mastocytosis	BMM
Systemic mastocytosis with an associated clonal hematologic non-mast cell lineage disease	SM-AHNMD ²
Aggressive systemic mastocytosis	ASM
Lymphadenopathic SM with eosinophilia ³	
Mast cell leukemia	MCL
Typical MCL	
Aleukemic MCL ⁴	
(Extracutaneous) mast cell sarcoma	
Extracutaneous mastocytoma	MCS

¹ Also termed urticaria pigmentosa.

² The subtype of the 'AHNMD' has to be defined by WHO criteria as well.

³ In a subgroup of these patients, the FIPL1-PDGFRα fusion gene is detectable.

⁴ Circulating mast cells are <10%.

Hallazgos B

- **↑ de volumen de órganos sin disfunción.**
 - Hepatomegalia sin ascitis.
 - ↑Bazo sin hiperesplenismo.
 - Infiltración de MO con rctos periféricos normales.
 - Linfadenopatías > 2 cm.

Hallazgos C

- **Disfunción orgánica por infiltración por mastocitos.**
 - Citopenias
 - Hb <10, RAN < 1000, Plaq <100000.
 - Hepatomegalia con ascitis.
 - Alt. de pbas hepáticas.
 - Hiperesplenismo.
 - Sd de Malabsorción.
 - Lesiones osteolíticas, fx.

Exámenes iniciales

- Pruebas de coagulación.
- EDA.
- Radiografías.
- Cintigrama óseo.
- Densitometría ósea.
- Eco abdominal o TAC.
- Análisis mutación de c-kit.

Estudio de MO

- Biopsia y mielograma.
- Giemsa o Toluidina pueden no ver gránulos de MC.
- **IHQ→Tryptasa, c-kit, CD25.**
- FISH o PCR para D816V, BCR/ABL, FIP1L1-PDGFR.

Mastocitosis Sistémica indolente

- Adultos o niños <10 a.
- UP presente.
- Mut c-kit presente.
- Síntomas B (+).
- Curso clínico indolente.

SM-AHNMD

- **SMP y MDS: lo + frecuente.**
 - LMC
 - LMMC
 - LMA, especialmente t(8;21)
 - LCV.
 - Sd hipereosinofílico/LEC.
 - Policitemia Vera.
- **Mieloma múltiple.**
- **LNH/LH**

Mastocitosis Sistémica Agresiva

- Poco frecuente.
- 1 ò más hallazgos C.
- UP presente o ausente.
- Anatomía Patológica.
 - MC < 20% del total de MO en agregados o difusa + sgs de MDS/Mieloproliferación.
- ↑ Triptasa e histamina.
- Variante.
 - Linfadenopatía y eosinofilia
- Mutación c-kit presente.

Leucemia de MC

- La + rara y agresiva.
- Anatomía Patológica.
 - >10% de MC en periferia y >20% en MO.
 - MC hipogranulares y con alta relación Núcleo/cit.
- Clínica.
 - UP ausente, Hipotensión, flushing, diarrea, FOM.
- Triptasa elevada.
- Mutación c-kit presente.

Formas tumorales

- **Sarcoma de MC**
 - Sólo 3 casos documentados
 - Producen destrucción local.
 - Pueden evolucionar a leucemia de MC.
- **Mastocitoma extracutáneo**
 - Destructivos en hueso.
 - Evolución benigna.

Mastocitoma cutáneo



HALLAZGOS DE LABORATORIO

Niveles de triptasa

- **Tipos de medición:**
 - Triptasa total.
 - Triptasa madura.
 - Relación tript total/madura
- **Niveles de Triptasa no se relacionan con carga tu.**
- **Triptasa se eleva en:**
 - SMP, MDS, Falla renal o hepática.

Niveles de triptasa total y madura

Clinical condition	Tryptase levels (ng/ml)		Total/mature tryptase ratio
	Total	Mature	
Normal	1-15 (Immunocap® upper range of normal = 11.4)	<1	NA
Systemic anaphylaxis (acute)	> baseline	>1*	<10
Systemic mastocytosis (nonacute)	>20•	<1	>20

NA: not available.

* Level related to clinical severity (hypotension), timing of sample collection in relation to onset of signs and symptoms, and nature of the anaphylactic stimulus.

• Reflects primarily the total body burden of mast cells when subject is in a non-anaphylactic state.

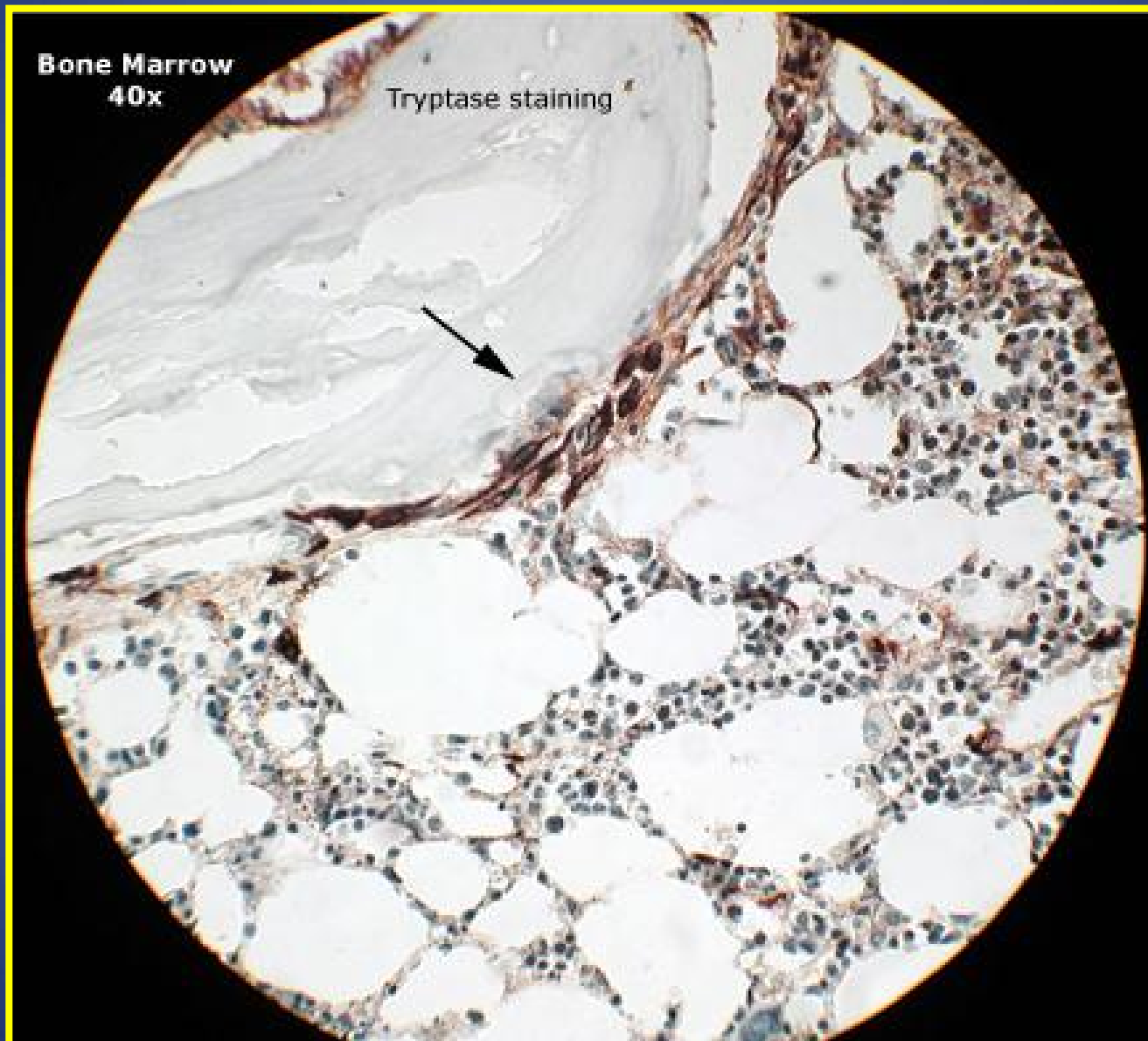
Elevación de Triptasa madura→

- Activación de MC
- Se mantiene normal en MS.

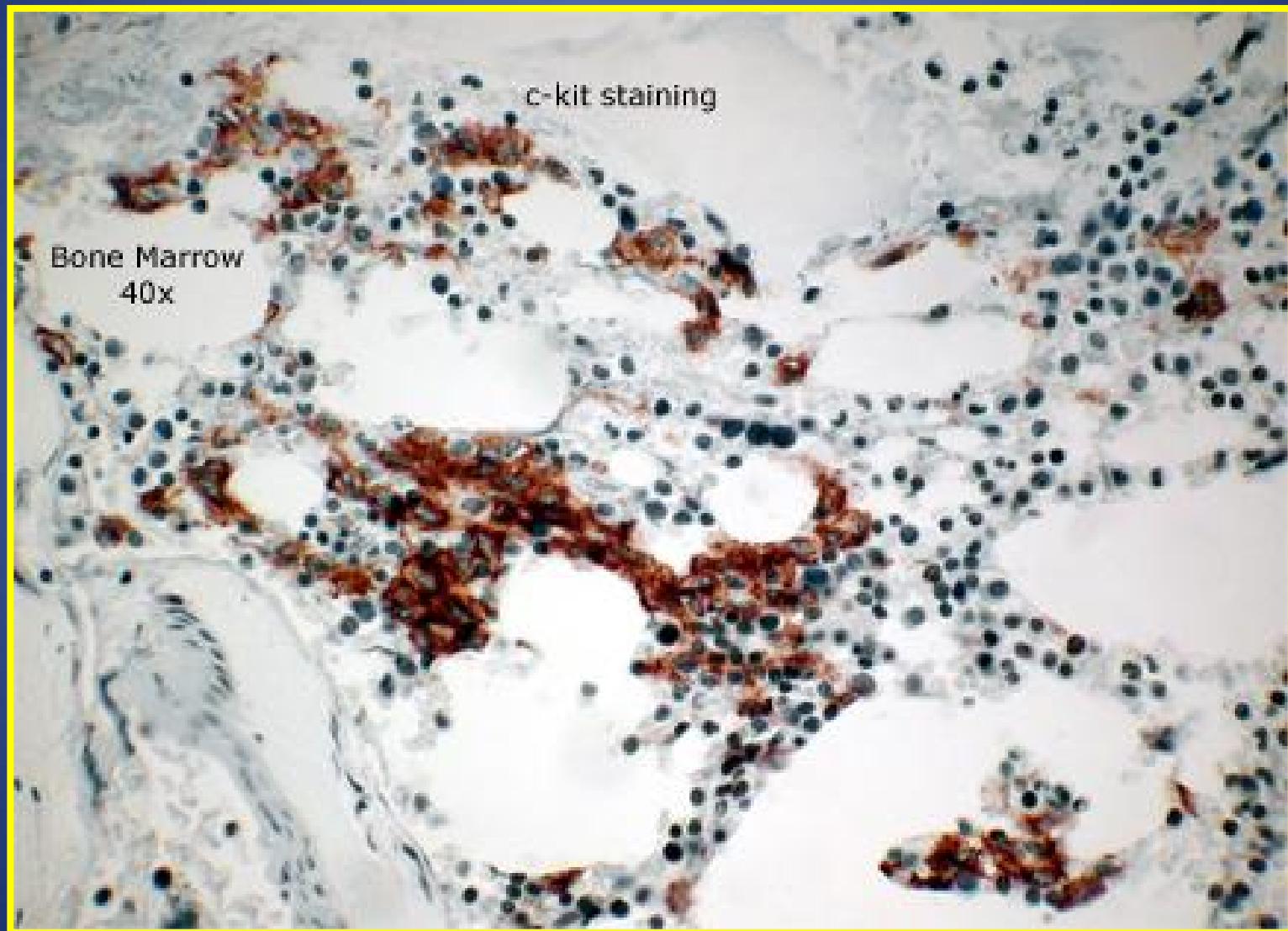
Biopsia de MO

- **MC Normales:**
 - Redondos, con núcleo pequeño y gránulos.
- **MC patológicos:**
 - Fusiformes, hipogranulares y con núcleo oval y excéntrico
- **IHQ (+) para CD117, CD25, triptasa y quimasa.**

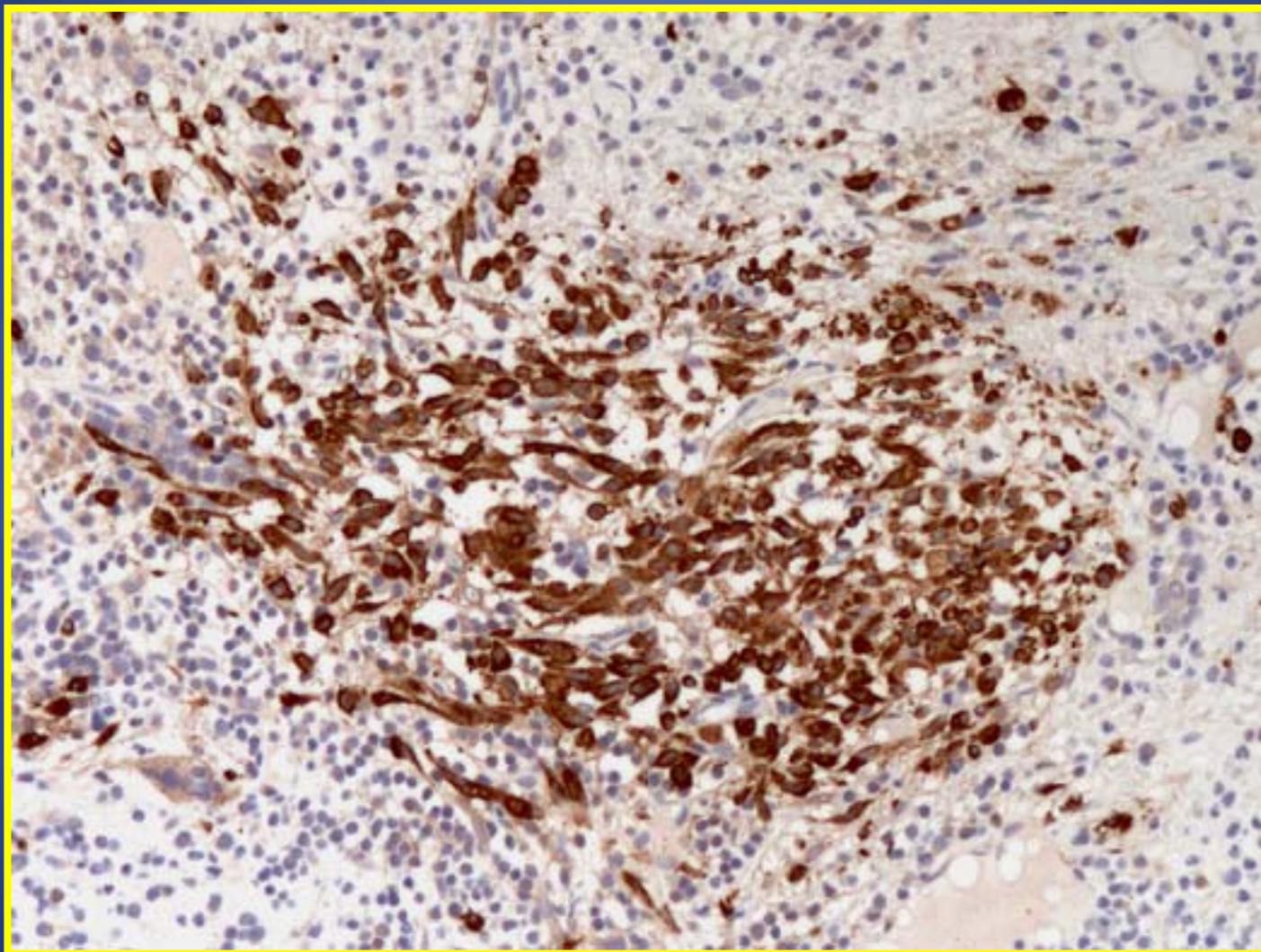
Tinció de triptasa (+) peritrabecular



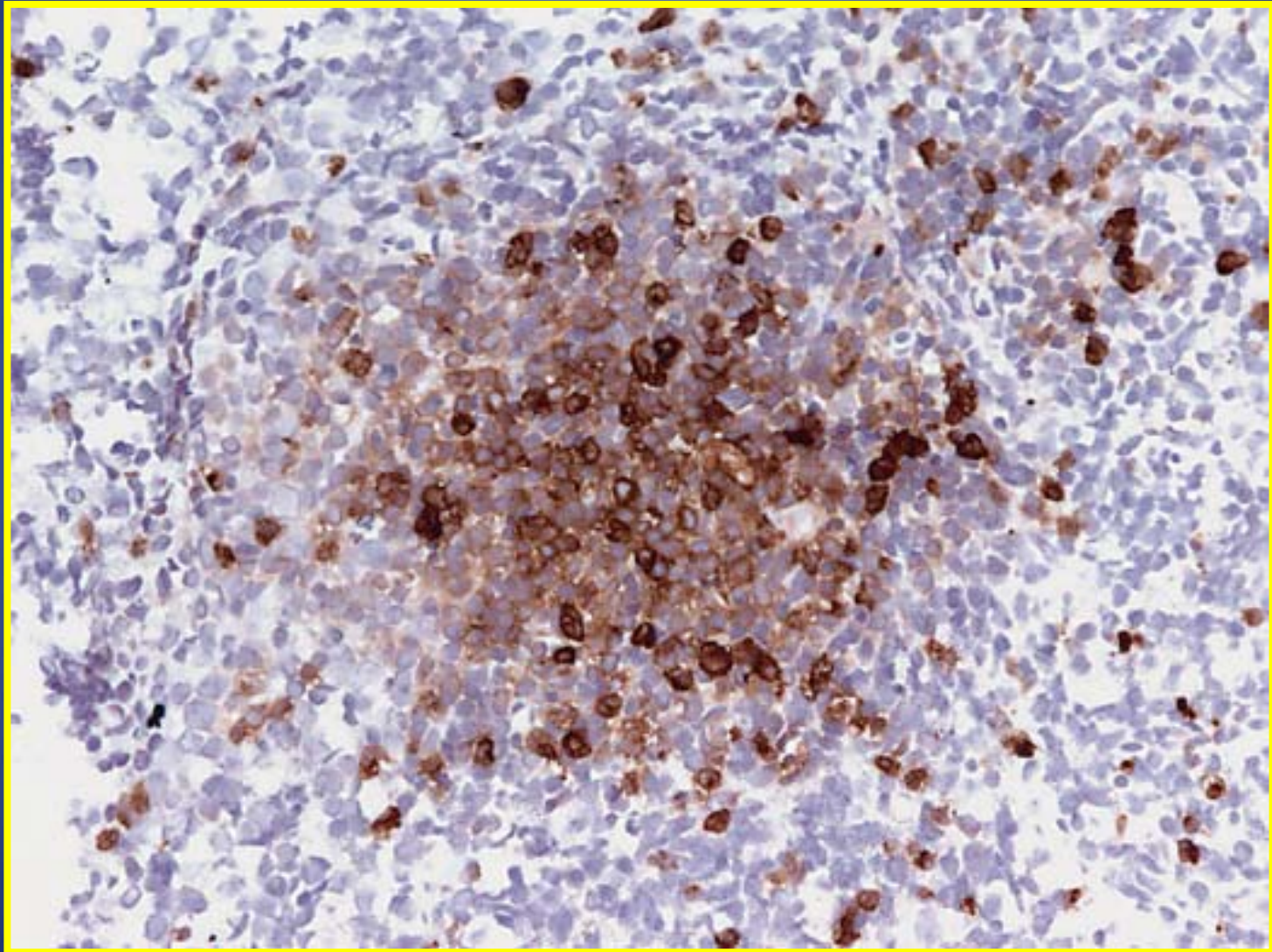
Tinción de c-kit (+)



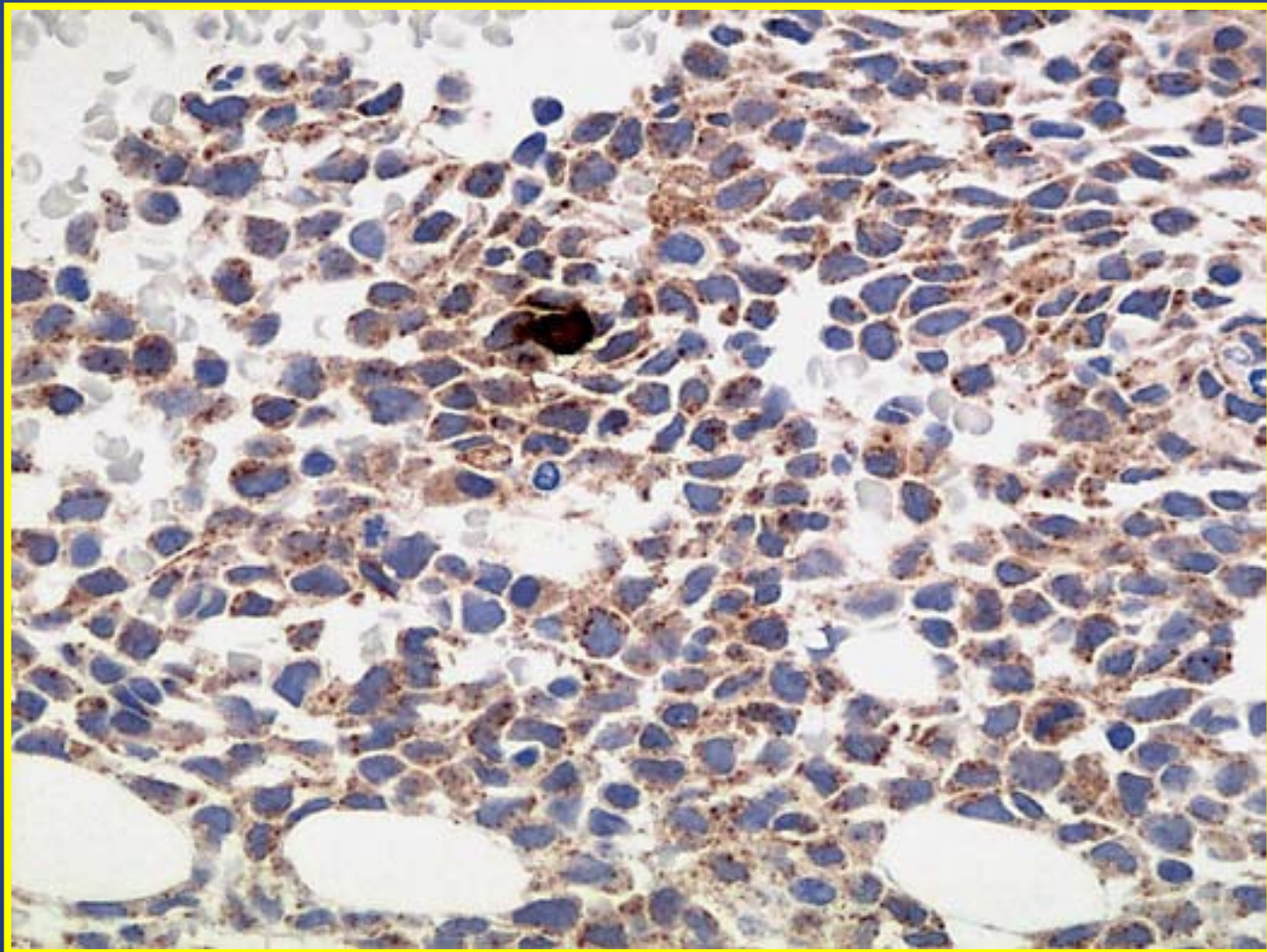
Mielofibrosis con foco de mastocitosis



Infiltrado focal triptasa (+)



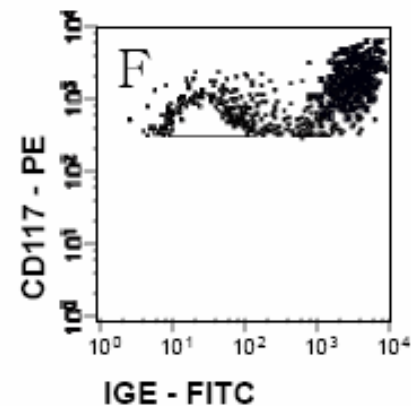
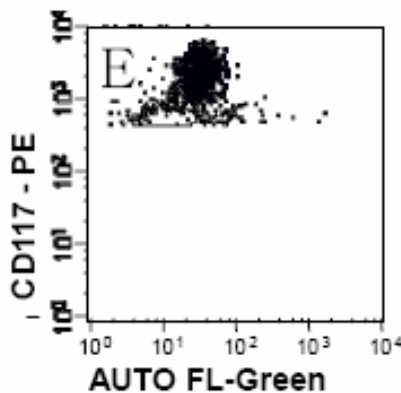
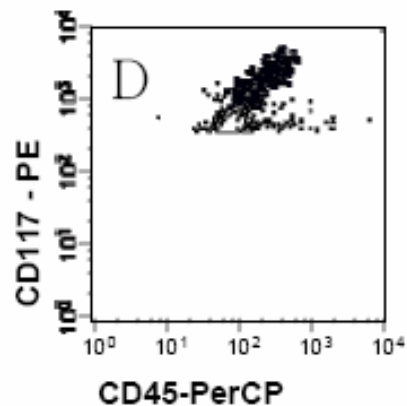
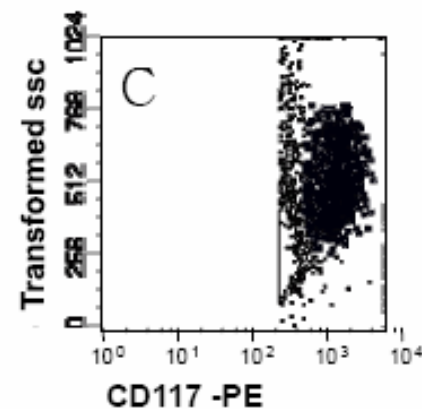
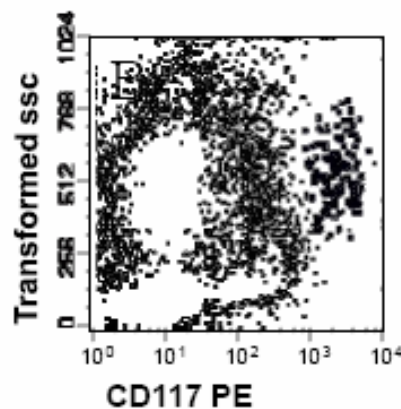
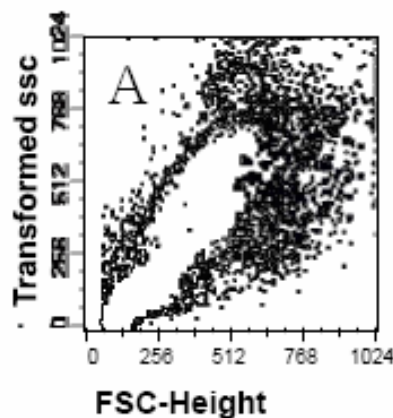
Infiltración por mastocitos en LMA M1



Inmunofenotipo

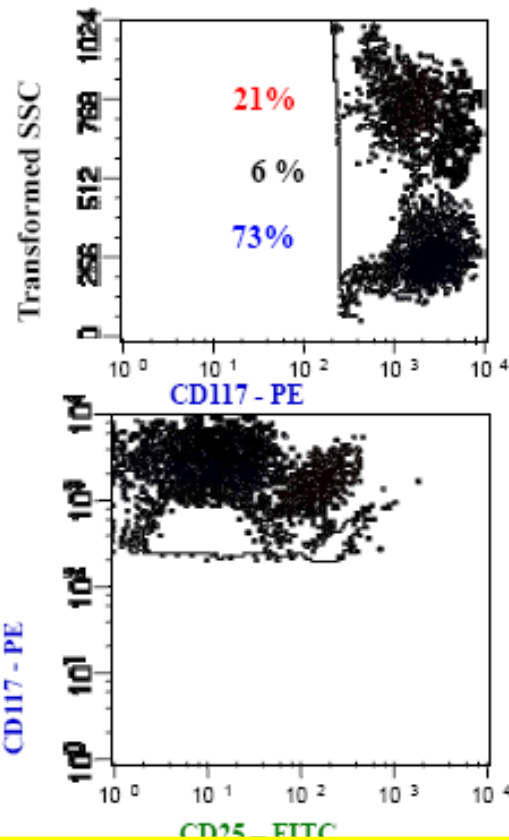
- MC < 0,1% de células de MO.
- Expresión CD117 intensa.
- *Expresión anormal de CD2 y de CD25.*

FCM IMMUNOPHENOTYPIC ANALYSIS OF BM MAST CELLS

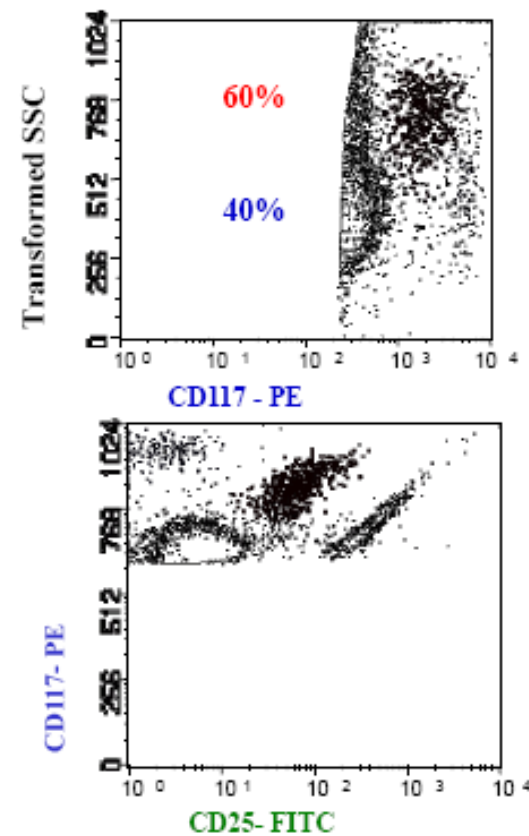


SM associated to AML-M2: distribution of BMMC subsets

Pre-chemotherapy
(N. of MC: 0.15%)



Post-chemotherapy
(N. of MC: 0.17%)



PRONÓSTICO

Mastocitosis cutánea

- Curso no progresivo a enfermedad sistémica.
- **Alivio espontáneo en 50% en adolescencia.**
- Lesiones aparecidas después de los 10 a son crónicas.

Mastocitosis sistèmica

- **Edad avanzada.**
- **LDH elevada.**
- Ausencia de lesiones cutàneas.
- Trombocitopenia.
- FA elevada.
- Hb baja.
- Hepatesplenomegalia.
- Cambios cualitativos en serie roja o blanca.

Pronóstico MSI

- Curso indolente.
- **10-15%** con regresión de UP, relacionada con mejoría o progresión de enf.
- Seguimiento con triptasa sérica anual y hemograma.

Pronóstico MS agresiva- LCM

- **MS agresiva.**
 - Variable. OS de 12 meses a varios años.
- **LCM.**
 - Curso agresivo.
 - OS de 12 -24 meses.

TRATAMIENTO

Tto Mastocitosis cutánea

- **Medidas ambientales**
 - Temperaturas tibias.
- **Medidas farmacològicas**
 - Antihistamínicos orales anti H1-H2.
 - Cromoglicato tópic en ungüento al 0,21-4%.
 - ↓ cantidad de mastocitos.

Antihist. anti H1

- **Previenen flushing y prurito.**
 - Cetirizina (10 mg/d),
 - Fexofenadina (180 mg/d),
 - Hidroxizina (25 mg c/6 hrs),
 - Doxepina (10-100 mg/d)
- **Puede usarse 1 ò 2.**

Antihist. anti H2

- **Previenen dolor abdominal, cólicos, diarrea.**
 - Ranitidina (150 mg c/12 h).
 - Famotidina (10 mg c/12 h).
 - Cimetidina (400 mg c/12 h).
 - Ketotifeno (2-4 mg c/12 h).

Reducción cantidad de mastocitos

- Producen alivio temporal.
- PUVA-Psoraleno.
- Corticoides tópicos.
- Corticoides sistémicos **no sirven.**

Tto. Mastocitomas

- Evitar irritación física.
- Antihistamínicos orales.
- Corticoides tópicos de mediana a alta potencia con parche oclusivo.
- Resección quirúrgica.

Tto Mastocitosis sistémica

- **Evitar gatillantes.**
- **Premedicación ante gatillantes inevitables.**
 - Prednisona 50 mg 24 h y 2 h antes
 - Clorfenamina 10 mg ev 1 h antes
 - Ranitidina 150 mg 1 h antes.
 - Montelukast, 10 mg 1 h antes.

Mastocitosis Sistémica indolente

- **Tto es sintomático.**
 - Antihistamínicos H1-H2.
 - Epinefrina autoinyectable.
 - AAS (500 mgc/6) para flushing.
 - Cromoglicato de Na (100-200 mg hasta c/6 hrs).

Mastocitosis Sistémica indolente

- Montelukast, Zafirlukast, Zileuton → 2º línea post H1-H2.
- Inhibidores bomba H.
- Omalizumab.
- Inmunoterapia.
- Bifosfonatos.

Tto MS-AHNMD

- Medidas generales.
- Tto de la AHNMD.
- Pacientes con HES/CEL y Mut FIP1L1-PDGFR y ausencia de D816V pueden responder a imatinib.

Mastocitosis sistémica agresiva.

- **INF alfa 2b (1-3 mill U/d sc).**
 - Útil en enf ósea severa.
 - Respuesta global (sínt C) en 60% de pacientes con 20% de Rptas completas.
- **Corticoides sistémicos.**
 - PDN 40-60 mg por 2-3 semanas y ↓.
 - Útil en ascitis severa y malabsorción
- **Imatinib**
 - Responden la mut de c-kit Phe522Cys.

Mastocitosis sistémica agresiva

- **Cladribine.**
 - Produce respuestas transitorias.
- **Esplenectomía.**
 - Citopenias importantes.
- **PKC412 (midostaurina).**
- **TMO**
 - Respuestas variables.

Tto Leucemia MC

- Inducción similar a LMA.
- TMO en pacientes con donante, con rpta variable.
- Muerte es por Falla orgánica múltiple.

Respuestas

- **Respuesta clínica pura.**
 - Desaparición de síntomas C.
- **Respuesta completa:**
 - Desaparición de sínt B y C.
- **Ausencia de respuesta.**

GRACIAS