

# SOBRE LA MASTOCITOSIS SISTÉMICA



**Universidad Zaragoza**

MARIO GONZÁLEZ FERNÁNDEZ

6º CURSO – GRADO EN MEDICINA

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

TUTOR: JESÚS LÁZARO PÉREZ.

SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA



# INDICE:

|  |                |
|--|----------------|
| Abstract.....                                  | pág. 1.        |
| Objetivos.....                                 | pág. 2.        |
| Material y métodos.....                        | pág. 2.        |
| Introducción.....                              | pág. 2.        |
| Resultados.....                                | pág. 6.        |
| Procedimiento diagnóstico.....                 | pág. 7.        |
| Diagnóstico Anatomopatológico.....             | pág. 11.       |
| Ensayos moleculares.....                       | pág. 16.       |
| Monitorización y seguimiento.....              | pág. 19.       |
| Tratamiento.....                               | pág. 20.       |
| Evaluación de remisión y respuesta al tto..... | pág. 24.       |
| Pronóstico.....                                | pág. 27.       |
| Conclusiones.....                              | pág. 29.       |
| Agradecimientos.....                           | pág. 29.       |
| Bibliografía.....                              | pág. 30        |
| Anexos.....                                    | págs. 31 – 33. |

# Abstract

La mastocitosis consiste en una serie de trastornos heterogéneos, caracterizados por la proliferación y acumulación de mastocitos en diferentes órganos y tejidos, siendo los más habituales: la piel, la médula ósea y el tracto gastrointestinal.

La mayoría de los pacientes presentan síntomas relacionados con la liberación de mediadores del mastocito y la prevención del efecto de estos mediadores sobre los tejidos constituye la clave del tratamiento y manejo clínico de las mastocitosis.

La proliferación y maduración de los mastocitos ha demostrado estar íntimamente ligada al gen “Kit” presente en los progenitores hematopoyéticos, además de condicionar la presentación y las manifestaciones de la propia enfermedad.

La clasificación y pronóstico de la enfermedad son asuntos que hoy día siguen siendo motivo de discusión. Aunque existe una reciente clasificación elaborada por la OMS, siguen acuñándose formas de presentación de la enfermedad que escapan a ella. Por su parte el pronóstico y la posibilidad de progresión de la enfermedad han demostrado estar íntimamente ligados a factores como diferentes mutaciones en el gen c-kit y la presencia o no de agregados de mastocitos en diferentes tejidos, principalmente médula ósea.

El tratamiento de la mastocitosis con fines curativos está aún en fase de investigación, quedando éste relegado al alivio de los síntomas y la mejora de la calidad de vida de los pacientes. El nivel de infiltración orgánica y medular será un indicador muy útil en el seguimiento de la enfermedad y en la evaluación de la efectividad del tratamiento.

-----

Mastocytosis is a rare disease consistent in a series of heterogeneous disorders characterized by the proliferation and accumulation of mast cells in different organs and tissues. Between the most habitually affected, there are: the skin, bone marrow and the gastrointestinal tract.

Most patient experience symptoms are related to mast cell mediator release, so prevention of the effects of these mediators on tissues constitutes the major therapeutic goal in the management of mastocytosis.

In the proliferation and maturation of mast cells has been demonstrated the close relationship with KIT gene, which exist in the hematopoietic stem cells, in addition of control the presentation and manifestations of the disease itself.

Classification and prognosis are, nowadays, controversial topics. Even although there exists a new classification created by the WHO, it is frequent that new forms of the disease scape from it. In the other hand, prognosis and disease progression have demonstrated to be intinally attached to different mutations in c-Kit gene, and the presence or absence of mast cell aggregates in different tissues, mainly on the bone marrow.

Treatment of mastocytosis with curative intention is still under investigation, being relegated to symptoms relief and improvement of patient's life quality. The level of bone marrow and organs infiltration is a powerful indicator on treatment effectivity evaluation.

# OBJETIVOS

En el presente documento se pretende sintetizar y resumir la información disponible sobre la mastocitosis sistémica. Al tratarse de una enfermedad rara, sujeta a investigación actualmente, no hay apenas bibliografía que la trate de manera global, sino que hay multitud de artículos que tratan una parte específica de la enfermedad, sea su diagnóstico, su clasificación, su tratamiento o sencillamente descripciones sobre el pronóstico en función de los subtipos de enfermedad.

Así pues, se elaborará un artículo que, de manera ordenada, de una idea clara y concisa de la enfermedad, su clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico, así como del estado actual de la investigación acerca de nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos.

# MATERIAL Y MÉTODOS:

Para ello se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos: Pubmed, Medline, revistas científicas como “Blood” y la petición directa a la REMA (Red Española de Mastocitosis) de información actualizada y relevante.

**Palabras clave:** Mastocitosis, ISM (Indolent Systemic Mastocytosis), ASM (Aggressive Systemic Mastocytosis), MCL (Mast Cell Leukemia), c-KIT, D816V mutation, Urticaria Pigmentosa.

# INTRODUCCIÓN

## **Historia de la mastocitosis:**

Esta enfermedad fue descrita por primera vez como una forma rara de urticaria crónica por Nettleship & Tay en 1869 como “una erupción maculopapular simétrica, con lesiones habonosas tras el rascado”, antes incluso de la descripción del Mastocito realizada por Paul Ehrlich en 1879, siendo la forma de Urticaria Pigmentosa la primera en ser descrita.

No tardó en ser establecida la relación entre los mastocitos y la Urticaria Pigmentosa por Unna en 1887. El término “Mastocitosis” fue utilizado por primera vez por Sézary en 1936. Pero no sería hasta 1949 que se describiría la primera enfermedad sistémica asociada a la hiperplasia de mastocitos por parte de Ellis a partir de la autopsia de un paciente (1).

Desde entonces fueron descritas múltiples formas de mastocitosis, o enfermedades asociadas a la proliferación anómala de mastocitos: en 1957 fueron objetivadas las primeras alteraciones óseas en pacientes con Urticaria Pigmentosa por parte de Sagher, así como la primera forma maligna de mastocitosis en forma de leucemia mastocítica por parte de Efrati en 1957. Pero no fue hasta 1979 que se formalizó el primer intento de

clasificación por parte de Lennert & Parwaresch, conocido como la “Kiel Classification”<sup>(1,2)</sup>.

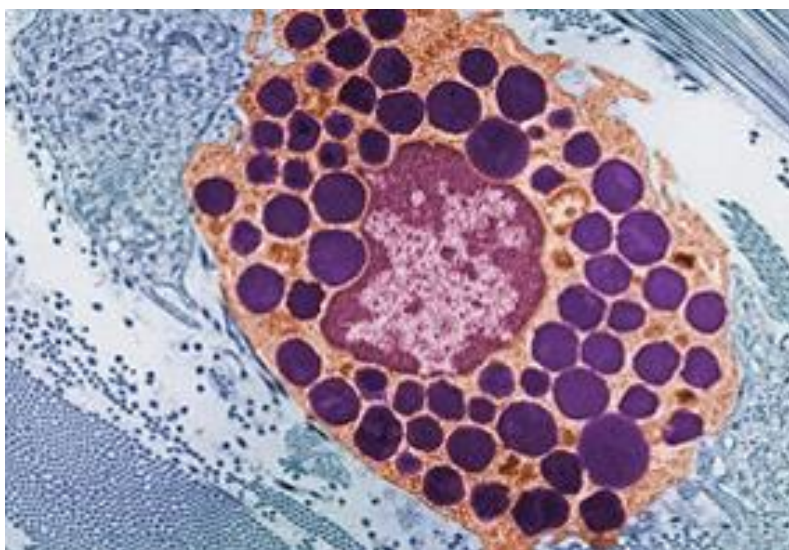
### **Sobre los mastocitos y su papel:**

Los mastocitos, o células cebadas, son células de la estirpe granulocítica que cuentan con su propio progenitor hematopoyético CD34+ (muy al contrario de lo que se creía antes, que se trataba de la expresión en tejidos de los basófilos). Sus características varían ligeramente en función del tejido en el que realicen su maduración, siendo una célula que en condiciones normales no debe ser encontrada en el torrente sanguíneo. De esta maduración específica nos explicamos la participación de los mismos en procesos tan diferentes: defensa frente a bacterias y parásitos, diversas enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el asma, las enfermedades inflamatorias intestinales, etc., así como otras enfermedades, entre las que se encuentran la hipercolesterolemia y las enfermedades neoplásicas... y no sólo la mediación de reacciones alérgicas. El conocimiento de sus funciones va a ser esencial para entender las manifestaciones que produce su sobre proliferación en la mastocitosis. La vida media de los mastocitos varía de semanas a meses, habiéndose observado la capacidad proliferativa de los mastocitos maduros.

Podemos encontrar, básicamente, dos tipos de mastocitos en los tejidos: los asociados a mucosas, y los asociados a tejido conectivo. Estos dos tipos de células tienen características propias en cuanto a estructura, bioquímica y función. Así, por ejemplo, podemos comprobar que en los casos de mastocitosis con afectación únicamente cutánea, la línea que prolifera es la de los mastocitos asociados a tejido conectivo.

Los mastocitos se encuentran prácticamente en todos los tejidos, por lo que los síntomas derivados de su acción pueden afectar a diversos sistemas y aparatos, especialmente la piel, el tracto gastrointestinal y el sistema cardiovascular<sup>(1)</sup>.

### **Entendiendo la patogenia de la mastocitosis:**



*Ilustración 1 Mastocito visto mediante microscopía electrónica, nótese los múltiples gránulos del citoplasma*

Debido al carácter heterogéneo de las manifestaciones y anomalías que componen el grupo de variantes englobadas bajo el término “Mastocitosis”, no podemos establecer una única alteración o un único mecanismo patogénico responsable de la enfermedad. No obstante, sí se han identificado una serie de factores y/o marcadores que condicionan el

pronóstico de la misma, y que nos acercan a la comprensión de sus mecanismos fisiopatológicos.

Uno de los factores más importantes son las alteraciones del gen KIT (típicamente la D816V). Este gen está asociado a múltiples procesos de proliferación, maduración y diferenciación, supresión de la apoptosis, degranulación y cambios en la adhesión y motilidad celular, etc<sup>(2)</sup>.

### **Clasificación y formas de mastocitosis:**

Hay fundamentalmente 7 tipos o presentaciones clínicas de las mastocitosis, definidas por la reciente clasificación de la OMS: Mastocitosis cutánea, mastocitoma extracutáneo, mastocitosis sistémica indolente, mastocitosis sistémica agresiva, mastocitosis sistémica asociada a otras enfermedades hematológicas que no impliquen a los mastocitos, leucemia mastocítica y sarcoma mastocítico. Éstas serán desarrolladas con más detalle más adelante<sup>(1,2)</sup>.

#### **Clasificación de Mastocitosis (OMS)**

| <b>Variante (Abreviatura)</b>  | <b>Subvariantes</b>   |
|--|---|
| • Mastocitosis Cutánea (CM)  | – Urticaria Pigmentosa (UP) = Maculopapular CM (MPCM)<br>– Difusa CM (DCM)<br>– Mastocitoma en Piel   |
| • Mastocitosis Sistémica Indolente (ISM)   | – Mastocitosis Sistémica larvada o quiescente (SSM)<br>– Mastocitosis aislada en medula ósea (BMM)  |
| • Mastocitosis Sistémica asociada a otras enfermedades hematológicas clonales con células no-mastocitos (SM-AHNMD) | – Mastocitosis Sistémica con Leucemia Mieloide Aguda (SM-AML)<br>– Mastocitosis Sistémica con Síndrome Mielodisplásico (SM-MDS)<br>– Mastocitosis Sistémica con Enfermedad Mieloproliferativa (SM-MPD)<br>– Mastocitosis Sistémica con Leucemia Mielomonocítica Crónica (SM-CMML)<br>– Mastocitosis Sistémica con Linfoma No Hodgkin (SM-NHL)<br>– Mastocitosis Sistémica con Síndrome Hipereosinofílico (SM-HES) |
| • Mastocitosis Sistémica Agresiva (ASM)  | – Mastocitosis Sistémica Linfadenopática con eosinofilia (En algunos casos, la fusión del gen FIP1L1/PDGFRΑ puede ser detectado)  |
| • Leucemia de Mastocitos (MCL)   | – MCL Aleucémica  |
| • Sarcoma de Mastocitos (MCS)  |   |
| • Mastocitoma Extracutánea   |   |

***Mastocitosis cutánea:*** las mastocitosis cutáneas comprenden: la urticaria pigmentosa, el mastocitoma solitario, la telangiectasia macular eruptiva persistente y la mastocitosis



*Ilustración 2 Varón de 25 años durante crisis de "flushing" cutáneo. Fuente: imagen propia.*

cutánea difusa. En común tiene todas que el principal órgano infiltrado (y habitualmente el único dado el carácter benigno de este tipo de mastocitosis) es la piel.

Suelen ser formas de mastocitosis de debut en la infancia, siendo la urticaria pigmentosa la mejor muestra de este proceso por ser la más prevalente y la más llamativa (90% de los casos). Consiste en la aparición de múltiples lesiones ovaladas, bien delimitadas, de color marrónáceo-eritematoso, que si se rascan presentan característicamente el “signo de Darier”, consistente en la formación de una lesión habonosa sobre la mácula descrita. De predilección topográfica por tronco y extremidades superiores, pueden desaparecer y aparecer nuevas en brotes de la enfermedad<sup>(1,6)</sup>.

Ciertos estímulos, medicamentos y alimentos pueden provocar la degranulación de los mastocitos, dando clínica de rubor, picor, y signos inflamatorios desde locales a sistémicos (esto va a ser así para todos los tipos de mastocitosis, pero en el caso de la urticaria pigmentosa podemos ver como las lesiones pierden su característico tono pardo para adquirir un color eritematoso y sobre elevarse.<sup>(1)</sup>

***Mastocitosis sistémica indolente:*** supone el 90% aproximadamente de las mastocitosis sistémicas. Se trata de la forma benigna de mastocitosis sistémica, donde la infiltración orgánica y medular es poco abundante, viene definida por la ausencia de “signos C” establecidos por la OMS. Su pronóstico es generalmente bueno, con una supervivencia similar a la de la población normal, y una rara tendencia a la progresión hacia formas más agresivas<sup>(4)</sup>.

***Mastocitosis sistémica asociada a otras enfermedades clonales no mastocíticas:*** se trata de la asociación de una forma de mastocitosis sistémica (generalmente maligna) con otro proceso clonal que concierna a otra serie, generalmente mieloide, diferente a la de los mastocitos. El pronóstico y sintomatología de estos pacientes va a variar enormemente en función de la naturaleza de los dos procesos clonales que sufra, pero por lo general está considerada una forma de pobre pronóstico junto a la leucemia mastocítica.

***Mastocitosis sistémica agresiva:*** se trata de una forma de mastocitosis con una importante infiltración orgánica, sobre todo de médula ósea, por mastocitos aberrantes, habitualmente con defectos en su estructura y mutaciones como la D816V en su genoma. Supone una forma de mastocitosis de pobre pronóstico, con síntomas generales frecuentes y habitualmente graves (SRIS, citopenias, alteraciones funcionales orgánicas, malabsorción... etc.). Es muy importante un estudio exhaustivo de médula ósea así como de afectación orgánica para poder establecer el pronóstico y la agresividad de las intervenciones con fines curativos.<sup>(2,4,5,6)</sup>

***Leucemia de Mastocitos:*** se trata de un tipo extremadamente agresivo de leucemia, puede surgir de novo o evolucionar a partir de la mastocitosis sistémica agresiva. Se define como la presencia de >20% de mastocitos en médula ósea y >10% de mastocitos circulantes en sangre periférica. Su pronóstico es muy pobre, y el tratamiento limitado.<sup>(4,11,13)</sup>

***Sarcoma de mastocitos:*** se trata de un tumor maligno unifocal consistente en el crecimiento descontrolado de mastocitos aberrantes, con afección local y destrucción de estructuras adyacentes, pero sin afectación sistémica por parte de los mastocitos aberrantes<sup>(1)</sup>.



# RESULTADOS

Atenderemos en primer lugar a la clínica de la mastocitosis, por ser, mayormente en las formas menos agresivas, el principal motivo de consulta que conlleva la detección de este grupo de patologías.

Existen tres tipos de manifestaciones clínicas: las que se producen como consecuencia de la liberación masiva de mediadores mastocíticos, las secundarias a la liberación crónica de los mismos, y las debidas a la infiltración tisular.

Las manifestaciones clínicas y los mediadores complicados se resumen en la siguiente tabla:

**Tabla 1.** Rasgos clinicopatológicos de la mastocitosis asociados con sus mediadores mastocitarios conocidos<sup>13</sup>.

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <b>I. Sistémicos</b>                |   |
| Inestabilidad vascular              | Histamina, LTC <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub> , PGD <sub>2</sub> , PAF, endotelina |
| Incremento permeabilidad vascular   | Histamina, LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , PAF                                |
| Fibrosis                            | TGF-β   |
| Eosinofilia                         | IL-5  |
| Infiltración linfocitaria           | IL-16, linfotaxina  |
| Anticoagulación local               | Heparina  |
| Hiperplasia mastocitaria            | IL-3, IL-6, SCF   |
| Caquexia                            | TNF-α, IL-6   |
| <b>II. Piel</b>                     |   |
| Prurito                             | Histamina   |
| Urticaria                           | Histamina, LTC <sub>4</sub> , PAF   |
| <b>III. Tracto gastrointestinal</b> |   |
| Hipersecreción gástrica             | Histamina   |
| Dolor abdominal, retortijón         | Histamina, LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , PAF                                |
| <b>IV. Pulmón</b>                   |   |
| Broncoconstricción                  | Histamina, PGD <sub>2</sub> , LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , PAF, endotelina |
| Secreción de moco                   | Histamina, proteasas, PGD <sub>2</sub> , LTC <sub>4</sub>                           |
| Edema pulmonar                      | Histamina, LTC <sub>4</sub> , PAF   |
| <b>V. Esqueleto</b>                 |   |
| Remodelado óseo                     | Triptasa, quimotripsina, IL-6   |
| Osteoporosis                        | Heparina  |

An. Sist. Sanit. Navar. 2008, Vol. 31, Nº 1, enero-abril

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el prurito sobre las lesiones cutáneas, y a veces generalizado, y el enrojecimiento facial y de parte superior del tronco, con sensación de calor, acompañado de malestar general y cefalea<sup>(1)</sup>.

El dolor abdominal recurrente tipo cólico es habitual, suele ir acompañado de diarrea. La malabsorción grave es prácticamente exclusiva de las formas agresivas, siendo sin embargo frecuente encontrar malabsorciones subclínicas con niveles normales de albúmina y vitaminas, expresándose en forma de esteatorrea, diarreas, etc.

Los síntomas neuropsiquiátricos más habituales por su parte son: la falta de atención, la dificultad de concentración y la irritabilidad. Las manifestaciones óseas, como la osteoporosis, son poco habituales según la literatura estudiada, no obstante en ocasiones los sujetos afectados de mastocitosis pueden sufrir aplastamientos vertebrales o fracturas patológicas no adecuadas a su edad<sup>(1)</sup>.

Los cuadros de anafilaxia y colapso vascular con riesgo vital son más raros, pero acontecen hasta en un 22% de los adultos, siendo más frecuente la anafilaxia en los hombres que en las mujeres.

A continuación un cuadro que recoge los principales desencadenantes de la degranulación de los mastocitos en los pacientes afectados de mastocitosis sistémica:

---

**1. Agentes físicos**

Calor<sup>a</sup>  
Frío  
Presión  
Rozamiento de las lesiones cutáneas

**2. Factores emocionales**

Estrés  
Ansiedad

**3. Drogas y medicamentos**

Ácido acetilsalicílico  
Antiinflamatorios no esteroideos<sup>b</sup>  
Antitusígenos  
Alcohol  
Relajantes musculares empleados en la anestesia general  
Inductores empleados en la anestesia general  
Anestésicos locales  
Contrastes yodados<sup>c</sup>  
Bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos,  $\beta$ -adrenérgicos y antagonistas de los receptores colinérgicos  
Interferón alfa<sup>d</sup>  
Clordeoxiadenosina (2-CDA)<sup>e</sup>  
No utilizar beta-bloqueantes durante la anestesia general o choque anafiláctico

**4. Venenos**

Himenópteros<sup>e</sup>  
Serpiente

**5. Otros**

Moléculas de alto peso molecular empleadas en casos de hipotensión o hipovolemia como el dextrano.

---

## **Procedimiento diagnóstico en Mastocitosis:**

Para el diagnóstico de la mastocitosis son necesarios una combinación de datos clínicos, morfológicos e inmunofenotípicos, atendiendo a los criterios establecidos por la OMS. (anexo1)

En dichos criterios, se hace referencia a los datos analíticos y clínicos como “Criterios B” (>30% de infiltración medular por parte de los mastocitos, niveles de triptasa sérica >200 ng/L, celularidad aumentada en la médula ósea o signos de displasia sin signos de otro proceso neoplásico mielóide, esplenomegalia, e infiltración de nódulos linfoides

sin evidencia de lesiones orgánicas adyacentes), y “Criterios C” (pruebas de daño orgánico, ascitis con disfunción hepática, citopenias, lesiones osteolíticas extensas y fracturas, y signos de malnutrición y/o pérdida de peso a causa de la malabsorción derivada de la infiltración del aparato digestivo por parte de los mastocitos<sup>(3)</sup>).

La mastocitosis sistémica indolente viene definida por la ausencia de criterios C. la mastocitosis sistémica agresiva, la leucemia mastocítica y la mastocitosis sistémica asociada a otra enfermedad hematológica no relacionada con los mastocitos (en este caso concreto puede darse que ni la mastocitosis ni la enfermedad asociada sean especialmente agresivas, pero que la combinación de ambas suponga un daño orgánico mucho más rápido y severo que el simple sumatorio, es decir, que se sinergicen)<sup>(3)</sup>.

| Signos B   | Signos C<br>Alteración de la función de órganos  | Fallo orgánico      |
|--|--|---------------------|
| Carga mastocitaria elevada:<br>Infiltración de MO > 30% y<br>triptasa >200 ug/L  |  |                     |
| Dismielopoyesis:<br><br>Hiper celularidad de MO o<br>signos de mielodisplasia o<br>alteraciones de los recuentos<br>en sangre periférica<br>sin progresión | Citopenias:<br><br>leucocitos <1.000/μl; Hb <10g/dl<br>plaquetas <100.000/ μl<br>(uno o más)   | Pancitopenia severa |
| Hepato y/o esplenomegalia<br>sin alteración funcional.<br>Adenomegalias >2 cm en<br>ecografía o TAC  | Hepatomegalia palpable<br>con ascitis, test de función<br>hepática anormal o<br>hipertensión portal<br><br>Bazo palpable con<br>hiperesplenismo<br><br>Malabsorción intestinal<br>con hipoalbuminemia y<br>pérdida de peso<br><br>Lesión ósea con osteolisis<br>y/o osteoporosis severa <sup>a</sup> con<br>fracturas patológicas <sup>a</sup> | Fallo hepático      |

a: No considerado como criterio B por la REMA<sup>26</sup>

La mastocitosis sistémica agresiva y la leucemia mastocítica están asociadas casi indefectiblemente a daño orgánico, principalmente infiltración medular, así como a la mutación D816V del KIT, que se mencionará más adelante en profundidad.

En el caso de la mastocitosis sistémica asociada a otras enfermedades hematológicas no relacionadas con los mastocitos, es habitual encontrar >20% de mastocitos en biopsias de médula ósea, y <10% de mastocitos circulantes en sangre periférica, con una alta proporción de casos que no presentan la mutación D816V del KIT. Aunque en el momento del diagnóstico no haya daño orgánico, no tarda en acontecer en este tipo de mastocitosis<sup>(8)</sup>.

### **Daño orgánico no hematológico:**

*Ascitis:* el desarrollo de ascitis suele ser un indicador de daño hepático severo a causa de afección hepática intensa, y puede no ir acompañada de hepatomegalia, sino ser consecuencia de hipertensión portal sumado a datos analíticos de disfunción hepática. Asimismo puede cursar con hepatomegalia, e incluso con linfadenopatías masivas abdominales<sup>(7)</sup>.

*Hipoalbuminemia:* la hipoalbuminemia es un factor adverso en el pronóstico para la supervivencia global de los pacientes con mastocitosis sistémica, y ha sido considerada un criterio C por ser habitualmente secundaria a malabsorción intestinal por infiltración del tracto digestivo y la pérdida de peso correspondiente. También puede ser secundaria a un fallo hepático y/o una caída de la función de éste, diarrea crónica, etc<sup>(7)</sup>.

*Disfunción Hepática:* es importante establecer, sobre todo en casos de mastocitosis sistémica asociada a otra enfermedad hematológica no relacionada con los mastocitos, hasta donde este daño hepático es responsabilidad de la mastocitosis y hasta donde de la otra patología por la facilidad de desarrollo de síntomas que simulan una hepatitis y las hepatopatías obstructivas<sup>(7)</sup>.

Se realizarán biopsias hepáticas en los casos en los que no esté clara la causa de la hepatopatía, siendo a su vez útil para establecer el grado de infiltración y por tanto el estudio o grado de extensión de la mastocitosis sistémica.

No obstante, antes de su realización debe sopesarse detenidamente el riesgo/beneficio de esta prueba, ya que en casos de enfermedad asociada no es rara la trombocitopenia, haciendo necesaria una detenida evaluación del riesgo de sangrado. Además, así como no se ha conseguido establecer o extraer conclusiones acerca de qué porcentaje de infiltración de la médula ósea es necesario para observar un deterioro significativo de su función, no está tampoco clara la relación entre el nivel de infiltración del hígado y el fallo hepático resultante.

La experiencia nos dice que la fosfatasa alcalina es la que más significativamente se eleva en los casos de daño hepático derivado de mastocitosis sistémica, en comparación con las otras enzimas hepáticas. Además, se ha demostrado que la fosfatasa alcalina es un potente marcador de respuesta al tratamiento en los casos de daño hepático por mastocitosis sistémica agresiva.

*Organomegalias:* La hepatomegalia y la esplenomegalia sin daño orgánico asociado han sido informadas como síntomas B tradicionalmente, y son unos de los signos definitorios de mastocitosis sistémica latente. Similarmente, la linfadenopatía relacionada con la mastocitosis sistémica ha sido incluida en los criterios B<sup>(7)</sup>.

La organomegalia como dato aislado, sin disfunción orgánica no es significativo de avance inexorable hacia una forma más agresiva de la enfermedad, no obstante, los casos de esplenomegalia sintomática pueden suponer la puesta en marcha de medidas terapéuticas similares a las que debemos tomar en la mielofibrosis<sup>(7)</sup>.

Asimismo, tendremos en cuenta las esplenomegalias de >5cm por debajo del reborde costal en pacientes con clínica de disconfort abdominal y sensación de masa, así como

saciedad precoz, como criterios para la posterior evaluación de respuesta al tratamiento, incluso en ausencia de datos de daño orgánico.

Cuando esto sea posible, lo ideal sería la cuantificación exacta de los cambios de volumen esplénico mediante TAC, con el fin de confirmar las sospechas que nos hayan suscitados las exploraciones físicas, mucho menos objetivas.

### **Daño orgánico hematológico:**

*Citopenias:* La causa de las citopenias en mastocitosis sistémica suele ser secundaria a la infiltración medular por parte de los mastocitos neoplásicos, provocando un microambiente que supone una hematopoyesis inefectiva, pero pudiendo responder también a otra neoplasia de la serie mieloide, hiperesplenismo o sangrado activo gastrointestinal. Esto no será relevante para la mastocitosis sistémica indolente, donde la infiltración por parte de los mastocitos es generalmente baja, y no suele conllevar citopenias<sup>(7)</sup>.

*Anemia:* La anemia es frecuente en casos de mastocitosis agresivas, en estos casos es importante filiar si la anemia es dependiente de transfusiones o no, y establecer la cifra de base de hemoglobina en el momento del diagnóstico, con el fin de seguimiento, y de evaluación de la efectividad del tratamiento, como veremos en el apartado dedicado al mismo. Asimismo es especialmente importante asegurarnos de que la anemia es provocada por el cuadro de mastocitosis, y no se trata de una anemia hemolítica o por sangrado. Diferente sería el caso de una anemia por hiperesplenismo secundario a infiltración del bazo por mastocitos, en este caso sí podemos decir que la anemia es secundaria a la propia mastocitosis independientemente de que la causa real sea el hiperesplenismo<sup>(7)</sup>.

### **Marcadores Bioquímicos:**

#### *Triptasa sérica:*

La presencia de niveles persistentemente elevados de triptasa sérica (>20 ug/L) es uno de los criterios menores para el diagnóstico de mastocitosis sistémica de acuerdo con la OMS. La triptasa sérica es cuantificada mediante ensayos de inmunofluorescencia enzimática, detectándose las subunidades alfa y beta de la triptasa. No se ha podido establecer una correlación clara entre los niveles de triptasa y el grado de infiltración de la médula ósea<sup>(3)</sup>.

Sin embargo, si son casi constantes estos niveles elevados en las formas más agresivas de la enfermedad, en pacientes con esclerosis difusa de médula ósea, urticaria crónica, formas monoclonales que impliquen a la línea mieloide y afección avanzada del riñón, entre otras. Así pues para incrementar la sensibilidad de esta prueba se ha establecido el punto de corte de los 20 ug/L.

Ciertos estudios refuerzan la teoría de la triptasa como predictor de evolución de la enfermedad, como un estudio en el que se estudiaron los niveles de triptasa sérica de 74 pacientes que padecían mastocitosis sistémica indolente. Se les controló durante 8 años, y se observó que aquellos pacientes que presentaron una elevación progresiva de la

triptasa fueron más propensos a la progresión de la enfermedad, mientras que los pacientes que mostraron niveles estables de triptasa mantuvieron una clínica estable y sin complicaciones (Matito A, datos sin publicar).

#### *Beta2-microglobulina y LDH:*

En un estudio prospectivo realizado en grandes series de adultos con mastocitosis sistémica indolente, fue comunicado que además de la presencia de mutaciones multilíneales del D816V KIT, la detección de niveles elevados de Beta2-microglobulina sérica era un factor predictor independiente de transformación de la enfermedad en formas más agresivas<sup>(2,9,11)</sup>.

Más recientemente, se ha observado que la combinación de elevación de la Beta2-microglobulina y niveles descendidos de LDH era un factor estrechamente ligado a los casos de mastocitosis sistémica agresiva, mientras que esta combinación apenas se encontraba en pacientes con mastocitosis sistémica indolente.

### **DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DE LA MASTOCITOSIS:**

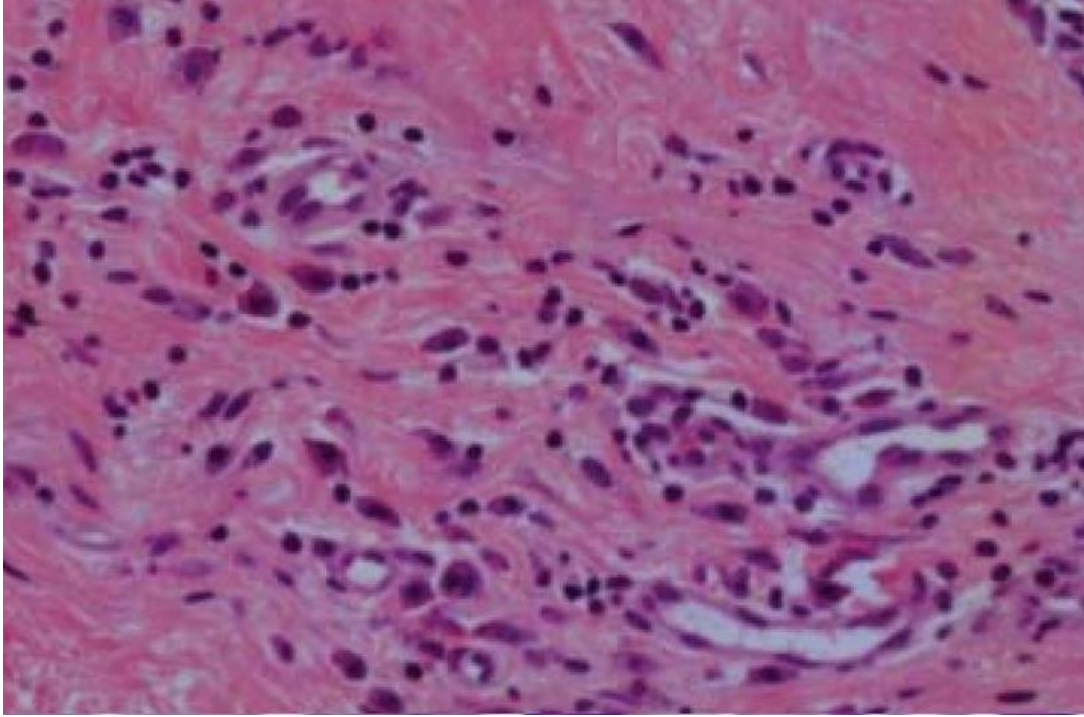
El diagnóstico anatomopatológico de la mastocitosis se basa, fundamentalmente, en la demostración de la presencia de Mastocitos anómalos mediante el análisis morfológico, inmunohistoquímico y el estudio molecular mediante citometría de flujo<sup>(9)</sup>.

Según la clasificación de la OMS, el único criterio mayor para el diagnóstico de mastocitosis es la presencia de agregados densos de mastocitos en médula ósea y distintos tejidos, no obstante, en las fases iniciales de la enfermedad la proliferación de mastocitos no es especialmente llamativa, con lo cual es frecuente que aún no existan estos agregados. En estos casos, se hace especialmente importante la detección mediante las técnicas mencionadas de mastocitos anómalos, siendo necesaria una evaluación exhaustiva de la morfología y el inmunofenotipo en médula ósea de sus progenitores y de las propias células<sup>(8,9)</sup>.

#### **Detección en piel:**

El análisis histomorfológico de las lesiones cutáneas encontradas en los distintos tipos de presentación de la enfermedad juega un papel fundamental en el diagnóstico de la misma. Pese a que han sido descritas múltiples distribuciones diferentes de mastocitos dentro de la normalidad, correspondientes a pacientes sin la enfermedad, el análisis cuidadoso de zonas específicas, con un atento análisis del número esperado de mastocitos correspondiente a la normalidad frente al número encontrado, es un criterio fundamental para la temprana detección de la enfermedad<sup>(13)</sup>.

El análisis de las lesiones cutáneas debe incluir la técnica de Hematoxilina-Eosina, Giemsa así como tinciones inmunohistoquímicas para tryptasa y el C-Kit. Asimismo, últimamente se está incluyendo la inmunohistoquímica frente al receptor CD-25 en susodichas lesiones cutáneas como criterio diagnóstico para la detección de pacientes con Mastocitosis Sistémica Indolente.



*Ilustración 3 Agregados multifocales de mastocitos en biopsia cutánea de paciente con urticaria Pigmentosa. Hematoxilina-Eosina, x200.*

Así, los criterios histológicos para el diagnóstico de Mastocitosis sistémica indolente incluyen la presencia de grandes agregados de mastocitos (más de 15 mastocitos por clúster) o mastocitos dispersos que excedan 20 células por campo de x40 aumentos al microscopio.

#### **Análisis de sangre periférica:**

A pesar de que en las formas no agresivas de la enfermedad no se encuentran alteraciones hematológicas en sangre periférica, en algunos casos podemos encontrar una ligera eosinofilia.

Sin embargo, en algunos casos de Mastocitosis Sistémica Agresiva y Leucemia mastocítica, así como en mastocitosis sistémicas con otras alteraciones hematológicas no asociadas a mastocitos, podemos encontrar cambios morfológicos sugestivos de displasia, así como la presencia de mastocitos circulantes, sobre todo en los casos de leucemia mastocítica, y en menor medida en casos de mastocitosis sistémica agresiva (detectable sólo mediante citometría de flujo de alta sensibilidad) (9).



## Citomorfología e inmunohistoquímica en análisis de médula ósea:

La médula ósea es el sitio más adecuado para el screening sistemático de mastocitosis y trastornos asociados, debido a la estrecha relación entre la médula ósea y las células del estroma. Los aspirados medulares deben ser tomados en la cresta iliaca posterior, con una aguja de biopsia de 8G a 11G con el fin de obtener suficiente muestra para realizar las extensiones de médula ósea, seguido de una biopsia de médula, cuyo tamaño ideal del cilindro será mayor o igual a 2cm.

Las extensiones de médula ósea deben ser teñidas con azul de toluidina, de esta manera haremos una estimación del nivel de infiltración medular por mastocitos, así como una aproximación del tamaño de muestra requerido para el análisis inmunohistoquímico. Es frecuente encontrar agregados de mastocitos en estas muestras, como hemos dicho, criterio mayor de diagnóstico según la nueva clasificación de la OMS.



*Ilustración 4 Ilustración de mastocito aberrante en extensión de médula ósea. Nótese la forma fusiforme, el núcleo atípico y la hipogranulación. Tinción de*

Citomorfología en médula ósea: Para la evaluación de la citomorfología de los mastocitos, debemos puntualizar que el análisis de los mismos debe hacerse fuera de los mencionados agregados. Las atípicas morfológicas más comúnmente encontradas son: mastocitos fusiformes, núcleos ovalados excéntricos, hipogranulaciones, distribución anómala de los gránulos y fenómenos de fusión granular. Sin embargo, en algunos casos los mastocitos redondos o poligonales coexisten con las formas fusiformes, o incluso predominan.

En algunos subgrupos de pacientes, especialmente en los que sufren mastocitosis sistémica agresiva y leucemia mastocítica, podemos observar una mayor invasión medular, con características citológicas de inmadurez, como heterogeneidad en el tamaño, núcleos multilobulados (pro mastocitos) o incluso células muy pobremente diferenciadas (blastos metacromáticos) (8,9).

A pesar de todo esto, en la mayoría de los casos, encontramos solo una ligera proliferación medular, con mastocitos de tamaño aumentado, forma redondeada, y un citoplasma completamente repleto de gránulos con frecuentes fenómenos de degranulación (vacuolas).

Sin embargo, estos hallazgos independientes de los agregados de mastocitos, están asociados a las diferentes formas de mastocitosis, pero no son específicas de éstas, sino que deben ser valoradas en función de la clínica, el inmunofenotipo, y la tipificación molecular de las células.



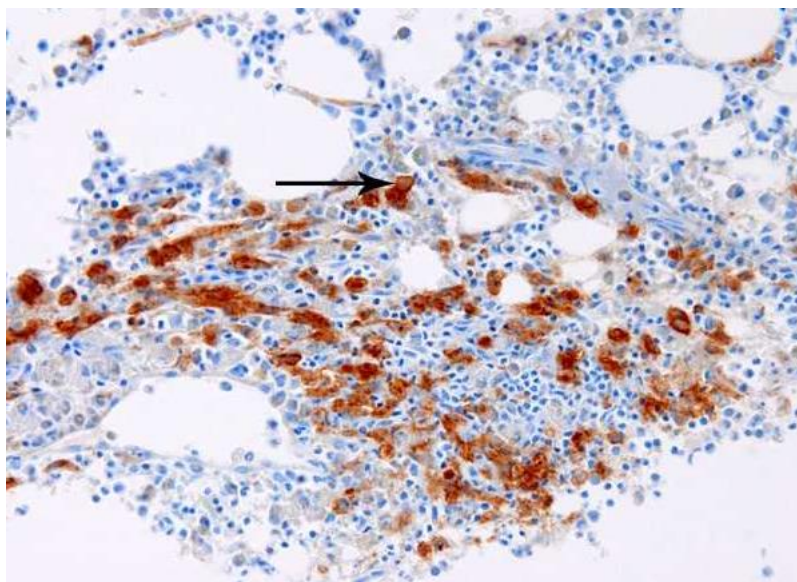
Un caso especial en cuanto al análisis de médula ósea es el de la Leucemia mastocítica. Como hemos visto, se trata de una variante poco frecuente de la mastocitosis, en la que se produce una rápida progresión de la enfermedad, con compromiso multiorgánico y un pronóstico muy pobre, con la presencia de mastocitos inmaduros con grandes signos de atipia, que pueden ser encontrados tanto en médula ósea como en sangre periférica<sup>(3)</sup>.

La atipia puede ser tal que sea difícil la filiación de estas células a la línea mastocítica, con núcleos bi o polilobulados, un alto índice núcleo/citoplasma, cromatina dispersa, nucléolos prominentes y frecuentemente unos pocos gránulos metacromáticos dispersos.

Histopatología en médula ósea: La presencia de agregados de más de 15 mastocitos en secciones ósea de tejidos extracutáneos, así como médula ósea es altamente específica de mastocitosis, y criterio mayor, y se observa en todas las variantes de pobre diagnóstico de la misma. Sin embargo, alrededor del 20%, y hasta el 35% de las forma de Mastocitosis sistémica indolente carecen de dichos agregados. En estos casos, la ausencia de agregados coincide con una menor presencia de mastocitos y sus precursores en médula ósea, así como unos menores niveles de triptasa en suero (marcador de enfermedad del que hablaremos posteriormente).

Esto se traduce en una menor sensibilidad de los criterios establecidos por la OMS en el diagnóstico de la enfermedad en estos casos concretos, y en los estadios tempranos de todas las demás formas.

Usando la inmunohistoquímica para C-Kit y Triptasa, podemos identificar fácilmente, en los cortes de médula ósea, los mastocitos anómalos fusiformes, los redondeados y una mezcla de ambos. Así como para los cortes de piel, la inmunohistoquímica para CD-25 es un marcador muy útil para identificar la naturaleza neoplásica de los mastocitos que forman los agregados<sup>(17)</sup>.



*Ilustración 5 Agregados de mastocitos en biopsia de médula ósea teñidos mediante tinción Inmunohistoquímica*

No obstante, todas estas tinciones inmunohistoquímicas tienen un papel mucho más limitado en los casos de enfermedad en los que no se nos presentan estos agregados, donde la diferenciación entre mastocitos normales y los CD-25 positivos puede convertirse en todo un reto. En estos casos puede ser extremadamente útil la detección del antígeno

CD-30 (también conocido como antígeno Ki-1) como principal marcador de pronóstico, puesto que se ha demostrado que éste no se expresa en casos de Mastocitosis sistémica

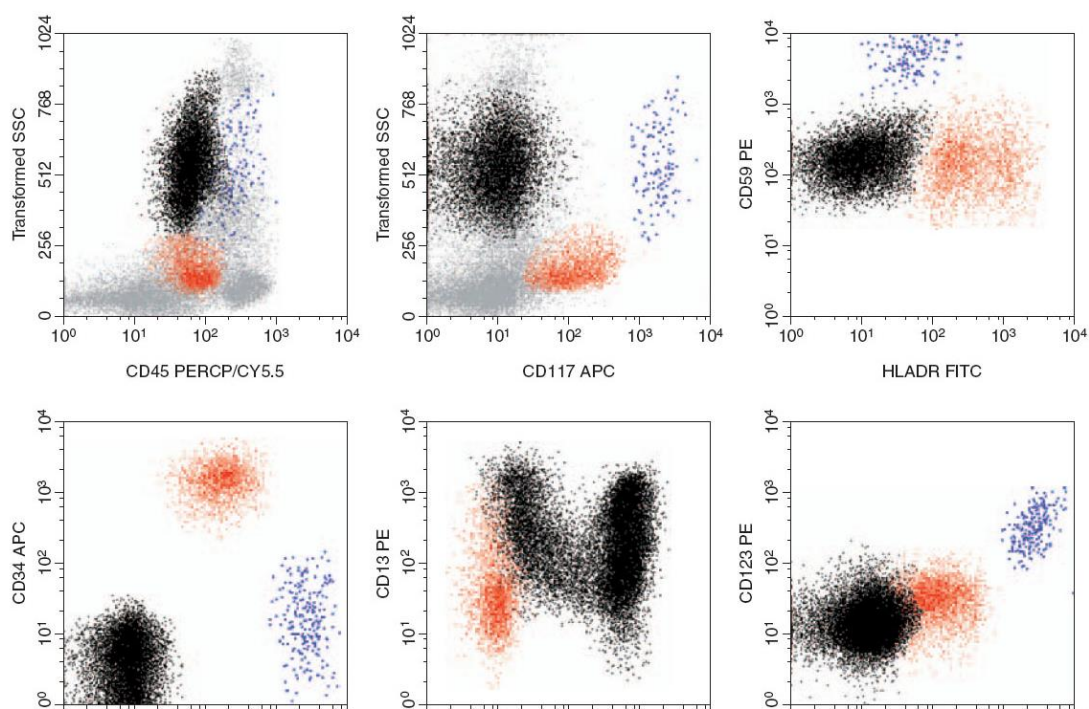
indolente ni otras formas de buen pronóstico, y sin embargo se expresa fuertemente en las formas de peor pronóstico de la enfermedad (Mastocitosis sistémica agresiva en adelante en la clasificación de la OMS).

Así pues, en resumen, en función del número y distribución de los mastocitos y sus progenitores en la médula ósea, se pueden encontrar diferentes patrones histológicos. Así como las formas de Mastocitosis sistémica agresiva y Leucemia mastocítica presentan sistemáticamente una infiltración densa y difusa de mastocitos, la mastocitosis sistémica indolente puede cursar con múltiples patrones medulares, que van desde un aumento difuso de los mastocitos intersticiales sin evidencia de agregados de los mismos, a agregados compactos y focalizados sin presencia de hiperplasia mastocítica al margen de éstos.

Curiosamente estos agregados suelen ser de localización paratrabecular, lo que puede facilitar las alteraciones óseas que se presentan con frecuencia en los pacientes con mastocitosis sistémica indolente.

Otros hallazgos histológicos relativamente frecuentes en pacientes con mastocitosis sistémica incluyen eosinofilia focal o difusa, así como agregados linfoides, frecuentemente rodeando, o mezclados con los agregados de mastocitos. De hecho, la presencia de estos agregados se ha encontrado en aproximadamente el 44% de las muestras analizadas procedentes de pacientes con mastocitosis sistémica, y se ha demostrado que contienen tanto células B, como células T maduras, pero su significado y asociación con el pronóstico de la enfermedad son aún inciertos(7).

**Citometría de flujo multiparámetro para análisis inmunofenotípico de mastocitos:**  
La citometría de flujo es el método más efectivo para la detección de la expresión de los antígenos CD25 y CD2 en médula por parte de los mastocitos de sujetos sospechosos de



*Ilustración 6 Imagen de citometría de flujo. Se observan los mastocitos (eventos azules), los blastos (eventos rojos) y los neutrófilos (eventos negros).*

padecer mastocitosis, especialmente en sujetos sin una hiperplasia evidente de éstos (etapas tempranas de la enfermedad, o formas sin una hiperplasia mastocítica muy llamativa).

Gracias a su gran sensibilidad, la citometría de flujo inmunofenotípica es considerada a día de hoy el “gold standard” en la detección de mastocitos aberrantes. En contraste con los mastocitos normales, los mastocitos aberrantes de pacientes con mastocitosis sistémicas expresan grandes niveles de la cadena alfa de los receptores de baja afinidad por la IL2 (CD25), sin embargo, el CD2 no es detectado en un porcentaje variable de casos.

Basado precisamente en estos hallazgos, se ha llegado a la conclusión de que la detección del CD25 es un marcador mucho más fiable como criterio diagnóstico de mastocitosis en comparación con la combinación CD25/CD2 propuesta por la OMS. No obstante, además del CD25 y el CD2 los mastocitos presentes en la mayoría de los casos de mastocitosis presentan otras muchas alteraciones inmunofenotípicas que han sido ampliamente investigadas y descritas en la literatura, como es la sobreexpresión de enzimas como la triptasa y la carboxipeptidasa, a pesar de que en algunos casos no se exprese aberrantemente el CD25 o el CD2<sup>(9)</sup>.

## **Ensayos moleculares:**

### ***Sobre el gen KIT:***

El KIT es un protooncongen humano que codifica un receptor transmembrana con actividad tirosin kinasa. La proteína KIT se ha visto expresada tanto en progenitores hematopoyéticos, mastocitos maduros, células de Cajal, melanocitos, células germinales y células neoplásicas; derivadas de tumores gastrointestinales tipo GIST, seminomas, cáncer microcítico de pulmón, cáncer de colon, neuroblastoma, cáncer de mama, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda de células T, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos... etc. <sup>(2)</sup>.

En células normales, el gen KIT ha demostrado tener un papel regulador en la hematopoyesis (en la diferenciación de precursores eritroides, linfoides y mieloides) en la gametogénesis, en la proliferación y maduración de los mastocitos, así como en la melanogénesis y función gastrointestinal.

En humanos, el gen KIT está localizado en el 4q12, en la región pericentromérica del brazo largo del cromosoma 4. El DNA genómico del KIT supone aproximadamente 89 mil bases, y contiene 21 exones que son transcritos a un receptor tirosin kinasa de tipo 3 con una masa molecular de 145 kD y 976 aminoácidos de longitud<sup>(2)</sup>.

Hasta ahora se conoce que la activación de la vía de señalización SCF/Kit se asocia con multitud de efectos en función de la célula en la que sea activado. Entre ellos, estos efectos incluyen la maduración, diferenciación y proliferación, la supresión de la apoptosis, la degranulación de los mastocitos y cambios en las propiedades de adhesión celular.

### **Mutaciones activadoras del KIT:**

Se ha demostrado que las mutaciones puntuales en forma de delección/inserción causan una alteración en la regulación del KIT a la baja, que convierte el protooncogen KIT de inactivo en activo, expresando una oncoproteína capaz de inducir la transformación neoplásica de las células que expresan el KIT.

Desde la primera detección de una mutación activadora del KIT en la línea HMC-1 de mastocitos humanos, se han descrito multitud de mutaciones del mismo en pacientes con mastocitosis, muchas de ellas relacionadas con la fosforilación y regulación a la baja del ligando KIT.

Para entender mejor el impacto de las mutaciones del KIT, Langley et al propusieron en 2001 que las activaciones del KIT deberían ser divididas en dos grandes grupos en función de su localización topológica: el “tipo regulador” y el “tipo de bolsillo enzimático”. Normalmente ambos tipos de mutación afectan a la capacidad de “kinasa” de la célula mediante la afectación de la estructura molecular del ligando KIT<sup>(2)</sup>.

La diferencia fundamental entre las mutaciones del “tipo regulador” y las del “tipo bolsillo enzimático” es que, las de tipo afectan al dominio yuxtamembranoso del ligando KIT, mientras que las de tipo ligando enzimático afectan directamente al sitio enzimático Tirosin kinasa 2 del kit, produciendo una activación del mismo aun en ausencia de dimerización del receptor.

(\*Todas las mutaciones conocidas del gen KIT, así como su localización y las consecuencias de éstas se pueden consultar en la tabla del Anexo 2.)

Aunque en la mayoría de los pacientes se detecta una sola mutación puntual del KIT en forma de delección/inserción (Taniguchi et al, 1999. Beghini et al, 2004. García Montero et al, 2006), también se han descrito casos de más de una mutación del mismo en un solo sujeto (Furitsu et al, 1993. Buttner et al, 1998. Andersson et al, 2002. Willmore-Payne et al, 2006)<sup>(2)</sup>.

No obstante, está demostrado a día de hoy que la mutación del KIT está relacionada con otros procesos neoplásicos, aparte de con la mastocitosis, de manera que no es especialmente sorprendente este hallazgo.

Sin embargo, cuando atendemos a las mutaciones del KIT más detalladamente, se vio que mutaciones específicas se relacionaban con enfermedades específicas. Así, en la gran mayoría de casos (>90%) de mastocitosis sistémica la mutación observada ha sido la D816V del KIT, en asociación con la expresión aberrante del CD25 + por parte de los mastocitos (García Montero et al, 2006). Excepto para los casos de la forma especial “mastocitosis sistémica latente” (descrita más adelante), en la que típicamente se encuentra negatividad para la mutación D816V del KIT, así como para la expresión de CD25/CD2 por parte de los mastocitos y sus progenitores medulares<sup>(2)</sup>.

Interesantemente, los pacientes que muestran negatividad para el D816V suelen cargar con otras mutaciones de KIT en la activación del giro correspondiente a los codones 815, 816, 817, 820 y 839 (Pignon et al, 1997. Longley et al, 1999. Sotlar et al, 2003. García Montero et al, 2006).

A día de hoy, los mecanismos exactos que explican la asociación entre las diferentes mutaciones del KIT y las enfermedades a las que se asocian siguen siendo desconocidos. No obstante se especula sobre el factor de ganancia de efecto de proteínas relacionadas con la señalización celular del KIT, así como la regulación a la baja de vías de inhibición, apoptosis y transducción.

Ni siquiera se ha podido establecer una mutación específica para cada subtipo de mastocitosis, aunque más adelante será explicada la relación entre la mutación del D816V y el pronóstico de la enfermedad, así como su relación con las formas más agresivas de mastocitosis.

### **Detección de mutaciones en el KIT:**

Se han utilizado multitud de métodos para la detección de la mutación D816V en pacientes con mastocitosis sistémica. Los estudios mediante PCR de transcriptasa inversa (métodos basados en mRNA/cDNA) son un método muy sensible para la detección de dichas mutaciones en los mastocitos de las muestras obtenidas. Nótese que los mastocitos, juntos a los basófilos y las células-NK son las únicas células maduras que expresan el KIT-mRNA<sup>(2)</sup>.

Independientemente del método de detección molecular que utilicemos para la detección del KIT, se ha demostrado que la mutación K816V de éste gen está presente de igual manera en pacientes con mastocitosis sistémica indolente y mastocitosis sistémica agresiva, con una marcada diferencia en las frecuencias encontradas (según el estudio del 80% al 100%), en función si el análisis se realizó en muestras altamente purificadas de mastocitos o si se realizó en muestras de médula ósea brutas.

Estos estudios han descartado la idea que se tenía anteriormente de que la mutación D816V está sólo presente en las formas más graves de mastocitosis, de manera que ya no es sinónimo de pronóstico sombrío.

Sin embargo, se ha mostrado recientemente que, mientras que en la mayoría de casos de mastocitosis sistémica indolente (73%) la mutación D816V del KIT está restringida a los mastocitos y sus progenitores, casi todos los casos de mastocitosis sistémica agresiva (98%) comparten esta misma mutación con otras series mieloides e incluso linfoides. De hecho, esta presencia de la mutación en otras líneas celulares está asociada con una progresión de la enfermedad en menor tiempo y un peor pronóstico.

Para el diagnóstico de mastocitosis sistémicas con mutación del gen KIT, se recomienda el procesamiento de al menos una muestra altamente purificada proveniente de médula ósea de mastocitos (>97%) población mieloide (monocitos o neutrófilos en proceso de maduración) y una población de células linfoides (linfocitos o células CD19 +) independientemente de los mastocitos mencionados.

Es muy importante asegurarse de que la muestra está libre de mastocitos aberrantes que pueden dar un falso positivo debido a la altísima sensibilidad de los métodos utilizados. Esto es debido a que el receptor c-kit prácticamente no se expresa en las otras poblaciones linfoides y mieloides maduras<sup>(2)</sup>.

Este procedimiento no debe ser usado en casos de mastocitosis sistémica con mutaciones del D816V KIT que afecten a más de una línea hematopoyética, ya que nos encontraremos

con una mezcla de células maduras provenientes de los precursores con la mutación y células maduras provenientes de precursores no mutantes, inutilizando la utilidad de estos métodos.

**Detección de clonalidad en los mastocitos:** Para los casos de mastocitosis sin mutaciones del KIT (la mayoría de las veces mastocitosis sistémica indolente y mastocitosis sistémica bien diferenciada) la clonalidad de los mastocitos puede ser confirmada en mujeres a través del análisis de la inactivación de genes polimórficos codificados en el cromosoma X (como en la PCR basada en el alelo de receptores de andrógenos – “HUMARA”). Estos ensayos ponen de manifiesto el patrón aleatorio de inactivación genética en el cromosoma X por parte de las células precursoras hematopoyéticas. No obstante debemos destacar que el test “HUMARA” debe ser realizado en muestras de DNA altamente purificadas, obtenidas preferentemente de médula ósea entera.

Puesto que la gran mayoría de pacientes con mastocitosis sistémica bien diferenciada son mujeres, es test HUMARA puede emplearse en la gran mayoría de pacientes con esta rara variación de la enfermedad, siendo posible establecer la naturaleza monoclonal de la enfermedad, y por tanto confirmando la mastocitosis sistémica. No obstante estos procesos diagnósticos solo están disponibles en centros de referencia especializados.

#### **Impacto de la activación del KIT en la mastocitosis sistémica:**

En mastocitos maduros, la activación del KIT “de novo” supone un incremento en la proliferación y supervivencia de los mastocitos, cambios en su adhesión y en su capacidad de degranulación y liberación de mediadores. Esta activación del KIT casi siempre es secundaria a las mutaciones mencionadas anteriormente.

El efecto que con diferencia más se observa como consecuencia de estas mutaciones es el mencionado incremento en la proliferación y la supervivencia de los mastocitos, y un aumento de mastocitos y sus mediadores en el compartimento medular, así como su acumulación en los tejidos más frecuentemente afectados (piel, aparato digestivo...etc.).

Se sabe que los mastocitos aislados en cultivos, tanto generados in vitro desde precursores, como aisladas ex vivo directamente desde pacientes entran en apoptosis rápidamente si el complejo con SCF con actividad ubiquitina es excluido del mismo. Esto ha conducido a la conclusión de que la supervivencia prolongada de los mastocitos en la mastocitosis es debida a una activación mantenida del SCF asociada al KIT. Acorde a esto, la PI3 kinasa juega un papel fundamental en la supervivencia celular a través de la activación de la Akt serin/treonin kinasa, que provoca una fosforilación e inhibición del complejo Bad, una proteína pro apoptótica que promueve la muerte de los mastocitos(2).

#### **MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD:**

La monitorización de la enfermedad en los casos de mastocitosis no agresivas debería incluir un análisis clínico y físico exhaustivo, seguido de una rutina de análisis de sangre periférica y bioquímicas específicas para triptasa y beta2-microglobulina.

Además, sería recomendable la realización de ecografías abdominales periódicas y/o RMN o TC de forma periódica (cada 2 años áprox) especialmente en pacientes con gen KIT mutado en más de una línea hematopoyética.

Las densitometrías óseas deberían ser parte también de estos controles, con el fin de detectar pérdidas de masa ósea tempranas y tomar medidas, cada 1,5 a 2 años en casos de pacientes con masa ósea anormal, y cada 4 a 5 años con pacientes informados con densitometrías normales, a menos que existan otros factores de riesgo para la pérdida de masa ósea (como menopausia o terapias crónicas con corticoesteroides)<sup>(6)</sup>.

En pacientes que muestren dolor óseo o datos clínicos o laboratorios sugestivos de progreso de la enfermedad, deberemos realizar estas pruebas de inmediato, junto a una nueva biopsia de médula ósea.

## **TRATAMIENTO EN LA MASTOCITOSIS:**

El manejo de las mastocitosis, para cualquiera de sus categorías incluye:

- 1- Un cuidadoso entrenamiento en los cuidados de la enfermedad en pacientes y padres en el caso de las formas pediátricas.
- 2- Evitación de la liberación de mediadores.
- 3- Tratamiento de los episodios agudos de liberación de mediadores.
- 4- Tratamiento de los síntomas crónicos derivados de la liberación de mediadores.
- 5- Tratamiento de la infiltración de mastocitos en diversos órganos.

En primer lugar se evitarán los eventos que puedan desencadenar degranulaciones, previamente conocidos por el paciente, como las temperaturas extremas, la exposición a determinados fármacos o sustancias (alcohol principalmente) en la medida de lo posible. El tratamiento farmacológico estará supeditado a la frecuencia e intensidad de los síntomas, y será individualizado para cada caso<sup>(1)</sup>.

El paciente sintomático deberá iniciar el tratamiento con cromoglicato disódico desde el inicio del tratamiento, se trata de una cromogranina que ha demostrado ser estabilizadora de las membranas de los mastocitos, previniendo su degranulación, de ha mostrado especialmente útil en los casos de afección intestinal, presentes en la mayoría de los pacientes, previniendo los eventos de malabsorción y diarrea en gran medida.

Para el control de los síntomas derivados de la histamina, principalmente el prurito, el enrojecimiento, urticaria, etc., se van a emplear antihistamínicos. Han demostrado ser mucho más eficaces los antihistamínicos de primera generación frente a los de segunda, a costa de una mayor toxicidad y efectos colaterales.

De entre los modernos antihistamínicos H1 de segunda generación, ninguno ha demostrado ser superior a otros, y por norma general si un paciente responde adecuadamente a cualquiera de ellos debemos mantenerlos, pero no es poco habitual que sea necesaria la combinación de antihistamínicos sedantes (primera generación) con no sedantes (segunda generación) para el adecuado control de los síntomas. Todo esto con miras a bloquear o contrarrestar la liberación de mediadores<sup>(1)</sup>.



En caso de síntomas persistentes, se utilizarán AINES en los pacientes que hayan demostrado tolerancia a los mismos. En caso de pacientes que hayan demostrado tendencia a la anafilaxia, deben transportar con ellos siempre un bolígrafo de epinefrina para el desafortunado caso de una degranulación masiva con clínica de shock o cierre de la vía aérea.

Tratamiento de los síntomas gastrointestinales: Por su frecuencia e importante impacto sobre la calidad de vida de los pacientes con mastocitosis sistémica, el tratamiento de los síntomas gastrointestinales merece mención aparte. Como ya se ha descrito, el cromoglicato disódico será el tratamiento de elección de la clínica de cólico intestinal y malabsorción. Desafortunadamente, en España no se comercializa en esta presentación, por lo que deberá ser preparado en forma de fórmula magistral, a razón de 200 mg por cápsula entérica, que es la dosis recomendada en adultos para el tratamiento de los síntomas, hasta 4 veces al día (10 a 20mg/kg en niños)(1).

En el caso del control de la clínica de pirosis y reflujo gastroesofágico, los anti-H2 como la ranitidina han demostrado ser útiles, pudiendo además complementarse con IBP como el omeprazol, pantoprazol, etc., a razón de 20mg/día.

Tratamiento de la enfermedad ósea: el otro tratamiento que requiere mención aparte es el de la enfermedad ósea por su gravedad. Si se controla la enfermedad gastrointestinal la absorción de calcio no debe suponer un problema. Se debe hacer un control estrecho de la densidad ósea en estos pacientes, y en caso de ser necesario recurrir al algoritmo terapéutico de la osteoporosis en adultos, pudiendo tratarse con bifosfonatos, etc.(20).

A continuación vemos una tabla que resumen los principales tratamientos de las afecciones ósea y gastrointestinal.

#### Tratamiento de los síntomas específicos de las matocitosis

##### A. Síntomas gastrointestinales

Enfermedad péptica, reflujo gastroesofágico (estudio adecuado)

- Antihistamínicos H1, Inhibidores de la bomba de protones

Dolor abdominal cólico y/o diarrea

- Cromoglicato disódico<sup>12, 31-34</sup>
- Si la respuesta no es adecuada, añadir de forma escalonada:
  - Antileucotrienos
  - Anticolinérgicos
  - AINES (si el paciente los ha tolerado previamente)

Malabsorción subclínica

- Cromoglicato disódico

Malabsorción severa

- Tratamiento citoreductor en las formas agresivas
- Cromoglicato disódico y si la respuesta no es adecuada. Dosis bajas de corticoesteroides.

##### B. Enfermedad ósea

Osteopenia/osteoporosis

- Cromoglicato disódico
- Calcio y Vitamina D con control adecuado de calcemia y calciuria
- Bifosfonatos por vía oral<sup>35</sup>
- Valorar tratamientos hormonales sustitutivos si fueran necesarios (menopausia en mujeres, hombres con valores bajos de testosterona)
- En casos excepcionales con fracturas patológicas valorar el uso de dosis bajas de interferon alfa 2b o tratamiento citoreductor

Esclerosis ósea difusa

- Cromoglicato disódico

Dosis bajas de corticoesteroides en casos con dolor óseo o alto riesgo de fracturas



### **Tratamiento centrado en el KIT:**

Se ha planteado una línea de tratamiento centrada molecularmente en la proteína del KIT. De los nuevos fármacos desarrollados, el inhibidor de la Tirosin kinasa ST1571 (Imatinib mesylato o Gleevec) ha sido considerado el paradigma del tratamiento basado en la especificidad molecular, suponiendo un inicio en el tratamiento de las mutaciones del BCR/ABL, PDGFR y el KIT<sup>(6)</sup>.

El Imatinib fue identificado en primer lugar como un inhibidor potente de la proteína kinasa c-abl, y demostró una actividad parecida frente al v-abl y también las formas p210 y p190 del bcr/abl (Druker et al, 1996. Carrol et al, 1997. Beran et al, 1998). También se concluyó su actividad frente a las cadenas alfa y beta tirosin kinasa del PDGFR.

Sobre el Imatinib mesylato y su interacción con el KIT: Estudios in vitro han demostrado que el imatinib inhibe las formas primitivas del KIT (wild type KIT o wtKit; Zermani et al, 2003) y suprime la proliferación de las clonas de mastocitos con la mutación V560DG, pero es inefectivo a la hora de obtener el mismo efectos con las clonas D816V mutadas (Atkins et al, 2003), esto se demostró en un estudio donde se enfrentó a mastocitos obtenidos de pacientes con dicha mutación y a mastocitos normales frente al Imatinib ex vivo, no se observó una preferencia del mismo por la clona de mastocitos mutada frente a su acción sobre los normales. Es más, los cambios estructurales provocados por la mutación D816V en el dominio KIT parecen ser responsables incluso de un descenso de la actividad de Imatinib por los mastocitos (Mol et al, 2004)<sup>(2,6,18)</sup>.

Estudios clínicos del uso del Imatinib en mastocitosis: en el artículo estudiado, de 2008, se han reportado 38 casos de adultos con mastocitosis sistémica tratados con Imatinib. De ellos 13 correspondían a casos de mastocitosis de buen pronóstico (10 con mastocitosis sistémica indolente y 3 con mastocitosis sistémica latente), 12 tenían mastocitosis sistémica agresiva, y el resto otras mastocitosis de peor pronóstico. El problema de esto es que la falta de homogeneidad en los pacientes nos impide obtener resultados concluyentes acerca de la verdadera efectividad del Imatinib en el tratamiento de la mastocitosis, pero aun así el ensayo aporta datos importantes.

Aun así, los estudios in vitro han mostrado una buena respuesta por parte de los mastocitos con otras mutaciones que no sean la D816V, sin embargo la respuesta completa solo se obtuvo en 4 de 31 pacientes (13% de los casos revisados), correspondiendo con 1/3 de los pacientes que no tenían la mutación D816V.

En un caso concreto de mastocitosis sistémica bien diferenciada se observó una mejoría dramática de la clínica del paciente, con una gran mejoría de los síntomas, el dolor ósea, la calidad de vida en general y una reducción importante de los mastocitos medulares (del 50% a <10% de infiltración) y de la triptasa sérica. A día de hoy continúa en tratamiento con Imatinib con una remisión casi completa de la enfermedad, y sin marcadores séricos de actividad de las mismas (triptasa frente a beta2 microglobulina)<sup>(2)</sup>.

A pesar de la esperanza que suponen las pruebas realizadas in vitro acerca de las terapias basadas en la especificidad molecular, se deben realizar aún más estudios sobre la toxicidad in vivo, esto es debido a que se ha comprobado que la supervivencia de los pacientes con mastocitosis tratados con imatinib a largo plazo es la misma que otros pacientes tratados con Imatinib que no sufrían esta enfermedad.

Así pues la recomendación hoy día acerca del tratamiento con Imatinib, es su restricción a los casos de mastocitosis sistémica agresiva y leucemia mastocítica de pacientes con negatividad para la mutación D816V KIT, siendo relativamente rara esta combinación. En casos de mastocitosis con curso indolente no se requerirá el uso de imatinib como tratamiento citorreductor.

(\*En el anexo 3 observamos una tabla con el resultado clínico y las características de los pacientes tratados con Imatinib).

Otros inhibidores de la Tirosin Kinasa en Mastocitosis: Basándonos en datos experimentales, se han usado otros inhibidores de la Tirosin Kinasa en el tratamiento de la mastocitosis, como el PKC142 (Gotlib et al, 2005; Gleixner et al, 2006) y el Dasatinib (Schittenhelm et al, 2006; Shah et al, 2006).

El PKC fue usado por la vía del “uso compasivo” en un paciente con Leucemia Mastocítica, resultando una mejoría parcial de la clínica del paciente, asociado a una mejoría de los datos analíticos de enfermedad, reducción de la disfunción multiorgánica, así como un descenso dramático en la infiltración de la médula ósea por parte de los mastocitos, así como de los mastocitos circulantes. Sin embargo, tras 3 meses de tratamiento, la enfermedad progresó (Gotlib et al, 2005).

A fecha del reciente estudio, hay un ensayo clínico de fase II en curso, para definir la efectividad y seguridad del PKC412 en pacientes con Leucemia mastocítica y mastocitosis sistémica agresiva. Los datos preliminares de dicho estudio muestran una respuesta parcial en 6 de 9 casos de mastocitosis sistémica agresiva.

En el caso del Dasatinib (principalmente un inhibidor del Abl/src con otras actividades Tirosin Kinasa), en un estudio piloto de fase II acerca de su uso en la mastocitosis (Verstousek et al, 2006), se evaluó la respuesta en un mínimo de 3 meses (3 ciclos de terapia). Se evaluaron un total de 24 casos acerca de la respuesta y la toxicidad.<sup>(2)</sup>

El estudio incluyeron 6 pacientes con mastocitosis sistémica agresiva, 4 con mastocitosis sistémica asociada a otra enfermedad hematológica no relacionada con los mastocitos, y 14 con mastocitosis sistémica indolente con síntomas incontrolables con las medidas habituales. Solo 2 pacientes mostraron un descenso objetivo del pool de mastocitos (8% de los pacientes) en tejidos, mientras que el 37% mostraron respuesta limitada al mismo. Otros Inhibidores de la Tirosin kinasa han mostrado actividad in vitro en varias clonas de mastocitos de ratón, como el Semaxinib y el EXEL-0862, siendo ambos efectivos en aquellos mastocitos que poseen la mutación D816V del KIT. Suponen otra alternativa emergente en el tratamiento de la mastocitosis.

**Table IV.** Recently developed molecular-targeting drugs capable of inhibiting wild-type and/or mutated Kit and their downstream signal transduction pathways.

| Drug                  | Target              | Tumour/cell line  | <i>KIT</i> mutations   | References   |
|-----------------------|---------------------|---|------------------------|--|
| Imatinib              | Kit                 | GIST-T1   | del (exon 11)          | Nakatani <i>et al</i> (2005)                             |
| Imatinib              | Kit                 | BM MC   | F522C                  | Akin <i>et al</i> (2004)                                 |
| Imatinib              | Kit                 | HMC-1   | V560G                  | Ma <i>et al</i> (2002)                                   |
| 17-AAG                | Hsp90               | Kasumi-1, HMC-1<br>BM MC                                    | N822K, D816V,<br>V560G | Fumo <i>et al</i> (2004); Yu <i>et al</i> (2006)         |
| Geldanamycin          | Hsp90               | GIST-T1   | del (exon 11)          | Nakatani <i>et al</i> (2005)                             |
| IMD-0354              | NF- $\kappa$ B      | HMC-1   | D816V, V560G           | Tanaka <i>et al</i> (2005)                               |
| PKC412                | TK                  | HMC-1 and neoplastic MC (MCL)                               | D816V                  | Gotlib <i>et al</i> (2005); Gleixner <i>et al</i> (2006) |
| Dasatinib             | Src, Kit            | MC and leukemic cell lines                                  | D816                   | Schittenhelm <i>et al</i> (2006)                         |
| AP23464               | Kit (Akt, Stat-3)   | HMC-1   | D816V                  | Corbin <i>et al</i> (2005)                               |
| AMN107                | Kit, Abl, PDGFR     | HMC-1   | V560G, D816V           | Gleixner <i>et al</i> (2006)                             |
| SU5416<br>(Semaxinib) | TK                  | Erythroleukemic cells (from<br>Spi-1/PU.1 transgenic mouse) | D814V mouse*           | Kosmider <i>et al</i> (2006)                             |
| EXEL-0862             | Kit, Stat-3, Stat-5 | HMC-1<br>BM MC  | V560G, D816V           | Pan <i>et al</i> (2007)                                  |
| Rapamycin             | mTOR                | HMC-1<br>BM MC  | D816V                  | Gabillot-Carre <i>et al</i> (2006)                       |

BM, bone marrow; TK, tyrosine kinase; Hsp90, heat shock protein 90; MC, mast cell; GIST-T1, gastrointestinal stromal tumour T1 cell line; HMC-1, human mast cell-derived cell line; MCL, mast cell leukaemia.

\*Mouse *KIT* mutation corresponding to human D816V.

## **EVALUACIÓN DE LA REMISIÓN Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO:**

Vamos a establecer la respuesta al tratamiento en función de la mejora o reducción de las alteraciones clínicas, analíticas y exploratorias que hemos descrito en el apartado de Diagnóstico, así en función de diferentes entidades vamos a exponer los siguientes criterios de remisión.

Ascitis: En los criterios de remisión se establece la “no ascitis” y una disminución de la frecuencia de paracentesis a <50% desde el momento del diagnóstico. Estos criterios no tienen en cuenta el volumen de la ascitis de base, ni la frecuencia inicial de paracentesis a la que se veía sometido el paciente antes del inicio del tratamiento.

Así, en paciente con una mínima ascitis, la desaparición de ésta sería el criterio de remisión ideal. Igualmente que en una paciente sometido a 2 paracentesis de base en un determinado tiempo, al reducción de ésta a 1 (50%) ya es criterio suficiente para considerar la remisión<sup>(3,7)</sup>.

Así pues, dados los criterios habituales de cuantificación de la ascitis mediante métodos radiológicos, no se puede establecer una cuantificación exacta en el % de reducción de líquido libre peritoneal. Proponemos los siguientes criterios para evaluar la respuesta al tratamiento:

- 1- Presentación sintomática; es decir, la desaparición de la clínica o de los signos clínicos de ascitis evidente.
- 2- Necesidad de intervención médica (con diuréticos) o mediante paracentesis. En el caso de la necesidad de control de la ascitis mediante diuréticos, es fácil cuantificar la reducción de los mismos o la retirada de éstos. En el caso de pacientes dependientes de paracentesis, son necesarias, como criterios de base para la evaluación de la reducción de las mismas, como mínimo 2 paracentesis en

las 12 semanas anteriores al inicio del tratamiento (de lo contrario no podríamos considerar una “ascitis dependiente de paracentesis” anterior al tratamiento) así podremos evaluar la reducción de las mismas como criterio de remisión.

Se puede usar la reducción de las toracocentesis en caso de derrames pleurales también como criterio de remisión, pero debido a que es una complicación más rara no va a ser tan usada como las paracentesis en la ascitis. Además, hay más eventos adversos potencialmente no secundarios a la mastocitosis desencadenantes de derrame pleural, como lo son el fallo cardíaco por el propio Imatinib, que puede enmascarar estas remisiones o incluso ser el principal causante de las nuevas toracotomías<sup>(3,7)</sup>.

Hipoalbuminemia: En términos de respuesta al tratamiento, el único criterio de remisión es la normalización de las cifras de albuminemia sin tener en cuenta las cifras anteriores. Esto quiere decir que no se tiene en cuenta ni la albúmina de base con la que parte el paciente, ni el incremento porcentual de ésta desde el inicio del tratamiento.

Disfunción hepática: es complicado definir los parámetros de respuesta al tratamiento en los casos de disfunción hepática por varios motivos, entre ellos que en pacientes con mastocitosis sistémica asociada a otra enfermedad hematológica no relacionada con los mastocitos es complicado establecer hasta donde es este fallo responsabilidad de la mastocitosis y hasta donde de la otra patología, por el desarrollo de síntomas similares o simuladores a la hepatitis y a la hepatopatía obstructiva<sup>(3,7)</sup>.

Así pues, para establecer criterios de remisión no es necesario partir de unas cifras específicas, se considerará que cualquiera mejora en las prueba de función hepática, así como cualquier descenso significativo en las cifras de bilirrubina, aspartato aminotransferasa, o alanina aminotransferasa, sería suficiente para ser considerado criterio de remisión, siendo la fosfatasa alcalina el calor que según nuestra experiencia más nos va a establecer la especificidad de la remisión de la hepatopatía causada por la mastocitosis.

Organomegalias: tendremos en cuenta los síntomas que provocan las organomegalias en caso de que se produzcan, como la saciedad precoz en el caso de la esplenomegalia, así la sensación subjetiva de mejora de las molestias podría ser usada como criterio de remisión, no obstante esto se antoja impreciso e insuficiente, por lo que contar con técnicas de imagen precisas como un TAC pre-tratamiento y TAC de control sería una medida óptima para la cuantificación de la reducción de estas organomegalias<sup>(3,7)</sup>.

Anemia:

- Anemia no dependiente de transfusiones: para poder establecer criterios de remisión, tomaremos como base las anemias d <10g/dl de Hemoglobina, así el criterio de remisión será superar esos 10g/dl de Hb, con un incremento mínimo de 1g/dl desde los niveles anteriores al inicio del tratamiento. Antes de usarla como criterio de remisión debemos asegurarnos de que la anemia es secundaria a la mastocitosis y no a otro proceso asociado. Para poder decir que estamos ante una remisión de la enfermedad a consecuencia del tratamiento exigiremos un incremento de 2g/dl de Hb, que debe mantenerse durante 12 semanas con una cifra mínima de 8,5 g/dl. Para poder decir que

estamos ante un caso de remisión completa, además, esta cifra debe superar los 11,5 g/dl.

- Anemia dependiente de transfusiones: No se incluye este tipo de anemia en los criterios de remisión de los ensayos clínicos. Esto puede suponer un problema para evaluar a estos pacientes, así que hace falta una clasificación más rigurosa de los criterios. En el artículo analizado, se propone como criterio de base para acuñar este término el requerimiento de un mínimo de 6 unidades de sangre en las 12 semanas anteriores al inicio del tratamiento, siendo la última y más reciente en los 28 días antes del inicio del mismo. Durante el tratamiento, si el paciente revive 6 ud de sangre antes de 12 semanas, no hará falta continuar evaluando la respuesta, y se detendrá el mismo. Igual que en la anemia no dependiente de transfusiones, debemos filiar perfectamente el origen de la misma antes de establecerla como criterio de remisión de la mastocitosis. Un criterio de remisión total sería la independencia de las transfusiones en un periodo de 12 semanas tras el inicio del tratamiento, manteniendo una Hb < 8,5 g/dl.

Trombocitopenia dependiente de transfusiones plaquetarias: similarmente a la anemia dependiente de transfusiones, no hay criterios claros establecidos de remisión. Aunque no hay criterios claros para definir el umbral de la transfusión de plaquetas, podemos establecer <10.000 a <20.000 plaquetas/litros como el límite, o aún >10.000 en presencia de hemorragias. Así que igualmente que en la anemia, se recomienda establecer la base como >6 ud de plaquetas en las 12 semanas antes del inicio del tratamiento, y al menos 1 ud en los 28 días antes. El criterio de remisión total sería establecido como un recuento absoluto de plaquetas <20.000/l con ausencia de transfusiones en las 12 semanas tras el inicio del tratamiento<sup>(3,7)</sup>.

Neutropenia: podemos establecer el umbral de base para la evaluación de la respuesta al tratamiento en 1.000.000/L (Neutropenia grado 3). Para poder decir que estamos ante un caso de remisión completa, debemos observar un incremento de al menos el 100% en la cifra de neutrófilos, y al menos 500.000/L que se mantengan por encima de esa cifra durante >12 semanas<sup>(3,7)</sup>.

### **Criterios propuestos por el “European Competence Network on Mastocytosis” y el International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment” para la evaluación de la respuesta al tratamiento:**

Se proponen una serie de criterios (resumidos en la tabla de abajo) que pueden ser una herramienta importante en la evaluación de la respuesta al tratamiento en ensayos clínicos, al que habría que añadir criterios más específicos de mejoría del daño histológico en los órganos.

La intención de esta clasificación es contar con criterios uniformes y reproducibles para establecer el punto de remisión en nuevos estudios. Dado el pronóstico sombrío de la leucemia mastocítica, estos pacientes en concreto deben ser tratados inmediatamente, incluso aunque no se haya podido establecer un punto de partida para la evaluación del daño a nivel histológico, o aun en el improbable caso de que aún no se haya desarrollado

daño orgánico. En estos casos, el punto de remisión se debe establecer únicamente con la infiltración medular y los niveles séricos de triptasa.

La resolución de 1 o más de 1 datos de daño hematológico o no hematológico sin empeoramiento de la función de ningún otro sistema u órgano son suficientes para establecer la remisión de la enfermedad.

IWG-MRT-ECNM consensus response criteria for patients with ASM, MCL, and SM associated with a myeloid neoplasm

|  |
|--|
| <b>Complete remission (CR)<sup>*</sup></b>   |
| Requires all 4 criteria and response duration must be $\geq 12$ wk   |
| No presence of compact neoplastic mast cell aggregates in the BM or other biopsied extracutaneous organ  |
| Serum tryptase level $< 20$ ng/mL <sup>†</sup>   |
| Peripheral blood count remission defined as ANC $\geq 1 \times 10^9$ /L with normal differential, Hb level $\geq 11$ g/dL, and platelet count $\geq 100 \times 10^9$ /L  |
| Complete resolution of palpable hepatosplenomegaly and all biopsy-proven or suspected SM-related organ damage (CI findings) <sup>‡</sup>   |
| <b>Partial remission (PR)<sup>*</sup></b>  |
| Requires all 3 criteria and response duration must be $\geq 12$ wk, in the absence of both CR and progressive disease (PD)   |
| Reduction by $\geq 50\%$ in neoplastic MCs in the marrow and/or other extracutaneous organ at biopsy demonstrating eligible SM-related organ damage  |
| Reduction of serum tryptase level by $\geq 50\%$ <sup>†</sup>  |
| Resolution of 1 or more biopsy-proven or suspected SM-related organ damage (CI finding(s)) <sup>‡</sup>  |
| <b>Clinical improvement (CI)<sup>*</sup></b>   |
| Response duration must be $\geq 12$ wk   |
| Requires 1 or more of the nonhematologic and/or hematologic response criteria to be fulfilled (see Table 3) in the absence of both CR/PR   |
| <b>Clinical improvement (CI)<sup>*</sup></b>   |
| Response duration must be $\geq 12$ wk   |
| Requires 1 or more of the nonhematologic and/or hematologic response criteria to be fulfilled (see Table 3) in the absence of both CR/PR   |
| assignment or progressive disease (PD)   |
| <b>Stable disease (SD)</b>   |
| Not meeting criteria for CR, PR, CI, or PD   |
| <b>Progressive disease (PD)<sup>§</sup></b>  |
| Requires at least 1 element of either criteria 1 or 2 and duration must be $\geq 8$ wk   |
| (1) For patients with baseline grade 2 nonhematologic organ damage: a) worsening by 1 grade, AND b) minimum 100% increase (doubling) of laboratory abnormality.  |
| For patients with baseline $\geq$ grade 2 albumin: (a) worsening by 1 grade, AND (b) decrease by $\geq 0.5$ g/dL.  |
| For patients with baseline $\geq$ grade 3 nonhematologic organ damage: minimum 100% increase (doubling) of laboratory abnormality.   |
| For patients with baseline $\geq$ grade 2 transfusion-independent anemia or thrombocytopenia: New transfusion dependence of $\geq 4$ units of RBCs or platelets at 8 wk.   |
| For patients with baseline transfusion-dependent anemia or thrombocytopenia: $\geq 100\%$ increase in the average transfusion frequency for an 8-wk period compared with the 12-wk pretreatment period   |
| For patients with baseline grade $\geq$ grade 3 neutropenia: (a) $> 50\%$ decrease in neutrophil count, AND (b) absolute decrease of neutrophil count of $\geq 250/\text{mm}^3$ , AND c) grade 4   |
| (2) Development of at least 10-cm palpable symptomatic splenomegaly for a baseline spleen size of not palpable or $\leq 5$ cm, OR if baseline symptomatic splenomegaly is $> 5$ cm, a $> 50\%$ worsening and development of at least 10 cm of palpable symptomatic splenomegaly compared with the baseline value. <sup>¶</sup> |
| <b>Loss of response (LOR)</b>  |
| Loss of a documented CR, PR, or CI that must be for $\geq 8$ wk. Downgrading of CR to PR or PR to CI is considered as such but is not considered as loss of response unless CI is also lost for a minimum of 8 wk. The baseline value for LOR is the pretreatment measurement(s) and not the nadir values during response.     |

## **PRONÓSTICO:**

Analizamos un estudio que se centró en el seguimiento de 145 adultos con mastocitosis sistémica indolente durante una media de 9 años (con un caso de hasta 40 años de seguimiento), en el que se realizaron exhaustivos análisis de los factores indicadores de pronóstico indicados hasta ahora. Como novedad este estudio tomó como muestra sólo pacientes con mastocitosis sistémica indolente, considerada la forma “benigna” de enfermedad, de tal manera que se pudiera valorar claramente la evolución hacia formas

más agresivas (frente a los estudios pronósticos anteriores que tomaban pacientes ya diagnosticados con formas agresivas de mastocitosis) (2,3,7).

Desde el punto de vista pronóstico, el estudio ha demostrado que, pese a que es relativamente frecuente la presencia de marcadores biológicos de progresión de la enfermedad, la transformación de la mastocitosis sistémica indolente de estos pacientes hacia una forma más agresiva es un fenómeno extraño reservado a una minoría de éstos. De éstos, los pacientes que mostraban mutaciones del D816V KIT junto a cifras elevadas de Beta2-microglobulina, demostraron ser los más firmes candidatos a la progresión de la enfermedad(2).

Se ha acuñado un nuevo término para una variante de la mastocitosis sistémica indolente que se ha observado que tiene un comportamiento más agresivo, la mastocitosis sistémica latente. Se ha observado que la evolución de mastocitosis sistémica indolente a mastocitosis sistémica latente si es bastante frecuente, y que sin embargo esta evolución no tiene gran significancia a la hora de predecir la evolución a las formas más agresivas.

Informes previos han sugerido la frecuente asociación entre otras neoplasias hematológicas y la mastocitosis, especulándose que los pacientes con las diferentes variantes de mastocitosis sistémica tienen un alto riesgo de desarrollar otros desórdenes hematológicos (10% a 30% de sujetos). No obstante este estudio en concreto ha demostrado que los pacientes con mastocitosis sistémica indolente tienen poca probabilidad de sufrir esta progresión, para ser más concretos, sólo 4 sujetos del estudio mencionado sufrieron evolución (una leucemia mieloblástica aguda, un síndrome mielodisplásico, una policitemia vera y una leucemia mastocítica), estando presente en dos de ellos la mutación del D816V KIT, así como el CD34 en muestras altamente purificadas de precursores hematopoyéticos, reforzando la teoría del papel crucial de susodicha mutación en la fisiopatología de la progresión de la enfermedad(12).

En un estudio retrospectivo anterior con una muestra de 58 pacientes con mastocitosis sistémica, Travis et al encontraron que tan sólo el 46,6% de ellos continuaban con vida después de un seguimiento de 7,6 años. En otro estudio de la misma institución, de 40 casos (24 con mastocitosis sistémica indolente y 16 con mastocitosis sistémica agresiva) 8 pacientes murieron (20%) de los cuales 7 pacientes con mastocitosis sistémica agresiva murieron de complicaciones derivadas de la enfermedad, y el restante por causas desconocidas), y ninguno de ellos sufría de mastocitosis sistémica indolente). En el estudio actual que nos concierne, solo una minoría de los pacientes (7 de 145) con mastocitosis sistémica indolente ha fallecido durante un seguimiento prolongado, es más, tan solo en 2 de estos casos, la muerte puede ser totalmente atribuida a la enfermedad por el desarrollo de una complicación mortal de la misma.

Así pues, del estudio comentado podemos sacar la conclusión de que la progresión de la enfermedad en los casos de mastocitosis sistémica indolente es un fenómeno poco frecuente, siendo necesarios no obstante los controles periódicos mencionados con anterioridad y la vigilancia de los marcadores bioquímicos de progresión. En las formas más agresivas de mastocitosis la progresión es un fenómeno más frecuente, y es en estos casos el seguimiento y eventual tratamiento debe ser mucho más estrecho y agresivo(3,7).

# CONCLUSIONES:

La mastocitosis como enfermedad es una entidad tremendamente amplia, en la que podemos encontrar prácticamente cualquier tipo de alteración en función del órgano más afecto, y que tiene como denominador común su causa, la hiperplasia de mastocitos, habitualmente mutados.

Hemos podido apreciar la gran variabilidad en la presentación, pronóstico y comportamiento de la enfermedad de unos sujetos a otros, y como incluso se han descrito casos que no se ajustan a ninguna de las variantes descritas en la escala de la OMS. Esto convierte a la mastocitosis en una enfermedad con una dificultad extraordinaria para predecir su pronóstico y comportamiento, aunque hayamos observado que hay ciertos factores que nos permiten apuntar si ésta se va a comportar de una manera benigna o por el contrario más agresiva.

Otro problema con el que nos topamos a la hora de estudiar la enfermedad, es el enorme infradiagnóstico que se estima hay alrededor de la misma. Las formas más benignas, especialmente las formas indolentes de la enfermedad, permanecen sin diagnosticar a lo largo de la vida de la mayoría de los sujetos, siendo las molestias típicas de la misma confundidas con enfermedades gastrointestinales y respiratorias como: asma, hipersensibilidad bronquial, enfermedad por reflujo gastroesofágico, colon irritable, etc. Enmascarando el curso benigno de estas formas indolentes, dado que los pacientes que nunca desarrollan una transformación neoplásica de la misma o lesiones cutáneas permanecen indetectados.

Este sesgo de detección es, en mi opinión, el que hace que confiere a la enfermedad este pronóstico sombrío que hemos podido observar a lo largo del artículo, pues aunque muchas formas de las descritas llegan a remitir y a mantenerse estables, no es un porcentaje despreciable el que hemos observado de pacientes que fallecen o cuya calidad de vida se reduce ostensiblemente.

Por todo esto es importante que se siga investigando en formas no cruentas de detección temprana de la enfermedad destinadas a la detección de estos casos “ocultos”, ya que aunque se trate de manifestaciones menores en forma de urticarias, molestias gastrointestinales y respiratorias, con un sencillo tratamiento antihistamínico o con estabilizadores de los mastocitos podremos eliminar estas molestias que condicionan la calidad de vida de los sujetos afectados, así como poder hacernos una idea mucho más certera de la verdadera prevalencia y pronóstico de la enfermedad en la población general.

## AGRADECIMIENTOS:

Al doctor Luis escribano, por su inestimable ayuda, su amabilidad y su extensísimo conocimiento de la mastocitosis junto a su siempre desinteresada disposición a ayudar, siempre muy cercano y atento.

Al doctor Jesús Lázaro como tutor y director de mi trabajo, que me ha ayudado a encauzar adecuadamente el caos de artículos y estructura.



# Bibliografía:

- 1- De la Hoz, B, González de Olano, D, Álvarez, I, Sánchez, L, Núñez, R, Sánchez, I, Escribano, L. Guías clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las Mastocitosis. An Sist Sanit Navar, 2008 - SciELO España
- 2- Orfalo, A, García-montero, A.C, Sanchez, L, Escribano, L, Rema. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. Br J Haematol. 2007 Jul;138(1):12-30.
- 3- Escribano L, Alvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, Garcia-Montero A, Núñez R, Almeida J, Jara-Acevedo M, Teodósio C, García-Cosío M, Bellas C, Orfalo A. 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 Sep;124(3):514-21. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.003. Epub 2009 Jul 9
- 4- Escribano, L, Ofalo, A, Diaz-agustin, B, Villarrubia, J, Cerveró, C, et al. Indolent systemic mast cell disease in adults: Immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells and its diagnostic implications. Blood. 1998;91(8): 2731-2736.
- 5- Alvarez-Twose I, Morgado JM, Sánchez-Muñoz L, García-Montero A, Mollejo M, Orfalo A, Escribano L. Current state of biology and diagnosis of clonal mast cell diseases in adults. Int J Lab Hematol. 2012 Oct;34(5):445-60. doi: 10.1111/j.1751-553X.2012.01427.x. Epub 2012 May 3.
- 6- Marton I, Pósfaí É, Borbényi Z, Bödör C, Papp G, Demeter J, Korom I, Varga E, Bata-Csörgő Z. Therapeutic challenge during the long-term follow-up of a patient with indolent systemic mastocytosis with extensive cutaneous involvement. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015 May;19(9):1607-9.
- 7- Gotlib J<sup>1</sup>, Pardanani A, Akin C, Reiter A, George T, Hermine O, Kluin-Nelemans H, Hartmann K, Sperr WR, Brockow K, Schwartz LB, Orfalo A, Deangelo DJ, Arock M, Sotlar K, Horny HP, Metcalfe DD, Escribano L, Verstovsek S, Tefferi A, Valent P. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. Blood. 2013 Mar 28;121(13):2393-401. doi: 10.1182/blood-2012-09-458521. Epub 2013 Jan 16.
- 8- Teodosio C, García-Montero AC, Jara-Acevedo M, Sánchez-Muñoz L, Pedreira CE, Álvarez-Twose I, Matarraz S, Morgado JM, Bárcena P, Matito A, Mayado A, Sanchez ML, Díez-Campelo M, Escribano L, Orfalo A. Gene expression profile of highly purified bone marrow mast cells in systemic mastocytosis. J Allergy Clin Immunol. 2013 Apr;131(4):1213-24, 1224.e1-4. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.674. Epub 2013 Feb 10.

- 9- Escribano L, Garcia Montero AC, Núñez R, Orfao A; Red Española de Mastocitosis. Flow cytometric analysis of normal and neoplastic mast cells: role in diagnosis and follow-up of mast cell disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006 Aug;26(3):535-47.
- 10- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2013 Jul;88(7):612-24. doi: 10.1002/ajh.23459. Epub 2013 May 30.
- 11- Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007;37:435-53.
- 12- Sperr WR, Hauswirth AW, Valent P. Tryptase a novel biochemical marker of acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002;43:2257-61.
- 13- Escribano L, Diaz-Agustin B, López A, et al. Immunophenotypic analysis of mast cells mastocytosis: when and how to do it. Proposals of the Spanish Network on mastocytosis (REMA). *Cytometry* 2004;58B:1–8.
- 14- Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez R, Prados A, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow haematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* 2006;108:2366-72.
- 15- Nakagomi N, Hirota S. Juxtamembrane type c-kit gene mutation found in aggressive systemic mastocytosis induces imatinib-resistant constitutive KIT activation. *Lab Invest* 2007;87:365–71.
- 16- Sperr WR, Jordan JH, Baghestanian M et al. Expression of mast cell tryptase by myeloblasts in a group of patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2001; 98: 2200–2209.
- 17- Escribano L, Orfao A, Villarrubia J et al. Immunophenotypic characterization of human bone marrow mast cells. A flow cytometric study of normal and pathological bone marrow samples. *Anal Cell Pathol* 1998; 16: 151–159.
- 18- Zhang LY, Smith ML, Schultheis B, Fitzgibbon J, Lister TA, Melo JV, Cross NCP, Cavenagh JD. A novel K5091 mutation of KIT identified in familial mastocytosis – in vitro and in vivo responsiveness to imatinib therapy. *Leuk Res* 2006;30:373–8.
- 19- Nemeth K, Wilson TM, Ren JJ, Sabatino M, Stroncek DM, Krepuska M, Bai Y, Robey PG, Metcalfe DD, Mezey E. Impaired function of bone marrow stromal cells in systemic mastocytosis. *Stem Cell Res*. 2015 May 8;15(1):42-53. doi: 10.1016/j.scr.2015.04.005.

## ANEXO 1:

### Criterios diagnósticos y clasificación de las mastocitosis según la OMS<sup>4,20</sup>.

---

#### Criterios diagnósticos

##### Mayores

Presencia de agregados de mastocitos (MC) (>15 mastocitos) en la biopsia de médula ósea o en otros tejidos

##### Menores

>25 % MC con morfología anormal en la extensión de médula ósea

Expresión de los antígenos CD25 y/o CD2 por citometría de flujo<sup>a</sup>

Triptasa sérica >20ng/ml (no válido si existe una hemopatía mieloide asociada)<sup>b</sup>

Presencia de mutación activante del c-kit en los MC de médula ósea u otro tejido

Una mastocitosis se considera sistémica si se cumple 1 criterio mayor y 2 menores o 3 criterios menores

#### Clasificación<sup>c</sup>

##### Mastocitosis cutánea

##### Mastocitosis sistémica

Mastocitosis sistémica indolente (con lesión cutánea)

Mastocitosis asociada a otra hemopatía clonal

Mastocitosis sistémica agresiva

Leucemia de mastocitos y sarcoma de mastocitos

##### Mastocitoma extracutáneo

---

a) La presencia de un inmunofenotipo aberrante se considera un criterio mayor por la REMA

b) Es un punto de corte arbitrario y no está basado en estudios prospectivos

c) La REMA incluye otros dos grupos de mastocitosis sistémicas indolentes:

1) La mastocitosis sistémica bien diferenciada<sup>25</sup> y

2) La mastocitosis sistémica sin lesión cutánea asociada a anafilaxia o colapso vascular<sup>26</sup>

#### Criterios

mayores:

- Presencia de agregados mastocitarios que contengan 15 o más mastocitos en la biopsia de médula ósea. Es el único criterio principal aceptado por la clasificación actual de consenso y de la OMS.
- Demostración de un inmunofenotipo aberrante, por citometría de flujo, en los MC, como la expresión de CD25 (considerado un criterio mayor por la REMA, pero no en la clasificación de la OMS) con o sin expresión de CD2 y la sobre-expresión de CD35, CD59, CD69 y una baja expresión de CD117, entre otros.

#### Criterios menores

- Presencia de más de un 25% de MC morfológicamente anormales en las extensiones de médula ósea<sup>4, 20</sup>.
- Triptasa sérica superior a 25 ug/L. No aplicable si existe una hemopatía mieloide asociada (leucemia aguda, síndrome mielodisplásico o mieloproliferativo, síndrome hipereosinofílico) o si la determinación se ha realizado coincidiendo con una crisis anafiláctica.
- Presencia de mutaciones somáticas activantes en la proteína c-kit. Se considerará a una mastocitosis como sistémica si se cumple un criterio principal y uno menor o dos criterios secundarios.

Dado que en las formas pediátricas no se realiza estudio de médula ósea en el momento del diagnóstico, esta clasificación no es aplicable en estos pacientes.

## ANEXO 2:

*KIT* mutations that have been reported in patients with mastocytosis in comparison with other non-mast cell neoplasias also carrying *KIT* mutations.

| Disease              | Domain          | Exon | Mutation                | Consequence of mutation | Frequency (%) | Comments                | References   |
|----------------------|-----------------|------|-------------------------|-------------------------|---------------|-------------------------|--|
| Mastocytosis         | Extracellular   | 8    | del D419                | Unknown                 | <5            | Familial SM             | Hartmann <i>et al</i> (2005)   |
|                      |                 | 9    | K509I                   | Unknown                 | <5            | Familial SM             | Zhang <i>et al</i> (2006)  |
|                      | Transmembrane   | 10   | F522C                   | Activating              | <5            | SM                      | Akin <i>et al</i> (2004)   |
|                      |                 | 10   | A533D                   | Activating              | <5            | Familial CM             | Tang <i>et al</i> (2004)   |
|                      | Juxtamembrane   | 11   | V559I                   | Activating              | <5            | ASM                     | Nakagomi and Hirota (2007)   |
|                      |                 | 11   | V560G                   | Activating              | <5            | ISM, MCL                | Furitsu <i>et al</i> (1993); Buttner <i>et al</i> (1998)   |
|                      | Activation loop | 17   | R815K                   | Unknown                 | <5            | Paediatric UP           | Sotlar <i>et al</i> (2003)   |
|                      |                 | 17   | D816V                   | Activating              | >90           | Adult SM                | Garcia-Montero <i>et al</i> (2006)   |
|                      |                 | 17   | D816Y                   | Activating              | <5            | SM                      | Longley <i>et al</i> (1999)  |
|                      |                 | 17   | D816H                   | Unknown                 | <5            | SM-AML                  | Pullarkat <i>et al</i> (2003)  |
|                      |                 | 17   | D816F                   | Activating              | <5            | SM                      | Longley <i>et al</i> (1999)  |
|                      |                 | 17   | I817V                   | Unknown                 | <5            | WDSM                    | Garcia-Montero <i>et al</i> (2006)   |
|                      |                 | 17   | insV815_I816            | Unknown                 | <5            | SM                      | Garcia-Montero <i>et al</i> (2006)   |
|                      |                 | 17   | D820G                   | Unknown                 | <5            | ASM                     | Pignon <i>et al</i> (1997)   |
|                      |                 | 17   | E839K                   | Inactivating            | <5            | UP                      | Longley <i>et al</i> (1999)  |
|                      |                 |      |                         |                         |               |                         |  |
| GIST                 | Extracellular   | 8    | del D419                | Unknown                 | <5            | Familial GIST           | Hartmann <i>et al</i> (2005)   |
|                      |                 | 9    | insA502_Y503            | Unknown                 | <5            |                         | Lasota <i>et al</i> (2000)   |
|                      | Juxtamembrane   | 11   | del in region K550_E561 | Activating              | 25–50         |                         | Hirota <i>et al</i> (1998); Nakahara <i>et al</i> (1998); Taniguchi <i>et al</i> (1999); Andersson <i>et al</i> (2002) |
|                      |                 | 11   | V559D                   | Activating              | 16            |                         | Hirota <i>et al</i> (1998)   |
|                      |                 | 11   | V560D                   | Activating              | 40            |                         | Andersson <i>et al</i> (2002)  |
|                      |                 | 11   | D579del                 | Activating              |               |                         | Nakahara <i>et al</i> (1998)   |
|                      |                 | 13   | K642E                   | Activating              | <5            |                         | Isozaki <i>et al</i> (2000); Lasota <i>et al</i> (2000)  |
|                      |                 | 14   | del K704_N705           | Unknown                 | <10           |                         | Andersson <i>et al</i> (2002)  |
|                      |                 | 15   | del S715                | Unknown                 | >50           |                         | Andersson <i>et al</i> (2002)  |
|                      |                 |      |                         |                         |               |                         |  |
|                      | TK1             | 13   | K642E                   | Activating              | <5            |                         | Isozaki <i>et al</i> (2000); Lasota <i>et al</i> (2000)  |
|                      | Kinase insert   | 14   | del K704_N705           | Unknown                 | <10           |                         | Andersson <i>et al</i> (2002)  |
| MPD                  | Extracellular   | 2    | D52N                    | Unknown                 | 10            |                         | Nakata <i>et al</i> (1995)   |
| AML                  | Extracellular   | 8    | D419del                 | Unknown                 | 30            | Inv(16)                 | Gari <i>et al</i> (1999)   |
|                      |                 | 8    | del+ins 416–419         | Unknown                 | 9             | Inv(16)                 | Beghini <i>et al</i> (2004)  |
|                      | Transmembrane   | 10   | V530I                   | Unknown                 | 14            | Inv(16)                 | Gari <i>et al</i> (1999)   |
|                      | Activation loop | 17   | D816V                   | Activating              | 20            | t(8;21) and inv(16)     | Beghini <i>et al</i> (2004)  |
|                      |                 | 17   | D816Y                   | Activating              | 10            |                         | Beghini <i>et al</i> (2004)  |
|                      |                 | 17   | D816H                   | Activating              | <5            |                         | Beghini <i>et al</i> (2004)  |
|                      |                 | 17   | N822K                   | Activating              |               | Kasumi-1 cells, t(8;21) | Beghini <i>et al</i> (2002)  |
| Nasal and nasal-type | Juxtamembrane   | 11   | V559I                   | Unknown                 | <5            |                         | Hongyo <i>et al</i> (2000)   |
|                      |                 | 11   | E561K                   | Unknown                 | 8             |                         | Hongyo <i>et al</i> (2000)   |
| NK/T-cell lymphoma   | Activation loop | 17   | D816N                   | Unknown                 | <5            |                         | Hongyo <i>et al</i> (2000)   |
|                      |                 | 17   | V825A                   | Unknown                 | 30            |                         | Hongyo <i>et al</i> (2000)   |
| Seminomas            | Juxtamembrane   | 11   | W557C                   | Unknown                 | 6             | Intracranial germinoma  | Sakuma <i>et al</i> (2004)   |
|                      |                 | 11   | W557R                   | Activating              | <5            |                         | Sakuma <i>et al</i> (2003)   |
|                      |                 | 11   | L576P                   | Activating              | <5            |                         | Willmore-Payne <i>et al</i> (2006)   |
|                      | Activation loop | 17   | D816V                   | Activating              | 3–10          |                         | Sakuma <i>et al</i> (2003, 2004); Kemmer <i>et al</i> (2004); Willmore-Payne <i>et al</i> (2006)                       |
|                      |                 |      | D816H                   | Activating              | ≤5            |                         | Sakuma <i>et al</i> (2003); Kemmer <i>et al</i> (2004)   |
|                      |                 |      | D816Y                   | Activating              | <5            |                         | Willmore-Payne <i>et al</i> (2006)   |
|                      |                 | 17   | D816E                   | Activating              | <5            |                         | Willmore-Payne <i>et al</i> (2006)   |
|                      |                 | 17   | D820H                   | Unknown                 | <5            |                         | Willmore-Payne <i>et al</i> (2006)   |
|                      |                 | 17   | D820V                   | Unknown                 | 6             | Intracranial germinoma  | Sakuma <i>et al</i> (2004)   |
|                      |                 | 17   | N822Y                   | Unknown                 | 6             | Intracranial germinoma  | Sakuma <i>et al</i> (2004)   |

# Anexo 3:

**Table III.** Clinical characteristic and outcome of patients with mastocytosis treated with imatinib.

| Case number | Age (years) | Category        | Mutation      | Previous treatment/s          | Concomitant therapy | Best response                | Reference   |
|-------------|-------------|-----------------|---------------|-------------------------------|---------------------|------------------------------|---|
| 1           | 46          | ISM             | None          | None                          | None                | MR (CR) 10 months+           | Pardanani <i>et al</i> (2003b,c)  |
| 2           | 31          | ASM             | None          | HC, IFN                       | None                | MR (CR) 19 months+           | Pardanani <i>et al</i> (2003b,c)  |
| 3           | 72          | ASM             | None          | HC                            | None                | MR (CR) 1 month+             | Pardanani <i>et al</i> (2003b,c)  |
| 4           | 61          | ASM             | None          | CHOP                          | None                | NR 3 months                  | Pardanani <i>et al</i> (2003b,c)  |
| 5           | 45          | ASM             | None          | IFN, Pred                     | None                | MR (IR)                      | Pardanani <i>et al</i> (2003b,c)  |
|             |             |                 |               | 2CdA                          |                     | MRD 10-5 months              |   |
| 6           | 70          | ASM             | None          | IFN                           | None                | MR (IR) 8 months             | Pardanani <i>et al</i> (2003b,c)  |
| 7           | 30          | ISM-CEL         | FIP1L1-PDGFRA | HC, IFN                       | None                | MR (CR) 19 months+           | Elliott <i>et al</i> (2004)   |
| 8           | 50          | SM              | FIP1L1-PDGFRA | None in the previous 6 months | Prednisone*         | MR (CR) 3 months+            | Droogendijk <i>et al</i> (2006)   |
| 9           | 32          | ISM-CEL HIV+    | FIP1L1-PDGFRA | None                          | None                | Response of SM not evaluable | Merante <i>et al</i> (2006)   |
| 10          | 51          | ISM-CEL         | FIP1L1-PDGFRA | HC, CE, IFN                   | None                | MR 24 months+                | Florian <i>et al</i> (2006)   |
| 11          | 26          | Familial ASM    | K509I         | IFN                           | None                | PR (GPR) 24 months+          | Zhang <i>et al</i> (2006)   |
| 12          | 25          | WDSM            | F522C         | IFN                           | None                | MR (IR) 39 months +          | Akin <i>et al</i> (2004); J. Robyn, personal communication (12/10/2006) |
| 13          | 43          | SM -AHNMD (CML) | D816V bcr/abl | HU                            | None                | MR (CR) 6 months+            | Agis <i>et al</i> (2005)  |
| 14          | 78          | ASM             | D816V         | IFN                           | None                | NR 9 months+                 | Pardanani <i>et al</i> (2003b,c)  |
| 15          | 85          | ASM             | D816V         | HU                            | None                | NR 5 months+                 | Pardanani <i>et al</i> (2003b,c)  |
| 16          | 33          | ASM             | D816V         | None in the previous 6 months | None                | NR 4 months+                 | Musto <i>et al</i> (2004)   |
| 17          | 49          | SSM             | D816V         | None in the previous 6 months | Prednisone*         | MR (IR) 3 months+            | Droogendijk <i>et al</i> (2006)   |
| 18          | 45          | ISM             | D816V         | None in the previous 6 months | Prednisone*         | NR 3 months+                 | Droogendijk <i>et al</i> (2006)   |
| 19          | 45          | ISM             | D816V         | None in the previous 6 months | Prednisone*         | MR (PCR) 3 months+           | Droogendijk <i>et al</i> (2006)   |
| 20          | 45          | ISM             | D816V         | None in the previous 6 months | Prednisone*         | MR (PCR) 3 months+           | Droogendijk <i>et al</i> (2006)   |
| 21          | 58          | ISM             | D816V         | None in the previous 6 months | Prednisone*         | MR (IR) 3 months+            | Droogendijk <i>et al</i> (2006)   |
| 22          | 45          | SSM             | D816V         | None in the previous 6 months | Prednisone*         | MR (IR) 3 months+            | Droogendijk <i>et al</i> (2006)   |
| 23          | 45          | SSM             | D816V         | None in the previous 6 months | Prednisone*         | MR (IR) 3 months+            | Droogendijk <i>et al</i> (2006)   |
| 24          | 73          | ASM             | D816V         | IFN                           | Prednisone*         | NR 3 months+                 | Droogendijk <i>et al</i> (2006)   |
| 25          | 48          | ISM             | D816V         | None in the previous 6 months | Prednisone*         | MR (IR) 3 months+            | Droogendijk <i>et al</i> (2006)   |
| 26          | 46          | ISM             | D816V         | None in the previous 6 months | Prednisone*         | MR (PCR) 3 months+           | Droogendijk <i>et al</i> (2006)   |
| 27          | 43          | ISM             | D816V         | None in the previous 6 months | Prednisone*         | MR (PCR) 3 months+           | Droogendijk <i>et al</i> (2006)   |
| 28          | 42          | ASM             | ND            | IFN                           | None                | NR 72 months +               | Hennessy <i>et al</i> (2004)  |
| 29          | 80          | ASM             | ND            | IFN, prednisone               | None                | NR 72 months, dead           | Hennessy <i>et al</i> (2004)  |
| 30          | 59          | ISM             | ND            | None in the previous 6 months | Prednisone*         | PR 3 months+                 | Droogendijk <i>et al</i> (2006)   |
| 31          | 60          | ISM             | ND            | None in the previous 6 months | Prednisone*         | MR (IR) 3 months+            | Droogendijk <i>et al</i> (2006)   |

H, hepatomegaly; S, splenomegaly; HC, hydroxycarbamide; IFN, interferon- $\alpha$ ; NA, not done; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone; CR, complete response; MR, major response; IR, incomplete response; BM, bone marrow; GPR, good partial response; ISM, indolent systemic mastocytosis; CEL, chronic eosinophilic leukaemia; ASM, aggressive systemic mastocytosis; WDSM, well-differentiated systemic mastocytosis; NA, not available; N, normal; CE, corticosteroids.