

## Mast cell activation syndrome. About a clinical case

### Síndrome de activación mastocitaria. A propósito de un caso clínico

Ricardo Cardona,<sup>1</sup> María Angélica Muñoz-Ávila,<sup>1</sup> Catalina Gómez-Henao,<sup>1</sup> Susana Díez-Zuluaga,<sup>1</sup> Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas<sup>2</sup>

#### Abstract

**Background:** Monoclonal mast cell activation syndrome is included in mast cell activation disorders in which, after a diagnostic process, it is not possible to meet the required criteria for a diagnosis of systemic mastocytosis.

**Clinical case:** A 73-year-old woman who presented two events of anaphylaxis 15 minutes after the intake of yucca; with a positive skin test, elevated tryptase, and mast cells with abnormal phenotype in the bone marrow biopsy, and without criteria for systemic mastocytosis.

**Conclusions:** The diagnosis of monoclonal mast cell activation syndrome requires high clinical suspicion for patients with recurrent anaphylaxis and elevated tryptase, for whom joint management with hematology is essential.

**Key words:** Mastocytosis; Anaphylaxis; Tryptase

Este artículo debe citarse como: Cardona R, Muñoz-Ávila MA, Gómez-Henao C, Díez-Zuluaga S, Gálvez-Cárdenas KM. Síndrome de activación mastocitaria. A propósito de un caso clínico. Rev Alerg Mex. 2019;66(4):504-509

#### ORCID

Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413; María Angélica Muñoz-Ávila, 0000-0002-4070-7591; Catalina Gómez-Henao, 0000-0001-9760-9610; Susana Díez-Zuluaga, 0000-0002-7254-1629; Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas, 0000-0003-1192-9053

<sup>1</sup>Universidad de Antioquia, Grupo de Alergología Clínica y Experimental, Medellín Colombia

<sup>2</sup>Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Correspondencia: Ricardo Cardona. rcv2016udea@gmail.com

Recibido: 2019-01-16

Aceptado: 2019-07-08

DOI: 10.29262/ram.v66i4.587



## Resumen

**Antecedentes:** Entre los desórdenes de activación mastocitaria se incluye el síndrome de activación monoclonal de mastocitos, que no cumple con los criterios requeridos para hacer el diagnóstico de mastocitosis sistémica.

**Caso clínico:** Mujer de 73 años que presentó dos cuadros de anafilaxia 15 minutos después del consumo de yuca, con prueba cutánea positiva, triptasa elevada y mastocitos con fenotipo anormal en la biopsia de médula ósea, sin criterios de mastocitosis sistémica.

**Conclusiones:** El diagnóstico de síndrome de activación monoclonal de mastocitos requiere alta sospecha clínica ante pacientes con anafilaxia recurrente y triptasa elevada, en quienes es indispensable el manejo conjunto con hematología.

**Palabras clave:** Mastocitosis; Anafilaxia; Triptasa

## Abreviaturas y siglas

FCM, factor de células madre  
MS, mastocitosis sistémica

SAMM, síndrome de activación monoclonal de mastocitos

## Antecedentes

Entre los desórdenes de activación mastocitaria destaca la mastocitosis y el síndrome de activación monoclonal de mastocitos, los cuales se derivan de una infiltración y proliferación excesiva de los mastocitos a diferentes tejidos.<sup>1</sup> Estos trastornos siempre deben sospecharse y descartarse en pacientes con manifestaciones clínicas frecuentes derivadas de la liberación de mediadores mastocitarios, principalmente en los casos con episodios recurrentes de anafilaxia.<sup>2</sup> El diagnóstico se basa en criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud para mastocitosis sistémica (MS), para lo cual es vital el trabajo conjunto con hematología. Nuestro objetivo es revisar el síndrome de activación mastocitaria a propósito de un paciente con episodios recurrentes de anafilaxia.

## Caso clínico

Mujer de 73 años, quien presentó dos episodios de anafilaxia, el primero manifestado por angioedema, eritema generalizado, opresión torácica, vómito y diarrea, por lo que requirió atención en el servicio de urgencias. El segundo episodio lo presentó ocho días después con angioedema, eritema generalizado, disnea, alteración de la conciencia, emesis y diarrea; también fue tratada en urgencias. En ninguno de los dos episodios se aplicó adrenalina. Los episodios ocurrieron a los 15 minutos del consumo de alimen-

tos (en ambos, la paciente indicó consumo de pollo, aguacate y yuca).

El servicio de alergología realizó diversos estudios: las pruebas de punción cutánea con extractos comerciales de alimentos y látex fueron negativas; la prueba con aguacate crudo fue negativa y con yuca cruda, positiva; la radioalergoabsorbencia con alimentos fue negativa; el hemoleucograma, el perfil hepático, la ecografía de abdomen y la ferritina fueron normales; la IgE sérica total fue de 24.05 UI/mL, la triptasa sérica de 23.6 ng/mL y la control de 21.9 ng/mL.

Se interconsultó a hematología, donde se solicitó aspirado y biopsia de médula ósea (mielograma, citometría de flujo, citogenética, coloración especial de Giemsa). Se identificó diferencial de 0.26 % de mastocitos, los cuales presentaban fenotipo anormal: algunos con forma fusiforme y expresaban CD117, CD25 y CD2 y ausencia de mutaciones en el exón 17 del gen *KIT*. A partir de los datos clínicos y paraclínicos se formuló el diagnóstico de síndrome de activación monoclonal del mastocito.

## Discusión

Los mastocitos son importantes células efectoras del sistema inmune,<sup>1</sup> descritos por primera vez en 1878 por Paul Ehrlich,<sup>3</sup> los cuales se creía derivaban de células mesenquimales; en 1990 se demostró que se desarrollan a partir de células madre hematopoyéti-

cas pluripotenciales, son liberados a la circulación como precursores de mastocitos y completan su diferenciación en el tejido conectivo.

Los mastocitos están ampliamente distribuidos en todo el cuerpo en el espacio perivascular, pero están localizados particularmente cerca de las superficies expuestas al medio ambiente como piel, vías respiratorias, tracto gastrointestinal y genitourinario.<sup>4,5</sup> Por su ubicación y receptores constituyen una de las principales células involucradas en el inicio de la respuesta inmune ante diferentes estímulos como patógenos y toxinas ambientales (venenos), razón por la que están relacionados con la respuesta inmune innata, adaptativa y reacciones alérgicas.<sup>6,7</sup> Según el contenido de proteasas dentro de los gránulos citoplasmáticos se pueden clasificar en dos grupos: como predominantemente triptasa o triptasa y quimasa.<sup>4</sup> Los primeros son el tipo predominante en la mucosa del aparato respiratorio y gastrointestinal y los segundos, en el tejido conectivo de la dermis y el tracto gastrointestinal.

Una molécula clave en la proliferación, migración, diferenciación y supervivencia de los mastocitos es el factor de células madre (FCM) o KIT ligan-

do, mediante la unión a la proteína transmembrana que funciona como receptor con actividad tirosina cinasa o KIT (CD117).<sup>3,7</sup> Se ha logrado encontrar varias mutaciones en este ligando, las cuales están asociadas con la proliferación de mastocitos, resultando así en activación no controlada del receptor, con consecuente acumulación y activación de mastocitos morfológicamente e inmunofenotípicamente anormales en los tejidos; la mutación más frecuente es el cambio de un aspartato por una valina en el codón 816 (D816V).<sup>1,5,8</sup>

Los desórdenes relacionados con la activación mastocitaria pueden darse por alteración primaria de los mastocitos (intrínseca) o por mecanismos no derivados de estos (extrínsecos) (figura 1).<sup>6</sup> Entre los desórdenes asociados con la activación primaria de los mastocitos está la mastocitosis, que a su vez puede ser clasificada como cutánea<sup>4,9,10</sup> (figura 2) y sistémica, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud actualizados en 2008<sup>4,9,10</sup> (figura 3), y el síndrome de activación monoclonal de mastocitos, con un componente proliferativo y, por ende, carga mastocitaria más baja.<sup>7</sup> Ambos son considerados como desórdenes clonales de mastocitos.

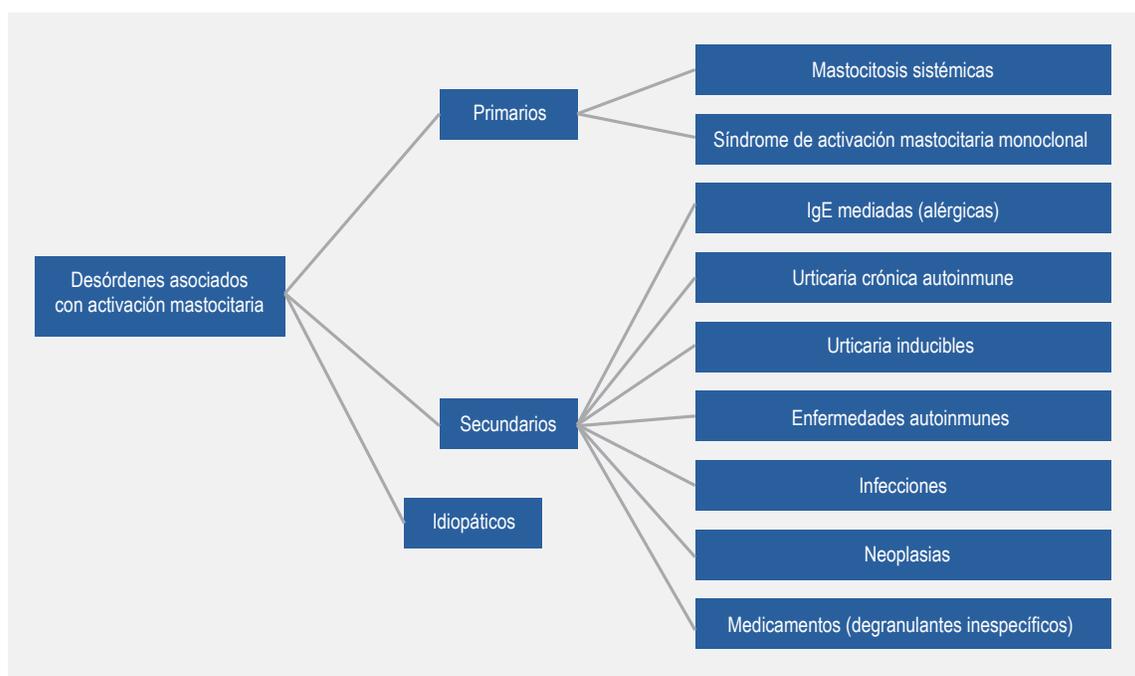


Figura 1. Desórdenes asociados con la activación mastocitaria, según el origen de esta. Adaptado de la referencia 6.

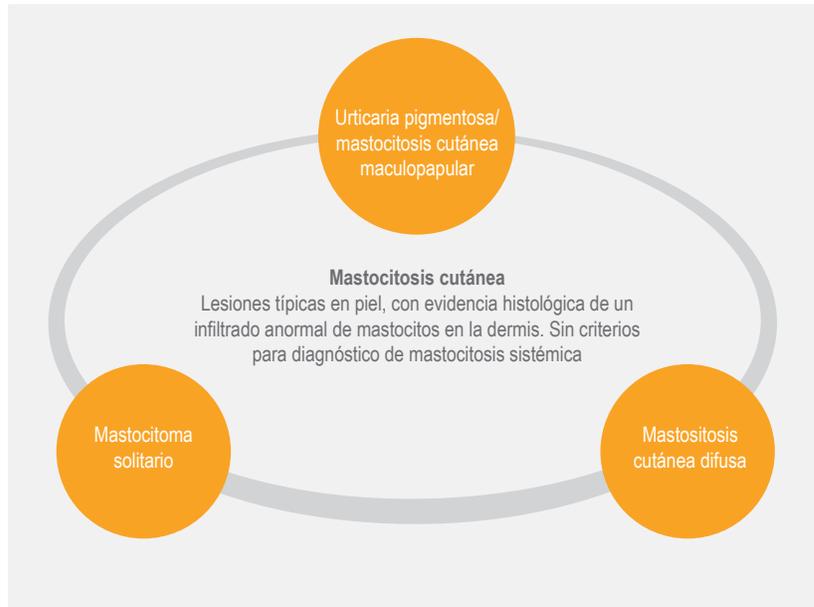


Figura 2. Desórdenes asociados con la activación primaria de los mastocitos.

El síndrome de activación monoclonal de mastocitos (SAMM) se caracteriza por episodios recurrentes de síntomas derivados de la activación de mastocitos con la subsecuente liberación de sus mediadores en uno o más órganos, que puede llevar a enrojecimiento, erupciones, angioedema, prurito, broncoconstricción, manifestaciones gastrointestinales (como dolor abdominal, vómito, diarrea) e, incluso, cuadros más severos como anafilaxia; puede ser originado por diversos desencadenantes, entre los que destaca la picadura de himenópteros.<sup>7,11,12</sup>

Después de realizar un amplio estudio diagnóstico, los pacientes no presentan lesiones en piel características de mastocitosis cutánea, compromiso de médula ósea (o compromiso inferior al requerido para el criterio diagnóstico mayor de mastocitosis) ni logran cumplir al menos con tres criterios menores para MS.<sup>13,14,15,16</sup> Principalmente, la enfermedad clonal mastocitaria se evidencia por mutaciones en *c-KIT*, mastocitos morfológicamente atípicos y expresión de CD2 o CD25, ya que la triptasa puede estar solo levemente elevada.<sup>6,7,16</sup> Este síndrome puede ser considerado como una etapa temprana de la MS, cuando la carga mastocitaria aún es baja; se desconoce con el tiempo cuántos casos pueden llegar a cumplir los criterios de MS, pero algunos pudieran hacerlo.<sup>12</sup>

Diferenciar el SAMM de la mastocitosis sistémica indolente representa un gran reto, sobre todo

la limitada a la médula ósea, donde no se encontrará compromiso de órgano extracutáneo diferente a la infiltración de mastocitos anormales. Para el diagnóstico es fundamental el estudio de la médula ósea.<sup>10</sup> La Red Europea de Competencia sobre Mastocitosis (ECNM, European Competence Network on Mastocytosis) ha propuesto un algoritmo para seleccionar a los pacientes sin lesiones en piel que se benefician de la realización del estudio de médula ósea,<sup>11</sup> el cual debe incluir biopsia, frotis, citometría de flujo para evaluar los mastocitos y detección de la mutación de *c-KIT*.<sup>3,13</sup>

En esta propuesta de la ECNM se destaca que ante manifestaciones en piel compatibles con mastocitosis en adultos es necesario realizar el estudio de médula ósea, pero la biopsia de médula ósea estaría indicada en quienes se sospecha mastocitosis sistémica y en aquellos sin manifestaciones cutáneas solo ante presencia de REMA positivo, el cual considera sexo, síntomas clínicos y niveles de triptasa. Además, se recomienda el estudio de médula ósea en los pacientes sin síntomas compatibles, pero con triptasa ligeramente elevada (15 a 30 ng/mL) y estudios positivos para mutación *C-KIT* en sangre periférica (figura 1). En quienes no cumplen con los criterios, pero con sospecha clínica, se aconseja seguimiento anual con niveles de triptasa sérica.<sup>11,12</sup>

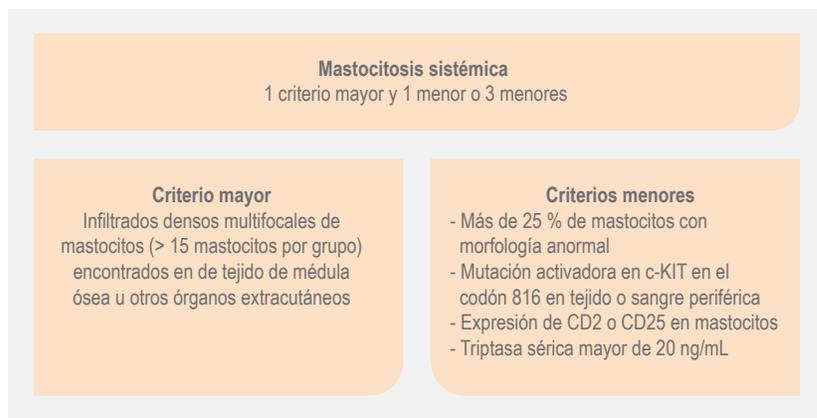


Figura 3. Criterios de la Organización Mundial de la Salud actualizados en 2008 para la calificación de mastocitosis sistémica.

## Conclusión

Ante un paciente con episodios repetitivos de reacciones alérgicas (principalmente anafilaxia) y niveles elevados de triptasa es importante resaltar la importancia de la sospecha clínica hacia el diagnóstico potencial de mastocitosis, que requiere, en conjunto con hematología, todos los estudios encaminados a confirmar el diagnóstico, entre ellos el aspirado de médula ósea es fundamental.

Si bien en este caso no se cumplían los criterios diagnósticos requeridos para mastocitosis, se evidenciaron marcadores de activación mastocitaria y alteración en los mastocitos en médula ósea, hallazgo que pudo ser demostrado gracias a la participación del grupo de hematología, que permitió la aproximación diagnóstica acertada, lo que repercute directamente en el tratamiento y pronóstico del paciente.<sup>3</sup>

## Referencias

1. Onnes MC, Tanno LK, Oude-Elberink JNG. Mast cell clonal disorders: classification, diagnosis and management. *Curr Treat Options Allergy*. 2016;3(4):453-464. DOI: 10.1007/s40521-016-0103-3
2. Valent P. Diagnosis and management of mastocytosis: an emerging challenge in applied hematology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:98-105. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.98
3. Pardanani A. Systemic mastocytosis: disease overview, pathogenesis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(5):1117-1128. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.08.001.
4. Fuller SJ. New insights into the pathogenesis, diagnosis, and management of mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(6):1143-1168. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.08.008.
5. Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):181-196. DOI: 10.1016/j.iac.2013.09.001.
6. Akin C, Valent P, Metcalfe D. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. Towards a global classification for mast cell disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1099-1104. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.08.035.Mast.
7. Akin C. Mast cell activation syndromes presenting as anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(2):277-285. DOI: 10.1016/j.iac.2015.01.010
8. Abid A, Malone MA, Curci K. Mastocytosis. *Prim Care*. 2016;43(3):505-518. DOI: 10.1016/j.pop.2016.04.007
9. Akin C, Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):207-218. DOI: 10.1016/j.iac.2014.02.003
10. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2017;91(11):1147-1159. DOI: 10.1002/ajh.09111

11. Valent P, Escribano L, Hartmann K, Grattan C, Brockow K, Broesby-Olsen S, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy*. 2014;69(10):1267-1274. DOI: 10.1111/all.12436
12. Álvarez-Twose I, González-de Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Esteban-López MI, Vega A, et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1269-1278. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.02.019
13. Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, Bilò MB, Brockow K, Oude Elberink H, et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70(7):755-763. DOI: 10.1111/all.12617
14. Bonadonna P, Lombardo C, Zanotti R. Mastocytosis and allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(5):288-297. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol24issue5/1.pdf>
15. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):283-295. DOI: 10.1016/j.iac.2014.01.003.
16. Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *J Intern Med*. 2016;279(3):211-228. DOI: 10.1111/joim.12410