

Mastocitosis

RESUMEN

La mastocitosis es una de las ocho subcategorías de las neoplasias mieloproliferativas de la clasificación de tumores de tejidos linfoides y hematopoyéticos de 2008 de la Organización Mundial de la Salud; es un grupo heterogéneo de enfermedades mieloproliferativas que se distinguen por la proliferación excesiva de mastocitos morfológica e inmunofenotípicamente atípicos, además de la acumulación de estas células en uno o varios órganos o tejidos, incluidos la piel, la médula ósea, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos.

Palabras clave: mastocitosis, clasificación, diagnóstico, tratamiento.

Sandra Nora González-Díaz¹
Samuel Palma-Gómez²
Rafael Pérez-Vanzzini²
Alfredo Arias-Cruz³

¹ Jefa de Departamento.

² Residente de segundo año.

³ Coordinador de Investigación y profesor.
Centro Regional de Alergología e Inmunología Clínica (CRAIC), Hospital Universitario, Monterrey, Nuevo León, México.

Mastocytosis

ABSTRACT

Mastocytosis is one of the eight subcategories of the myeloproliferative neoplasms of the classification of lymphoid and hematopoietic tissues' tumors of 2008 of World Health Organization; it is an heterogeneous group of myeloproliferative diseases characterized by the excessive proliferation of atypical mastocytes in morphological and immunophenotype terms, besides the cumulus of these cells in one or several organs or tissues, including skin, bone marrow, liver, spleen and lymph nodes.

Key words: mastocytosis, classification, diagnosis, treatment.

Recibido: 13 de julio 2014

Aceptado: 22 de octubre 2014

Correspondencia: Dr. Sandra Nora González Díaz
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González
Madero y Gonzalitos s/n
64460 Monterrey, Nuevo León, México
drsamuelpalma@gmail.com

Este artículo debe citarse como
González-Díaz SN, Palma-Gómez S, Pérez-Vanzzini R, Arias-Cruz A. Mastocytosis. Revista Alergia México 2015;62:60-74.

ANTECEDENTES

Los mastocitos están implicados en muchas reacciones fisiológicas. La propiedad de reaccionar a diversos estímulos repercute en diferentes enfermedades alérgicas, como el asma, la dermatitis atópica, la urticaria o la anafilaxia, además de participar en la respuesta inmunológica. Los mediadores de los mastocitos incluyen la histamina, las proteasas, la heparina, los proteoglicanos, los leucotrienos y otras citocinas con diferentes efectos en las células;¹ también están implicados en enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias y algunos tumores malignos.²

La mastocitosis es una de las ocho subcategorías de las neoplasias mieloproliferativas de la clasificación de tumores de tejidos linfoides y hematopoyéticos de 2008 de la Organización Mundial de la Salud;³ es un grupo heterogéneo de enfermedades mieloproliferativas que se distinguen por la proliferación excesiva de mastocitos morfológica e inmunofenotípicamente atípicos, además de la acumulación de estas células en uno o varios órganos o tejidos, incluidos la piel, la médula ósea, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos.^{4,5}

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la enfermedad puede clasificarse como mastocitosis cutánea, que está limitada sólo a la piel, o mastocitosis sistémica, en la que los mastocitos infiltran otros órganos con daño o no de la piel.⁶⁻¹⁰ Los síntomas, la historia natural y la supervivencia varían ampliamente entre las diferentes categorías de mastocitosis.^{11,12} Por lo general, los síntomas son el resultado de los mediadores derivados de los mastocitos y pueden variar desde síntomas leves hasta algunos que pueden poner en peligro la vida.^{13,14}

El objetivo principal del tratamiento de la mastocitosis es el control de los síntomas, no existe tratamiento curativo hasta el momento. La mayor

parte de las recomendaciones para el tratamiento de estos pacientes se sustenta en las opiniones de expertos más que en la evidencia obtenida a través de ensayos clínicos.

Epidemiología

La mastocitosis es una enfermedad poco común. Su incidencia exacta se desconoce y puede manifestarse a cualquier edad. Tiene una distribución bimodal, 55% de los casos ocurren entre el nacimiento y los dos años de vida, 10% en los niños de 2 a 15 años de edad y 35% en mayores de 15 años.¹⁵ En los niños se manifiesta en el primer año de vida, habitualmente se limita a la piel con lesiones del tipo urticaria pigmentosa¹⁶ y no hay evidencia de acumulación de mastocitos en otros órganos. La mayoría de los pacientes tiene buen pronóstico al haber alivio espontáneo. Asimismo, en los adultos generalmente está implicada la médula ósea y es raro que remita. Afecta a hombres y mujeres por igual¹⁷ y tiene una prevalencia estimada de 1 por cada 100,000 habitantes;¹⁸ sin embargo, los estudios epidemiológicos son pocos y se sospecha que la enfermedad está subdiagnosticada.

Patogénesis

Los mastocitos derivan de los progenitores CD34 de la médula ósea y circulan como precursores en la sangre periférica hasta llegar a los órganos donde se van a diferenciar por la influencia del factor de células madre. La mastocitosis sistémica se ha asociado con mutaciones en el oncogén homólogo v-kit Hardy-Zuckerman 4 sarcoma felino viral (KIT), que codifica para un receptor transmembrana con actividad tirosin cinasa tipo III (receptor KIT, CD117), que es expresado por los mastocitos, las células progenitoras hematopoyéticas, las células germinales, los melanocitos y las células intersticiales de Cajal en el aparato gastrointestinal¹⁹ y que, junto al factor de células madre,²⁰ es responsable del crecimiento

de los mastocitos; también participa en la melanogénesis, hematopoyesis, gametogénesis y la regulación de las ondas gástricas lentas.²¹

La interacción entre KIT y su ligando SCF es esencial para el desarrollo normal de los mastocitos a partir de sus progenitores hematopoyéticos;²² además, es clave en la regulación de la proliferación, maduración, adhesión, quimiotaxis y la supervivencia de éstos²³ y su mutación conlleva a la hiperproliferación atípica de los mastocitos. Se reportan dos mutaciones que causan la sustitución de aminoácidos, conocidas como Asp-816(r) Val y Val- 560(r) Gly en el proto-oncogén c-kit.²⁴ La mutación D816V se encuentra comúnmente en los pacientes adultos con mastocitosis, se estima presente en más de 80% de los pacientes, aunque su existencia no necesariamente indica una enfermedad hematológica concomitante, mientras que la mutación V560G sólo se encuentra en un pequeño número de pacientes.²⁵ La mutación de D816V lleva a la activación del dominio de la tirosin cinasa, que resulta en proliferación celular constante.²⁶ Otras mutaciones oncogénicas que recientemente se identificaron en los pacientes con mastocitosis incluyen a TET2 (de la familia de oncogenes) y N-RAS.^{27,28} TET2 es un gen supresor y su frecuencia en la mastocitosis sistémica es de 20 a 29%;²⁹ sin embargo, no parece repercutir en la supervivencia de los pacientes. Estas mutaciones no son específicas de mastocitosis y su papel todavía se desconoce. Las mutaciones KIT se asocian frecuentemente con la mastocitosis; sin embargo, esto no ocurre universalmente, por lo que la pregunta es: ¿qué otras mutaciones individuales son necesarias y suficientes para causar la transformación de los mastocitos?

La histamina es una de las principales enzimas liberadas durante la degranulación del mastocito, su concentración normal en plasma es de 0.3 a 1 ng/mL. Otros autores encontraron que las concentraciones de histamina están aumentadas

en la mastocitosis; sin embargo, no se relacionan directamente con la cantidad de mastocitos en las lesiones. La triptasa es otra de las enzimas que se libera de los mastocitos, su concentración normal en plasma es menor de 11.5 ng/mL. Belhacin y colaboradores encontraron que las concentraciones de triptasa son más altas en los pacientes atópicos, con promedio de 14.2 ng/mL, mientras que en los no atópicos las concentraciones promedio son de 4.12 ng/mL.³⁰

Clasificación

El diagnóstico y la clasificación de la mastocitosis se basa en la identificación de los mastocitos por morfología, inmunofenotipo o genética, utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud 2008, que divide los tumores en las siguientes categorías: 1) mastocitosis cutánea (limitada a la piel), 2) mastocitoma extracutáneo (tumor de mastocitos unifocal con características no destructivas), 3) sarcoma mastocítico (tumor unifocal de mastocitos con características destructivas y escasamente diferenciado), 4) mastocitosis sistémica que invariablemente afecta la médula ósea, se manifiesta con lesiones cutáneas y es más frecuente en los adultos.³¹⁻³³ La forma más común de la mastocitosis en la población pediátrica es la cutánea, que generalmente es una enfermedad benigna, la mayoría de los casos son transitorios y remiten espontáneamente en la pubertad. La mastocitosis cutánea se divide en tres subgrupos: la urticaria pigmentosa, la mastocitosis cutánea difusa y el mastocitoma solitario.

La urticaria pigmentosa es el tipo más común en adultos y niños. Se encuentran máculas color amarillo a marrón rojizo y pueden existir algunas pápulas. Por lo general se observan en las extremidades superiores e inferiores y algunas veces en el tórax y el abdomen. Es raro observarlo en las palmas, las plantas, la cara y otras áreas expuestas de la piel. Se puede observar el

signo de Darier (aparición de eritema y urticaria tras cinco minutos de rascado persistente). El mastocitoma solitario es menos común que la urticaria pigmentosa, también se observa en niños y tiende a involucionar.

La mastocitosis sistémica se divide en cuatro subcategorías: indolente (sin evidencia de disfunción orgánica extracutánea), agresiva (con disfunción orgánica extracutánea), asociada con otras enfermedades hematológicas clonales con células no mastocitos y leucemia mastocítica.

La mastocitosis sistémica indolente comprende el subgrupo más grande (49%). Comparado con los otros subgrupos, se manifiesta a edad más temprana (49 años) y tiene mayor prevalencia (66-75%) de lesiones cutáneas y de síntomas ligados a los mediadores de mastocitos y gastrointestinales. Por lo general, no causa síntomas sistémicos (<20%).³⁴ La Organización Mundial de la Salud reconoce dos variantes de la mastocitosis sistémica indolente: mastocitosis sistémica latente y mastocitosis aislada en la médula ósea. La primera se distingue por mayor carga de mastocitos, definida por la existencia de dos o más hallazgos B; además, quienes la padecen tienen menor esperanza de vida (120 meses) en comparación con la mastocitosis sistémica indolente de otro tipo (301 meses).³⁵ Además, estos pacientes tienen mayor edad al diagnóstico (64 años) y más datos de ataque al estado general (45%) y anemia (55%). El grupo de pacientes con mastocitosis aislada en la médula ósea tiene con más frecuencia síntomas derivados de la liberación de los mediadores de mastocitos (86%), incluida la anafilaxia (78%). Pardanani y colaboradores³⁶ realizaron un ensayo clínico en 150 pacientes con mastocitosis sistémica indolente y encontraron que aproximadamente 14% pertenece al grupo de mastocitosis sistémica latente, 23% con criterios del grupo de mastocitosis aislada en la médula ósea, mientras que 63% no cumplió los pa-

rámetros para ninguna categoría. El riesgo de transformación a leucemia aguda o mastocitosis sistémica agresiva es bajo (<1 y 3%, respectivamente), pero significativamente más alto en la mastocitosis sistémica latente (18%). Cuadro 1

El subgrupo de enfermedades hematológicas clonales con células no mastocitos es el segundo más común, tiene prevalencia de 40% y gran parte de su población tiene una neoplasia mieloide asociada. El 45% es del tipo mieloproliferativo, 29% leucemia mielomonocítica crónica y 23% síndrome mielodisplásico. Un tercio de los pacientes tiene eosinofilia importante, especialmente los que padecen mastocitosis sistémica mieloproliferativa. En promedio, la tasa de supervivencia es de 24 meses, pero esto varía de acuerdo con la neoplasia mieloide asociada. La supervivencia de los pacientes con mastocitosis sistémica mieloproliferativa es de 31 meses, lo que es significativamente más alto que en los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica (15 meses) o con síndrome mielodisplásico (13 meses). La transformación a leucemia es más común en esta última, con tasa de 29%.³⁷

La mastocitosis sistémica agresiva es el tercer subgrupo en frecuencia (12%). Los pacientes muestran ataque al estado general (60%), hepatoesplenomegalia (50%), linfadenopatía (30%), anemia grave (Hgb < 10 g/dL, 24%) leucocitosis (41%) y triptasa elevada (> 200 ng/mL, 40%). La tasa promedio de supervivencia es de 41 meses y la transformación a leucemia ocurre en 5% de los pacientes. Por último, la leucemia mastocítica, que es relativamente rara (1%), es muy agresiva y su tasa de supervivencia es de tan sólo dos meses.

La Organización Mundial de la Salud estableció los criterios para el diagnóstico de la mastocitosis sistémica, se requiere un criterio mayor y uno menor o tres criterios menores según lo establecido (Cuadro 2).

Cuadro 1. Clasificación de mastocitosis por la Organización Mundial de la Salud**1. Mastocitosis cutánea**

- a) Urticaria pigmentosa-mastocitosis cutánea maculopapular
- b) Mastocitosis cutánea difusa
- c) Mastocitoma solitario de la piel

2. Mastocitosis sistémica indolente

Cumple criterio para mastocitosis sistémica (SM). Sin hallazgos C. No hay evidencia de una enfermedad asociada con otras enfermedades hematológicas clonales con células no mastocitos

- a) Mastocitosis sistémica latente

Como la mastocitosis sistémica indolente, pero con dos o más hallazgos, sin hallazgos C

- b) Mastocitosis aislada de la médula ósea

Como mastocitosis sistémica indolente con daño de la médula ósea, pero sin afectación de la piel

3. Mastocitosis sistémica asociada con otras enfermedades hematológicas clonales con células no mastocitos

Cumple criterios para mastocitosis sistémica y criterio para enfermedad asociada con otras enfermedades hematológicas clonales con células no mastocitos como una enfermedad diferente por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud

4. Mastocitosis sistémica agresiva

Cumple criterios para mastocitosis sistémica. Uno o más hallazgos C. No hay evidencia de leucemia mastocítica

- a) Mastocitosis linfadenopática con eosinofilia

5. Leucemia mastocítica

Cumple criterios para mastocitosis sistémica. La biopsia de médula ósea demuestra una infiltración difusa, compacta, compuesta por mastocitos inmaduros y atípicos. El aspirado de médula ósea demuestra más de 20% de mastocitos. En una leucemia mastocítica típica, la cuenta de mastocitos es más de 10% de los leucocitos en sangre periférica. Variante rara: mastocitosis maligna

6. Sarcoma mastocítico

Tumor mastocítico unifocal. Sin evidencia de mastocitosis sistémica. Patrón de crecimiento destructivo. Citología de alto grado

7. Mastocitoma extracutáneo

Tumor mastocítico unifocal. Sin evidencia de mastocitosis sistémica. Sin lesiones cutáneas. Patrón de crecimiento no destructivo. Citología de bajo grado.

Hallazgos B

1. Biopsia de médula ósea que demuestra >30% de infiltración por mastocitos (focal, agrupación densa), triptasa sérica total >200 ng/mL o ambos
2. Signos de displasia o mieloproliferación, en linajes no mastocíticos, pero con criterios insuficientes para el diagnóstico definitivo de neoplasia hematopoyética, con cuenta sanguínea normal o ligeramente anormal
3. Hepatomegalia sin problemas de función hepática, esplenomegalia palpable sin hiperesplenismo, linfadenopatía a la palpación o por imagen o las tres

Hallazgos C

1. Disfunción de médula ósea manifestada por una o más citopenias (cuenta absoluta de neutrófilos <1.0x10⁹/L, Hgb <10 g/dL, o plaquetas <100x10⁹/L), pero no una malignidad hematopoyética obvia no mastocítica
2. Hepatomegalia palpable con deterioro en la función hepática, ascitis, hipertensión portal o las tres
3. Daño óseo con lesiones osteolíticas grandes, fracturas patológicas o ambos
4. Esplenomegalia palpable con hiperesplenismo
5. Malabsorción con pérdida de peso debido a infiltración de mastocitos en el aparato gastrointestinal

Cuadro clínico

La manifestación clínica de la mastocitosis es heterogénea, desde una enfermedad limitada

a la piel, como en el caso de la mastocitosis cutánea,³⁷ hasta manifestaciones más agresivas con daño extracutáneo que pueden cursar con disfunción o insuficiencia multiorgánica y dismi-

Cuadro 2. Criterio diagnóstico para mastocitosis sistémica avalado por la Organización Mundial de la Salud

Criterio mayor

Infiltrados de mastocitos multifocales (15 o más mastocitos en cada foco) detectados en la médula ósea o en otros órganos extracutáneos y confirmados por triptasa en inmunohistoquímica u otras tinciones especiales

- a) En la biopsia de la médula ósea u otros órganos extracutáneos, más de 25% de los mastocitos en el infiltrado tienen forma de huso o morfología atípica o, de todos los mastocitos en el aspirado de médula ósea, más de 25% son inmaduros o atípicos
- b) Detección de la mutación KIT en el codón 816 en la médula ósea, sangre u otros órganos extracutáneos
- c) Mastocitos en la médula ósea, sangre u otros órganos extracutáneos que expresen en conjunto CD117 con CD2, CD25 o ambos
- d) Triptasa sérica total persistentemente >20 ng/mL (a menos que exista un trastorno mielóide, en tal caso este parámetro no es válido)

nuir la esperanza de vida, generalmente afecta a pacientes adultos.³⁸⁻⁴⁰

El cuadro clínico corresponde a las manifestaciones por la liberación de mediadores de mastocitos asociadas con reacciones alérgicas o anafilácticas, infiltración en los tejidos de manera focal o difusa y ocasionalmente alguna enfermedad hematológica no relacionada con los mastocitos. Los signos y síntomas relacionados con los mediadores son los más comunes y ocurren en todos los tipos de mastocitosis, mientras que los problemas causados por la infiltración de tejidos sólo se ven en las formas raras y agresivas de la enfermedad.⁴¹ La Organización Mundial de la Salud menciona que en algunas ocasiones la mastocitosis sistémica se asocia con una segunda neoplasia mielóide,⁴² lo que no es sorpresivo si su origen se considera una enfermedad de célula madre con daño clonal multilinaje.⁴³ Los órganos más comúnmente afectados son la médula ósea, el aparato gastrointestinal y genitourinario, los nódulos linfáticos, el hígado, el bazo y el sistema óseo.^{44,45}

Los signos y síntomas relacionados con los mediadores son diversos, pueden ser agudos o crónicos y afectar la piel (prurito, eritema), el aparato gastrointestinal (reflujo, úlceras, diarrea), el sistema nervioso central (depresión, síntomas cognitivos) y el sistema musculoesquelético. Los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos evaluaron la manifestación clínica: 83% de los

niños tenía prurito, 65% eritema, 53% vesículas, 41% dolor abdominal, 18% dolor óseo y 12% cefalea. Debido a las concentraciones altas de histamina, que son liberadas de los mastocitos, se incrementa la secreción de ácido gástrico, lo que resulta en hemorragia gastrointestinal y úlceras pépticas.⁴⁶

La anafilaxia ocurre en 30 a 40% de los pacientes y es impredecible, recurrente y no mediada por IgE, mientras que otras series la describen con prevalencia de 35 a 50% en los pacientes adultos.⁴⁷⁻⁴⁹ La causa más frecuente de anafilaxia en pacientes con mastocitosis es la picadura de himenópteros (50%) y la asociación entre las picaduras de himenópteros y mastocitosis es más específica que con medicamentos o alimentos, que son menos frecuentes.^{50,51} Un episodio de anafilaxia puede ser el primer signo que lleve a investigar en el paciente datos de mastocitosis, como lo demostraron Potier y colaboradores,⁵² que realizaron la medición de la triptasa sérica basal y una biopsia cutánea a pacientes con anafilaxia por picadura de himenóptero. Con base en esto realizaron el diagnóstico de mastocitosis en 17 de 140 pacientes (12%). También se han encontrado otros desencadenantes importantes de la anafilaxia, como el consumo de alcohol, el ejercicio, el estrés físico o mental, la ingestión de comida picante o los cambios de temperatura, que si bien de manera aislada es difícil que provoquen ataques graves, de manera combinada pueden originarlos. Los pacientes

con enfermedad sistémica extensa, triptasa basal elevada e IgE elevada tienen más riesgo de anafilaxia grave; sin embargo, no tienen más enfermedades alérgicas que la población general y la existencia de atopia no hace más frecuentes o más graves los episodios de anafilaxia.⁵³ Los pacientes con alergia a himenópteros son aptos para inmunoterapia específica contra éstos.⁵⁴

Las manifestaciones óseas son hallazgo común en los pacientes con mastocitosis, los síntomas más frecuentes son: dolor, osteoporosis u osteopenia y raramente, lesiones líticas u osteoesclerosis.⁵⁵ La osteoporosis, especialmente en los adultos jóvenes, debe alertar al médico respecto de mastocitosis, además de que cerca de la mitad de los adultos con mastocitosis sistémica tiene osteopenia u osteoporosis que puede pasar inadvertida por la falta de síntomas. Mathew y colaboradores revisaron a 145 pacientes con mastocitosis sistémica indolente y encontraron datos de osteoporosis en 18% de los pacientes, por lo que se recomienda realizar en los pacientes una densitometría ósea de inicio, así como revisar sus concentraciones de vitamina D y darles complementos si es necesario.^{56,57}

En 2009, Heide y su grupo desarrollaron una escala denominada índice de puntuación de mastocitosis (SCORMA) para conocer objetivamente la evolución de los pacientes con esta enfermedad. La escala SCORMA se basa en el análisis de la extensión, intensidad y síntomas de los pacientes. Cada área tiene un puntaje de 0 a 3, y se otorgan 0 puntos cuando está ausente y 3 cuando es muy intenso.⁵⁸ Se toman en cuenta cinco síntomas subjetivos: disparadores, eritema, diarrea, prurito y dolor óseo local, a los que se califica de 0 a 10 utilizando la escala análoga visual.⁵⁹ La fórmula $A/5+5B+2C/5$ se usa para calcular la puntuación SCORMA final y la calificación va de 5.2 a 100. Esta escala proporciona información estandarizada de la gravedad de la enfermedad y es una herramienta

importante para el seguimiento objetivo de la enfermedad.

Diagnóstico

Una vez que la historia clínica y exploración física nos hacen sospechar mastocitosis, se debe realizar el abordaje diagnóstico con la evaluación de la médula ósea, debido a que éste es el sitio universalmente implicado en la mastocitosis del adulto, además que permite detectar si existe una segunda neoplasia hematológica. En el examen histológico observamos infiltración de los tejidos por mastocitos atípicos en forma de huso, así como un radio elevado núcleo:citoplasma. La biopsia de otros órganos además de la médula ósea, como el hígado o bazo, sólo se realiza para demostrar la infiltración como causa del deterioro orgánico. El dato patognomónico en la biopsia son las acumulaciones de mastocitos en forma de huso, con linfocitos y eosinófilos en varias localizaciones, frecuentemente de localización perivascular, paratrabecular o ambas a la médula ósea (criterio mayor). La hiperplasia de mastocitos no es patognomónica de mastocitosis, pues se ha encontrado en pacientes pediátricos con otras enfermedades hematológicas.⁶⁰ En 1991, Parker encontró que las lesiones en la médula ósea de los niños son pequeñas áreas perivasculares de agrupaciones de mastocitos con un núcleo redondo y oval, más que la forma de huso que se encuentra en las lesiones de los adultos.

Los anticuerpos inmunohistoquímicos son positivos, como la triptasa, CD117, CD2 y CD25. Estos estudios se pueden complementar con concentraciones de triptasa sérica y la medición de metabolitos de activación de mastocitos, que incluyen examen de orina de 24 horas en busca de N-metilhistamina y 11-beta-prostaglandina F2. Entre los marcadores inmunohistoquímicos, la triptasa es el más sensible, al grado que casi todos los mastocitos, independientemente de su estadio de maduración, activación o locali-

zación en los tejidos, expresan este marcador y permite detectar, incluso, pequeños infiltrados de mastocitos.⁶¹⁻⁶³ En la mastocitosis sistémica, la concentración elevada de triptasa sérica (>20 ng/mL) es un criterio diagnóstico menor según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, lo que ocurre en la mayoría de los pacientes independientemente del subgrupo, aunque hay una proporción de pacientes con mastocitosis sistémica agresiva y asociada con otra clona hematológica no ligada a mastocito que tienen concentraciones mayores de 200 ng/mL. Estas concentraciones también pueden estar elevadas en otras enfermedades neoplásicas, por lo que no es útil si queremos realizar diagnóstico de una segunda enfermedad neoplásica.⁶⁴ Identificar al KITD816V es un criterio menor según los criterios de la Organización Mundial de la Salud 2008. Hay una alta correlación entre la detección de la mutación KIT y la muestra, además del método de estudio.⁶⁵ La determinación de la triptasa y el KIT no son capaces de distinguir entre mastocitos normales o neoplásicos.⁶⁶

La evaluación de la mastocitosis sistémica debe incluir triptasa, CD 117 y CD25 y debe analizarse con citometría de flujo para inmunofenotipificarlo. La detección inmunohistoquímica de la expresión aberrante de CD25 en los mastocitos de la médula ósea parece ser una herramienta confiable en la mastocitosis sistémica y puede detectar prácticamente todos los subtipos de mastocitosis sistémica. Sotlar y colaboradores reportaron que el CD30 (antígeno Ki-1) se expresa preferentemente en mastocitos neoplásicos de pacientes con mastocitosis sistémica agresiva o leucemia mastocítica (11 de 13; 85%) en comparación con la mastocitosis sistémica indolente (12 de 45, 27%),⁶⁷ esta característica puede funcionar como un marcador de gravedad; sin embargo, el uso de este antígeno continúa en estudio.

Los mastocitos neoplásicos generalmente expresan CD25, CD2 o ambos y la expresión anormal

de al menos uno de estos agentes es un criterio menor para el diagnóstico de mastocitosis según los criterios de la Organización Mundial de la Salud. CD2 es mucho más variable que CD25, por lo que este último se considera un marcador más confiable.⁶⁸ Es muy importante realizar pruebas cutáneas, IgE específica y total a todos los pacientes.

Tratamiento

En la actualidad no hay tratamiento curativo de la mastocitosis sistémica y el tratamiento farmacológico no muestra incremento en la supervivencia. El tratamiento actual que recomienda la Organización Mundial de la Salud contra la mastocitosis sistémica es principalmente paliativo y dirigido a los síntomas ocasionados por la degranulación de los mastocitos, como prurito, urticaria, angioedema, eritema, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, anafilaxia, enfermedades de la piel (por ejemplo, urticaria pigmentosa) o disfunción de algún órgano por la infiltración de mastocitos.

Las opciones de tratamiento incluyen desde sólo observación, medidas para evitar los síntomas relacionados con la liberación de mediadores de mastocitos, medidas de apoyo (transfusiones o tratamiento de osteoporosis) hasta tratamiento citoreductorio, orientado a la reducción de células neoplásicas, que se reserva para los pacientes con padecimientos agresivos o gravemente afectados por los efectos adversos.

La educación es la piedra angular del tratamiento de los pacientes, porque se beneficiarán de la información y el consejo de un médico bien preparado e informado. La fuente de información de la mayoría de los pacientes son páginas aleatorias en internet y esta información varía ampliamente en calidad y relevancia debido a la rareza y heterogeneidad de la enfermedad, lo que culmina en desinformación,

preocupación innecesaria, angustia y estrés, que finalmente pueden actuar como desencadenantes de episodios graves de anafilaxia. La educación para evitar los desencadenantes (calor, alcohol, insectos, comida picante, medicamentos) es muy importante en todos los casos de mastocitosis; además, los pacientes en riesgo deben llevar siempre dispositivos de adrenalina autoinyectable y ser adiestrados en su aplicación.

Los síntomas cutáneos abarcan episodios recurrentes de prurito, ronchas y eritema que pueden ser controlados por antihistamínicos de primera y segunda generación. En las últimas dos décadas sólo se ha realizado un ensayo clínico que demuestra la eficacia de los antihistamínicos de segunda generación en el tratamiento de la mastocitosis; la dosis diaria de medicamento puede elevarse incluso cuatro veces.⁶⁹ Los esteroides tópicos pueden ser útiles en reducir los síntomas a corto plazo; sin embargo, a largo plazo no se recomiendan por sus efectos secundarios.

Las manifestaciones gastrointestinales en los pacientes con mastocitosis son altamente prevalentes y pueden ser graves.⁷⁰ Cerca de 30% de los pacientes con mastocitosis tienen síntomas gastrointestinales que incluyen: distensión, dolor abdominal, náusea y diarrea; además, tienen mayor incidencia de úlcera duodenal. Los pacientes con síntomas moderados a graves deben ser referidos al gastroenterólogo. El análisis histológico de las biopsias de duodeno puede mostrar un número incrementado de mastocitos atípicos, pero esto no se relaciona con los síntomas clínicos.⁷¹ Las opciones de tratamiento incluyen la administración de antihistamínicos de segunda generación, bloqueadores H₂ o inhibidores de la bomba de protones. Deben identificarse y evitarse los desencadenantes de estos síntomas en los pacientes, incluido el subgrupo de pacientes con alergia a alimentos mediada por IgE.

Los síntomas neuropsiquiátricos, como cefalea, pérdida de concentración, pérdida de memoria, fatiga o síntomas depresivos, se ven en aproximadamente 33% de los adultos con mastocitosis.^{72,73} En alrededor de 10% de los pacientes, los síntomas son graves y tienen gran efecto en la vida diaria. La patogénesis y los mecanismos implicados no están claros, pero se ha planteado la hipótesis de que pueden estar implicados efectos de los mediadores de mastocitos en el sistema nervioso central. Es necesario descartar otros diagnósticos antes de dar por hecho que los síntomas son efecto de la mastocitosis. El tratamiento incluye antihistamínicos de segunda generación, antagonista de leucotrienos, antidepresivos y apoyo psicológico.

El dolor óseo y de tejidos blandos es común en la mastocitosis⁷⁴ y se relaciona con la síntesis de prostaglandinas; sin embargo, los mecanismos son poco conocidos. Se deben considerar diagnósticos diferenciales relacionados con enfermedades reumáticas como primer opción y el tratamiento debe incluir antiinflamatorios no esteroides, antihistamínicos de segunda generación, antagonistas de leucotrienos, además de ejercicio y fisioterapia.⁷⁵ Los bisfosfonatos alivian el dolor en pacientes tratados contra osteoporosis.⁷⁶ El seguimiento se basa en los hallazgos del primer estudio. Se tiene poca evidencia del tratamiento específico contra osteoporosis en la mastocitosis y para su tratamiento se siguen las guías generales de osteoporosis.

En los pacientes con mastocitosis sistémica que han tenido episodios de anafilaxia debido a picadura de insectos se recomienda la inmunoterapia, que ha demostrado ser efectiva.⁷⁷

El interferón alfa (IFN- α) es el tratamiento citorreductor de primera línea en pacientes con mastocitosis sistémica sintomáticos. Desde su primer reporte en 1992 se ha administrado el IFN- α en pequeñas series de casos y ha demostrado aliviar los sín-

tomas ligados a la degranulación de mastocitos, disminuyendo la infiltración a la médula ósea por mastocitos y la frecuencia de citopenias, hallazgos en la piel y osteoporosis.⁷⁸⁻⁸⁰ El tratamiento no es efectivo de manera uniforme y la frecuencia de respuesta de los hallazgos C es de 20 a 30%. La duración y dosis del tratamiento con IFN- α no son claros; sin embargo, la administración de esteroides puede incrementar su eficacia (incluso 40% más) y tolerabilidad.⁸¹ El tiempo para esperar la mejor respuesta es de aproximadamente un año o más. El tratamiento se asocia incluso en 50% con toxicidad, que comprende síntomas gripales, dolor óseo, fiebre, citopenias, depresión e hipotiroidismo.^{82,83} Por último, una proporción importante de pacientes experimentará recaídas al suspender el IFN- α .

La 2-clorodeoxyadenosina (cladribina o 2CdA) ha demostrado *in vitro* e *in vivo* actividad contra los mastocitos neoplásicos, con actividad en todos los tipos de mastocitosis.^{84,85} La administración de 2CdA se recomienda de primera línea en los casos en que se indica la rápida destrucción de los mastocitos, o en pacientes sintomáticos o resistentes a IFN- α . Los efectos tóxicos de 2-CdA incluyen mielosupresión y linfopenia con mayor riesgo de infecciones oportunistas.

No hay estudios controlados acerca de los antagonistas del receptor de leucotrienos y la mastocitosis. Sin embargo, los pacientes que no se controlan con antihistamínicos han demostrado responder a estos antagonistas.^{86,87}

La anestesia general implica un riesgo adicional para el paciente con mastocitosis. Debido a que muchos anestésicos son liberadores de mastocitos, se incrementa el riesgo de anafilaxia perioperatoria. Los pacientes deben premedicarse con antihistamínicos y esteroides.

En 2007, Carter y colaboradores publicaron el primer reporte de un par de pacientes tratados

con omalizumab con alivio de sus síntomas, específicamente episodios graves de anafilaxia.^{88,89} Hay reportes recientes que sugieren que el omalizumab disminuye los síntomas de la mastocitosis.⁹⁰ El omalizumab está indicado como tratamiento de los pacientes con asma grave, pero ha demostrado utilidad en urticaria, mastocitosis y anafilaxia idiopática.⁹¹ En series de casos ha demostrado disminuir significativamente los ataques de anafilaxia.⁹² Siebenhaar y colaboradores reportaron alivio importante del prurito y urticaria intratable después de iniciar tratamiento con omalizumab.⁹³

La selección apropiada de pacientes para darles tratamiento agresivo es muy importante. Debe considerarse la existencia de hallazgos B y C. Los hallazgos tipo B se refieren al crecimiento de los órganos sin problemas de función. Éstos no son tratados, pero sí estrechamente vigilados en búsqueda de hallazgos C. Estos últimos incluyen la disfunción de un órgano a causa de la infiltración de mastocitos. El tratamiento citorreductor es necesario.⁹⁴ La danorrubicina, doxorubicina y vincristina han demostrado utilidad.

En las últimas investigaciones, los esfuerzos se han orientado a desarrollar tratamientos dirigidos a KIT debido a que más de 95% de los pacientes tiene la mutación D816V, que es una mutación puntual que sustituye la valina por aspartato en el codón 816 del exón 17.5.

Imatinib es el único medicamento dirigido a KIT que ha recibido la aprobación de la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos para el tratamiento de la mastocitosis sistémica agresiva. Su administración está restringida a los pacientes sin mutación de D816V porque la mutación los hace resistentes a los medicamentos, lo que excluye a la mayoría de los pacientes.⁹⁵ Los medicamentos de segunda generación, como dasatinib y nilotinib, han demostrado poca eficacia clínica.

La midostaurina es un inhibidor de la proteína cinasa C y demuestra eficacia en reducir la población de mastocitos en ciertas poblaciones.⁹⁶

La respuesta al tratamiento generalmente es transitoria y la mayoría de los pacientes recae.⁹⁷ Los pacientes con mastocitosis cutánea tienen el mejor pronóstico, seguidos de los que padecen mastocitosis sistémica indolente. Los pacientes con mastocitosis sistémica asociada con enfermedad clonal hematológica de linaje no mastocítico, mastocitosis sistémica agresiva o leucemia mastocítica experimentan una progresión más rápida y compleja.

CONCLUSIONES

La mastocitosis incluye un grupo de trastornos poco comunes que se distinguen por la proliferación y acumulación excesiva de mastocitos, que puede limitarse a la piel o dañar la médula ósea y otros tejidos. El principal factor en la patogénesis de las mastocitosis es la mutación activa del gen KIT.

Por lo general, los niños manifiestan formas cutáneas de mastocitosis que disminuyen o se alivian por completo para la adolescencia, mientras que los adultos manifiestan formas sistémicas de mastocitosis persistentes.

Los signos y síntomas de la mastocitosis pueden clasificarse en hallazgos cutáneos, síntomas secundarios a la liberación de mediadores de mastocitos y síntomas secundarios a la infiltración de otros órganos por los mastocitos. Existe gran variedad de desencadenantes que pueden precipitar la liberación de mediadores de mastocitos y pueden provocar eventos que van desde reacciones leves hasta anafilaxia.

La evaluación del paciente con sospecha de mastocitosis inicia con el interrogatorio y la ex-

ploración de signos y síntomas de daño sistémico y la evaluación de la piel en busca de lesiones sospechosas. Además, debemos apoyarnos en exámenes de laboratorio, como biometría hemática completa, pruebas de función hepática y concentraciones de triptasa sérica.

Los pacientes con lesiones cutáneas sospechosas deben someterse a una biopsia. La biopsia de médula ósea no se realiza de rutina en los niños con mastocitosis, a menos que existan hallazgos de daño sistémico. Asimismo, los adultos con sospecha de mastocitosis deben someterse a una biopsia y aspirado de médula ósea.

El diagnóstico de mastocitosis sistémica requiere la existencia de los criterios mayores y un criterio menor o tres criterios menores. Una vez determinado el diagnóstico, es importante continuar la evaluación para determinar el subgrupo de la enfermedad en que se encuentra el paciente y si existen hallazgos B o C.

En la actualidad no existen tratamientos curativos de la mastocitosis sistémica y el tratamiento está encaminado a reducir los síntomas del paciente y a mejorar su calidad de vida.

Debemos informar al paciente acerca de su enfermedad y hacerlo consciente de la misma, además de educarlo en cuanto a los múltiples estímulos liberadores de mastocitos, para que pueda evitarlos.

Los pacientes siempre deben disponer de dispositivos autoinyectables de epinefrina y estar adiestrados en su aplicación. La mayoría de los pacientes necesita varios medicamentos para controlar o disminuir los síntomas causados por la sobreproducción y liberación de mediadores de mastocitos.

Los pacientes con diagnóstico de mastocitosis e hipersensibilidad a veneno de himenópteros

deben recibir inmunoterapia, que debe continuar de por vida.

La necesidad de tratamientos citorreductivos dependerá de la forma de mastocitosis que padezca el paciente.

En los últimos años se ha retomado el estudio de la mastocitosis. Gracias a los nuevos conocimientos adquiridos de la biología de los mastocitos se tienen nuevas herramientas para desarrollar tratamientos y medidas de control de la enfermedad.

La mastocitosis confiere un reto diagnóstico y terapéutico para el médico, por lo que insistimos en el apoyo y referencia a centros especializados para su adecuado tratamiento.

REFERENCIAS

- Brockow K, Jofer C, Behrendt Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226-232.
- Takemoto C. Mast cells-friend or foe? *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:342-344.
- Akin C. Clonality and molecular pathogenesis of mastocytosis. *Acta Haematol* 2005;114:61-69.
- Conde-Fernandes I, Anjos-Teixeira M, Freitas I, et al. Adult mastocytosis: a review of the Santo Antonio Hospital's experience and an evaluation of World Health Organization criteria for the diagnosis of systemic disease. *An Bras Dermatol* 2014;89:55-66.
- Sanchez-Muñoz L, Teodosio C, Morgado JM, et al. Immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells in mastocytosis and other mast cell disorders. *Methods Cell Biol* 2011;103:333-359.
- Amorim Oliveira AC, Mihon CE, Silva M, Galzerano A. Systemic mastocytosis-a diagnostic challenge. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2014;36:226-229.
- Valent P. Diagnostic evaluation and classification of mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:515-534.
- Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, et al. *Hematology: basic principles and practice*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005;911-925.
- Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy* 2014;69:1267-1274.
- Valent P. Biology, classification and treatment of human mastocytosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108:385-397.
- Sperr WR, Escribano L, Jordan JH, et al. Morphologic properties of neoplastic mast cells: delineation of stages of maturation and implication for cytological grading of mastocytosis. *Leuk Res* 2001;25:529-536.
- Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk Res* 2003;27:635-641.
- Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007;37:435-453.
- Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to hymenoptera stings and increased serum tryptase level. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:680-686.
- Frieri M, Quershi M. Pediatric mastocytosis: A review of the literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2013;26:175-180.
- Fried AJ, Akin C. Primary mast cell disorders in children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:693.
- Akoglu G, Erkin G, Cakir B, Boztepe G, et al. Cutaneous mastocytosis: dermographic aspects and clinical features of 55 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:969-973.
- van Doormaal JJ, Arends S, Brunekreef KL, et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *JACI* 2013;131:1429-1431.
- Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): A review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005;13:205-220.
- Quintas-Cardama A, Jain N, Verstovsek S. Advances and controversies in the diagnosis, pathogenesis and treatment of systemic mastocytosis. *Cancer* 2011;117:5439-5449.
- Kambe N, Longley BJ, Miyachi Y, et al. KIT masters mast cells in kids, too. *J Invest Dermatol* 2010;130:648-650.
- Bodemer C, Hermine O, Palmerini F, Yang Y, et al. Pediatric mastocytosis is a clinical disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol* 2010;130:804-815.
- Valent P, Spanbiochi E, Sperr WR, et al. Induction of differentiation of human mast cells from bone marrow and peripheral blood mononuclear cells by recombinant human stem cell factor/kit ligand in long term culture. *Blood* 1992;80:2237-2245.
- Furitsu T, Tsujimura T, Tono T, et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell lines causing ligand-independent activation of c-kit product. *J Clin Invest* 1993;92:1736-1744.
- Nagata H, Worobec AS, Oh CK, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients

- who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10560-10564.
26. Longley BJ, Metcalfe DD, Tharp M, et al. Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1609-1614.
 27. Tefferi A, Levine RL, Lim KH, et al. Frequent TET2 mutations in systemic mastocytosis: A clinical, KitD816V and FIP1L1-PDGFR α correlates. *Leukemia* 2009;23:900-904.
 28. Wilson TM, Maric I, Simakova O, et al. Clonal analysis of NRAS activating mutations in KIT- D816V systemic mastocytosis. *Haematologica* 2011;96:459-463.
 29. Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *JACI* 2010;126:1099-1104.
 30. Belhacim W, Ibrahim Z, Grandne V, et al. Total serum tryptase levels are higher in young infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:600-607.
 31. Horny HP, Metcalfe DD, Benett JM, et al. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Lyon: IARC*, 2008;54-63.
 32. Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007;37:435-453.
 33. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008;112:946-956.
 34. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009;113:5727-5736.
 35. Pardanani A. CME information: Systemic mastocytosis in adults: 2013, update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2013;88:612.
 36. Pardanani A, Lim KH, Lasho TL, et al. WHO subvariants of indolent mastocytosis: Clinical details and prognostic evaluation in 159 consecutive adults. *Blood* 2010;115:150-151.
 37. Caplan RM. The natural course of urticaria pigmentosa. Analysis and follow-up of 112 cases. *Arch Dermatol* 1963;87:146-157.
 38. Uzzaman A, Maric I, Noel P, et al. Pediatric-onset mastocytosis: a long-term clinical follow-up and correlation with bone marrow histopathology. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:629-634.
 39. Azaña JM, Torrelo A, Mediero IG, et al. Urticaria pigmentosa: a review of 67 pediatric cases. *Pediatr Dermatol* 1994;11:102-106.
 40. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009;113:5727-5736.
 41. Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:181-196.
 42. Horny HP, Stlar K, Sperr WR, et al. Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage diseases: A histopathological challenge. *J Clin Pathol* 2004;57:604-608.
 43. Pardanani A, Reeder T, Li CY, et al. Eosinophils are derived from the neoplastic clone in patients with systemic mastocytosis and eosinophilia. *Leuk Res* 2003;27:883-885.
 44. Brockow K. Urticaria pigmentosa. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:287-316.
 45. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:401-411.
 46. Kettelhut BV, Metcalfe DD. Mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991;96:115-118.
 47. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, et al. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226-232.
 48. Broesby-Olsen S, Kristensen T, Vestergaard H, et al. Kit D816V mutation burden does not correlate to clinical manifestations of indolent systemic mastocytosis. *JACI* 2013;132:723-728.
 49. Florian S, Krauth MT, Simonitsch-Kulpp I, et al. Indolent systemic mastocytosis with elevated serum tryptase, absence of skin lesions, and recurrent severe anaphylactoid episodes. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:273-280.
 50. Gulen T, Hagglund H, Dahlen B, et al. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis-a single center experience. *Clin Exp Allergy* 2013;44:121-129.
 51. Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, et al. How much specific is the association between hymenoptera venom allergy and mastocytosis? *Allergy* 2009;64:1379-1382.
 52. Potier A, Lavigne C, Chappard D, et al. Cutaneous manifestations in hymenoptera and diptera anaphylaxis: relationship with basal serum tryptase. *Clin and Exp Allergy* 2009;39:717-725.
 53. Gonzalez de Olano D, De la Hoz Caballero B, Nuñez Lopez R, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exper Allergy* 2007;37:1547-1555.
 54. Dugas-Breit S, Przybilla B, Dugas M, et al. Serum concentration of baseline mast cell tryptase: evidence for a decline during long-term immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:643-649.
 55. Guillaume N, Desoutter J, Chandesris O, et al. Bone complications of mastocytosis: a link between clinical and biological characteristics. *Am J Med* 2013;126:1-7.
 56. Mathew R, Dhillon V, Sheperd P. Systemic mastocytosis presenting as osteoporosis-a case report. *Clinical Rheumatology* 2009;28:865-866.
 57. Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment, recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007;37:435-453.

58. Heide R, van Doorn K, Mulder PG. Serum tryptase and SCORMA Index as disease severity parameters in childhood and adult cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:462-468.
59. Lange M, Boguslaw N, Gorska A, et al. Mastocytosis in children and adults; clinical disease heterogeneity. *Arch Med Sci* 2012;8:533-541.
60. Parker RI. Hematologic aspects of mastocytosis. I: Bone marrow pathology in adult and pediatric systemic mast cell disease. *J Invest Dermatol* 1991;96:47-51.
61. Horny HP, Sillaber C, Menke D, et al. Diagnostic value of immunostaining for tryptase in patients with mastocytosis. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1132-1140.
62. Horny HP, Valent P. Histopathological and immunohistochemical aspects of mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:115-117.
63. Sotlar K, Horny HP, Simonitsch I, et al. CD25 indicates the neoplastic phenotype of mast cells: A novel immunohistochemical marker for the diagnosis of SM in routinely processed bone marrow biopsy specimens. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1319-1325.
64. Sperr WR, El Samahi A, Kundi M, et al. Elevated tryptase levels selectively cluster in myeloid neoplasm: A novel diagnostic approach and screen marker in clinical haematology. *Eur J Clin Invest* 2009;39:914-923.
65. Akin C. Molecular diagnosis of mast cell disorders: A paper from the 2005 William Beaumont Hospital symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn* 2006;8:412-419.
66. Jordan JH, Walchshofer S, Jurecka W, et al. Immunohistochemical properties of bone marrow mast cells in systemic mastocytosis: Evidence for expression of CD2, CD117 and bcl-x. *Hum Pathol* 2001;32:545-552.
67. Sotlar K, Cerny S, Petat K, et al. Aberrant expression of CD30 in neoplastic mast cells in high grade mastocytosis. *Mod Pathol* 2011;24:585-595.
68. Escribano L, García Montero AC, Núñez R, et al. 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;26:553-547.
69. Siebenhaar F, Fortsh A, Krause K, et al. Rupatadine improves quality of life in mastocytosis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2013;68:949-952.
70. Jensen RT. Gastrointestinal abnormalities and involvement in systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:579-623.
71. Sokol H, Georjin-Lavialle S, Canioni D, et al. Gastrointestinal manifestations in mastocytosis: a study of 83 patients. *JACI* 2013;132:866-873.
72. Moura DS, Sultan S, Gerogin-Lavialle S, et al. Evidence for cognitive impairment in mastocytosis: prevalence, features and correlations to depression. *PLoS One* 2012;7:39468.
73. Moura DS, Sultan S, Georjin-Lavialle S, et al. Depression in patients with mastocytosis: prevalence, features and effects of masitinib therapy. *PLoS One* 2011;6:26375.
74. Johnstone PA, Mican JM, Metcalfe DD, et al. Radiotherapy of refractory bone pain due to systemic mast cell disease. *AM J Clin Oncol* 1995;17:328-330.
75. Horan RF, Sheffer AL, Austen KF. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *JACI* 1990;85:852-855.
76. Lim AY, Ostor AJ, Love S, et al. Systemic mastocytosis: a rare cause of osteoporosis and its response to bisphosphonate treatment. *Ann Rheum Dis* 2005;64:965-966.
77. Gonzalez de Olano, Alvarez Twose, Esteban Lopez M, et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with hymenoptera venom anaphylaxis. *JACI* 2008;121:519-526.
78. Butterfield JH. Response of severe systemic mastocytosis to interferon alpha. *Br J Dermatol* 1998;138:489-495.
79. Butterfield JH, Tefferi A, Kozuh GF. Successful treatment of systemic mastocytosis with high dose interferon-alfa: Long term follow up of a case. *Leuk Res* 2005;29:131-134.
80. Kolde G, Sunderkotter C, Luger TA. Treatment of urticaria pigmentosa using interferon alpha. *BR J Dermatol* 1995;133:91-94.
81. Hauswirth AW, Simonitsch I, Uffmann M, et al. Response to therapy with interferon alpha 2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: Report of five cases and review of the literature. *Leuk Res* 2004;28:249-257.
82. Lim KH, Pardani A, Butterfield JH, et al. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2009;84:790-794.
83. Simon J, Lortholary O, Caillat Vigneron N, et al. Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathol Biol (Paris)* 2004;52:294-299.
84. Bohm A, Sonneck K, Gleixner KV, et al. *In vitro* and *in vivo* growth-inhibitory effects of claridibine on neoplastic mast cells exhibiting the imatinib-resistant KIT mutation D816V. *Exp Hematol* 2010;38:744-755.
85. Gleixner KV, Mayerhofer M, Aichberger KJ, et al. PKC412 inhibits *in vitro* growth of neoplastic human mast cells expression the D816V mutated variant of KIT: Comparison with AMN107, imatinib and cladribine and evaluation. *Blood* 2006;107:752-759.
86. Escribano C, Akin M, Castells M, et al. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 2002;81:677-690.
87. Tolar J, Tope WD, Neglia JP. Leukotriene-receptor inhibition for the treatment of systemic mastocytosis. *NEJM* 2004;350:735-736.
88. Carter MC, Robyn JA, Bressler PB, et al. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *JACI* 2007;119:1550-1551.
89. Sokol K, Ghazi A, Kelly B, et al. Omalizumab as a desensitizing agent and treatment in mastocytosis: a review of the

- literature and case report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:266-270.
90. Douglass JA, Carroll K, Voskamp A, et al. Omalizumab is effective in treating systemic mastocytosis in a non-atopic patient. *Allergy* 2010;65:926-927.
 91. Matito A, Blazquez-Goni C, Morgado JM, et al. Short-term omalizumab treatment in an adolescent with cutaneous mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:425-426.
 92. Carter MC, Robyn JA, Bressler PB, et al. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *JACI* 2007;119:1550-1551.
 93. Siebenhaar F, Kühn W, Zuberbier T, et al. Successful treatment of cutaneous mastocytosis and Ménière disease with anti-IgE therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:213-215.
 94. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603-625.
 95. Alvarez-Twose I, Gonzalez P, Morgado JM, et al. Complete response after imatinib mesylate therapy in a patient with well-differentiated systemic mastocytosis. *J Clin Oncol* 2012;30:126-129.
 96. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. KIT inhibitor midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: results of a planned interim analysis of the global CPKC412D2201 trial. *Blood* 2012;120:799.
 97. Bains SN, Hsieh FH. Current approaches to the diagnosis and treatment of systemic mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:1-10.