



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“ABORDAJE DIAGNÓSTICO EN PACIENTES ADULTOS  
CON MASTOCITOSIS SISTÉMICA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: KAROL ESTEFANÍA AUQUILLA RUBIO**

**DIRECTOR: DRA. ROSANA DANIELA CÓRDOVA SERRANO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“ABORDAJE DIAGNÓSTICO EN PACIENTES ADULTOS  
CON MASTOCITOSIS SISTÉMICA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: KAROL ESTEFANÍA AUQUILLA RUBIO**

**DIRECTOR: DRA. ROSANA DANIELA CÓRDOVA SERRANO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Karol Estefanía Auquilla Rubio** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0107338105 Declaro ser el autor de la obra: "Abordaje diagnóstico en pacientes adultos con Mastocitosis Sistémica", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 08 de octubre de 2024

F:  .....

**Karol Estefanía Auquilla Rubio**

**C.I. 0107338105**



## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "ABORDAJE DIAGNÓSTICO EN PACIENTES ADULTOS CON MASTOCITOSIS SISTÉMICA" realizado por AUQUILLA RUBIO KAROL ESTEFANIA con documento de Identidad No. 0107338105, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 08 de octubre de 2024

F: 

Dr. ROSANA DANIELA CÓRDOVA SERRANO  
DIRECTOR / TUTOR

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo de titulación a mi mami Mary, Papi Juan, Katy, Kely todo esto es por ustedes, los amo.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios quien ha sido un pilar fundamental en este camino, a mi papi Juan Fernando quien con su ayuda y apoyo me ha guiado incondicionalmente, a mis hermanas Katy y Kely quienes han sido mis cómplices y mis compañeras en las buenas y en las malas, a mi mami Mary la persona que inspira todo lo que soy, a pesar de que ya no estés siempre serás mi más grande motivación, sin ustedes nada de esto sería posible, gracias por ser parte de este largo camino todo esto es por ustedes, espero que se sientan orgullosos.

A mi tutora la Dr. Rosana Córdova, gracias por compartir su tiempo y conocimientos, a mi profesor Dr. Juan Diego Muñoz gracias por compartirme sus conocimientos y por enseñarme todo lo que sé de Hematología.

A mis personas especiales: Dany, Eve, Lili, Faby, Ali, con quienes compartí los momentos más difíciles y más emocionantes durante toda la carrera, y mis amigas Nathy, Coco, Sofy y Mica son lo mejor que pudo darme la universidad.

**RESUMEN**

La Mastocitosis Sistémica es un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracteriza por la proliferación y activación de mastocitos clonales en diversos órganos cutáneos y extracutáneos, varía desde formas indolentes hasta formas raras agresivas, esta se clasifica como una enfermedad rara debido a su baja prevalencia por lo que se considera infradiagnosticada debido a que los síntomas pueden ser inespecíficos e incluso involucrar diversos órganos por ello el abordaje debe ser multidisciplinario con la finalidad de prevenir las formas graves de esta enfermedad ; se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativa. Las fuentes de información se obtuvieron mediante buscadores científicos como: ScienceDirect y Pubmed, a través de una revisión exhaustiva con la finalidad de obtener información relevante y actualizada del tema. La presente revisión tiene como objetivo identificar como es el abordaje diagnóstico en pacientes adultos con Mastocitosis Sistémica.

**Palabras clave:** Adulto, atención ambulatoria, diagnóstico, mastocitosis

**ABSTRACT**

Systemic mastocytosis is a heterogeneous group of diseases characterized by the proliferation and activation of clonal mast cells in various cutaneous and extracutaneous organs, ranging from indolent to rare, aggressive forms. It is classified as a rare disease due to its low prevalence; it is considered underdiagnosed because the symptoms may be nonspecific and even involve various organs, so the approach should be multidisciplinary to prevent severe forms of this disease. A narrative literature review was carried out, and the sources of information were obtained through scientific search engines such as ScienceDirect and PubMed. The review was thorough in order to obtain relevant and updated information on the subject. The present review aims to identify the diagnostic approach in adult patients with systemic mastocytosis.

**Key words:** Adult, outpatient care, diagnosis, mastocytosis

**INDICE**

RESUMEN.....	7
ABSTRACT .....	8
INTRODUCCIÓN .....	10
MÉTODOLOGÍA .....	11
DESARROLLO DEL TRABAJO.....	12
Definición y epidemiología: .....	12
Fisiopatología: .....	12
Manifestaciones clínicas.....	13
Clasificación .....	14
Criterios diagnósticos .....	14
Abordaje diagnóstico.....	16
Tratamiento.....	20
CONCLUSIONES .....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23
GLOSARIO.....	26
ANEXOS.....	27
Tabla 1. Clasificación de las Mastocitosis sistémicas según la OMS <sup>20,22</sup> .....	27
Tabla 2: Clasificación OMS 2022. vs clasificación ICC 2022.....	28
Tabla 3. Puntaje REMA.....	29
Figura 1. Algoritmo abordaje diagnóstico de la Mastocitosis Sistémica .....	30

## INTRODUCCIÓN

La Mastocitosis Sistémica comprende un conjunto de desórdenes que se caracterizan por la expansión anormal con acumulación de mastocitos neoplásicos en diferentes órganos principalmente en piel y médula ósea, la mayoría muestra una mutación del gen KIT DV816<sup>1</sup>.

En relación a la incidencia y prevalencia de esta enfermedad es baja, encontrándose dentro del grupo de las enfermedades raras; afectando a 1 de cada 150000 pacientes<sup>2</sup>. En Reino Unido se ha investigado una prevalencia del 0,0000667%<sup>3</sup>. Esta enfermedad afecta principalmente a pacientes de raza blanca y no tiene influencia en un sexo en específico, puede presentarse a cualquier edad; no obstante, tiene una mayor prevalencia en adultos<sup>4</sup>. Por otro lado, en América Latina y en Ecuador los datos son limitados.

Con respecto al diagnóstico existen algunas formas de identificar las Mastocitosis Sistémicas, porque que al afectar a diversos órganos los pacientes deben acudir a diversos especialistas. Es por ello que surge la pregunta de investigación: ¿Cuál es el abordaje diagnóstico en pacientes adultos con Mastocitosis Sistémica?

## **MÉTODOLOGÍA**

En la investigación se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativa. Las fuentes de información se obtuvieron mediante buscadores científicos como: ScienceDirect y Pubmed, a través de una revisión exhaustiva con la finalidad de obtener información relevante y actualizada del tema, en un periodo comprendido entre enero del 2018 hasta abril de 2023; a excepción de bibliografías relevantes que comprendan más años de antigüedad, Se tomó en cuenta palabras clave como adulto, atención ambulatoria, diagnóstico, mastocitosis. Así mismo, se realizó la combinación de estas palabras mediante los operadores booleanos “and”, “or”, “not”, sin restricción de idiomas.

## **DESARROLLO DEL TRABAJO**

### **Definición y epidemiología:**

Nettleship en 1869 describió a la Mastocitosis Sistémica como una dermatosis pura, en el año de 1978 Sangster la describió como una urticaria pigmentosa. El término “mastocitosis” fue acuñado en 1936 <sup>5</sup>, comprende un grupo heterogéneo de enfermedades de los progenitores mastocíticos, caracterizada por la proliferación y activación de los mastocitos neoplásicos en órganos o sistemas <sup>6</sup>, esta enfermedad varía desde formas indolentes hasta formas raras agresivas <sup>7</sup>.

El oncogén KIT juega un papel importante, es una tirosina cinasa transmembrana encargada del crecimiento, diferenciación y supervivencia de los mastocitos, la mutación KIT D816V es el más frecuente presentándose en el 90% de los casos; esta conduce a la activación del receptor de células madre promoviendo la proliferación y activación descontrolada <sup>8</sup>.

La incidencia y prevalencia de esta enfermedad son bajas, lo que la clasifica dentro del grupo de las enfermedades raras. Se estima que afecta a uno de cada 150000 pacientes <sup>2,9</sup>. Estudios realizados en Reino Unido reportan una prevalencia del 0,0000667%. Por otro lado, los datos en América Latina son muy limitados. Esta enfermedad afecta a pacientes de raza blanca y no muestra influencia específica en cuánto al sexo <sup>10</sup>.

### **Fisiopatología:**

La línea mieloide es la precursora de la formación de los mastocitos a nivel de la medula ósea, compartiendo un origen común con los basófilos <sup>11</sup>. Estas células normalmente en un individuo sano desempeñan un papel en la en la defensa contra bacterias y parásitos <sup>12</sup>.

Esta enfermedad se encuentra dentro de un grupo raro de enfermedades que resultan de una proliferación clonal de mastocitos que se acumulan en uno o más órganos <sup>13</sup>. La condición necesaria para considerarla es la formación de nidos multifocales de mastocitos anormales. Su presentación clínica heterogénea se da desde formas limitadas a piel hasta formas más agresivas que pueden llevar a falla multiorgánica <sup>11</sup>. Una mutación somática en el gen KIT en el codón 816 se encuentra en más del 90% de pacientes con MS. Esta se asocia frecuentemente con una ganancia de función del gen KIT que codifica un receptor tirosina quinasa de tipo III, expresado en los mastocitos, progenitores hematopoyéticos, células germinales, melanocitos y en el tracto gastrointestinal <sup>3</sup>.

Los mastocitos presentan niveles elevados de expresión de KIT, cuya interacción con su ligando (stem cell factor) desempeña un rol importante en la maduración, adhesión, quimiotaxis y supervivencia; particularmente por su mutación D816V, que se encuentra en la mayoría de casos de mastocitosis sistémica. Aunque existen otras mutaciones de KIT su frecuencia es inferior al 5% <sup>12</sup>.

La activación de KIT es frecuente en la Mastocitosis, pero no ocurre de forma universal, lo que plantea la pregunta de si ¿una mutación única es suficiente para causar esta transformación o si existen otros factores adicionales involucrados? <sup>14</sup>. Otra interrogante que permanece es ¿por qué la Mastocitosis de inicio en la infancia tiene una regresión con la edad, en contraste con la tardía que se comporta como una neoplasia hematológica? <sup>15</sup>.

Existen otras mutaciones oncogénicas relacionadas a la Mastocitosis, que incluyen TET-2 y NRAS, que no son específicas de esta enfermedad y cuyo valor pronóstico es incierto<sup>15</sup>.

### **Manifestaciones clínicas**

La sintomatología dependerá del sitio de proliferación de los mastocitos y del grado de infiltración en los tejidos, que desencadena una respuesta local caracterizada por fibrosis, a nivel local de manera que el paciente presenta urticaria pigmentosa, úlcera péptica, entre otros; a nivel sistémico presenta cefalea, prurito, en algunas ocasiones pueden desarrollar reacciones inflamatorias sistémicas como fatiga, artralgias, mialgias, linfadenopatías, citopenias, entre otras <sup>12</sup>.

Una de las manifestaciones más características de esta enfermedad es la urticaria pigmentosa, que se presenta como máculas con un color amarillento rojizo brillante, estas lesiones pueden mostrarse como nódulos <sup>16</sup>. Estas pueden ir acompañadas de síntomas atribuidos a la degranulación de los mediadores mastocitarios como: cefalea, lagrimeo, sibilancias, diarreas. Además se pueden observar hallazgos a nivel de medula ósea, urticaria pigmentosa, signo de Darier <sup>17</sup>. A nivel cardiovascular los pacientes suelen experimentar síntomas como taquicardia, dolor torácico, hipotensión, hipertensión; no obstante, estos síntomas no suelen ser atribuidos a la Mastocitosis Sistémica<sup>18</sup>.

Existen diferentes formas de infiltración de los mastocitos entre los cuales podemos mencionar a la arteria coronaria que pueden generar ateromas, a nivel de sistema nervioso central causan cefalea en racimos, mareos, convulsiones e incluso síntomas graves como isquemia cerebral <sup>17</sup>.

En relación a los síntomas gastrointestinales la afectación hepatobiliar es la más frecuente, debido a la infiltración de los mastocitos en el hígado, además puede asociarse a fibrosis portal, hepatomegalia, dolor abdominal, náuseas, vómitos y úlceras pépticas <sup>19</sup>.

Los síntomas esqueléticos incluyen dolor óseo, osteoporosis e incluso fracturas, las biopsias suelen presentar un remodelado óseo y disminución de la actividad de osteoblastos. Sin embargo, estas lesiones pueden confundirse con enfermedades como la de Paget, linfoma, mielofibrosis, entre otras <sup>20</sup>.

Además, pueden incluirse comorbilidades significativas como alergias dependientes de IgE, deficiencia de vitamina D y trastornos psiquiátricos y psicológicos <sup>21</sup>.

### **Clasificación**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó en el año 2016 a esta patología (Tabla 1)

En el 2022, hubo una actualización a la clasificación de la mastocitosis que se realizó por dos grupos: OMS y por otro lado la ICC (Grupo Internacional). (Tabla 2)

### **Criterios diagnósticos**

Es necesario determinar el tipo de Mastocitosis que presenta el paciente, ya sea cutánea o sistémica. La MS es más común en personas adultas caracterizado por la presencia de lesiones cutáneas. Por lo tanto, se requiere realizar estudios exhaustivos, que incluyan una biopsia y aspirado de médula ósea, para establecer un diagnóstico preciso <sup>24</sup>.

Para confirmar el diagnóstico, el paciente debe cumplir con al menos un criterio mayor y uno menor o tres criterios menores <sup>3</sup>.

### **Criterios mayores:**

- 15 o más agregados densos y multifocales de mastocitos confirmados mediante inmunohistoquímica de KIT.

### **Criterios menores:**

- 25% de mastocitos infiltrados en la biopsia o en el frotis de aspirado
- Detección de mutación KIT en médula ósea, sangre, órganos extra cutáneos
- Triptasa sérica total >25ng/ml

Por otro lado, encontramos hallazgos de tipo B y C.

**Tipo B:**

- Biopsia de médula ósea >30% de infiltración de mastocitos y nivel de triptasa sérica >200ng
- Signos de displasia o mieloproliferación, recuentos sanguíneos normales
- Hepatomegalia sin deterioro de la función hepática

**Tipo C:**

- Infiltración de mastocitos neoplásicos, citopenias
- Hepatomegalia palpable, ascitis, hipertensión portal
- Afectación esquelética
- Esplenomegalia
- Mala absorción con pérdida de peso

Por otro lado la ICC propuso nuevos criterios diagnósticos para la mastocitosis sistémica <sup>23</sup>:

**Criterios mayores:**

Infiltrado denso multifocales con mastocitos positivos para CD117 o triptasa (>15 mastocitos en agregados) detectados en secciones de médula ósea y/o órganos extracutáneos <sup>23</sup>.

En ausencia del criterio mayor, se requiere al menos 3 de los 4 **criterios menores**;

1. En biopsia de médula ósea o en órganos extracutáneos la presencia de >25% de mastocitos que sean fusocelular o con morfología atípica.
2. Mastocitos en médula ósea, sangre periférica u órganos extracutáneos que expresen CD25, CD2 y/o CD30, adicionalmente a los marcadores de mastocitos.
3. mutación de KIT D816V o alguna mutación que active KIT y que sea detectada en médula ósea, sangre periférica u órganos extracutáneos.
4. Niveles elevados de triptasa sérica persistente >20ng/mL. En casos de mastocitosis asociada a neoplasia mieloide este criterio menor no cuenta.

Por otro lado, los criterios para mastocitosis asociada a neoplasia mieloide sugeridos por la ICC 2022 son <sup>23</sup>:

1. Cumplir con los criterios diagnósticos de mastocitosis sistémica

2. Cumplir con los criterios para neoplasia mieloide asociada (Leucemia monomonocítica crónica, Síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo, Leucemia mieloide aguda u otra neoplasia mieloide)
3. La asociación a neoplasia mieloide debe ser categorizada de acuerdo a criterios establecidos.

La mastocitosis de la médula ósea se considera un subgrupo nuevo caracterizado por ausencia de lesiones en piel, hallazgos tipo B y una triptasa sérica menor a 125 ng/ml. Los hallazgos clásicos tipo B y C, han tenido pequeños cambios. De manera notoria la mutación NM\_000222:KIT p.D816V con una VAF (frecuencia de variante alélica)  $\geq 10$  en la médula o los leucocitos de sangre periférica constituye un hallazgo B <sup>25</sup>.

### **Abordaje diagnóstico**

El abordaje diagnóstico de la Mastocitosis Sistémica representa un desafío para el médico, porque esta enfermedad presenta diversas manifestaciones clínicas que suelen confundirse con otras patologías. Por lo tanto, es de suma importancia realizar una evaluación clínica que incluya una historia clínica completa, prestando especial atención a los medicamentos que utiliza el paciente y a los desencadenantes de los mastocitos como el calor, AINES, opioides, estrés, alergias entre otros <sup>7,9</sup>.

En base a los criterios diagnósticos y tras revisión de la bibliografía, se sugiere que un paciente con sospecha de Mastocitosis Sistémica sea abordado de la siguiente manera:

1. Historia clínica y examen físico completos en búsqueda de hallazgos descritos previamente.
2. **Estudios generales:** El paciente deberá realizarse un hemograma completo donde se espera encontrar una hemoglobina  $< 10$ gr/dl, recuento de plaquetas  $< 100 \times 10^9$  /L debido a la infiltración de mastocitos neoplásicos que conlleva a una disfunción de médula ósea y bioquímica sanguínea que incluya triptasa  $> 25$ ng/ml, fosfatasa alcalina la cual se eleva en casos de daño hepático, tiempos de coagulación los cuales en su mayoría no se encuentran prolongados, niveles de IgE que suelen estar aumentados, calcio y vitamina D con la finalidad de evaluar el recambio óseo<sup>5</sup>.
3. **Biopsia de médula ósea:** Pardadnani <sup>12</sup> reporta que el abordaje diagnóstico actual inicia con una biopsia de médula ósea, puesto que este sitio muestra la mayor afectación de la enfermedad; Este examen no solo ayuda a determinar la presencia de Mastocitosis, sino también a identificar posibles patologías hematológicas adicionales. En la biopsia se

observan acumulaciones mastocíticas en forma de huso, linfocitos y eosinófilos a nivel perivascular o paratrabecular, fibrosis de reticulina y colágeno, en el frotis de médula ósea se debe considerar el recuento de blastos y dismielopoyesis. Además Vargas <sup>26</sup>, añade que las tinciones más utilizadas son azul de toluidina, Giemsa y cloracetato de estearasa, que permiten distinguir la metacromasia de los gránulos mastocitarios. Por otra parte, Valent<sup>27</sup> agrega que en el caso de los niños esta prueba no es lo suficientemente clara a menos que el paciente presente signos avanzados como niveles elevados de triptasa que superen los 100 ng/ml, citopenia marcada, linfadenopatía, esplenomegalia, mientras que en los adultos la biopsia es una prueba confirmatoria. Se considera infiltración medular cuando existe >30% de mastocitos. Arber D y sus colaboradores <sup>23</sup> refieren que es la MS puede estar asociada con una neoplasia hematológica, sobre todo con leucemia mielomonocítica crónica. Otras neoplasias linfoides como mieloma múltiple y linfoma son raras.

La evaluación de la biopsia de médula ósea tomados de la cresta ilíaca posterosuperior nos da el diagnóstico definitivo en la mayoría de casos. La investigación siempre debe incluir inmunohistoquímica con anticuerpos para triptasa, KIT/CD117 y CD25. El uso del anticuerpo monoclonal KP1 para identificar células mastocitarias normales y neoplásicas, detección de triptasa en gránulos citoplasmáticos de los basófilos en pacientes con leucemia mieloide crónica y otras neoplasias mieloides <sup>23</sup>.

Al mismo tiempo, en la mayoría de pacientes con mastocitosis sistémica bien diferenciada la mutación de KIT no está detectada y las células neoplásicas son negativas para CD25 y CD2, pero positivas para CD30 <sup>23</sup>.

Se debe enfatizar que la demostración de al menos un infiltrado denso o compacto de más de 15 células es la clave para un diagnóstico definitivo.

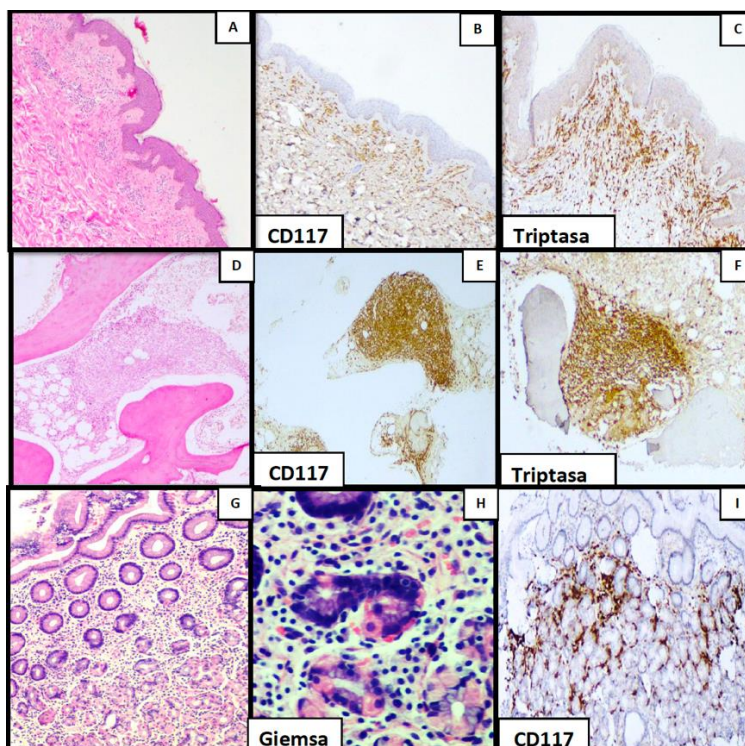


Gráfico 1. En la gráfica se muestra la histopatología de un paciente con historia de carcinoma ductal infiltrante diagnosticado en 2017. Biopsia de piel de mama derecha infiltrada por mastocitos, biopsia de médula con una infiltración multifocal por mastocitos y biopsia gástrica con mastocitosis. En todos se usó CD117/c-KIT (Dako, Clone 104D2), TRIPTASA (Dako, Clone AA1) y CD2 (Daki, Clone AB75) siendo positivos y demostrando la infiltración por mastocitos.

4. **Citometría de flujo:** según Sánchez y sus colaboradores <sup>28</sup>, la citometría de flujo presenta una alta sensibilidad para detectar el inmunofenotipo de células anormales. En la mastocitosis se observa una expresión de niveles de CD25, así como de CD2, actualmente la expresión CD25 es considerada un criterio diagnóstico, así mismo Pozdnyakova y sus colaboradores <sup>29</sup>, añaden que los mastocitos neoplásicos comparten ciertas características fenotípicas con los mastocitos normales incluyendo el CD117, así como la IL 2.
5.  **$\alpha$ -triptasemia:** Por otro lado, la prevalencia de la  $\alpha$ -triptasemia hereditaria se encuentra asociada a niveles de triptasa sérica basal con una mayor afinidad por la activación de mastocitos, en la MS esta proteasa presenta valores superiores a 25ng/ml para ser considerada como un criterio diagnóstico <sup>12</sup>. Si el valor es inferior a 15ng/ml se puede controlar a tiempo, mientras que si los valores oscilan entre 15 y 25ng/ml se deberá evaluar con la puntuación de la Red Española de Mastocitosis REMA que incluye (Tabla 3) <sup>30</sup>:

6. **Estudios moleculares:** Scherber reportó que el análisis mutacional del gen KIT se lleva a cabo mediante estudios en sangre periférica con la finalidad de establecer una clonación de los agregados mastocíticos, se ha observado que aproximadamente el 80% de pacientes presentan la mutación KIT D816V, el 15-20% presentan la mutación KITD816Y, existen mutaciones como: KIT D816F, KIT D816H, KIT D820G, KIT V560G, KIT F522C, KIT E839K, KIT V530I que son poco frecuentes y se presentan en apenas el 5% de pacientes, esta frecuencia puede variar dependiendo del grado de infiltración de mastocitos en los órganos afectados, este estudio debe complementarse con una biopsia de médula ósea o de otro órgano en caso de que exista extensión de la enfermedad <sup>2</sup>, por otra parte es necesario solicitar hibridación fluorescente in situ (FISH) conjuntamente con un cariotipo con la finalidad de detectar la ubicación de la mutación de forma específica.
7. **Estudios de imagen:** Por otra parte, Ozturk y sus colaboradores <sup>31</sup> sugieren que el diagnóstico radiológico representa un reto para el tratante, al ser esta una enfermedad multisistémica afecta a múltiples órganos, es por ello que requiere una colaboración entre el hematólogo, radiólogo y patólogo con la finalidad de delimitar las características radiológicas más relevantes y lograr un diagnóstico temprano de esta enfermedad. Por otro lado, Loene y su colaborador <sup>32</sup> mencionan que se pueden observar los siguientes hallazgos:
- Sistema músculo-esquelético: Los cambios más comunes a nivel radiológico son las lesiones escleróticas focales que afectan al esqueleto axial y apendicular, así como los focos escleróticos difusos y la osteoporosis generalizada. La osteoporosis generalizada es más prevalente en hombres. Además, se menciona que las imágenes de resonancia magnética pueden evaluar la infiltración celular en la médula ósea, pero estos hallazgos son inespecíficos, puesto que también pueden estar presentes en enfermedades como la leucemia y el mieloma.
  - Sistema gastrointestinal: Se pueden observar anomalías esofágicas como hernia hiatal, esofagitis, engrosamiento y dilatación del estómago, así como lesiones en forma de ojo de buey en el intestino grueso. Sin embargo, estas lesiones también pueden encontrarse en enfermedades como los linfomas y las neoplasias malignas intestinales.
  - Ecografía: Se puede visualizar el engrosamiento de las paredes gástricas y nódulos hipocogénicos en la pared intestinal. Estas imágenes deben correlacionarse con la clínica del paciente.

- Sistema respiratorio: En algunos casos, se puede presentar fibrosis, aunque no es muy frecuente.

En resumen, los estudios de imagen desempeñan un papel importante en el diagnóstico de la Mastocitosis, pero es necesario considerar otros aspectos clínicos y realizar correlaciones con los hallazgos histopatológicos para obtener un diagnóstico preciso.

En la figura 1 se observa un algoritmo de abordaje diagnóstico de la MS.

### **Tratamiento**

El tratamiento para la MS se divide en: terapia antimediodora y terapia citorreductora. La terapia antimediodora tiene como objetivo inhibir los mediadores bioactivos producidos por los mastocitos como la histamina, triptasa, leucotrienos, citoquinas y prostaglandinas, se utiliza en todas las variantes de la mastocitosis. En caso de las variantes avanzadas el tratamiento a elección será la terapia anti mediadora conjuntamente con la terapia citorreductora <sup>33</sup>.

### **Terapia antimediodora**

Los antihistamínicos orales son la base del tratamiento, entre los cuales destaca la cetirizina; esto debido a que los pacientes que padecen MS presentan un aumento de los metabolitos de histamina en orina y sangre por lo que el bloqueo de los receptores H1 y H2 disminuyen estos síntomas. El ketotifeno controla síntomas cutáneos y gastrointestinales asociados a la enfermedad <sup>27</sup>.

La aspirina como inhibidor de la ciclooxigenasa reduce la producción de prostaglandinas lo que genera mejoría en síntomas cutáneos y sistémicos; sin embargo, es importante utilizarla con la debida precaución porque que su uso puede precipitar reacciones sistémicas <sup>34</sup>.

### **Terapia dirigida**

1. Midostaurina: se ha demostrado que este fármaco tiene actividad in vitro contra mutantes del dominio KIT, específicamente en D816Y y D816V, la tasa de respuesta a este tratamiento según criterios convencionales fue del 60% <sup>24</sup>.
2. Entre los fármacos utilizados para las variantes avanzadas de la MS se encuentra la cladribina que se considera el tratamiento de primera línea, este fármaco es un antimetabolito análogo de la purina que inhibe la síntesis de ADN. La cladribina provoca una reducción de los mastocitos en la médula ósea, triptasa sérica, mejorando

las lesiones cutáneas, no obstante, esta terapia suele tener complicaciones como la citopenia, fiebre, náuseas, neuropatía <sup>27</sup>.

3. El imatinib es un inhibidor de la cinasa, que muestra resistencia a la mutación D816V4, se sabe que la mayoría de pacientes con MS son portadores de esta mutación, es por ello que los pacientes deberán realizarse un estudio PCR para optar por este tratamiento, entre los efectos adversos de este fármaco se incluyen a la mielosupresión edema y síntomas gastrointestinales <sup>33</sup>.
4. Los anticuerpos monoclonales como el Omalizumab han demostrado una gran eficacia en el tratamiento de esta enfermedad puesto que previenen la anafilaxia y reducen los síntomas gastrointestinales y cutáneos <sup>24</sup>.
5. Trasplante de médula ósea: el trasplante alogénico, se ha propuesto como una terapia en la mastocitosis sistémica. Sin embargo, debido a la falta de estudios sólidos y a la limitada evidencia, no se considera actualmente como una terapia estándar para esta enfermedad <sup>35</sup>.

## CONCLUSIONES

La Mastocitosis Sistémica es una enfermedad poco prevalente, por lo que se considera una enfermedad rara. Resulta fundamental un correcto abordaje diagnóstico basado en la valoración integral del paciente para un diagnóstico e inicio de tratamiento temprano. Existen diferentes tipos de abordajes diagnósticos. La triptasa sérica es la prueba de laboratorio más sensible y se encuentra en la mayoría de pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, no se puede determinar cuál es el más idóneo por que la MS se presenta de diversas formas. Debido a la complejidad de esta enfermedad es de gran importancia que el paciente sea abordado de manera multidisciplinaria

## BIBLIOGRAFÍA

1. George TI, Horny HP. Systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(5):1067–83.
2. Scherber RM, Borate U. How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. *Br J Haematol.* 2018;180(1):11–23.
3. Piris-Villaespesa M, Alvarez-Twose I. Systemic Mastocytosis: Following the Tyrosine Kinase Inhibition Roadmap. *Front Pharmacol.* 2020;11:443.
4. Alexandar Tzankov M, Eric Duncavage M, Fiona E. Craig M, Katalin Kelemen M, Rebecca L. King M, Attilio Orazi M, et al. Mastocytosis. 2021; 155(2): 239-66.
5. Gotlib J, Gerds AT, Bose P, Castells MC, Deininger MW, Gojo I, et al. Systemic Mastocytosis, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(12):1500–37.
6. Gener Ricós G, Xicoy Cirici B, Tapia Melendo G. Lesiones osteoblásticas en una mastocitosis sistémica asociada a neoplasia hematológica. *Med Clin.* 2021 7;156(9):469–70.
7. Zanotti R, Tanasi I, Crosera L, Bonifacio M, Schena D, Orsolini G, et al. Systemic Mastocytosis: Multidisciplinary Approach. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021;13(1).
8. Gangireddy M, Ciofoaia G. Systemic Mastocytosis - PubMed.
9. Medina AA, Armentia SM, Cortés SF. Protocolo diagnóstico de la mastocitosis. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2021 ;13(28):1593–6.
10. Nicolosi M, Patriarca A, Andorno A, Mahmoud AM, Gennari A, Boldorini R, et al. Precision Medicine in Systemic Mastocytosis. *Medicina.* 2021;57(11).
11. Reiter A, George TI, Gotlib J. New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis. *Blood.* 2020 16;135(16):1365–76.
12. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96(4):508–25.
13. Pardanani A. Systemic mastocytosis: disease overview, pathogenesis, and treatment.

- Hematol Oncol Clin North Am. 2012;26(5):1117–28.
14. Metcalfe DD, Mekori YA. Pathogenesis and Pathology of Mastocytosis. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:487–514.
  15. Li Z. New Insights into the Pathogenesis of Systemic Mastocytosis. *Int J Mol Sci .* 2021;22(9).
  16. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2019;94(3):363–77.
  17. Ferreira S, Fernandes I, Cabral R, Machado S, Lima M, Selores M. Cutaneous Manifestations in Mastocytosis: Update. *Acta Med Port .* 2020;33(4):275–81.
  18. Bain BJ. Systemic mastocytosis and other mast cell neoplasms. *Br J Haematol.* 1999 ;106(1):9–17.
  19. Zanelli M, Pizzi M, Sanguedolce F, Zizzo M, Palicelli A, Soriano A, et al. Gastrointestinal Manifestations in Systemic Mastocytosis: The Need of a Multidisciplinary Approach. *Cancers .* 2021;13(13).
  20. Spivacow F, Sarli M, Nakutny R. Systemic mastocytosis: bone impact - *Medicine.* 2012;72(3):201-6.
  21. Samorapoompichit P, Kiener HP, Scherthaner GH, Jordan JH, Agis H, Wimazal F, et al. Detection of tryptase in cytoplasmic granules of basophils in patients with chronic myeloid leukemia and other myeloid neoplasms. *Blood.* 2001;98(8):2580–3.
  22. Azaña JM, Torrelo A, Matito A. Actualización en mastocitosis. Parte 1: fisiopatología, clínica y diagnóstico. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(1):5–14.
  23. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022;140(11):1200–28.
  24. Azaña JM, Torrelo A, Matito A. Actualización en mastocitosis. Parte 2: categorías, pronóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr .* 2016;107(1):15–22.
  25. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid

- Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* . 2022 ;36(7):1720–48.
26. Mastocitosis sistémica y afectación ósea | REEMO. 2002;11(3):109-12.
  27. Valent P. Diagnosis and management of mastocytosis: an emerging challenge in applied hematology. 2015;(1):98-105.
  28. Sánchez-Muñoz L, Teodosio C, Morgado JMT, Perbellini O, Mayado A, Alvarez-Twose I, et al. Flow cytometry in mastocytosis: utility as a diagnostic and prognostic tool. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):297–313.
  29. Pozdnyakova O, Kondratiev S, Li B, Charest K, Dorfman DM. High-sensitivity flow cytometric analysis for the evaluation of systemic mastocytosis including the identification of a new flow cytometric criterion for bone marrow involvement. *Am J Clin Pathol*. 2012;138(3):416–24.
  30. 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):1269-78.
  31. Ozturk K, Cayci Z, Gotlib J, Akin C, George TI, Ustun C. Non-hematologic diagnosis of systemic mastocytosis: Collaboration of radiology and pathology. *Blood Rev*. 2021;45.
  32. Leone A, Criscuolo M, Gullì C, Petrosino A, Carlo Bianco N, Colosimo C. Systemic mastocytosis revisited with an emphasis on skeletal manifestations. *Radiol Med*. 2021;126(4):585–98.
  33. Giannetti M. Treatment of systemic mastocytosis: Novel and emerging therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(4):412-19.
  34. Castells M, Butterfield J. Mast Cell Activation Syndrome and Mastocytosis: Initial Treatment Options and Long-Term Management. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1097–106.
  35. Buonomo A, Nucera E, Criscuolo M. Treatment of Indolent and Advanced Systemic Mastocytosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022;14(1).

**GLOSARIO**

OMS: Organización Mundial de la Salud

MS: Mastocitosis Sistémica

ISM: Mastocitosis Sistémica Indolente

MSA: Mastocitosis Sistémica Agresiva

LM: Leucemia Mastocítica

AHNMD: Mastocitosis asociada a trastornos hematológicos concomitantes

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

IFN-  $\alpha$ : Interferón alfa

## ANEXOS

### Tabla 1. Clasificación de las Mastocitosis sistémicas según la OMS <sup>20,22</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó en el año 2016 a esta patología en:

<b>Mastocitosis sistémica indolente (ISM):</b>	No se encuentra asociada a una neoplasia hematológica
<b>Mastocitosis sistémica agresiva (MSA):</b>	Existe afectación en la médula ósea, no hay afectación en la piel
<b>Leucemia Mastocítica (LM):</b>	Infiltración de MO superior a 20%
<b>Mastocitosis asociada a trastornos hematológicos concomitantes (AHNMD):</b>	Cumple con criterios para MS además de otras enfermedades hematológicas.

**Tabla 2: Clasificación OMS 2022. vs clasificación ICC 2022 <sup>23</sup>.**

<b>CLASIFICACIÓN OMS 2022</b>	<b>CLASIFICACIÓN ICC 2022</b>
<b>Mastocitosis cutánea</b>	<b>Mastocitosis cutánea</b>
<b>Subtipos:</b>	<b>Mastocitosis sistémica:</b>
1. Mastocitosis de la médula ósea (nuevo subtipo)	Subtipos:
2. Mastocitosis sistémica indolente	1. Mastocitosis sistémica indolente: dentro de esta una variante, la mastocitosis de la médula ósea
3. Mastocitosis sistémica asintomática	2. Mastocitosis sistémica asintomática
4. Mastocitosis sistémica agresiva	3. Leucemia de células mastocíticas
5. Mastocitosis sistémica asociada a neoplasias hematológicas	4. Mastocitosis sistémica asociada a neoplasia hematológica
6. Leucemia de células mastocíticas	5. Mastocitosis sistémica asociada a neoplasia mieloide
<b>Mastocitosis cutánea</b>	<b>Mastocitosis cutánea</b>
1. Urticaria pigmentosa/mastocitosis cutánea maculopapular :	
-Monomórfica	
-Polimórfica	
2. Mastocitosis cutánea difusa	
3. Mastocitoma cutáneo	
4. Mastocitoma Aislado	
5. Mastocitoma Multilocalizado	
<b>Sarcoma de células mastocíticas</b>	

**Tabla 3. Puntaje REMA** <sup>30</sup>.

<b>Variable</b>		<b>Puntaje</b>
<b>Género</b>	Masculino	+1
	Femenino	-1
<b>Síntomas clínicos</b>	Ausencia de urticaria y angioedema	+1
	Urticaria y/o angioedema	-2
	Presíncope y/o síncope	+3
<b>Triptasa basal</b>	<15 ng/ml	-1
	>25ng/ml	+2

Puntuación <2 representa una baja probabilidad, > 2 alta probabilidad de síndrome de activación mastocitaria

**Figura 1. Algoritmo abordaje diagnóstico de la Mastocitosis Sistémica**



## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Karol Estefanía Auquilla Rubio** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107338105**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación "**Abordaje diagnóstico en pacientes adultos con Mastocitosis Sistémica**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 8 de Octubre de 2024

F:  .....

**KAROL ESTEFANÍA AUQUILLA RUBIO**  
C.I. 0107338105