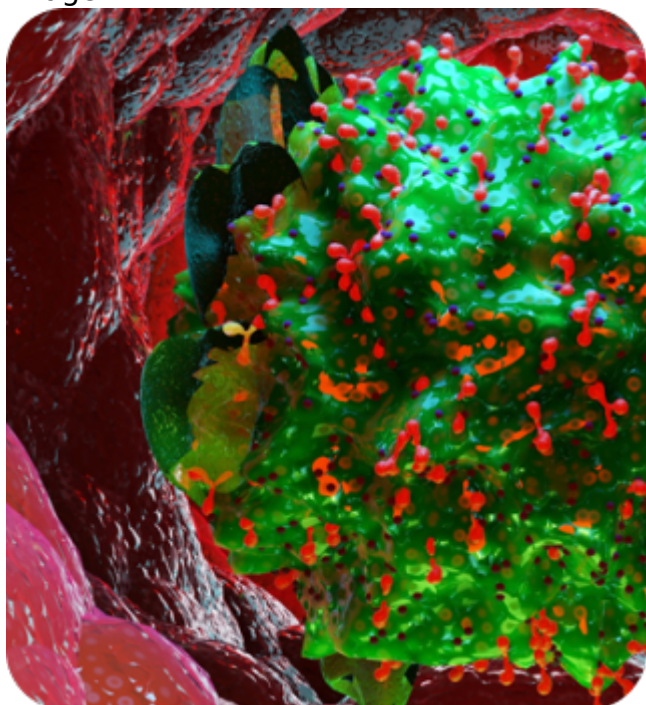


Sobre MSA

Image



Image



**Sobre mastocitosis sistémica avanzada**



- Concepto e Incidencia y Datos epidemiológicos
- Fisiopatología
- Presentación clínica
- Diagnóstico
- Pronóstico
- Tratamiento



## **Concepto e Incidencia y Datos epidemiológicos**

### **Concepto**

La mastocitosis engloba un grupo raro y heterogéneo de enfermedades, caracterizado por la proliferación y acumulación de mastocitos clonales en diferentes órganos y tejidos.<sup>1,2</sup> Su incidencia real es desconocida, aunque se considera una enfermedad rara que afecta a 1/2.000 personas.<sup>3</sup>

La mastocitosis se puede subdividir en 3 grandes grupos:<sup>4</sup>

- Mastocitosis cutánea.
- Sarcoma de mastocitos.
- Mastocitosis sistémica.

## **Epidemiología de la mastocitosis**

Image

## MASTOCITOSIS CUTÁNEA

**0,1-0,8%**

de todas las  
consultas  
dermatológicas<sup>5</sup>

Suele presentarse en  
niños de <2 años.<sup>2</sup>

Afectación exclusiva de la  
piel sin afectación de  
otros órganos.<sup>3</sup>

Grupo de mastocitosis raras en las que ocurre una acumulación y proliferación anómala de mastocitos en la piel. Se reconocen 3 formas:<sup>6</sup>

- Urticaria pigmentosa/ Mastocitosis cutánea maculopapular
  - Monomorfa
  - Polimórfica
- Mastocitosis cutánea difusa
- Mastocitoma cutáneo
  - Mastocitoma aislado
  - Mastocitoma multilocalizado

Image

## MASTOCITOSIS SISTÉMICA (MS)

**1-5**

casos

**100.000**

habitantes  
(prevalencia  
global)<sup>8</sup>

**1/7.700 a  
1/10.400**

casos

(prevalencia  
Europa)<sup>8</sup>

Suele presentarse en  
pacientes adultos (edad media  
de diagnóstico 60 años), y es  
muy rara en la población  
pediátrica.<sup>2</sup>

Suele presentar afectaciones  
en la piel (en las MMOs no hay  
afectaciones en la piel y  
también son Mastocitosis  
Sistémicas) + daño en médula  
ósea y otros órganos.<sup>2,9</sup>

Afecta preferentemente a  
pacientes Caucásicos, sin  
predominancia de sexo.<sup>8</sup>

La MS se puede dividir en 6 variantes.<sup>6,10</sup>

- Mastocitosis de la médula ósea (MMO)
- MS indolente (MSI)
- MS *smoldering* (MSS)
- MS agresiva (MSA)
- MS con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA)
- Leucemia mastocítica (LM)

**MS avanzada  
(advSM)**

Image

## SARCOMA DE MASTOCITOS

**<0,5%**

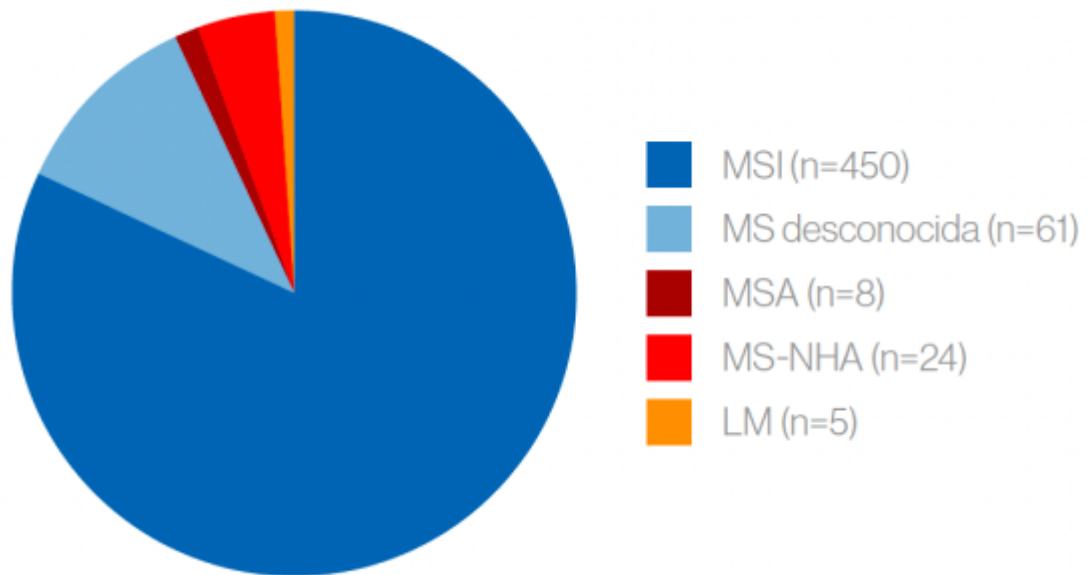
de todos los  
pacientes con  
mastocitosis<sup>7</sup>

Edad media de diagnóstico:  
41 años.<sup>7</sup>

Tumor óseo y/o  
gastrointestinal de mastocitos  
de características destructivas.<sup>7</sup>

Incidencia estimada de todos los tipos de MS según un análisis retrospectivo realizado en Dinamarca<sup>11</sup>:

Image



- La mayoría de pacientes presentaron MS indolente (ISM).<sup>11</sup>
- La tasa de incidencia global de MS (incluyendo todos los subtipos) fue de 0.89 (95% IC; 0,82-0,97)/100.000 habitantes.<sup>11</sup>

Además, un reciente estudio realizado en un centro alemán perteneciente a la ECNM muestra que la incidencia y prevalencia de la MS avanzada ha aumentado debido a la mejora en la concienciación y la disponibilidad de test diagnósticos:<sup>12</sup>

- Incidencia desde 2009: 0,8/106 habitantes (0,4 antes de 2008).<sup>12</sup>
- Prevalencia desde 2009: 5,2/106 habitantes (3,3 antes de 2008).<sup>12</sup>

## Referencias

1. **Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. Blood. 2010;116(26):5812-7.**
2. **Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2016;91(11):1146-59.**
3. **Álvarez-Twose I, Muñoz SL, Escribano L. Manual Práctico de hematología Clínica. Capítulo 6.2. Mastocitosis (6ª edición). 2019. Disponible en:**  
**<https://www.go-space.es/hematologia/F2mastocitosis2019.pdf>**
4. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.**

5. **Tarjuelo DV. Mastocitosis cutánea. Acta Pediatr Esp. 2007; 65(6): 282-285.**
6. **Khoury JD, Solary E, Ablá O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703-1719.**
7. **Monnier J, Georgin-Lavialle S, Canioni D, et al. Mast cell sarcoma: new cases and literature review. Oncotarget. 2016;7(40):66299-309.**
8. **Systemic mastocytosis, Orpha.net. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=2467](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=2467).**
9. **Molina-Garrido MJ, Mora A, Guillén-Ponce C, et al. Mastocitosis sistémica: Revisión sistemática. Anales de Medicina Interna. 2008;25:134-40.**
10. **Hussein S, Chifotides H, Khoury J, et al. Systemic Mastocytosis and Other Entities Involving Mast Cells: A Practical Review and Update. Cancers. 2022;14:3474.**
11. **Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. Br J Haematol. 2014;166(4):521-8.**
12. **Schwaab J, Cabral do O Hartmann N, Naumann N, et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(9):3121-3127.e1.**

## **Fisiopatología**

Los mastocitos son células inmunitarias multifuncionales:

Image



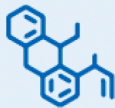
1ª respuesta frente a situaciones dañinas, reclutando otras células inmunitarias y promoviendo la inflamación tisular.<sup>1</sup>



Reaccionan ante cambios en el entorno.<sup>1</sup>



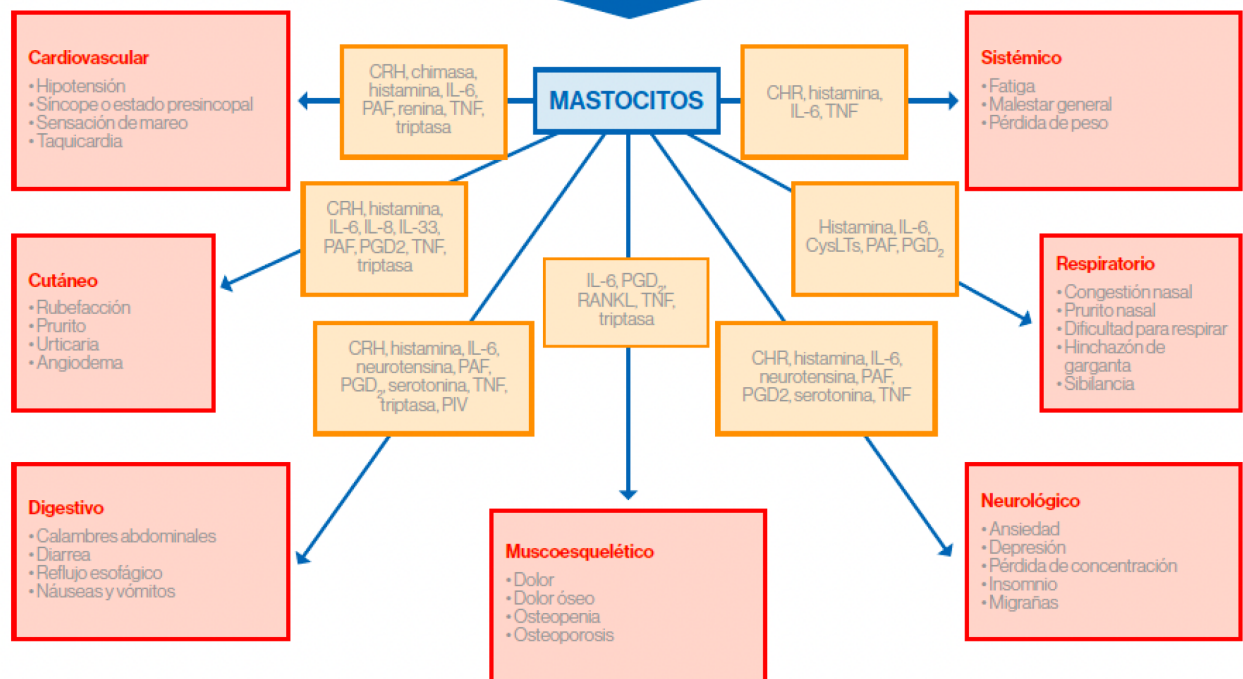
Participan en la cicatrización de heridas, reparación tisular, y angiogénesis.<sup>1</sup>



Cuando se activan, liberan mediadores químicos.<sup>1</sup>

#### ACTIVADORES DE MASTOCITOS

(alérgenos, bacterias, citocinas, fármacos, hongos, péptidos, toxinas y virus)



Adaptado de Thoecharides *et al.* 2015.<sup>1</sup>

## Patogenia

Image



El *stem cell factor* (SCF) es el principal factor de crecimiento que regula la proliferación y diferenciación de mastocitos.<sup>2-9</sup>



Los efectos de SCF sobre los mastocitos están mediados a través de KIT, un receptor transmembrana de tipo tirosina quinasa.<sup>2-9</sup>



La señalización a través de KIT regula diferentes procesos celulares:<sup>2-8</sup>

- Proliferación, maduración y diferenciación celular
- Supresión de la apoptosis
- Desgranulación y adherencia celular
- Movilidad celular



Las mutaciones de ganancia funcional hacen que KIT dimerice y autofosforile de manera independiente del ligando.<sup>2-9</sup>

90%

Más del 90% de los pacientes con MS presentan mutaciones activadoras de KIT en el codón 816 (D816V).<sup>2-9</sup>

### CONSECUENCIAS

1

Dimerización y autofosforilación de KIT → aumento en la supervivencia y proliferación celular de los mastocitos.<sup>2-9</sup>



2

Aparición de mastocitosis y de la clínica asociada a la patología.<sup>2-9</sup>

De esta manera, el mecanismo fisiopatológico por el cual aparece la mastocitosis es el siguiente:<sup>2</sup>

Image

1 Mutación del receptor KIT



2 Dimerización y autofosforilación del receptor KIT



3 Aumento de la supervivencia de los mastocitos



4 Proliferación de los mastocitos



5 Liberación de moléculas inmunitarias y aparición de sintomatología



Adaptado de Orfao, et al. 2007.<sup>9</sup>

## Referencias

- 1. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. N Engl J Med. 2015 9;373(2):163-72.**
- 2. Orfao A, Garcia-Montero AC, Sanchez L, et al. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. Br J Haematol. 2007;138(1):12-30.  
Longley BJ, Reguera MJ, Ma Y. Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. Leuk Res. 2001;25(7):571-6.**
- 3. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. Blood 2006; 108: 2366-72.**

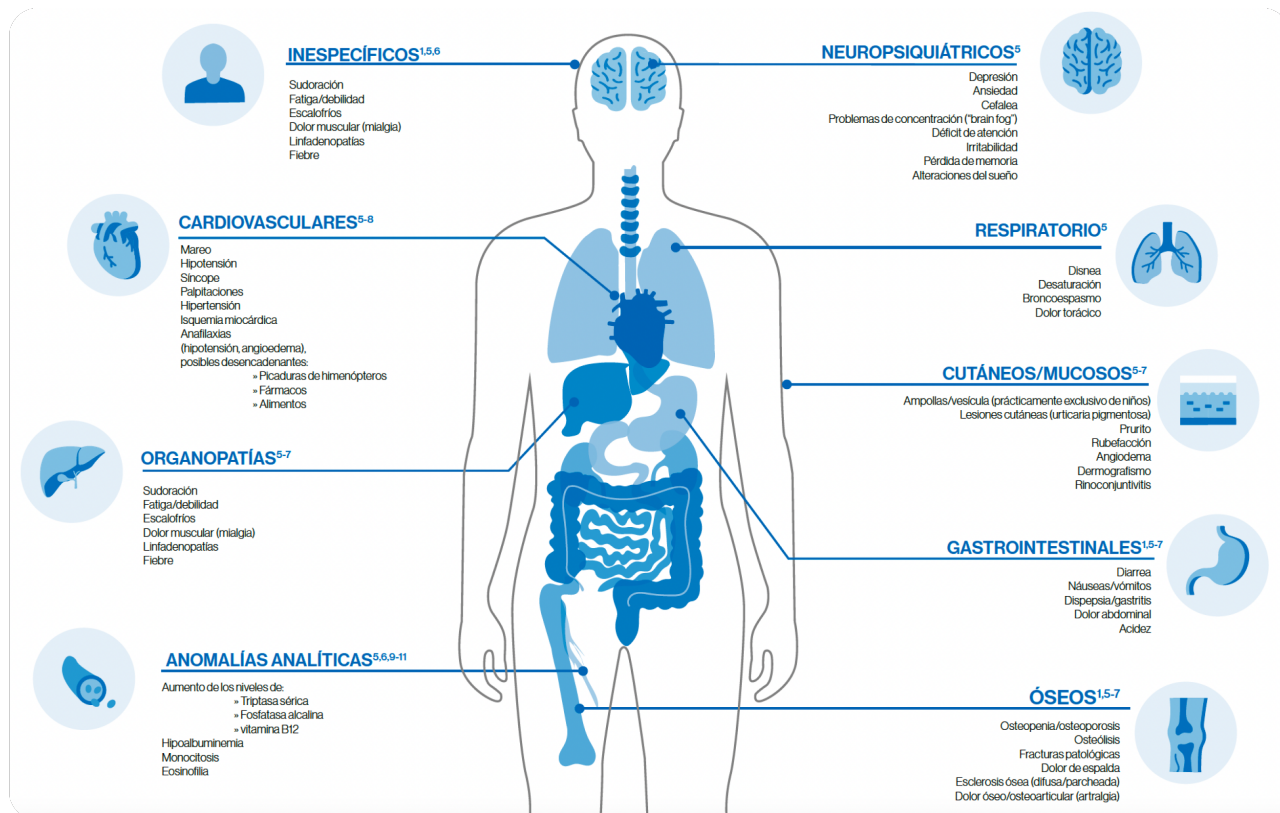
4. **Kristensen T, Vestergaard H, Møller MB. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. J Mol Diagn. 2011;13(2):180-8.**
5. **Sperr WR, Valent P. Diagnosis, progression patterns and prognostication in mastocytosis. Expert Rev Hematol. 2012;5(3):261-74.**
6. **Roskoski R Jr. Structure and regulation of Kit protein-tyrosine kinase--the stem cell factor receptor. Biochem Biophys Res Commun. 2005 23;338(3):1307-15.**
7. **Gotlib J, DeAngelo SJ, George TI, et al. KIT Inhibitor Midostaurin Exhibits a High Rate of Clinically Meaningful and Durable Responses in Advanced Systemic Mastocytosis: Report of a Fully Accrued Phase II Trial. Blood. 2010;116(21):316.**
9. **da Silva EZ, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. J Histochem Cytochem. 2014;62(10):698-738.**

## **Presentación clínica**

Los síntomas de una mastocitosis sistémica (MS) afectan a la calidad de vida del paciente, incluso en las formas leves de la enfermedad.<sup>1-4</sup>

La sintomatología de la mastocitosis sistémica es muy heterogénea. Esta sintomatología puede ser debida a los síntomas provocados por la liberación de mediadores de mastocitos o a síntomas de organopatía, provocados por la infiltración de mastocitos, (o a una combinación de los dos), y observamos el siguiente espectro clínico:<sup>1-4</sup>

Image



Los síntomas de una mastocitosis sistémica (MS) afectan a la calidad de vida del paciente, incluso en las formas leves de la enfermedad.<sup>1-4</sup>

## Síntomas del mediador de los mastocitos

Image

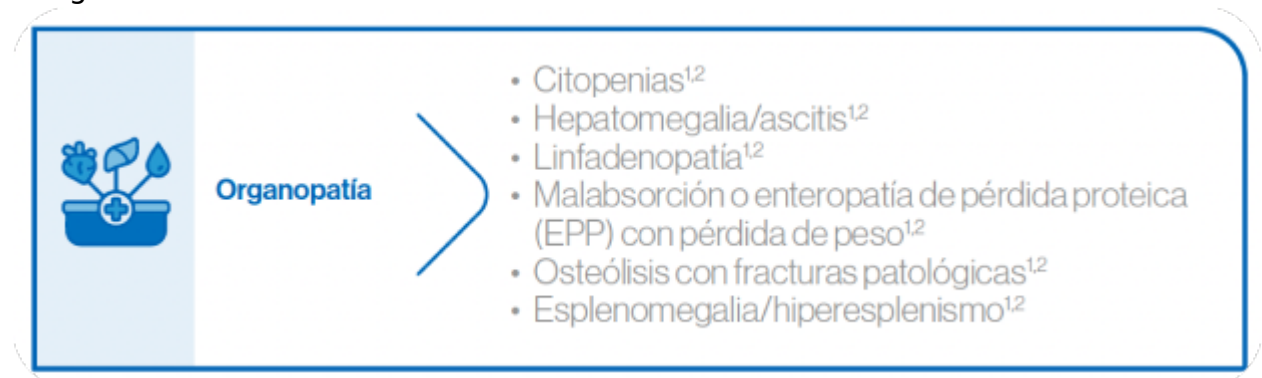
|                                                                                   |                           |                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <b>Piel/Mucosas</b>       | Urticaria, prurito y angioedema. <sup>1,2</sup>                                                         |
|  | <b>Gastrointestinales</b> | Calambres abdominales, diarrea, acidez, náusea y vómitos. <sup>1,2</sup>                                |
|  | <b>Cardiovascular</b>     | Mareo, síncope, palpitaciones. <sup>1,2</sup>                                                           |
|  | <b>Neurológicos</b>       | Depresión, cefalea, pérdida de memoria, dificultades cognitivas, alteraciones del sueño. <sup>1,2</sup> |

Image

|                                                                                     |                      |                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <b>Anafilaxia</b>    | Hipotensión → puede conducir a un síncope. <sup>1-3</sup><br>• Factores que pueden desencadenar anafilaxia: picaduras de himenóptero, fármacos, alimentos, o estrés. |
|  | <b>Óseos</b>         | Dolor de espalda, dolor óseo, osteopenia, osteoporosis. <sup>1,2</sup>                                                                                               |
|  | <b>Inespecíficos</b> | Artralgias, escalofríos, fatiga, debilidad generalizada, mialgias, sudoración. <sup>1,2</sup>                                                                        |

## Síntomas de organopatía

Image



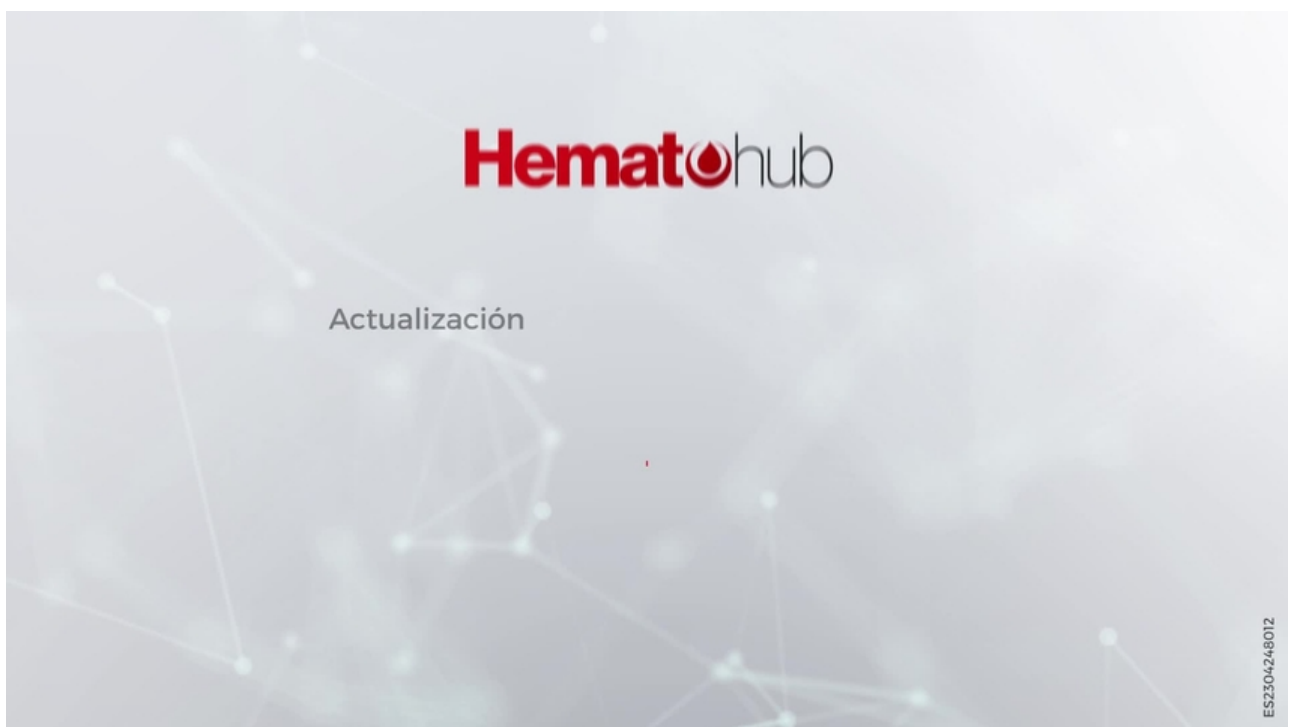
## Referencias

- 1. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol 2019; 94: 363-77.**
- 2. Fuller SJ. New insights into the pathogenesis, diagnosis, and management of mastocytosis. Hematol Oncol Clin North Am. 2012;26(6):1143-68.**
- 3. Valent P. Risk factors and management of severe life-threatening anaphylaxis in patients with clonal mast cell disorders. Clin Exp Allergy. 2014;44(7):914-20.**
- 4. Horny H P, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow S, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008:54 63.**

5. **Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. N Engl J Med. 2015;373(2):163-72.**
6. **Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2016;91(11):1146-59.**
7. **Arock M, Akin C, Hermine O, et al. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. European Journal of Haematology. 2015;94(6):474-90.**
8. **Haddad E, Joukhadar C, Chehata N, et al. Anaphylaxis as a manifestation of systemic mastocytosis: a case report and review of literature. J Clin Case Rep. 2017;7(2):1-4.**
9. **Jawhar M, Schwaab J, Horny HP, et al. Impact of centralized evaluation of bone marrow histology in systemic mastocytosis. Eur J Clin Invest. 2016;46(5):392-7.**
10. **Gülen T, Häggglund H, Dahlén B, et al. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. Journal of Internal Medicine. 2016;279(3):211-28.**
11. **Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Systemic Mastocytosis V.2.2019. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. Accessed November 13, 2018. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org.**

Actualización de los nuevos criterios diagnósticos de la Mastocitosis Sistémica Avanzada de la OMS.

**Presentado por el Dr. Iván Álvarez Twose, Hematólogo del Hospital General Universitario de Toledo**



## VIDEO

### Diagnóstico

El diagnóstico de la mastocitosis sistémica (MS) requiere un abordaje multidisciplinar.

En una encuesta realizada a 208 pacientes con MS, la mediana del tiempo entre aparición de los síntomas y diagnóstico fue de 8 años.<sup>1</sup>

Durante este tiempo, los pacientes fueron examinados por diversos tipos de especialistas:

- Dermatología (69 %).
- Alergología/inmunología (67 %).
- Hematología/oncología (64 %).
- Medicina interna/médico de cabecera (63 %).

Por lo general, el diagnóstico de MS lo establecieron los especialistas en:

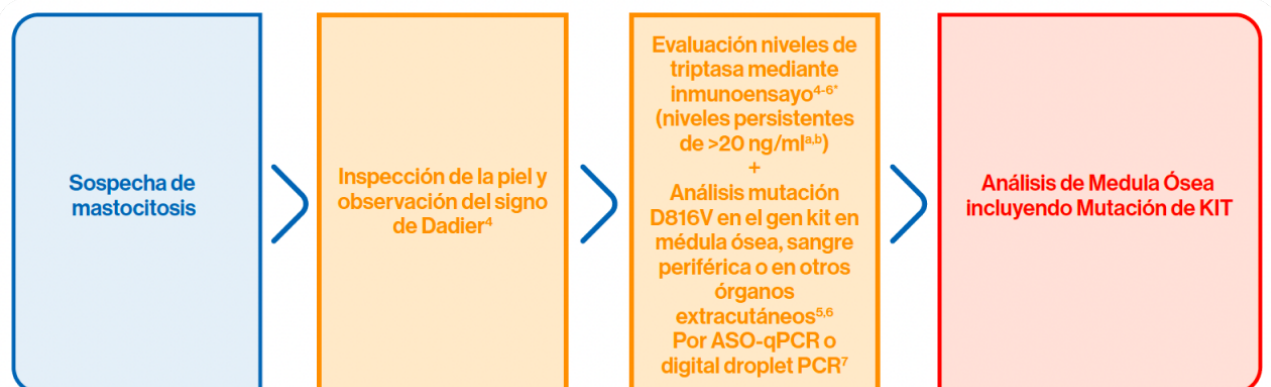
- Dermatología (39 %).
- Alergología/inmunología (25 %).
- Hematología/oncología (23 % para todas las MS; 73 % para MS avanzada).

Hay que sospechar de MS en pacientes que presentan:<sup>2</sup>

- Afectación cutánea.
- Activación recurrente de mastocitos.
- Niveles elevados de triptasa sérica.
- Presencia de hallazgos B/C.

### **Pruebas iniciales (3)**

## Image



<sup>1</sup>Se pueden analizar los niveles de triptasa sérica en muestras de sangre periférica.

<sup>4</sup>Criterio no válido en caso de existir neoplasias mieloides asociadas; una minoría de pacientes con MS avanzada puede tener niveles normales (<11,4 ng/ml)<sup>8</sup> de triptasa sérica.

<sup>5</sup>Se deben ajustar los valores de triptasa sérica en caso de alfa-triptasemia hereditaria.<sup>5</sup>

Evaluar score REMA en pacientes sin lesiones cutáneas, ya que permite predecir la clonalidad y si los pacientes sufren una MS.<sup>9</sup>

## Score REMA<sup>9</sup>

Image

### Score REMA

| Variable                                      | Puntuación |
|-----------------------------------------------|------------|
| <b>Sexo</b>                                   |            |
| • Hombre                                      | +1         |
| • Mujer                                       | -1         |
| <b>Síntomas clínicos</b>                      |            |
| • Ausencia de urticaria, prurito y angioedema | +1         |
| • Urticaria, prurito y/o angioedema           | -2         |
| • Presíncope y/o síncope                      | +3         |
| <b>Triptasa<sup>1</sup></b>                   |            |
| <15 ng/ml                                     | -1         |
| >25 ng/ml                                     | +2         |

Puntuación <2: baja probabilidad de MS  
Puntuación ≥2: alta probabilidad de MS

Adaptado de Álvarez-Twose I, et al. 2010.<sup>7</sup>

## Estudio de médula ósea

Image

**LA PRESENCIA DE LESIONES CUTÁNEAS, elevación persistente de triptasa, MUTACIÓN DE KIT o una PUNTUACIÓN  $\geq 2$  según el score REMA es ALTAMENTE SUGESTIVA DE MS.<sup>5,7</sup>**

En estos casos, se debe seguir con el estudio de médula ósea<sup>4,7</sup>

**Realizar examen de médula ósea para detectar infiltrados de mastocitos, incluyendo:<sup>4-7,9</sup>**



Análisis de la mutación D816V de *KIT*.



Detección de infiltrados densos multifocales de mastocitos en biopsia y/o en cortes de otro(s) órgano(s) extracutáneo(s).



Estudio de la expresión de CD25 con o sin CD2 y expresión de CD30 por citometría de flujo o IHQ en los mastocitos.

## **Pruebas adicionales<sup>4-7,9</sup>**

1. Pruebas moleculares para detectar otras anomalías citogenéticas o moleculares.
2. Evaluación de los hallazgos c (relacionados con el daño orgánico producido por los mastocitos, especialmente en el hígado y el bazo), incluidas citopenias, hepatomegalia, esplenomegalia, malabsorción con hipoalbuminemia, lesiones esqueléticas y daño orgánico significativo causado por la infiltración de mastocitos.

## **Criterios diagnósticos para mastocitosis sistémica (SM) según los nuevos criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>5,10</sup>**

La MS se define por:<sup>4</sup>

Image



### **Criterio mayor<sup>5-10</sup>**

#### **Infiltración mastocitaria en la médula ósea u órganos:**

- Infiltrados densos multifocales de mastocitos ( $\geq 15$  mastocitos formando agregados) en biopsia de médula ósea y/o en otros órganos extracutáneos.

### **Criterios menores<sup>5-10</sup>**

#### **Mastocitos con morfología anormal**

- $>25$  % del total de mastocitos en el frotis de MO o en los infiltrados detectados en las sesiones de tejidos son células atípicas o inmaduras.

#### **Presencia de mutación de KIT**

- La presencia de cualquier mutación de KIT que implique una activación independiente de ligando.

#### **CD25 con o sin CD2 y/o CD30**

- Los mastocitos de la médula ósea, sangre u otro órgano extracutáneo muestran CD25 con o sin CD2 por citometría de flujo y/o inmunohistoquímica.
- Según los nuevos criterios de la OMS 2022, en las MS bien diferenciadas los mastocitos neoplásicos suelen ser negativos para CD25 y CD2, pero positivos para CD30.

## **Niveles elevados de triptasa sérica**

- Nivel basal de triptasa sérica >20 ng/ml (este criterio no es válido en caso de existir neoplasias mieloides asociadas). Los valores de triptasa sérica se deben ajustar en caso de alfa-triptasemia hereditaria.

Una vez efectuado el diagnóstico de MS, se utilizan los hallazgos B y hallazgos C para establecer el subtipo de la enfermedad.<sup>5,7,10</sup>

## **HALLAZGOS B (relacionados con la carga de mastocitos)<sup>5,7,10</sup>**

- > 30 % de mastocitos en la biopsia de médula ósea + triptasa sérica total > 200 ng/ml.
- Médula ósea hiper celular:
  - Con displasia.
  - Sin citopenias significativas.
  - Que no cumple con los criterios de la OMS de SMD o NMP.
- Hepatomegalia palpable, esplenomegalia o linfadenopatías sin afectación de la función orgánica.
- La mutación KIT D816V con VAF  $\geq 10$  % en las células de médula ósea o en leucocitos de sangre periférica.

## **HALLAZGOS C (relacionados con el daño orgánico producido por los mastocitos)<sup>5,7,10</sup>**

- Citopenias
  - RAN <1 x 10<sup>9</sup>/l
  - Hemoglobina <10 g/dl.

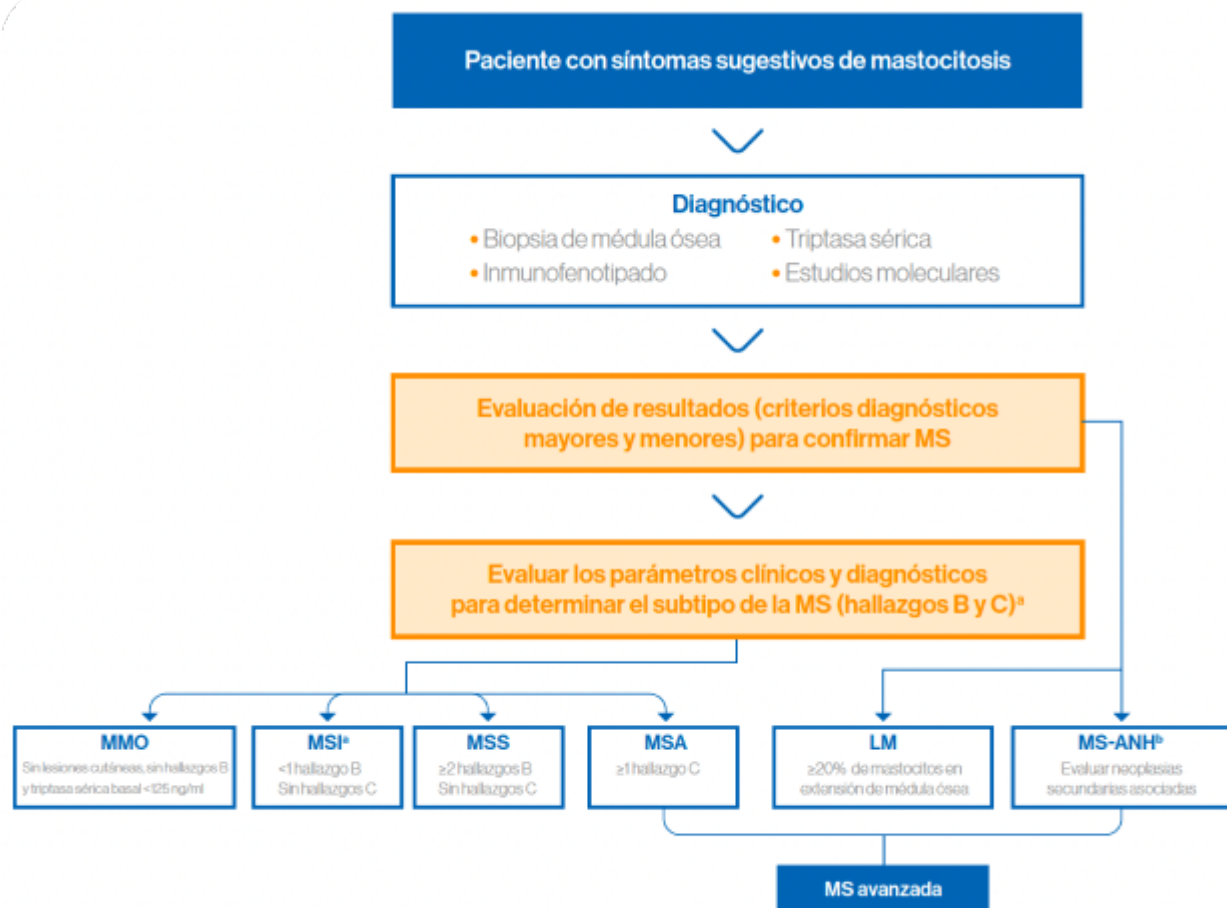
- Plaquetas  $<100 \times 10^9/l$ .
- Hepatomegalia con ascitis y afectación de la función hepática.
- Esplenomegalia palpable con hiperesplenismo asociado.  
Malabsorción con hipoalbuminemia y pérdida ponderal.
- Lesiones esqueléticas: osteólisis importante con fracturas patológicas.
- Daño orgánico significativo causado por la infiltración mastocitaria en los tejidos.

Image



**Algoritmo para el diagnóstico y clasificación de la mastocitosis según los nuevos criterios de la OMS (4,5,10)**

Image



Adeptado de Pardanani A et al. 2021<sup>4</sup>

<sup>a</sup>Los hallazgos B se asocian a la carga de la enfermedad, mientras que los hallazgos C se relacionan con las lesiones orgánicas.

<sup>b</sup>La MS-ANH puede darse en todos los subtipos de MS.

Image

**La nueva clasificación reconoce la Mastocitosis Sistémica bien diferenciada (WDSM), como una variante morfológica que puede presentarse en cualquier subtipo de MS. Los factores que la caracterizan:<sup>5</sup>**



**Mastocitos redondos y granulados** que frecuentemente tienen una elevada infiltración en MO.



En la mayoría de los pacientes con WDSM, **no se detecta** la mutación del **codón 816 de KIT**.



Los mastocitos neoplásicos suelen ser negativos para CD25 y CD2 pero **positivos para CD30**.

**Referencias**

1. **Lee P, et al. ASH 2016 [poster 4783]**
2. **Gotlib J, Gerds AT, Bose P, et al. Systemic Mastocytosis, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(12):1500-1537.**
3. **Arock M, Sotlar K, Akin C, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. Leukemia. 2015;29(6):1223-1232.**
4. **Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2021;96:508-525.**

5. **Khoury JD, Solary E, Abia O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703-1719.**
6. **Gerds AT, Gotlib J, Ali H, et al. Systemic Mastocytosis. Version 1.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. April 14, 2022. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1490>. Último acceso: septiembre 2022.**
7. **Valent P, Hartmann K, Schwaab J, et al. Personalized Management Strategies in Mast Cell Disorders: ECNM-AIM User's Guide for Daily Clinical Practice. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;25:S2213-2198(22)00281-1.**
8. **Horny H-P, Metcalfe D, Bennett JM, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow S, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008:54-63.**
9. **Alvarez-Twose I, González de Olano D, Sánchez-Muñoz L, et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1269-1278.e2.**
10. **Hussein S, Chifotides H, Khoury J, et al. Systemic Mastocytosis and Other Entities Involving Mast Cells: A Practical Review and Update. Cancers. 2022;14:3474.**

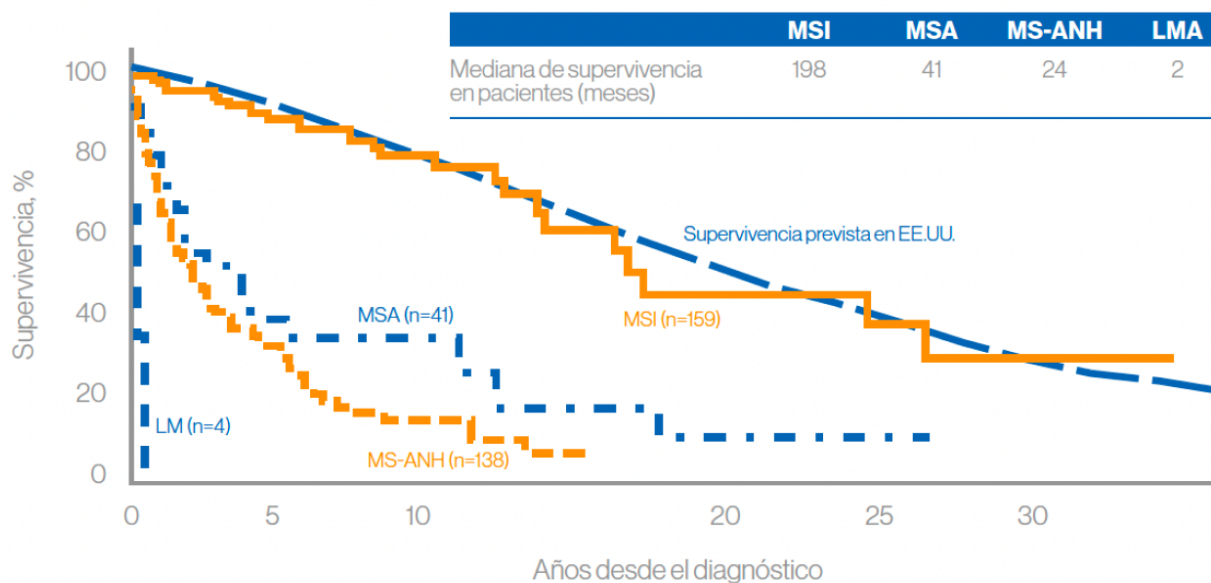
## **Pronóstico**

La esperanza de vida con MS avanzada es, en general, más corta de lo normal. La supervivencia mediana global de los pacientes depende significativamente del subtipo de MS avanzada según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS):<sup>1,2</sup>

- Mastocitosis sistémica indolente: similar a la de la población general.
- Mastocitosis sistémica agresiva (MSA): 3-5 años.
- Mastocitosis sistémica asociada a neoplasia hematológica (MS-ANH): 2 años.
- Leucemia de mastocitos (LM): <6 meses.

Image

## Supervivencia esperada en pacientes con mastocitosis según la clasificación de la OMS



Estudio retrospectivo de 342 pacientes estadounidenses con MS. Adaptado de Lim K-H *et al.* 2009.<sup>1</sup>

## Referencias

- 1. Lim K-H, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. Blood. 2009 ;113(23):5727-36.**
- 2. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. Cancer Res. 2017 ;77(6):1261-1270.**

Sesión formativa para explicar la estrategia para optimizar el tratamiento con midostaurina.

**Presentado por el Dr. Tomás Navarro , Hematólogo del Hospital Germans Trias i Pujol Badalona**



**VIDEO**

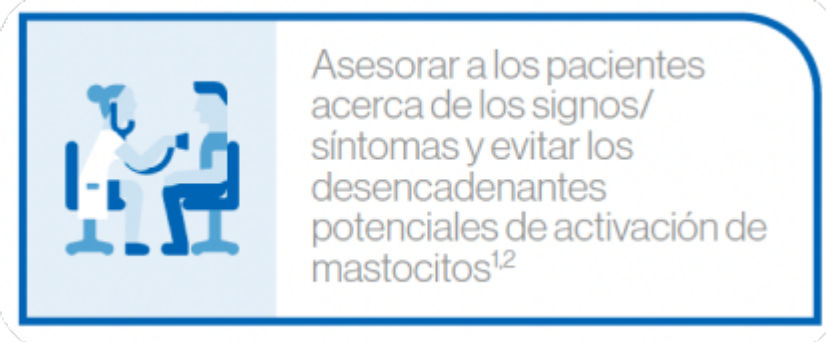
## **Tratamiento**

En el tratamiento de la mastocitosis sistémica avanzada (MS avanzada), tendremos presentes las siguientes consideraciones:<sup>1,2</sup>

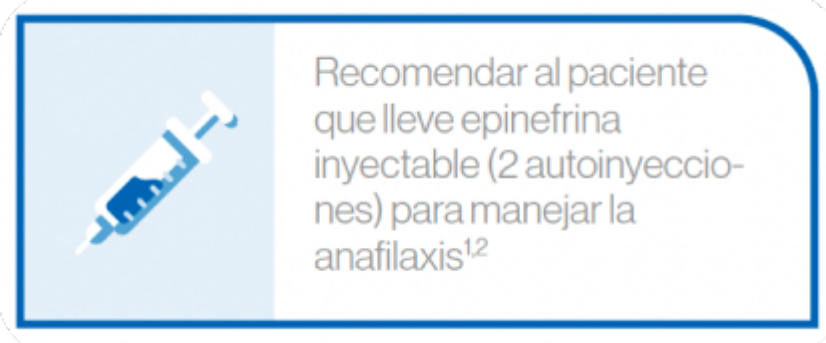
Image



Image



Image



La terapia para administrar dependerá de múltiples factores, tales como el tipo de MS avanzada o los síntomas que padezca el paciente. De esta manera, se pueden diferenciar los siguientes ángulos de tratamiento:<sup>3</sup>

### **Abordaje terapéutico**

La mayoría de pacientes requieren terapias anti-mediadoras, para prevenir y/o minimizar los problemas y sintomatología relacionados con la activación de mediadores de mastocitos. En una primera línea, los principales fármacos utilizados son:<sup>1-3</sup>

- Antihistamínicos anti-H1.
- Antagonistas de los receptores H2.
- Estabilizadores de la liberación mastocitaria.

Solo una minoría de los pacientes con MS son potenciales candidatos a fármacos citorreductores. En general, los enfoques citorreductores suelen estar restringidos a pacientes diagnosticados con MS avanzada (es decir, MSA, MS-NHA o LM). Raramente,

la citorreducción podría recomendarse para un pequeño subconjunto de pacientes que presentan MSI altamente sintomático refractario a los fármacos anti-mediadores convencionales.<sup>1-3</sup> En caso de MS-NHA, se debe valorar si el componente neoplásico hematológico asociado requiere abordaje inmediato.

Según las guías de mastocitosis NCNN 2022, los regímenes citorreductores preferentes son midostaurina y avapritinib.<sup>1</sup>

Estos dos tratamientos están aprobados por la EMA.<sup>1</sup>

Actualmente, solo Rydapt® (midostaurina) está financiado por el Sistema Nacional de Salud (SNS) en la indicación de MSA.

## **Midostaurina**

La midostaurina es un inhibidor multikinasa que tiene como diana las formas mutantes de Fms-like TK3 (FLT3), KIT (tanto silvestre como con mutación D816V), y otras kinasas tales como KDR, FGFR, VEGFR2, proteína de fusión FIP1L1/PDGFR $\alpha$ , y miembros de la familia PKC.<sup>4,5</sup>

En el ensayo clínico global de fase 2 (CPKC412D2201) participaron 116 pacientes con SM avanzada. La población principal se compuso de 89 pacientes (16 con MSA, 57 con MS-NHA, y 16 con LM). Los pacientes se trataron con midostaurina 100 mg BID.<sup>6</sup>

En referencia a los datos de eficacia, la respuesta global (siguiendo los criterios convencionales) fue del 60 %. Un 45 % de los pacientes experimentó una respuesta mayor, y un 15 % experimentó una respuesta parcial. La tasa de respuesta fue del 75 % en pacientes con MSA, del 58 % en MS-NHA, y del 50 % en LM.<sup>6</sup>

Después de un seguimiento medio de 26 meses (rango de 12 a 54 semanas), la duración media de la respuesta fue de 12,7 meses en los pacientes MS-NHA, y no se alcanzó en los pacientes MSA y LM. Las respuestas ocurrieron independientemente del estado de KITD816V. Además, los pacientes reportaron una mejora en los síntomas relacionados con la enfermedad después del tratamiento. La supervivencia media para los subgrupos de MSA, MS-NHA y LM fue de “no alcanzada”, 20,7 meses y 9,4 meses, respectivamente.<sup>6</sup>

En referencia a los datos de seguridad de midostaurina, los efectos adversos más frecuentes (todos los grados/grados 3-4) fueron náuseas (79 %/6 %), vómitos (66 %/6 %), diarrea (54 %/3 %) y fatiga (28 %/9 %). La neutropenia, anemia, y trombocitopenia de nueva aparición o de grado 3-4 ocurrió en un 24 %, 41 %, y 29 % de los pacientes, respectivamente; muchos de estos pacientes tenían citopenias preexistentes.<sup>6</sup>

## **Avapritinib**

Avapritinib es una molécula pequeña inhibidora de kinasa que inhibe selectivamente KIT, incluyendo la mutación KITD816V, a concentraciones subnanomolares, y también inhibe de manera potente a la mutación PDGFRA D842V.<sup>7-8</sup>

El fármaco es altamente selectivo, con actividad limitada aparte de las kinasas KIT y PDGFRA, y ha demostrado actividad en modelos murinos de mastocitosis.<sup>7-8</sup>

En un ensayo clínico de fase 1 (Explorer; NCT02561988) participaron 80 pacientes con MS avanzada (48 fueron evaluables con los criterios de la International Working Group modificados). La respuesta global (ORR) y la respuesta completa (CR/CRh) fueron del 77 % y 13 %, respectivamente, y las respuestas se observaron en todos los subtipos de MS.<sup>9</sup>

Las razones de discontinuación del tratamiento incluyeron: progresión de la enfermedad (33 %), efectos adversos (33 %) y respuesta inadecuada (17 %).

Notablemente, ocurrió sangrado intracraneal no traumático en 6/80 (8 %) de los pacientes; el protocolo fue modificado para manejar trombocitopenia severa con una interrupción/reducción de dosis estricta y soporte en forma de plaquetas. La dosis de inicio en pacientes con MS avanzada se determinó en 200 mg una vez al día.<sup>9</sup>

## **Referencias**

1. **Escribano L, Álvarez-Twose, Matito A, et al. Factores potencialmente desencadenantes de la liberación de mediadores mastocitarios. CLMast, SESCOAM y REMA. 2022. Disponible en:**  
<https://www.mastocitosis.com/images/stories/Protocolos-REMA-Mayo-2022.pdf>
2. **Gerds AT, Gotlib J, Ali H, et al. Systemic Mastocytosis. Version 1.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. April 14, 2022.**

3. **Piris-Villaespesa M, Álvarez-Twose I. Front Pharmacol. 2020; 11: 443.**
4. **Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2021;96(4):508-525.**
5. **Fabbro D, Ruetz S, Bodis S, et al. PKC412--a protein kinase inhibitor with a broad therapeutic potential. Anticancer Drug Des. 2000;15(1):17-28.**
6. **Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. N Engl J Med. 2016;374(26):2530-41.**
7. **Evans EK, Houdous BL, Gardino AK, et al. BLU-285, the first selective inhibitor of PDGFR alpha D842V and KIT exon 17 mutants. Cancer Res. 2015;75(15):791.**
8. **Evans EK, Gardino AK, Kim JL. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations. Sci Transl Med. 2017;9(414):eaao1690.**
9. **Gotlib J, Radia D, George T, et al. Avapritinib Induces Responses in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM), Regardless of Prior Midostaurin Therapy. European Society of Hematology Annual Meeting; Abstract EP1079. 2019.**

---

**Source URL:**

<https://www.pro.novartis.com/es-es/hematopro/patologias/mastocytosis/sobre-msa>