

Caso Clínico

12/01/22

Dra. Suárez - MIR Medicina Interna

Dra. Vicente - Médico Adjunto Medicina Interna

Varón de 72 años...

ANTECEDENTES PERSONALES:

- NAMC
- Nació y vive en Villanueva de Jamuz. Trabajó en agricultura.
- No infecciones endémicas del adulto, hepatitis ni meningitis.
- Exfumador desde 2018 (1-2 cigarrillo/día desde joven).
- No patología crónica bronquial clínica, pero datos compatibles con enfisema en las Rx tórax.
- Dislipemia.
- ACxFA paroxística desde 2018 anticoagulado con NACO (Lixiana).



Varón de 72 años...

ANTECEDENTES PERSONALES:

- Hiperferritinemia (>1.000 ng/mL; IST 55%) en 2013 con estudio negativo para los genes C282Y, H63D y S65C de la hemocromatosis.
- Trombopenia leve (100-130.000/mm) + Neutropenia moderada (600-1.300/mm) desde 2012 hasta Junio/2020.
- Colonoscopia en Julio/2020 con extirpación de adenoma túbulo-velloso.
- Infección aguda por CMV en agosto de 2020.
- IQ: catarata OI; Ca basocelular frontal (2018).
- Tratamiento habitual previo a la Hª actual: Lixiana, Rosuvastatina, Bisoprolol.

ANTECEDENTES FAMILIARES:

Casado con 1 hija; 1 hermano. No Hº familiar de hemopatía ni neoplásica.

Varón de 72 años...

Febrero

- Astenia y pérdida progresiva de peso (8Kg).
- Sensación de plenitud precoz.
- No anorexia.

Julio

- Anemia microcítica-hipocrómica. Inicio de Fe oral.
- 1 deposición líquida/pastosa diaria.
- 1 episodio de HDB. Epistaxis autolimitadas.
- Colonoscopia: adenoma túbulo-velloso en ciego.
- Gastroscopia normal.

Noviembre

- Ingreso en MI: síndrome general + ascitis + hepato-esplenomegalia.

Varón de 72 años...

EXPLORACIÓN FÍSICA

Consciente y orientado. Bien perfundido e hidratado.

No taquipnea basal (Sat O2 97%). IY+.

No adenopatías palpables en áreas ganglionares superficiales.

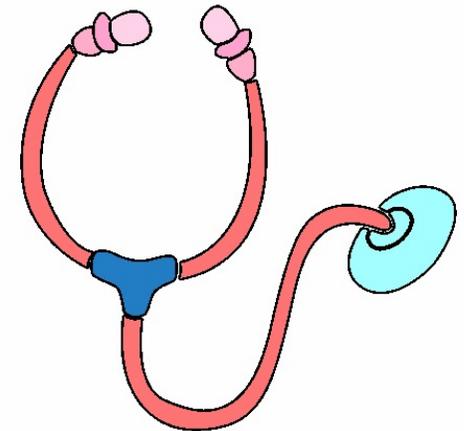
➔ Rash papular no confluyente violáceo-marrónáceo en axilas (st en la decha) y en región inguinal izda.

AC: arrítmica sin soplos

AP: hipoventilación, con algún crepitante fino y seco en 1/3 inf izdo y en base derecha.

Abdomen: muy distendido, con ligera tensión, con semiología de ascitis.

Edemas con fóvea pedio-maleolares.



Varón de 72 años...

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

▪ ANALITICA:

Bioquímica: Glucosa 84 mg/dL, Urea 34 mg/dL, Ac. Úrico 5.18 mg/dL, Cr 0.99 mg/dL, CKD-EPI 76, GOT 21 UI/L, GPT 21 UI/L, **FA 209 UI/L**, **GGT 94 UI/L**, BT 0.56 mg/dL, PT 6.8 g/dL, Albumina 3.25 g/dL, Na 138 mmol/L, K 4.8 mmol/L, Ca 9 mg/dL, P 3.93 mg/dL, Cl 101, **PCR 62.6 mg/l**, Colesterol total 92 mg/dL, Trigliceridos 92 mg/dL, HDL 23 mg/dL, LDL 51 mg/dL. **LDH 102 U/L**. Fe 30 µg/dL, transferrina 143 mg/dL, IST 21%, **ferritina 1363 ng/mL**

Marcadores tumorales: CEA, PSA, **CA19.9**, CA15.3, NSE y SCC con valores dentro de la normalidad. Elevados **Beta 2 microglobulina 5.42 mg/L** (0.8-3), **CA12.5 251 UI/ml** (0-35) y **CA72.4 7 U/mL** (0-6).

Hemograma: Leucocitos $4.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ (Fórmula: linfocitos 17.6%, monocitos 15%, **eosinófilos 3.1%**, basófilos 0.3%, segmentados 62%, cayados 2%), **Hemoglobina 8.9 g/dl**, **VCM 69.7**, **Plaquetas 67000** $10^3/\mu\text{L}$)

Coagulación: **TTPa 40.1s** (razón 1.19), **tasa protrombina 52%**, **INR 1.54**, Fibrinógeno 592 mg/dL, **Dimero D 2476 ng/MI**.

▪ FROTIS:

No se observan agregados plaquetarios. **Anisopoiquilocitosis intensa** con estomatocitos ovalocitos y eliptocitos. Hipocromía.

Varón de 72 años...

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- ECG: ritmo sinusal a 72 lpm, QRS estrecho, no alteraciones de la repolarización, QTc 410.
- TORAX PA Y LAT: ICT normal. No masas ni condensaciones.
- ABDOMEN AP: heces y gases en marco cólico.
- ECOGRAFÍA DE ABDOMEN : **Litiasis biliar**. Se observa engrosamiento difuso de la pared de la vesícula con Murphy ecográfico negativo. Probablemente se trata de **colecistitis crónica**. El **cuerpo-cabeza de páncreas están muy aumentados de tamaño** con el borde nodular y **muy hipoecogénico** de forma homogénea, la cola no se puede valorar correctamente, parece tener menor tamaño. No se identifica el conducto pancreático principal que puede estar comprimido. En el momento actual **no provoca obstrucción del colédoco** ya que la **vía biliar intrahepática no está dilatada**. Se observan **múltiples adenopatías** en el retroperitoneo, en situación peripancreática alguna de gran tamaño (la mayor mide 2 cm) y también se identifica **alguna adenopatía en el hilio hepático**. Llamativa **esplenomegalia (17 cm)**. No se observa alteración en la ecogenicidad del parénquima esplénico. Se observa **líquido libre** perihepático, periesplénico y entre asas. Los riñones conservan la morfología y tamaño normales con adelgazamiento del parénquima. En el polo inferior del riñón izquierdo se identifica una litiasis con tamaño máximo de 9 mm que no provoca dilatación calicial. **CONCLUSIONES:** El conjunto de los hallazgos descritos **impresionan de abdomen tumoral**. La primera posibilidad a valorar sería neoplasia de páncreas.

Resumen

Síndrome general de 10 meses de evolución

HEPATO-ESPLENOMEGALIA

- Colestasis disociada
- Ecografía abdominal: abdomen tumoral, posible neoplasia de páncreas.
- CA 19.9 normal.
- Trombopenia moderada por ¿consumo?.
- Coagulopatía (TP 52%, TTPA alargado).

ASCITIS

- CA12.5 251 UI/ml

ADENOPATÍAS

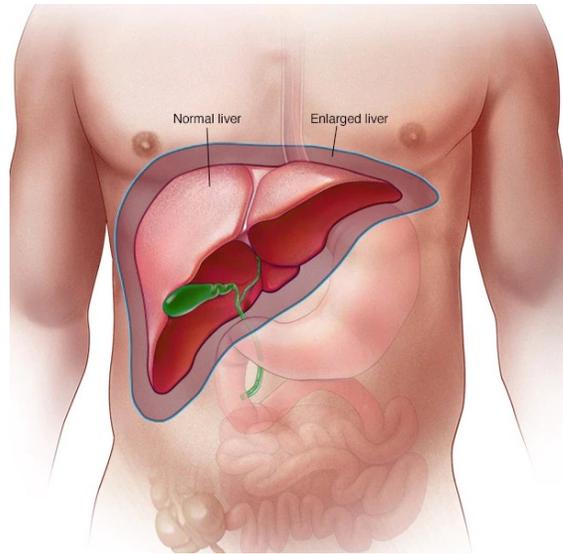
- Retroperitoneales y perihiliares.
- LDH normal
- B2-microglobulina aumentada

ANEMIA DE TRASTORNOS CRÓNICOS

- Anemia microcítica hipocrómica.
- IST 21% ferritina 1363.

RASH CUTANEO

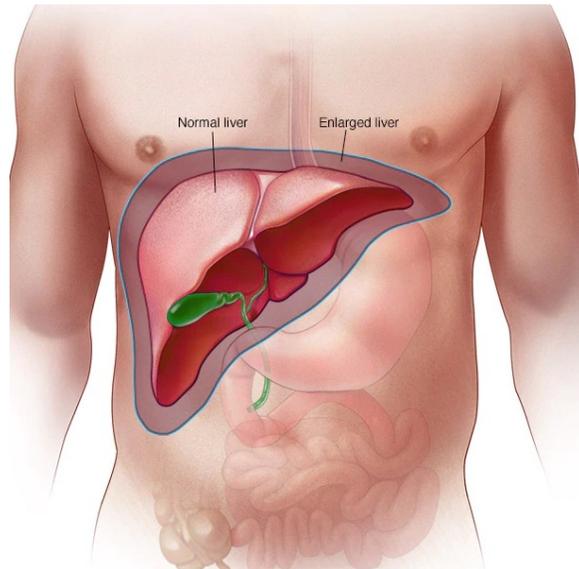
Hepatomegalia



Hepatomegalia "blanda":

- Hepatitis aguda:
 - Infecciosa.
 - Hepatitis tóxica (fármacos).
 - Hepatitis alcohólica.
- Hepatomegalia congestiva:
 - Insuficiencia cardiaca derecha.
 - Sd Budd-Chiari.
 - Síndrome de obstrucción sinusoidal.
 - Peliosis hepática.

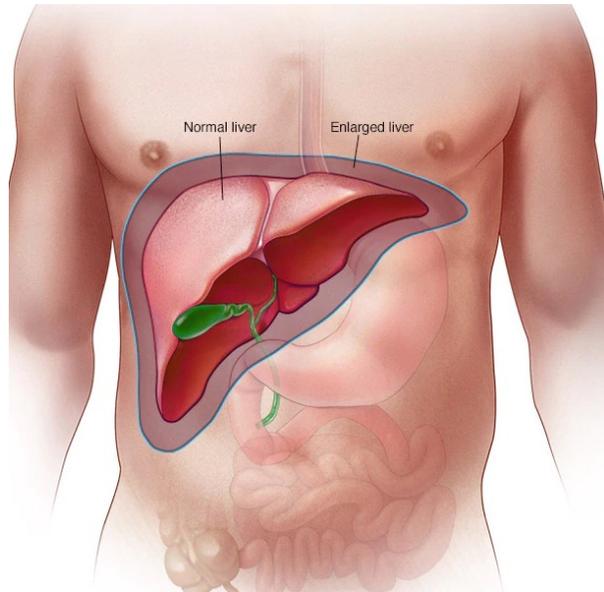
Hepatomegalia



Hepatomegalia "dura":

- Enfermedad colestásica:
 - Cirrosis Biliar Primaria.
 - Colangitis esclerosante primaria.
- Enfermedades por depósito:
 - Esteatosis hepática alcohólica/no alcohólica/DM.
 - Deficiencia de la lipasa acida lisosómica.
 - Enfermedad de Gaucher.
 - Hemocromatosis.
 - Enfermedad de Wilson.

Hepatomegalia



Hepatomegalia "dura":

- Enfermedades infiltrativas:
 - Enfermedad granulomatosa (sarcoidosis, TBC, fármacos...).
 - Amiloidosis hepática.
 - Linfoma de células T hepato-esplénico.
 - Tumores malignos primarios: Hepatocarcinoma. Colangiocarcinoma, ampuloma.
 - Metástasis.
 - Lesiones benignas: Adenoma, hemangioma, hiperplasia nodular focal.
- Otras:
 - Enfermedad de Caroli.
 - Poliquistosis hepato-renal.

Hepatomegalia

LINFOMA T HEPATO-ESPLÉNICO

- Linfoma no Hodgkin de células T, por lo general células T gamma-delta.
- Población linfoide neoplásica intrasinusoidal con atipia ligera (fenotipo CD2+, CD3+, CD4- ,CD5-,CD7+,CD8-/+ , CD56+).
- Afectación hepática y esplénica.
- No suele haber adenopatías.
- Debut típico en adultos jóvenes.
- Afectación sistémica progresiva, síndrome general.
- Curso agresivo con mala respuesta al tratamiento.
- En ecografía/TC: no lesiones focales. Afectación sinusoidal.

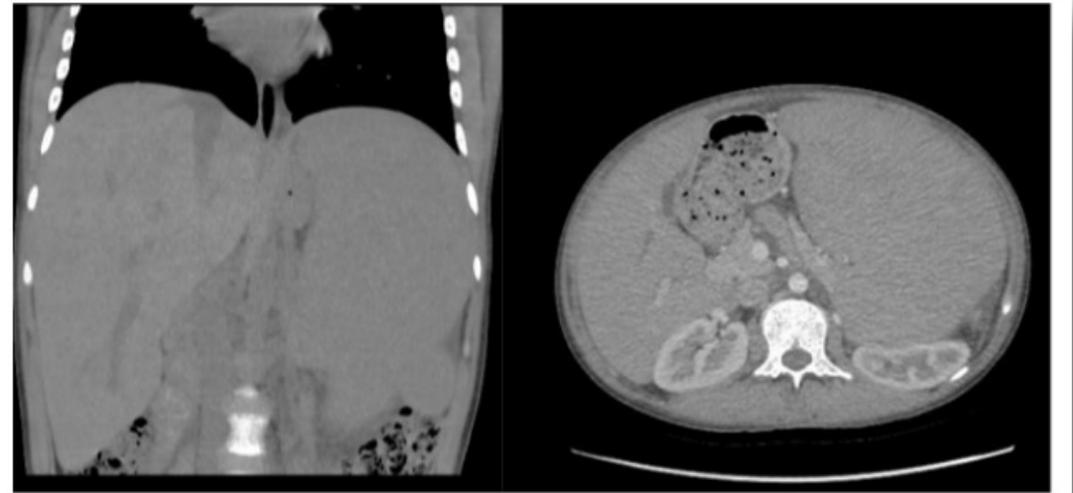
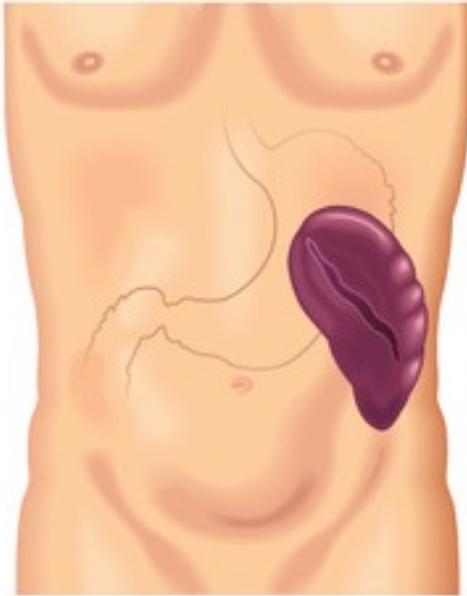


Figura 1. Tomografía axial computarizada corte coronal y axial respectivamente, muestra gran hepatoesplenomegalia con efecto compresivo de órganos intraabdominales principalmente riñón izquierdo.

Esplenomegalia



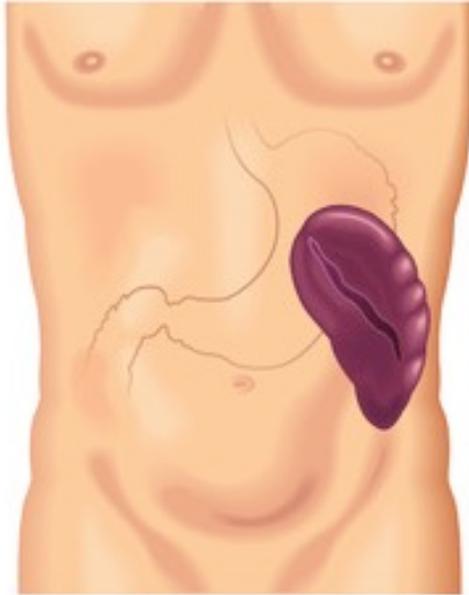
Congestiva:

- Cirrosis hepática.
- Insuficiencia cardíaca.
- Trombosis venosa visceral (presinusoidal y postsinusoidal).

Infecciones:

- Parasitarias: leishmaniasis visceral, malaria, tripanosomiasis, toxoplasmosis.
- Víricas: VHB, CMV, virus hepatotropos, VIH...
- Bacterianas: endocarditis, brucelosis, tuberculosis, sífilis...
- Fúngicas: histoplasmosis.

Esplenomegalia



- Linfoma de bajo grado de células B.
- Muy infrecuente.
- Sin afectación linfática.
- Esplenomegalia masiva con discreta hepatomegalia.
- Curso indolente, baja agresividad.
- Se asocia VHC.

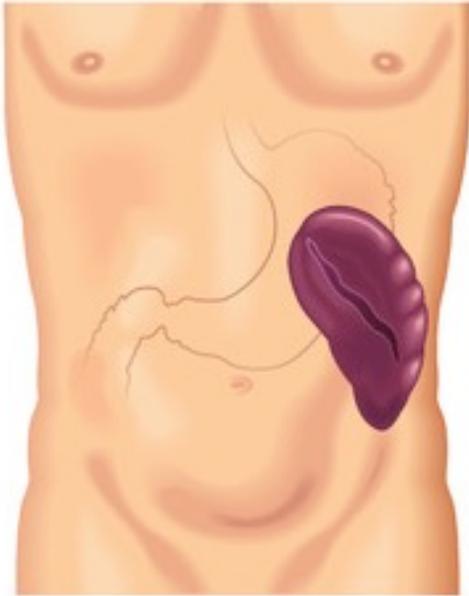
Neoplasias no hematológicas:

- Tumores sólidos metastásicos
- Tumores esplénicos primarios:
 - Tumores vasculares (angiosarcoma), hamartomas, quistes...

Neoplasias hematológicas:

- Síndromes mieloproliferativos crónicos.
 - Leucemia mieloide crónica.
 - Policitemia vera.
 - Trombocitosis esencial.
 - Mielofibrosis primaria.
- Síndromes linfoproliferativos.
 - Linfoma primario esplénico de la zona marginal.
 - Tricoleucemia.
 - Linfoma T angioinmunoblástico.
 - Leucemias agudas.
 - Otros: EH, Mieloma múltiple, Macroglobulinemia de Waldestrom.

Esplenomegalia



Enfermedades infiltrativas:

- Enfermedad de Gaucher
- Enfermedad de Niemann-Pick
- Amiloidosis
- Enfermedades por almacenamiento de colágeno
- Mastocitosis

Otros:

- Anemia hemolítica
- Histiocitosis de células de Langerhans
- PTI



Esplenomegalia

“Rash papular no confluyente violáceo-marronáceo en axilas e ingle.”

LINFOMA T ANGIOINMUNOBLÁSTICO



- Representa el 4% de todos los linfomas, y el 20% de los linfomas T.
- Adultos varones de mayor edad.
- Afectación de ganglios linfáticos y médula ósea, así como hepato-esplénica.
- Cursa con síndrome general, fiebre, rash cutáneo y aumento de riesgo de infecciones.
- Mal pronóstico. Rápida progresión y recurrencias.

Esplenomegalia

“Rash papular no confluyente violáceo-marronáceo en axilas e ingle.”

MASTOCITOSIS DEL ADULTO



- Enfermedad rara.
- Infiltración de la piel u otros órganos y tejidos por los mastocitos.
- Pápulas hiperpigmentadas con afectación de tronco y extremidades.
- Hepatoesplenomegalia, adenopatías, diarrea, flushing.
- Elevación de triptasa sérica.

Sospecha clínica

1º LINFOMA T ANGIOINMUNOBLÁSTICO

2º LINFOMA T HEPATO-ESPLÉNICO

3º COLANGIOCARCINOMA/AMPULOMA

4º MASTOCITOSIS DEL ADULTO

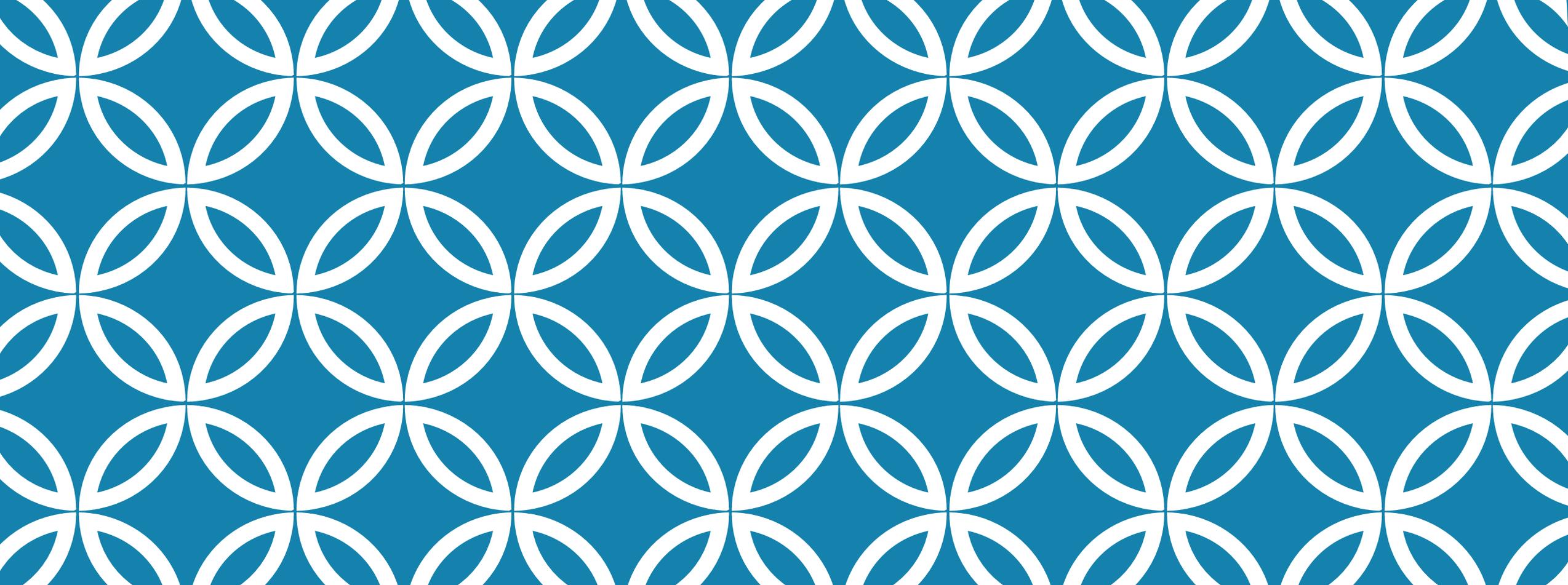


Pruebas complementarias

- TC tóraco-abdomino-pélvico.
- En función de resultados -> ColangioRM.
- Paracentesis diagnóstica: células, bioquímica, microbiología.
- Biopsia adenopatías (inmunohistoquímica y citogenética) y otras lesiones sólidas (¿ecoendoscopia?).
- Valorar biopsia cutánea.
- BMO
- Analítica sanguínea:
 - Hemograma: reticulocitos, VSG. Estudio de subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo.
 - Proteinograma e inmunoglobulinas.
 - VitB12 y Ac fólico.
 - Serologías: VHB, VHC, VIH, VEB, HTLV-1, HHV8, CMV

¡GRACIAS!





CASO CLÍNICO ENERO 2022

Saray Suarez
Beatriz Vicente Montes

- TC DE TORAX/ABDOMEN/PELVIS CON CONTRASTE 16/11/2020:

Pequeñas adenopatías paraesternales en la región de las **cadena mamarias internas**, la derecha de 7 mm en el eje corto y la izquierda de 10 mm, no presentes en el TAC previo. **Pequeñas adenopatías en los senos cardiofrénicos, la mayor derecha de 8 x 15 mm** Hígado prominente con pequeños quistes, sin otras LOES. Colelitiasis. Ligeramente engrosamiento de la pared de la vesícula biliar. **Importante esplenomegalia que mide 18,2 cm** de diámetro anteroposterior, con densidad heterogénea probablemente por alteración de la perfusión, sin identificar LOES. **Páncreas de características normales sin identificar masas**, calcificaciones ni dilatación del Wirsung. Adenopatías en la región de ligamento gastrohepático, tronco celíaco e hilio hepático la mayor de 21 x 29 mm. **Pequeñas adenopatías retroperitoneales periaórticas y retrocrural izquierda**, las mayores de 1 cm. **Adenopatías mesentéricas** en la raíz del mesenterio, pericecales y una en epiplon mayor, la mayor de 13 mm en el eje largo. **Todas estas adenopatías han aumentado en número y tamaño con respecto al TAC previo. Moderada cantidad de líquido libre peritoneal.** Hipertrofia prostática.. En el esqueleto regional se observan múltiples imágenes densas puntiformes que sugieren calcificaciones vasculares o bien osteopoiquilosis, y un probable angioma en la vértebra T10.
CONCLUSION: hallazgos compatibles con proceso linfoproliferativo con afectación ganglionar torácica (en cadenas mamarias internas y senos cardiofrénicos) y abdominal, y visceral esplénica. Ascitis. Hipertrofia prostática. Colelitiasis. Probable osteopoiquilosis

-GAMMAGRAFIA CON GALIO 30/11/2020:

Múltiples adenopatías supra- e infradiafragmáticas sin aumento patológico de captación. Foco hipercaptador en hilio pulmonar derecho en posible relación con adenopatías reactivas.

--**ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO 02/12/2020:** VI de tamaño normal (DTd43mm; VTd 89ml), no hipertrófico (SIV9mm) con FE conservada (SG-21%; 63% por Simpson Biplano) sin anomalías de la contractilidad VD de tamaño y función preservada. Aurículas de tamaño normal. Válvula aórtica trivalva, sin estenosis con regurgitación ligera. Válvula mitral con regurgitación ligera. Sin datos ecocardiográficos de HTP en reposo VCI no dilatada. No derrame pericárdico. Se observa líquido libre abdominal y gran esplenomegalia.

- **GASTROSCOPIA 05/11/2020:** gastroduodenitis erosiva. **AP (ANTRO): gastritis crónica activa** (actividad inflamatoria moderada): ausencia de metaplasia intestinal. Presencia de h. pylori.

-**COLONOSCOPIA 03/12/2020:** hemorroides internas, resto normal.

ESTUDIO DEL LÍQUIDO ASCÍTICO

- **BIOQUÍMICA LÍQUIDO ASCÍTICO 18/11/2020:** ADA 13 UI/L, Proteínas 3.7 g/Dl, Glucosa 109 mg/Dl, 72 U/L, Amilasa 41 U/L.
- **CITOLOGÍA LÍQUIDO ASCÍTICO 18/11/2020:** **inflamación crónica inespecífica** negativo para malignidad.
- **CITOMETRIA DE FLUJO LÍQUIDO ASCÍTICO 18/11/2020:** Los linfocitos T y las células NK presentan una expresión normal de antígenos y los linfocitos B son policlonales, **compatible con NO infiltración por SLP.**
- **MICROBIOLOGÍA LÍQUIDO ASCÍTICO 18/11/2020:** **Micobacterias negativo, y cultivo de aerobios y anaerobios negativo.**

BIOPSIA CUTÁNEA : infiltrado inflamatorio constituido por mastocitos acompañado de algunos linfocitos y ocasionales eosinófilos. Tinción Giemsa, se tiñen intensamente en mastocitos. Y técnicas **inmunohistoquímicas** para kit con positividad abundante en mastocitos, **positividad aislada para CD3 y CD68**. Conclusión: **hallazgos histológicos compatibles con urticaria pigmentosa versus mastocitosis cutánea.**

ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA

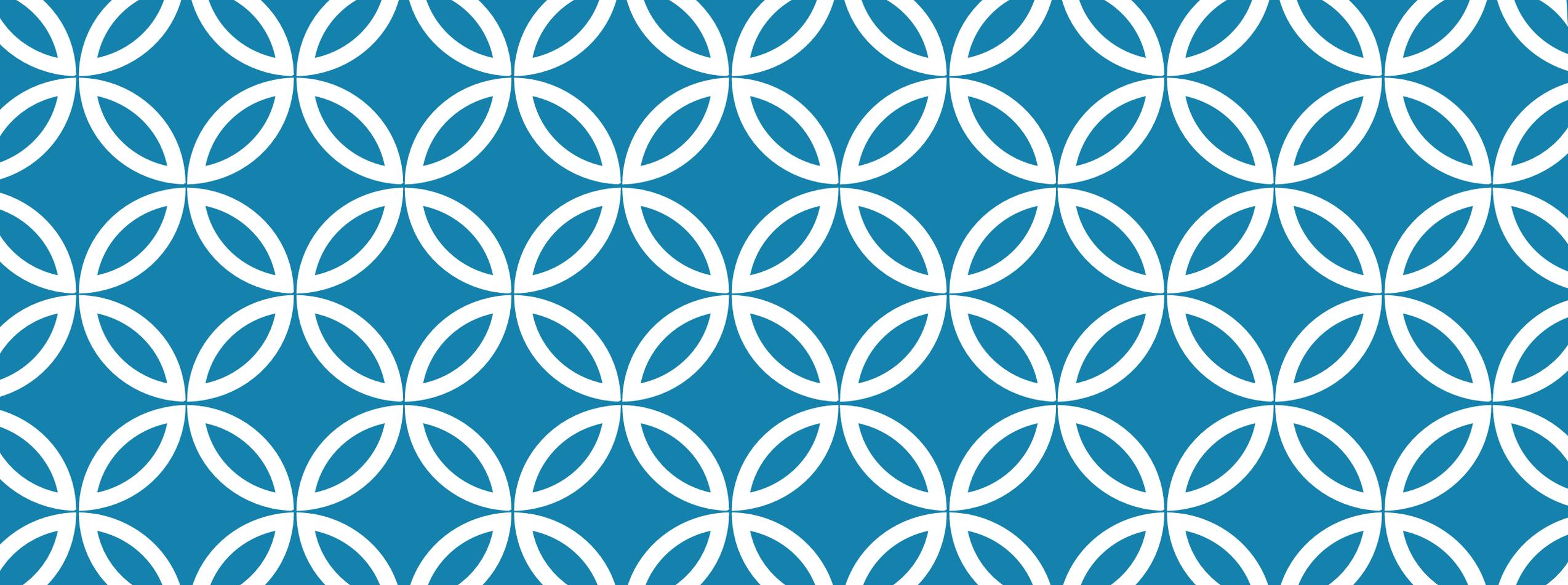
- **AMO 19/11/2020:** Medulograma moderadamente hipercelular con relación M/E normal y **con hiperplasia megacariocítica**. No blastosis. Entre los copos medulares **aumento de mastocitos, aproximadamente el 70% morfológicamente atípicos** (hipogranulares y/o fusiformes). **Algunos fenómenos de hemofagocitosis** (hematíes y eritroblastos) más llamativos en la tinción de Perls. T. PERLS: **Hierro de depósitos aumentado y eritroblástico con 1% de sideroblastos tipo II y 0% tipos I, III y anillados** (perfil férrico de trastorno crónico).
- **BMO 19/11/2020:** frecuentes grupos de mastocitos fusiformes, con leve atipia, que se disponen de forma extensa con más de 15 elementos celulares y asociados con algo de linfocitosis y eosinofilia en las áreas adyacentes. **-Estudio inmunohistoquímico: C-kit, triptasa, CD25 y CD68 positivos**. El perfil compatible con mastocitos con expresión aberrante. Se amplía estudio: CD2 positivo de forma aberrante en los mastocitos. **CD20 y CD79a** positivos en células aisladas que se encuentran levemente aumentadas en número. **CONCLUSIÓN: Signos de infiltración por mastocitosis sistémica. Cambios sugestivos de hemofagocitosis. Marcada hiperplasia hemopoyética trilineal con algunas alteraciones morfológicas en serie megacariocítica que aconsejan descartar una neoplasia mieloproliferativa asociada con la mastocitosis.**

- **TRIPTASA SÉRICA >272,**
- **CITOMETRIA DE FLUJO EN MO 19/11/2020:** no datos de clonalidad B ni T.
- **CITOMETRIA DE FLUJO EN MO 30/11/2020:** Se detecta un 0.09% de mastocitos de los cuales el 100% presentan fenotipo patológico (CD2- +dim, CD25+).
- **BIOLOGÍA MOLECULAR EN MO 30/11/2020:** **mutación KITD816V positiva**
- **CITOGENÉTICA 19/11/2020:** CARIOTIPO: 46,XY,del(1)(p22p36)[4] / 46,XY[16], clon celular con deleción de la región cromosómica 1p. FISH: El estudio de HIS con sondas específicas de la region 14q32 NO muestra afectación del gen IGH.
- **TC CRANEO CUELLO/TORAX/ABDOMEN/PELVIS 02/12/2020:** (baja dosis para valoración ósea Múltiples lesiones blásticas puntiformes en el esqueleto axial, con afectación de vértebras dorsales (con mayor afectación del cuerpo vertebral D10), lumbares, esternón, costillas, y menos llamativas en la pelvis. **Estos hallazgos son compatibles con afectación ósea por mastocitosis en el contexto clínico. No se identifican lesiones en los huesos largos.**

MASTOCITOSIS SISTÉMICA AGRESIVA CON AFECTACIÓN ÓSEA VISCERAL Y CUTÁNEA.

TRATAMIENTO

- Se decide iniciar el tratamiento con Cladribina (0.10 mg/Kg/d x5d IV en 2 horas) con premedicación general (antiH1 y H2) el 16/12/2020 con buena tolerancia y sin presentar complicaciones. Durante el ingreso precisó transfusión de 2CH el 27/11/2020.



MASTOCITOSIS SISTÉMICA



Grupo de trastornos raros en los que existe una acumulación patológica de mastocitos en los tejidos.

- Limitadas a la piel (mastocitosis cutánea)
- Involucrar tejidos extracutáneos (mastocitosis sistémica).

Patogenia

Liberación crónica y episódica de mediadores de mastocitos y acumulación de mastocitos en uno o más tejidos.

- Mediadores vasoactivos de inflamatorias. (Histamina, heparina, LT, PG, factor activador de plaquetas, FNT...).
- Síntomas similares a reacciones alérgicas .

Formas avanzadas infiltración tisular por mastocitos, y la presencia de una neoplasia hematológica asociada.

Anormalidades moleculares:

- SCF o **ligando KIT**, factor de crecimiento esencial para el desarrollo y expansión de los mastocitos.
- Receptor en su superficie, **el receptor tirosina quinasa KIT (CD117)**.

Muchos de los defectos moleculares implican mutaciones del gen que codifica KIT . La mayoría de las otras células hematopoyéticas expresan KIT al principio de su desarrollo y luego lo pierden.

PATOGENIA

Las anomalías en la regulación de SCF o KIT afectan al crecimiento, diferenciación, la apoptosis y la activación de mastocitos.

- **Mutaciones en KIT:** No rx entre el tipo de mutación y el pco . > 95 % de SM mutaciones del **exón 17 KIT**. (mutación **Asp816Val o D816V**).
 - Un estudio de 59 adultos con mastocitosis en la piel que se desarrolló en la edad adulta: 58 de 59 pacientes tenían mutaciones D816V KIT en las células de la MO, 74% tenía la mutación en piel lesionada .
- **Aumento de la expresión de SCF**
- **Secreción autocrina SCF por mastocitos**

Otros factores:

- La **expresión proteína Hsp32** en una línea tumoral de mastocitos . También se ha implicado en la LMC
- Otras aberraciones moleculares: **TET2, SRSF2, ASXL1, CBL, RUNX1, DNMT3A** y en la **vía RAS** en formas avanzadas
- Expresión anormal del receptor de interleucina (IL) -5** de superficie, **CD25 soluble** (cadena alfa del receptor de IL-2 soluble) y **KIT soluble**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pueden agruparse en **categorías**:

1. **Hallazgos cutáneos** (formas cutáneas y sistémicas).
2. **Síntomas que surgen de la liberación de mediadores** tanto en formas cutáneas como sistémicas.
3. **Síntomas que surgen de la infiltración de órganos** (formas sistémicas).
4. **Síntomas debidos a una enfermedad hematológica no asociada a mastocitos en formas avanzadas, como anemia, esplenomegalia.**

Presentaciones características:

- **Mastocitosis en la piel:** mastocitosis cutánea maculopapular / urticaria pigmentosa (MPCM / UP), múltiples máculas monomórficas de color marrón rojizo . La mayoría de los adultos tendrán enf. sistémica, y en adultos con SM, el 80% tiene MPCM / UP
- Comienzan en la edad adulta-joven-media.
- **Signo de Darier:** eritema o urticaria tras fricción, sobre lesión en aproximadamente 5'.
- **Síntomas relacionados con mediadores** sin lesiones cutáneas(enrojecimiento, taquicardia, diarrea, fatiga o dolor musculoesquelético) Desencadenantes: factores físicos, medicamentos, dieta y estrés

Signs, symptoms, and abnormalities of common laboratory studies in mastocytosis (cutaneous and systemic) in post-pubescent adolescents and adults

Organ system affected	Signs and symptoms attributed to acute and/or chronic mast cell mediator release or organ infiltration	Abnormalities of routine laboratories due to organ infiltration
Systemic	Anaphylaxis, fatigue, cachexia.	
Skin	Flushing, pruritus, urticaria. Darier's sign (urticarial flaring of skin lesions). Skin findings: <ul style="list-style-type: none"> ■ Monomorphic MPCM/UP (most common). ■ Diffuse skin involvement. 	
Gastrointestinal tract	Nausea, vomiting, bloating, chronic diarrhea, steatorrhea, chronic abdominal pain. Gastroduodenal ulcers. Gastroesophageal reflux disease. Hepatomegaly.	Liver infiltration: <ul style="list-style-type: none"> ■ Elevated alkaline phosphatase, elevated transaminases, gamma-glutamyl transpeptidase, portal hypertension, and ascites (only in advanced forms of systemic mastocytosis).
Neurologic, psychiatric	Anxiety, depression, headache, mood changes, inability to concentrate, hypersomnolence, irritability, short memory span, " mixed organic brain syndrome. "	
Hematologic (lymph nodes, spleen, peripheral blood)	Lymphadenopathy, splenomegaly.	Splenic infiltration: <ul style="list-style-type: none"> ■ May have nonimmune hemolytic anemia resulting from hypersplenism. Peripheral blood: <ul style="list-style-type: none"> ■ Anemia (mild-to-moderate, in approximately 50%). ■ Thrombocytopenia (usually asymptomatic). ■ Eosinophilia (in approximately 25%).
Cardiovascular	Episodes of vasodilation, tachycardia, hypotension, and/or collapse.	
Musculoskeletal system	Fibromyalgia-like diffuse musculoskeletal pain, pain in long bones, osteoporosis, osteopenia, pathologic fractures.	

Signs and symptoms of both acute and chronic release of mast cell mediators are seen in post-pubescent adolescents and adults with cutaneous and systemic forms of mastocytosis. Episodic symptoms tend to occur in patterns that are characteristic for a given patient, but not all patients demonstrate all of the signs and symptoms described in the table. In patients with cutaneous mastocytosis, mast cells infiltrate the skin. In patients with systemic mastocytosis, mast cells may infiltrate the skin, gastrointestinal tract and liver, lymph nodes, spleen, and bone marrow. **The signs and symptoms shown in bold are only seen with systemic forms of the disease.**

MCPM/UP: maculopapular cutaneous mastocytosis/urticaria pigmentosa.

□ **Episodios anafilácticos graves recurrentes:** en respuesta a picaduras de himenópteros , ejercicio, con síncope hipotensivo sin urticaria ni angioedema. Recomendable BMO.

- Medir la **triptasa sérica** . Triptasa < 20 ng / ml y someterse a una evaluación de alergia al veneno mediada por IgE. Si la prueba cutánea Ig E específica frente al veneno es negativa, repetirse en 6 meses. (50%).

□ **Síntomas menos graves:**

- Enrojecimiento , taquicardia o síntomas G-I a diario o varias veces a la semana. No aumento de alergias alimentarias pero intolerancia a picantes. (rubor, síncope , hipotensión, calambres abdominales y diarrea).

□ **Anormalidades hematológicas**

- Esplenomegalia, fatiga y pérdida de peso:
- Citopenias: infiltración MO .
- Variantes mieloproliferativas de SM :neoplasia hematológica asociada (SM-AHN) suelen presentar leucocitosis o trombocitosis. También hepatomegalia

□ **Presentaciones inusuales**

- Osteoporosis y fracturas óseas patológicas (vertebrales , huesos largos)
- Anomalías esqueléticas difusas (lesiones líticas o escleróticas)

LABORATORIO

□ **Triptasa** basal: proteasa producida en los mastocitos, (basófilos y precursores mieloides) .

- **Concentraciones > 20 ng / ml** es un criterio menor para diagnóstico de mastocitosis sistémica
- Tb en **alfa triptasemia hereditaria** y terapia prolongada con corticoides
- Las terapias antimediatador (antihistamínicos, antileucotrienos ..) no interfieren con los niveles de triptasa sérica,

La triptasa suele ser normal en la mastocitosis cutánea (MC) y elevada en la mayoría de los pacientes con MS.

- Hasta 10% SM triptasa <20 / ml .
- Valores intermedios en MS indolente con baja carga de mastocitos y en aquellos con trastornos de activación de mastocitos

La mastocitosis agresiva y asociadas con neoplasias hematológicas pueden tener elevaciones de triptasa similares a MS indolente.

- **Leucemia de mastocitos** : triptasa > 1000 ng / ml, y la mastocitosis sistémica latente se asocia con triptasa > 200 ng / ml por definición.

□ **Hemograma completo** : citopenias, leucocitos mieloides y linfoides inmaduros , leucocitosis, policitemia, trombocitosis, eosinofilia y mastocitos circulantes.

□ **Pruebas de función hepática** .

□ **El análisis mutacional KIT** en SP en algunos centros especializados Un resultado positivo puede obviar BMO pero un resultado - no lo excluye .

Anemia normocrómica, normocítica y elevaciones leves de FA

- **Formas avanzadas** de SM: citopenias más extensas y / o anomalías de **la función hepática**. En pacientes con leucocitosis, eosinofilia pruebas citogenéticas adicionales
- **MC:** < 5 % , el hemograma es normal, a veces eosinofilia leve. Las pruebas de fx hepática , triptasa normales.

□ **Biopsia de piel** (si es necesario): apariencia característica de las lesiones de MPCM / UP. Biopsia por sacabocados y tinciones específicas.

Hallazgos anormales de la biopsia de piel en el contexto de la lesión morfológica son diagnósticos de MIS

- **Nº de mastocitos > 100 por campo** de gran aumento en las lesiones de la afectación cutánea.
- **El análisis mutacional de KIT** en SP o MO
- Los mastocitos se pueden encontrar aumentados:
 - Vasos sanguíneos y en las telangiectasias en la piel por lo demás sana.
 - Enf cutáneas inflamatorias o neoplásicas, (psoriasis, urticaria, eccema y dermatofibromas).

MASTOCITOSIS CUTÁNEA:



- Presencia de signos y síntomas sugestivos , con lesiones cutáneas características (mastocitosis cutánea maculopapular / urticaria pigmentosa) y hallazgos en la biopsia de piel.
- **MO normal** .
- Pueden tener las mismas lesiones cutáneas y síntomas sistémicos y las mismas complicaciones (Osteoporosis) que los adultos con mastocitosis sistémica .

MASTOCITOSIS SISTÉMICA

Criterios de diagnóstico de la OMS, el diagnóstico definitivo de SM requiere la presencia de **un criterio mayor y uno menor o tres criterios menores**

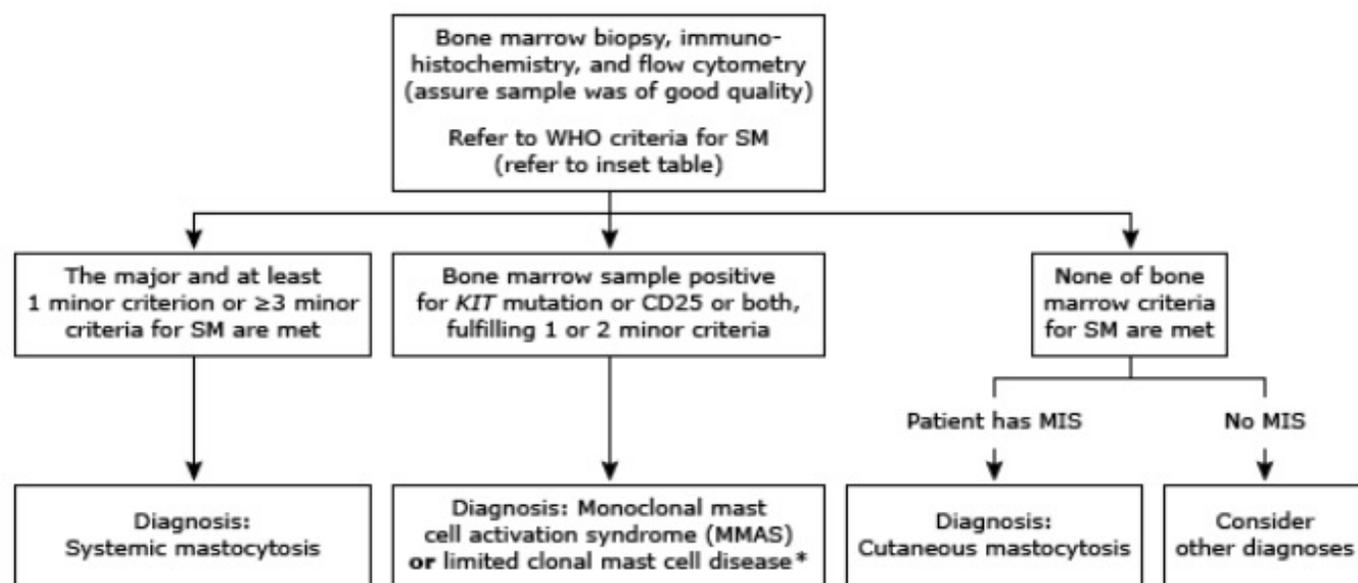
Criterio principal:

1. Presencia de agregados densos y multifocales de más de 15 mastocitos en MO u otros órganos extracutáneos (G-I, ganglios linfáticos, hígado o bazo), detectados con Ac para triptasa u otras tinciones especiales .

Criterios menores:

1. Morfología **atípica o formas fusiformes en > 25 % de los mastocitos** en MO, aspirado de MO u otros tejidos extracutáneos.
2. Análisis mutacional de **KIT**: mutación Asp816Val en la MO, SP u órganos extracutáneos
3. MO u mastocitos extracutáneos que expresan los **marcadores de superficie CD25**,.
4. Niveles de **triptasa sérica basal > 20 ng / mL**.

Interpretation of bone marrow analysis in a patient with suspected systemic mastocytosis (SM)



WHO criteria for systemic mastocytosis: [1]

The diagnosis of systemic mastocytosis can be made when the major criterion and at least 1 minor criterion are present, or when ≥ 3 minor criteria are present

Major criterion:

- Multifocal dense infiltrates of mast cells (≥ 15 mast cells

WHO criteria for systemic mastocytosis: [1]

The diagnosis of systemic mastocytosis can be made when the major criterion and at least 1 minor criterion are present, or when ≥ 3 minor criteria are present

Major criterion:

- Multifocal dense infiltrates of mast cells (≥ 15 mast cells in aggregates) detected in sections of bone marrow and/or other extracutaneous organ(s)

Minor criteria:

- In biopsy sections of bone marrow or other extracutaneous organs, $>25\%$ of the mast cells in the infiltrate are spindle-shaped or have atypical morphology or $>25\%$ of all mast cells in bone marrow aspirate smears are immature or atypical
- Detection of an activating point mutation at codon 816 of *KIT* in the bone marrow, blood, or another extracutaneous organ
- Mast cells in bone marrow, blood, or another extracutaneous organ express CD25, with or without CD2, in addition to normal mast cell markers
- Serum total tryptase is persistently >20 ng/mL, unless there is an associated myeloid neoplasm, in which case this parameter is not valid

Trastornos con manifestaciones clínicas similares:

- **Síndrome de activación de mastocitos monoclonales:** síntomas de activación de mastocitos y cumplen **uno o dos de los criterios de diagnóstico menores** para SM (KIT D816V o expresión aberrante de CD25 en mastocitos). Anafilaxia inexplicable o reacciones hipotensivas a las picaduras de himenópteros. Triptasa sérica basal N o levemente aumentados.
- **Síndrome de activación de mastocitos idiopáticos:** síntomas de activación crónica de mastocitos, afectan al menos a dos sistemas de órganos . Anafilaxia idiopática : se encuentran bien entre episodios .
- **Anafilaxia:** Elevaciones de la beta triptasa sérica durante los eventos agudos. SM tienen elevaciones persistentes (que aumentan aún más durante la anafilaxia).

Comparison of clinical and diagnostic features for systemic mastocytosis, mast cell activation syndromes, and idiopathic anaphylaxis

	Systemic mastocytosis	Monoclonal mast cell activation syndrome (MMAS)	Idiopathic mast cell activation syndrome (IMCAS)	Idiopathic anaphylaxis
Baseline tryptase*	>20	Normal or mildly increased	Normal or mildly increased	Normal
kit D816V	+	+	-	-
Multifocal mast cell aggregates (each with ≥15 mast cells) in the bone marrow	+	-	-	-
Aberrant CD25 on bone marrow and other noncutaneous mast cells	+	+	-	-
Urticaria pigmentosa†	+/-	-	-	-
Mediator-release symptoms	+	+	+	+
Hypotensive episodes	+/-	+/-	+/-	+/-
Urine N-MH or PGD ₂	Increased at baseline	Increased during symptoms	Increased during symptoms	Increased during symptoms
Response to antimediator therapy	+	+	+	+/-

N-MH: N-methylhistamine; PGD₂: prostaglandin D₂.

* Elevations in serum tryptase corresponding to symptoms (particularly hypotension) may be seen in all four disorders. Increases in tryptase greater than 1.2 x baseline value + 2 ng/mL are considered significant. For example, if a patient's baseline total tryptase was 5 ng/mL, a value of 8 ng/mL would represent a significant increase.

† Urticaria pigmentosa has been renamed monomorphic maculopapular cutaneous mastocytosis.

Modified from: Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: Proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:1099. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

PROCESOS QUE NO IMPLICAN LA ACTIVACIÓN DE MASTOCITOS

Triptasa sérica y la histamina urinaria no están elevadas:

1. - **Angioedema hereditario / adquirido** deficiencia del inhibidor de C1 :angioedema dolorosos que afectan la piel, la laringe y / o paredes del intestino. El edema laríngeo es poco común en la mastocitosis .
2. - **Síndrome carcinoide:** rubor episódico y diarrea. 5-hidroxiindolacético orina 24 horas
3. - **Feocromocitoma:** enrojecimiento y e hipertensión.
4. - **Enfermedad metastásica en el hueso:** las lesiones óseas se malinterpretan radiográficamente como lesiones MTTs. Triptasa sérica elevada y la histamina urinaria ausentes en la mayoría de las neoplasias malignas.
5. - **Tumores secretores de péptidos intestinales vasoactivos:** rubor , diarrea. Niveles elevados de VIP.
6. - **Síndrome de Zollinger-Ellison:** diarrea. Tb enfermedad metastásica en los huesos. Niveles de histamina o triptasa N.
7. - **Cáncer de tiroides medular ;** enrojecimiento y diarrea recurrentes. Nódulo tiroideo solitario. Calcitonina elevada.

OTRAS CAUSAS DE ELEVACIÓN DE TRYPTASA

1. - Enfermedad mieloproliferativa o mielodisplásica
2. - Insuficiencia renal o hepática crónica
3. - Leucemia eosinofílica crónica

TRASTORNOS CON MANIFESTACIONES SIMILARES DE LA MÉDULA ÓSEA

Forma aberrante de mastocitos en la médula ósea, similares a los observados en pacientes con SM.

- **Leucemia eosinofílica crónica o variante mieloproliferativa del síndrome hipereosinofílico:** elevación moderada de la triptasa sérica y mastocitos atípicos en forma de huso que expresan CD25. Diagnóstico molecular : anomalías en los genes de Fip1-like1 (FIP1L1) y PDGFRA
- **Mielofibrosis primaria:** El aumento de mastocitos en la mielofibrosis suele ser difuso e intersticial en lugar de formar racimos. Carecen de expresión patológica de CD25 y de la mutación KIT D816V
- **Mastocitosis reactiva:** tumores sólidos (mama, Hodgkin) y en enf. asociadas a aumento de la expresión del factor de células madre (A. aplásica y neoplasias G-I). Mastocitos aspecto maduro y carecen de un agrupamiento significativo, expresión sup de CD2 y CD25, o mutaciones KIT.
- **Tnos con hallazgos de biopsia de piel similares:** dermatofibromas, psoriasis, dermatitis atópica y nevos..
- **Mastocitomas extracutáneos:** son raros. Síntomas de liberación del mediador. Se curan con escisión quirúrgica.

TRATAMIENTO

- Los objetivos : mitigar el daño orgánico, disminuir los síntomas, mejorar la calidad de vida y control de la enfermedad a largo plazo.
- Determinar si existe NAH (neoplasia mieloproliferativa, leucemia aguda, síndrome mielodisplásico) requiere un tratamiento más urgente.
- Cuando la NHA requiere un tratamiento más urgente, sugerimos abordarla como si no hubiera una MS asociada y viceversa.
- Cuando el componente SM requiere un tto más urgente tto **sistémico inicial con Midostaurina** en lugar de Cladribina, otros inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), interferón alfa (IFN-a) La midostaurina ofrece el **equilibrio más favorable entre respuesta y toxicidad.**
- El **HCT alogénico** para pacientes que no respondieron adecuadamente o recayeron y con pronóstico adverso.