

Systemic mastocytosis in medical practice

Mastocitoza sistemică în practica medicală

Roxana MIRICĂ^{1,2}, Ioana SOARE³

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

²Institutul Național de Expertiză Medicală și Recuperare a Capacității de Muncă, București, România

³Facultatea de Medicină, Universitatea „Titu Maiorescu”, București, România

ABSTRACT

Mastocytosis is a heterogeneous group of diseases characterized by excessive accumulation of mast cells in various organs or tissues (skin, bone marrow, digestive tract, bones) and which, through degranulation reactions, release histamine, being cells with an essential role in inflammation and allergic reactions anaphylaxis type. They secrete various chemical mediators, which being released by the mast cell can induce symptoms, without a direct relationship between total mast cell mass and the appearance of symptoms. The pathogenic mechanisms of mastocytosis are represented by the existence of somatic mutations, activators at the level of the c-kit molecule and by the presence of specific immunophenotypic aberrations at the level of mast cells. Serum tryptase, bone marrow biopsy and KIT D186V detection in peripheral leukocytes are the main approaches to patients with systemic mastocytosis. Therapeutic principles include symptom control, administration of antimediation therapy and tyrosine kinase inhibitors.

Keywords: systemic mastocytosis, serum tryptase, bone marrow biopsy, tyrosine kinase inhibitors

REZUMAT

Mastocitozele reprezintă un grup heterogen de boli caracterizate prin acumularea excesivă a mastocitelor în diferite organe sau țesuturi (piele, măduvă osoasă, tub digestiv, oase) și care, prin reacții de degranulare, eliberează histamina, fiind celule cu rol esențial în inflamație și reacții alergice de tip anafilaxie. Acestea secretă diverși mediatorii chimici, care, fiind eliberați de către mastocit, pot induce simptome, fără a exista o relație directă între masa mastocitară totală și apariția simptomatologiei. Mecanismele patogenice ale mastocitozei sunt reprezentate de existența mutațiilor somatice, activatoare la nivelul moleculei c-kit, și de prezența aberațiilor imunofenotipice specifice la nivelul mastocitelor. Triptaza serică, biopsia medulară și detectarea KIT D186V în leucocitele periferice reprezintă principalele modalități de abordare a pacienților cu mastocitoză sistemică. Principiile terapeutice includ controlul simptomatologic, administrarea antimediatorilor mastocitari și a inhibitorilor de tirozinkinază.

Cuvinte cheie: mastocitoză sistemică, triptază serică, biopsie medulară, inhibitori de tirozinkinază

INTRODUCERE

Mastocitoza sistemică este o neoplazie mieloproliferativă, caracterizată prin infiltrarea mastocitelor în

organele extracutanate (1). Ehrlich a descris pentru prima oară mastocitele în 1877 și le-a denumit „Mast-Zellen”, deoarece citoplasma acestora conține

Corresponding author:

Asist. Univ. Dr. Roxana Mirică

E-mail: roxmirica@yahoo.com

Article History:

Received: 28 May 2020

Accepted: 12 June 2020

granulații bazofile (2). Mastocitoza este o boală rară (3), având o prevalență de 1/100.000 sau 1/200.000 locuitori în întreaga lume (4). În România, frecvența bolilor rare este de 6-8%, aproximativ 1.300.000 persoane fiind afectate de această afecțiune. Formele sistemice sunt mai comune la adulți (5), cu o predominanță în rândul femeilor (6), vârsta medie la care este diagnosticată fiind de 55 de ani (7). Rata de supraviețuire variază de la 2 luni la 198 de luni, în funcție de gravitatea și de evoluția bolii (1).

Mecanismele patogenice ale mastocitozei sistemice sunt reprezentate de eliberarea mediatorilor chimici și de acumularea excesivă a acestora în țesuturi. Mediatorii chimici eliberați de mastocite sunt: histamina, heparina, leucotrienele, prostaglandinele, factorul de activare plachetară, proteazele, citokinele, inclusiv factorul de necroză tumorală (TNF) (8). Mastocitele eliberează un receptor pentru factorul de celule stem (SCF) numit tirozinkinază c-KIT (CD117) (9,10). Anomaliile în reglarea SCF afectează activitatea mastocitelor, cele mai implicați markeri moleculari fiind CD25 (11,12), JAK2 (7) și TET2 (13). 95% dintre pacienții cu mastocitoză sistemică au mutații la nivelul exonului KIT17, cea mai frecventă în celulele medulare fiind D816V (14).

CLASIFICAREA MASTOCITOZELOR SISTEMICE

Aproximativ 95% dintre cazurile de mastocitoză la adult dezvoltă forme sistemice, iar restul – forma cutanată. Ca urmare, OMS a clasificat mastocitozele sistemice în mai multe subgrupe.

Mastocitoza sistemică indolentă (MIS) este cea mai comună formă și prezintă 2 subgrupuri (8):

- a) Smoldering systemic mastocytosis (SSM)
 - >30% infiltrare mastocitară la nivelul măduvei osoase
 - Nivelul triptazei > 200 ng/ml
 - Prezența hepatosplenomegaliei
- b) Mastocitoza măduvei osoase
 - Fără implicarea formei cutanate

Mastocitoza sistemică cu o boală hematologică clonală neasociată liniei celulare a mastocitelor sau cu o alterare a sângelui (SM-AHNMD) (1) cuprinde:

- Sindromul hipereozinofilic
- Boala Castleman
- Gamopatii monoclonale
- Leucemia cu celule păroase
- Limfom nonHodgkin
- Policitemia vera
- Trombocitemia primară

Mastocitoza sistemică agresivă (ASM) se caracterizează prin prezența fibrozei hepatice, a hipertensiunii portale și citopenie.

În **leucemia mastocitului (MCL)** > 10% dintre mastocitele imature se găsesc în sângele periferic, iar > 20% dintre mastocitele imature se găsesc în măduva osoasă (8).

MANIFESTĂRI CLINICE

Semnele și simptomele evidențiate în mastocitoza sistemică se clasifică astfel (8): semne cutanate (poate fi prezentă atât în forma tegumentară, cât și în cea sistemică); semne și simptome declanșate de eliberarea mediatorilor chimici (prezente în ambele forme); simptomatologie noncutanată declanșată de infiltrarea organelor și țesuturilor (prezentă doar în forma sistemică).

INVESTIGAȚII PARACLINICE

Analizele de laborator evidențiază, în aproximativ jumătate dintre cazuri, anemie, trombocitopenie, leucocitoză, iar în rare cazuri eozinofilie, bazofilie, trombocitoză și monocitoză (1). Nivelul triptazei serice totale ≥ 20 ng/ml sau raportul triptaza totală/ β triptaza > 20/1, confirmă diagnosticul de mastocitoză sistemică (27). O valoare a triptazei serice ≥ 11 ng/ml se regăsește în majoritatea cazurilor (1), valorile normale neexcluzând diagnosticul de mastocitoză sistemică (28). De asemenea, o concentrație crescută a leucotrienelor urinare E4 (LTE4) este prezentă la pacienții cu mastocitoză sistemică (29). Alți biomarkeri utilizați în această boală sunt: N-metil histamina și 11β -prostaglandina F 2α (30). Din punct de vedere imagistic, endoscopia superioară, colonoscopia, ecografia abdominală și computerul tomograf sunt utile în diagnosticarea certă a acestei boli rare (1).

CRITERII DE DIAGNOSTICARE

Criteriul major de diagnosticare al mastocitozei sistemice îl reprezintă infiltratele multifocale dense de mastocite (peste 15 sub formă de agregate) în măduva osoasă și/sau în alte organe extracutanate. Totodată, colorația imunohistochimică pentru triptază este utilizată în confirmarea prezenței mastocitare la aceste niveluri (1).

Criteriile minore sunt:

1. prezența mastocitelor cu anomalii morfologice în măduvă și organe (1)
2. mutații activatoare ale 816 c-KIT(30)
3. nivelul triptazei serice > 20 ng/ml persistent la mai multe determinări (1)
4. expresia markerilor CD2 și CD25 (30)

Se stabilește diagnosticul de mastocitoză sistemică dacă se îndeplinesc 1 criteriu major cu 2 minore sau 3 criterii minore (1).

TABEL 1. Manifestările clinice în mastocitoză

Simptomatologie cutanată	Simptomatologie declanșată de eliberarea mediatorilor chimici	Simptomatologie declanșată de infiltrarea organelor –acumulare excesivă de mastocite
<ul style="list-style-type: none"> • Prurit • Eritem cutanat • Urticarie +/-angioedem • Semnul Darier (aparitia în aprox. 5 minute a eritemului sau urticariei urmate de prurit și lezare tegumentară) <p>Aceste simptome apar în episoade explozive, fiind etichetate ca „reacții alergice” sau anafilactice</p>	<p>a) <i>Gastrointestinale</i> (15)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dureri abdominale • Diaree • Greață +/-vărsături • Pirozis • Steatooree • Malabsorbție • Hepatosplenomegalie (16,17) <p>b) <i>Musculoscheletale</i> (18,19)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poliartralgii • Osteopenie/osteoporoză <p>c) <i>Neuropsihice</i> (20,21)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depresie • Schimbare de dispoziție • Scăderea capacității de concentrare • Iritabilitate • Instabilitate emoțională • Somnolență • Cefalee • Fatigabilitate marcată • Letargie (22) 	<p>a) <i>Gastrointestinale</i> (15)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dureri abdominale • Diaree • Greață +/-vărsături • Pirozis • Steatooree • Malabsorbție • Hepatosplenomegalie (16,17) <p>b) <i>Musculoscheletale</i> (18,19)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poliartralgii • Osteopenie/osteoporoză <p>c) <i>Neuropsihice</i> (20,21)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depresie • Schimbare de dispoziție • Scăderea capacității de concentrare • Iritabilitate • Instabilitate emoțională • Somnolență • Cefalee • Fatigabilitate marcată • Letargie (22) <p>d) <i>Respiratorii</i> (3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bronhoconstricție • Dispnee • wheezing <p>e) <i>Cardiovasculare</i> (23)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensiune arterială • Tahicardie <p>f) <i>Hematologice</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemie moderat-severă (24) • Eozinofilie (25) • Monocitoză în stadiile avansate (26) • Trombocitopenie

TABEL 2. Clasificarea mastocitozei (31)

STADIUL I		STADIUL II				STADIUL III	STADIUL IV	
Std IA	Std IB	Std IIA	StdIIB	StdIIC	StdIID	Std IIE		
Implicare cutanată	Implicare sistemică	Sindrom dismielopoietice	Boli mieloproliferative	Leucemie acută nonlimfocitară	Limfom malign	Neutropenie cronică	Leucemia mastocitară	Mastocitoză limfadenopatică cu eozinofilie (mastocitoză agresivă)

Rețeaua Spaniolă de Mastocitoză (REMA) a elaborat un scor pentru diagnosticarea pacienților cu mastocitoză sistemică, fără implicare cutanată, foarte util în practica medicală, cu variabilele prezentate în tabelul 3.

European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) a propus un algoritm de diagnostic pentru pacienții cu suspiciune de mastocitoză sistemică, în funcție de simptomatologia clinică, valoarea triptazei, scorul REMA și prezența KIT D816V, prezentat în figura 1.

TABEL 3. Variabilele și punctajul scorului REMA

Parametri	Punctaj/Scor
Bărbat	+1
Femeie	-1
Valoarea triptazei < 15 ng/ml	-1
Valoarea triptazei > 25 ng/ml	+2
Prurit prezent	-2
Prurit absent	+1
Angioedem asociat sau nu cu sincope	+3

Validation of the REMA Score for Predicting Mast Cell Clonality and Systemic Mastocytosis in Patients with Systemic Mast Cell Activation Symptoms 2012 (32)

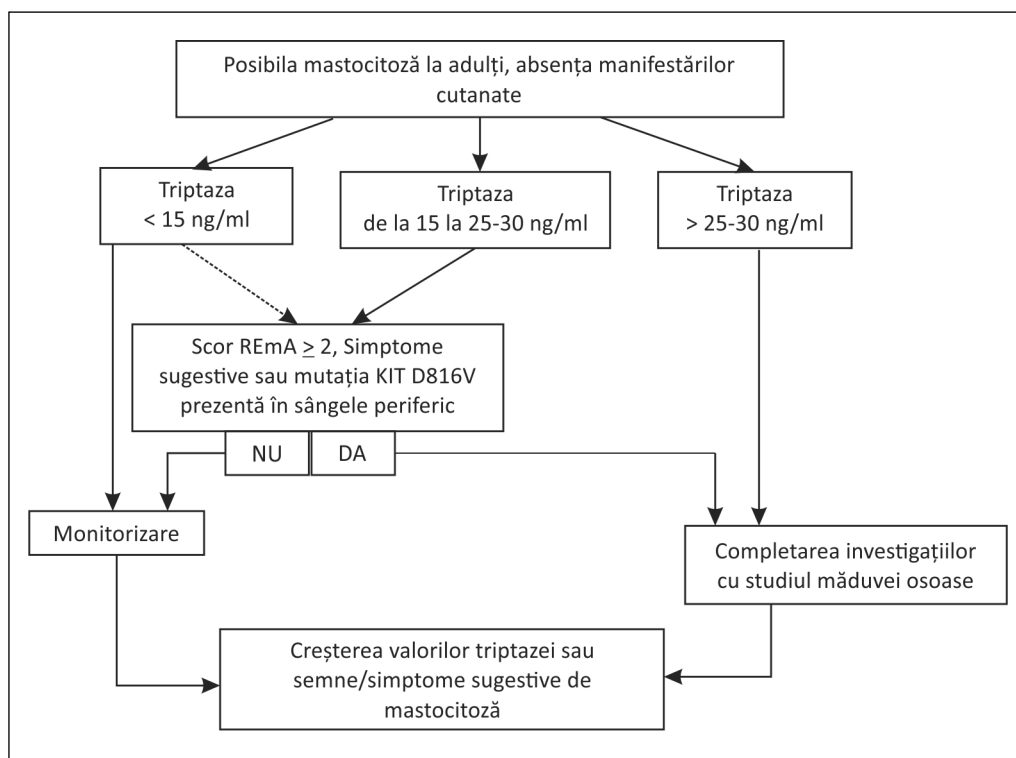


FIGURA 1. Algoritm pentru pacienții adulți cu suspiciune de mastocitoză, fără implicare cutanată (ECNM), 2014 (33)

TRATAMENTUL MASTOCITOZEI

Din punct de vedere terapeutic, în mastocitoza sistemică se utilizează atât tratament simptomatic, cât și inhibitori de tirozinkinază în formele avansate de boală.

Tratamentul simptomatic constă în administrarea de:

- epinefrină în anafilaxie (0,3 ml cu diluție 1/1.000 la fiecare 15 minute (30)
- antihistaminice H1 (Ceritazine – 10 mg/zi, Loratadină – 10 mg/zi) (34) și H2, corticosteroizi, Psoralen și ultraviolete A în tratamentul semnelor cutanate
- antihistaminice H2 și inhibitori de pompă de protoni în cazurile cu hiperaciditate (Famotidina – 20 mgx2/zi sau Cimetidina – 400 mgx2/zi), cromoglicat de sodiu 100-200 mg/doză de 4 ori/zi (se începe cu doze mici și se crește gradual)(35) și Prednison (40-60 mg/zi timp de 10-20 zile) administrat în tratamentul malabsorbției și ascitei (30).
- Cromoglicat de sodiu oral, vitamina D + Calciu, bifosfonați oral, Interferon $\alpha 2$ utilizate în tratamentul bolilor osoase (30)
- Terapia cu antimediatorii mastocitari cum ar fi antileucotrienele (Montelukast 10mg/zi) în prurit, bronhospasm (3)
- Aspirina în prevenția colapsului vascular

Managementul terapeutic în mastocitoza sistemică urmărește următoarele regimuri (36):

- Interferon α este utilizat la pacienții cu formă agresivă (36) și evoluție lentă, fiind administrat subcutanat în doză de 45 μ g/săptămână (37)
- 2-Clorodeoxiadenozin (Cladribina = Leustatin) administrat la pacienții cu formă agresivă și evoluție rapidă (38), în doză de 0,10-0,14 mg/kgcorp/zi la interval de 4-8 săptămâni, 6 cure (39,40).
- Talidomida (Thalidomide) în formele avansate de boală (36)
- Imatinib mesilat (Gleevec) în doză de 100 mg/zi (41)
- Midostaurin (Rydapt) utilizat în mastocitoza sistemică agresivă, în leucemia mastocitară sau în forma asociată cu o boală hematologică (36), în doză de 100 mgx2/zi timp de 1 lună, reușind să reducă nivelul triptazei serice și mastocitele din măduva osoasă (42).

Din punct de vedere prognostic, în ultimii ani s-au dezvoltat mai multe modele, cel mai utilizat fiind scorul MARS (the mutation-adjusted risk score), care prezintă următoarele variabile (43):

- Vârsta > 60 de ani (1 punct)
- Hb > 10 g/dl (1 punct)
- Trombocite < 100.000/l (1 punct)
- Valoarea fosfatazei alcaline să depășească limita superioară a normalului (1 punct)
- Prezența mutațiilor SRSF2, ASXL1 și/sau RUNX1 (1 punct)
- 2 sau mai multe mutații STSF2, ASXL1 și/sau RUNX1 (2 puncte)

Pacienții cu 0-1 puncte prezintă un risc scăzut, cei cu 2 puncte – risc intermediar, iar cei cu 3-5 puncte, risc înalt.

CONCLUZII

Studii clinice viitoare vor descoperi noi markeri, teste genetice și modalități terapeutice utile în îmbunătățirea algoritmului și managementului de diagnosticare a mastocitozei, a prognosticului și calității vieții pacienților cu boli rare. Acestea privesc toate specialitățile medicale, necesitând întotdeauna abordări coordonate interdisciplinar, fiind de gravitate extrem de variabilă, în funcție de boală și pacient.

Organizația Europeană pentru Boli Rare (EURORDIS) promovează cercetarea privind bolile rare și dezvoltarea medicamentelor adresate acestora, fiind înființată în anul 1997.

În România, Asociația Suport Mastocitoză a înregistrat un succes deosebit prin traducerea și implementarea Ghidului european de tratament al mastocitozei, producerea de brățări medicale inscripționate cu medicamente ce nu pot fi administrate în această boală, dar și prin organizarea de întâlniri cu pacienții în vederea conștientizării bolii și educației medicale.

Conflict of interest: none declared

Financial support: none declared

BIBLIOGRAFIE

- Koyamangalath Krishnan. Systemic mastocytosis. <http://emedicine.medscape.com/article/203948-overview>.
- Ehrlich P. Beitrage zur Kenntnis der Anilinfarben und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik. *Arch Mikr Anat.* 1877;13:263-7.
- Cem Akin. Mast cell disorders: An overview. <https://www.uptodate.com/contents/mast-cell-disorders-an-overview>.
- Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34:283.
- Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res.* 2001;25:519.
- Méni C, Bruneau J, Georjin-Lavialle S, et al. Paediatric mastocytosis: A systematic review of 1,747 cases. *Br J Dermatol.* 2015; 172:642.
- Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood.* 2009;113(23):5727-36.
- Mariana C Castells, Cem Akin, Mastocytosis (cutaneous and systemic): Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations <https://www.uptodate.com/contents/mastocytosis-cutaneous-and-systemic-epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations>.
- Cruse G, Metcalfe DD, Olivera A. Functional deregulation of KIT: link to mast cell proliferative diseases and other neoplasms. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34:219.
- Bibi S, Langenfeld F, Jeanningros S, et al. Molecular defects in mastocytosis: KIT and beyond KIT. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34:239.
- Wilson TM, Maric I, Shukla J, et al. IL-5 receptor α levels in patients with marked eosinophilia or mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:1086.
- Akin C, Schwartz LB, Kitoh T, et al. Soluble stem cell factor receptor (CD117) and IL-2 receptor alpha chain (CD25) levels in the plasma of patients with mastocytosis: relationships to disease severity and bone marrow pathology. *Blood.* 2000; 96:1267.
- Tefferi A, Levine RL, Lim KH, Abdel-Wahab O, Lasho TL, Patel J, et al. Frequent TET2 mutations in systemic mastocytosis: clinical, KITD816V and FIP1L1-PDGFR α correlates. *Leukemia.* 2009;23(5):900-4.
- Berezowska S, Flaig MJ, Ruëff F, et al. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol.* 2014; 27:19.
- Sokol H, Georjin-Lavialle S, Canioni D, et al. Gastrointestinal manifestations in mastocytosis: A study of 83 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132:866.
- Castells MC, Friend DS, Bunnell CA, et al. The presence of membrane-bound stem cell factor on highly immature nonmetachromatic mast cells in the peripheral blood of a patient with aggressive systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:831.
- Reisberg IR, Oyakawa S. Mastocytosis with malabsorption, myelofibrosis, and massive ascites. *Am J Gastroenterol.* 1987;82:54.
- Kushnir-Sukhov NM, Brittain E, Reynolds JC, et al. Elevated tryptase levels are associated with greater bone density in a cohort of patients with mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;139:265.
- Barete S, Assous N, de Gennes C, et al. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1838.
- Metcalfe DD. The mastocytosis syndrome. In: Fitzpatrick's dermatology in internal medicine, 5th ed, Freedburg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (Eds), McGraw Hill, New York 1999. p.1902.
- Moura DS, Georjin-Lavialle S, Gaillard R, Hermine O. Neuropsychological features of adult mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34:407.
- Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med.* 2015;373:163.
- Akin C, Metcalfe DD. Systemic mastocytosis. *Annu Rev Med.* 2004;55:419.
- Lawrence JB, Friedman BS, Travis WD, et al. Hematologic manifestations of systemic mast cell disease: A prospective study of laboratory and morphologic features and their relation to prognosis. *Am J Med.* 1991;91:612.
- Gotlib J, Akin C. Mast cells and eosinophils in mastocytosis, chronic eosinophilic leukemia, and non-clonal disorders. *Semin Hematol.* 2012;49:128.
- Horny HP, Ruck M, Wehrmann M, Kaiserling E. Blood findings in generalized mastocytosis: evidence of frequent simultaneous occurrence of myeloproliferative disorders. *Br J Haematol.* 1990;76:186.
- Schwartz LB, Irani AM. Serum tryptase and the laboratory diagnosis of systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000;14(3):641-57.
- Kirsch R, Geboes K, Shepherd NA, et al. Systemic mastocytosis involving the gastrointestinal tract: Clinicopathologic and molecular study of five cases. *Mod Pathol.* 2008;21(12):1508-16.
- Matsumoto M, Ikeda M, Takeya M, Kodama H. Plane xanthoma associated with multiple mastocytoma. *Pediatr Dermatol.* 2007; 24(5):E66-9.
- Jacquiline Habashy. Mastocytosis workup. <https://emedicine.medscape.com/article/203948-workup>.
- Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26(3):451-63.
- Alvarez-Twose et al. Validation of the REMA Score for Predicting Mast Cell

- Clonality and Systemic Mastocytosis in Patients with Systemic Mast Cell Activation Symptoms. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2012;157(3):275-280.
33. Valent V, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan C, Brockow K et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: A proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy*. 2014;69:1267-1274.
34. Worobec AS. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14:659.
35. Soter NA, Austen KF, Wasserman SI. Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis. *N Engl J Med*. 1979;301:465.
36. Ustun C, Corless CL, Savage N, et al. Chemotherapy and dasatinib induce long-term hematologic and molecular remission in systemic mastocytosis with acute myeloid leukemia with KIT D816V. *Leuk Res*. 2009;33(5):735-41.
37. Jason Gotlib. Advanced systemic mastocytosis: Management and prognosis. <https://www.uptodate.com/contents/advanced-systemic-mastocytosis-management-and-prognosis>.
38. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, et al. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol*. 2009;84:790.
39. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2012 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012;87:401.
40. Kluijn-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood*. 2003;102:4270.
41. Pardanani A, Akin C, Valent P. Pathogenesis, clinical features, and treatment advances in mastocytosis. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19:595.
42. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374:2530.
43. Jawhar M, Schwaab J, Álvarez-Twose I, et al. MARS: Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis. *J Clin Oncol*. 2019;37:2846.