



# EXPRESION DE LA DISFUCION DE MASTOCITOS

*Casos clínicos para alergólogos*

UNIDAD DE ALERGOLOGIA  
HOSPITAL MORALES MESEGUER



# CAPÍTULO 11: Trastornos de mastocitos

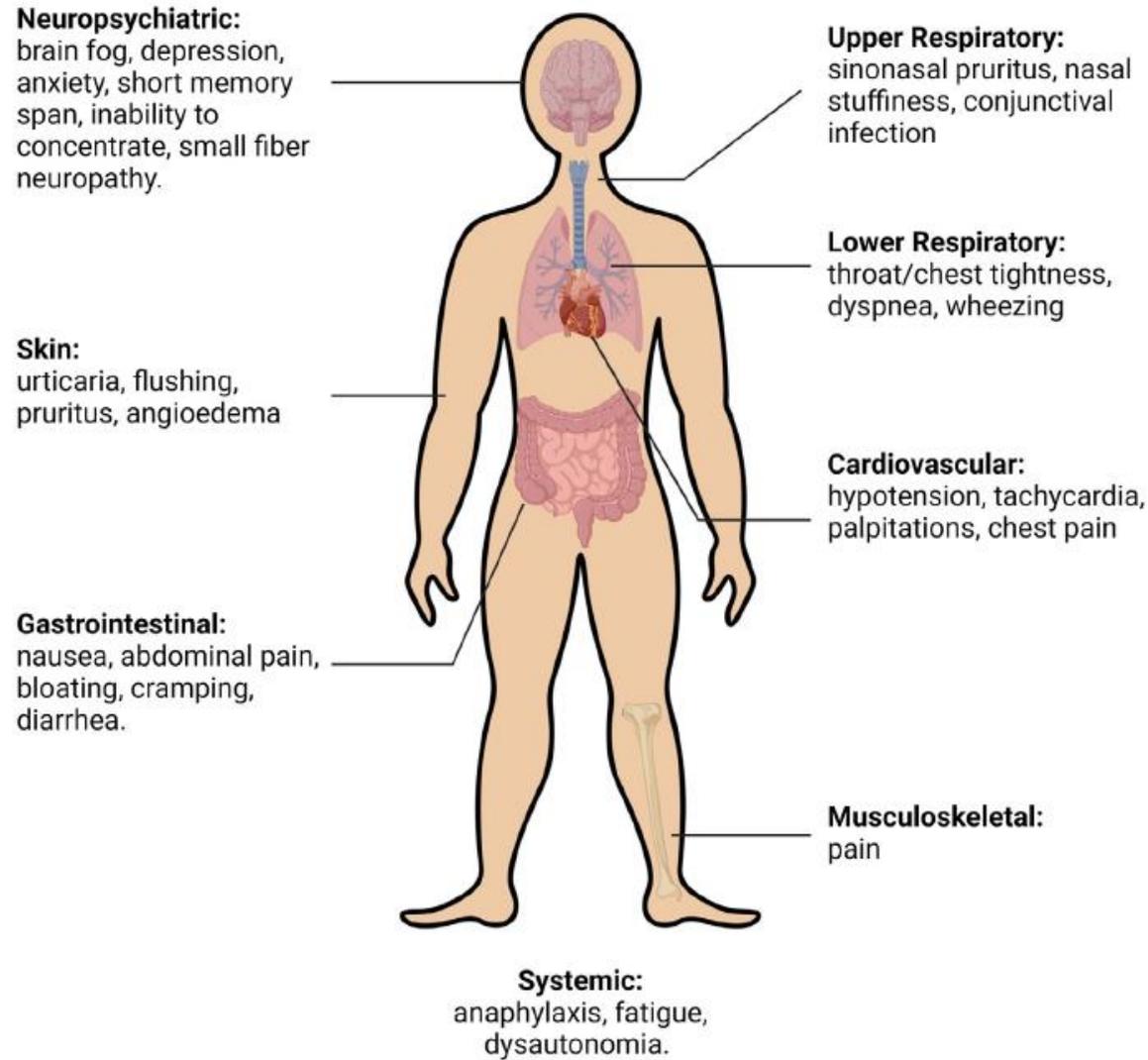
Matthew J. Hamilton; Mariana Castells

## INTRODUCCIÓN



### BASES PARA EL DIAGNÓSTICO PARA SÍNDROME DE ACTIVACIÓN DE LOS MASTOCITOS

- Signos y síntomas de activación de los mastocitos (células cebadas) que involucran al menos dos sistemas y pueden incluir dolor abdominal, diarrea, rubor, cefalea y dificultades para concentrarse.
- Ningún otro trastorno médico explica mejor estos signos y síntomas.
- Evidencia objetiva de activación de los mastocitos mientras el paciente tiene síntomas, incluso cifras aumentadas de triptasa en un análisis de sangre, y/o concentraciones altas de metabolitos de mastocitos, entre ellos histamina y/o prostaglandina en un espécimen de orina de 24 horas.
- Reducción de los síntomas con medicaciones que bloquean los mediadores de mastocitos, como antihistamínicos, cromolín, ketotifeno y antagonistas del leucotrieno.



## SINTOMAS POR ACTIVACION DE MASTOCITOS

FIG 1. MC mediators induce symptoms across organ systems.

**TABLE I. MCAS diagnostic consensus criteria**

Criterion	Description
1	<p>Episodic, recurrent systemic symptoms, as follows, consistent with MC mediators release affecting 2 or more organs at once:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Skin: flushing, urticaria, angioedema.</li> <li>● GI: abdominal bloating/cramping/pain, nausea, vomiting, diarrhea.</li> <li>● Respiratory: wheezing, chest tightness.</li> <li>● Nasocular: pruritus, nasal stuffiness conjunctival injection.</li> <li>● Cardiovascular: hypotension, tachycardia, chest pain/tightness.</li> <li>● Brain: brain fog, headache.</li> <li>● Systemic: fatigue, anaphylaxis.</li> </ul>
2	<p>Decrease in frequency and/or severity or resolution of symptoms with antimediation therapy such as: H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> histamine receptor antagonists, antileukotriene medications (cysteinyl-leukotriene receptor blockers, 5-lipoxygenase inhibitor), prostaglandin blockers (aspirin), MC stabilizers (cromolyn sodium, ketotifen), omalizumab.</p>
3	<p>Evidence of elevated serum and/or urinary biomarkers of MCA at time of acute episodes on at least 2 occasions above patient baseline; serum tryptase is marker of choice, as well as 24-hour urine histamine metabolites, leukotriene E<sub>4</sub>, and PGD<sub>2</sub> metabolites (11β-PGF<sub>2</sub>α).</p>

All 3 MCAS criteria must be fulfilled. Adapted from Valent et al.<sup>2</sup>

*Workshop summary*

**Mast cell activation syndrome: Current understanding and research needs**

Check for updates

Mariana Castells, MD, PhD,<sup>a,f</sup> Matthew P. Giannetti, MD,<sup>a,f</sup> Matthew J. Hamilton, MD,<sup>b,f</sup> Peter Novak, MD, PhD,<sup>c,f</sup> Olga Pozdnyakova, MD, PhD,<sup>d,f</sup> Jennifer Nicoloro-SantaBarbara, PhD,<sup>e,f</sup> Susan V. Jennings, PhD,<sup>g</sup> Clair Francomano, MD,<sup>h</sup> Brian Kim, MD,<sup>i</sup> Sarah C. Glover, DO,<sup>j</sup> Stephen J. Galli, MD,<sup>k</sup> Anne Maitland, MD, PhD,<sup>l,w</sup> Andrew White, MD,<sup>m</sup> J. Pablo Abonia, MD,<sup>n</sup> Valerie Slee, RN, BSN,<sup>o</sup> Peter Valent, MD,<sup>o,p</sup> Joseph H. Butterfield, MD,<sup>q</sup> Melody Carter, MD,<sup>r</sup> Dean D. Metcalfe, MD,<sup>r</sup> Cem Akin, MD, PhD,<sup>s</sup> Jonathan J. Lyons, MD,<sup>t,u</sup> Alkis Togias, MD,<sup>v</sup> Lisa Wheatley, MD,<sup>w</sup> and Joshua D. Milner, MD<sup>y</sup>  
*Ann Arbor, Mich; Bethesda, Md; Boston and Sterling, Mass; Cincinnati, Ohio; Indianapolis, Ind; La Jolla, San Diego, and Stanford, Calif; New Orleans, La; New York, NY; Rochester, Minn; Salt Lake City, Utah; and Vienna, Austria*

J ALLERGY CLIN IMMUNOL  
 AUGUST 2024

TABLE II. Classification of MCA disorders

MCAS variant	Main diagnostic features	Estimated anaphylaxis risk
Primary, clonal, monoclonal	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Primary: <i>KIT</i> D816V mutation is detected; MCs may display CD25 and/or CD30.</li> <li>● Clonal: confirmed mastocytosis (cutaneous mastocytosis or SM).</li> <li>● Monoclonal: only 2 minor SM criteria.</li> </ul>	+ + +
Secondary	No neoplastic MCs or <i>KIT</i> D816V mutation. MCA is associated with IgE-mediated allergy, other hypersensitivity reactions, or immunologic disease.*	+ +
Combined	Criteria for primary and secondary MCAS are fulfilled; H $\alpha$ T may be detected.	+ + +
H $\alpha$ T positive	H $\alpha$ T is detected, and all diagnostic MCAS criteria are fulfilled.	+ / + + + †
Idiopathic	Criteria to diagnose MCAS are met, but no other variant criteria are met.	+

Adapted from Valent et al.<sup>2</sup> The H $\alpha$ T genetic trait is present in 4% to 6% of White populations and is associated with duplication of *TPSAB1* tryptase gene on chromosome 16. Risk score is as follows: +, increased risk; ++, high risk; +++, severe risk.

\*Non IgE-dependent mechanisms leading to MCAS include IgG mediated, complement mediated, and MRGPRX2 mediated.

†Presentation may vary depending on number of  $\alpha$ -tryptase genes.

#### Workshop summary

### Mast cell activation syndrome: Current understanding and research needs

[Check for updates](#)

Mariana Castells, MD, PhD,<sup>a,f</sup> Matthew P. Giannetti, MD,<sup>a,f</sup> Matthew J. Hamilton, MD,<sup>b,f</sup> Peter Novak, MD, PhD,<sup>c,f</sup> Olga Pozdnyakova, MD, PhD,<sup>d,f</sup> Jennifer Nicoloro-SantaBarbara, PhD,<sup>e,f</sup> Susan V. Jennings, PhD,<sup>g</sup> Clair Francomano, MD,<sup>h</sup> Brian Kim, MD,<sup>i</sup> Sarah C. Glover, DO,<sup>j</sup> Stephen J. Galli, MD,<sup>k</sup> Anne Maitland, MD, PhD,<sup>l,w</sup> Andrew White, MD,<sup>m</sup> J. Pablo Abonia, MD,<sup>n</sup> Valerie Slee, RN, BSN,<sup>o</sup> Peter Valent, MD,<sup>o,p</sup> Joseph H. Butterfield, MD,<sup>q</sup> Melody Carter, MD,<sup>r</sup> Dean D. Metcalfe, MD,<sup>r</sup> Cem Akin, MD, PhD,<sup>s</sup> Jonathan J. Lyons, MD,<sup>t,u</sup> Aikis Togias, MD,<sup>v</sup> Lisa Wheatley, MD,<sup>v</sup> and Joshua D. Milner, MD<sup>w</sup>  
*a*Ann Arbor, Mich; *b*Bethesda, Md; *c*Boston and Sterling, Mass; *d*Cincinnati, Ohio; *e*Indianapolis, Ind; *f*La Jolla, San Diego, and Stanford, Calif; *g*New Orleans, La; *h*New York, NY; *i*Rochester, Minn; *j*Salt Lake City, Utah; *k*and Vienna, Austria

**TABLE 1** Classification of mast cell-mediated diseases<sup>a</sup>

1. Primary (Intrinsic)

a. Mastocytosis

b. Monoclonal mast cell activation syndrome (MMAS)

c. Autosomal dominant vibratory urticaria (VU)

2. Secondary (Extrinsic)

a. Allergic disorders (FcεRI mediated)

b. Mast cell activation through the high-affinity IgG receptor (CD64)

c. MRGPRX2-mediated reactions

d. Diseases associated with complement activation (C3a, C5a)

3. Idiopathic<sup>b</sup>

a. Anaphylaxis

b. Angioedema

c. Urticaria

d. Idiopathic mast cell activation syndrome (Idiopathic MCAS)

The ingenious mast cell: Contemporary insights into mast cell behavior and function

Joakim S. Dahlin<sup>1</sup> | Marcus Maurer<sup>2</sup> | Dean D. Metcalfe<sup>3</sup> | Gunnar Pejler<sup>4,5</sup> | Ronit Sagi-Eisenberg<sup>6</sup> | Gunnar Nilsson<sup>1,7</sup>

# Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e > Mastocitosis

Joseph Loscalzo, Anthony Fauci, Dennis Kasper, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson+  
CUADRO 354–1 Clasificación de Mastocitosis

Mastocitosis cutánea

Mastocitosis cutánea maculopapular (MPCM)

Mastocitoma solitario de la piel

Mastocitosis cutánea difusa

Mastocitosis sistémica indolente (ISM)

Mastocitosis sistémica oculta

Mastocitosis sistémica relacionada con enfermedad clonal hematológica de la estirpe no mastocítica (SM-AHNMD)

Mastocitosis sistémica agresiva (ASM)

Leucemia mastocítica (MCL)

Sarcoma mastocítico

*Fuente:* modificado con autorización de H-P Horny et al: Mastocytosis. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, revised 4th ed. SH Swerdlow et al (eds). Lyon, France, IARC Press, 2017, pp 61–69.

Date of download: 11/13/24 from AccessMedicina: accessmedicina.mhmedical.com, Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

# Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e >Mastocitosis

Joseph Loscalzo, Anthony Fauci, Dennis Kasper, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson+  
CUADRO 354–3 Criterios Diagnósticos para Mastocitosis Sistémica<sup>a</sup>

## Mayores:

Infiltrados densos multifocales de mastocitos (>15 mastocitos por agregado) en médula ósea u otros tejidos extracutáneos.

## Menores:

Morfología alterada de mastocitos (fusiformes, núcleo excéntrico bilobulado o multilobulado, citoplasma hipogranulado)

Fenotipo superficial mastocítico anómalo con expresión de CD25 (receptor para IL-2) o CD2 o ambos

Detección de mutación en el codón 816 en células sanguíneas periféricas, células medulares o tejido de la lesión

Triptasa sérica total >20 ng/ml

<sup>a</sup>El diagnóstico requiere el criterio mayor y uno menor o tres criterios menores.

Date of download: 11/13/24 from AccessMedicina: [accessmedicina.mhmedical.com](https://accessmedicina.mhmedical.com), Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
<b>Sexo, edad y patologías</b>	Mujer de 74 años HTA, osteoporosis, tiroidectomía por BMN	Mujer 77 años HTA, hiperreactividad bronquial	Varón 56 años HTA, intolerancia a AINES (edema palpebral con AAS)
<b>Reacción</b>	Urticaria con paracetamol+tramadol Prurito cutáneo+síncope+relajación de esfínteres con AAS y Enantyum	Flushing, disnea, desaturación	<b>Urticaria+disnea+mareo</b>
<b>Triptasa en el momento agudo (a) y basal (b)</b>	b) 62.5 ug/L	a) 23.8 ug/l b) 5.75 ug/l	b) 11 ug/l
<b>Tratamiento del episodio a) y antimedador b)</b>	a) Urticaria: desclorfeniramina +metilprednisolona Otras reacciones: desconocido. b) Aerius, cromoglicato, famotidina	a) Desclorfeniramina +hidrocortisona+adrenalina b) Aerius, Singulair, cromoglicato a triple dosis, famotidina y omalizumab	a) desclorfeniramina +metilprednisolona b) No precisa
<b>Pruebas diagnósticas</b>	Test de exposición a paracetamol 1g bien tolerado	Prick test con batería de neuroalérgenos y de alimentos: positivo para anisakis. IgE total 340 ku//l IgE específica alimentos: negativos. IgE específica anisakis:20 ku/l ISAC negativo	Prick test con batería de neuroalérgenos, LTP y profilina: positivo para ácaros del polvo (D. pter y D.far), aspergillus, olivo y chenopodium. IgE específica negativa para aspergillus, Ole e1, Sal k1 y Pru p3
<b>Escala REMA</b>	4	2	-
<b>Estudio de SAM</b>	Aspirado de médula: Infiltración parcial por mastocitos maduros atípicos. Expresión aberrante de CD25 y/o CD2/30. No mutación de D816 en el gen kit.	Sangre periférica: no se detecta la mutación D816V de kit en sangre total ni en eosinófilos ni basófilos purificados.	Alfa-triptasemia en sangre periférica: Detección de variaciones de número de copias en el gen TPSAB1: alterado con genotipo 2α/3β.

# SINDROMES DE ACTIVACION MASTOCIATARIA

## “CONCLUSIONES”:

 Presentación clínica heterogénea.

 Criterios diagnósticos complicados.

 Limitados conocimientos y experiencia.

 Pocas herramientas diagnósticas.

 Tratamientos anti-mediador y profilaxis de larga duración.

 Son necesarios más estudios.

▶ *Aunque los desórdenes de los mastocitos son entidades complejas que precisan estudios e investigación, es necesario su conocimiento por los alergólogos, ya que su diagnóstico es cada vez más frecuente en nuestros pacientes.*

***Autores:***

*Laura Victorio, Soledad Zamarro, Ana Rosa Alcorta, Juan Belchí, Enrique Scorza, Ana Mora.*