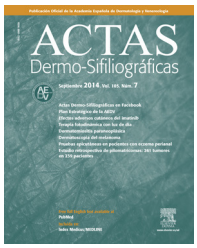
Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Actas Dermosifiliogr. 2016;107(1):5–14

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at www.actasdermo.org



REVISIÓN

# Actualización en mastocitosis. Parte 1: fisiopatología, clínica y diagnóstico

J.M. Azaña[a,*], A. Torrelo[b] y A. Matito[c]

[a] Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario, Albacete, España
[b] Servicio de Dermatología, Hospital del Niño Jesús, Madrid, España
[c] Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha, Hospital Virgen del Valle, Toledo, España

Recibido el 14 de junio de 2015; aceptado el 12 de septiembre de 2015
Disponible en Internet el 3 de noviembre de 2015

**PALABRAS CLAVE**
Mastocitosis;
Mastocitoma;
Mastocitosis cutánea;
Mastocitosis sistémica;
Urticaria pigmentosa;
Triptasas

**Resumen** Las mastocitosis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la proliferación clonal de mastocitos en distintos órganos, siendo la localización cutánea la más frecuente. Es «una enfermedad rara o poco frecuente», y afecta a todos los grupos de edad, si bien suele aparecer en la primera década de la vida o entre la segunda y la quinta década de la vida, con una distribución similar por sexos. En los últimos años se han realizado grandes avances en el conocimiento fisiopatogénico del trastorno: las mutaciones somáticas del gen c-kit y la presencia de alteraciones inmunofenotípicas en los mastocitos son elementos importantes en la fisiopatogenia de las mastocitosis. Las manifestaciones clínicas son variadas y las lesiones cutáneas son la clave diagnóstica en la mayoría de los pacientes.
© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

**KEYWORDS**
Mastocytosis;
Mastocytoma;
Cutaneous mastocytosis;
Systemic mastocytosis;
Urticaria pigmentosa;
Tryptases

## Update on Mastocytosis (Part 1): Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis

**Abstract** Mastocytosis is a term used to describe a heterogeneous group of disorders characterized by clonal proliferation of mast cells in various organs. The organ most often affected is the skin. Mastocytosis is a relatively rare disorder that affects both sexes equally. It can occur at any age, although it tends to appear in the first decade of life, or later, between the second and fifth decades. Our understanding of the pathophysiology of mastocytosis has improved greatly in recent years, with the discovery that somatic *c-kit* mutations and aberrant immunophenotypic features have an important role. The clinical manifestations of mastocytosis are diverse, and skin lesions are the key to diagnosis in most patients.
© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.
*Correo electrónico:* jmazana8@gmail.com (J.M. Azaña).

http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.09.007
0001-7310/© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



## Introducción

La mastocitosis es «una enfermedad rara o poco frecuente», de acuerdo con la Comisión Europea de Salud Pública, enfermedades crónicas debilitantes o potencialmente mortales con una prevalencia inferior a 5 casos por 10.000 habitantes; en el caso de las mastocitosis se estima una prevalencia de 9 casos por 100.000[1]. En 2 estudios epidemiológicos recientes se publican unas prevalencias puntuales de 9,2 por 100.000 y 13 por 100.000 de mastocitosis sistémica indolente en mayores de 15 años[2,3]; en el Hospital General de Albacete la prevalencia de mastocitosis sistémica indolente (MSI) en adultos ofrece resultados similares con 11,6 casos por 100.000 habitantes (datos no publicados), y el Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha (CLMast) sugiere que la prevalencia de las formas con afectación cutánea se encuentra en torno a 0,2 casos por cada 100.000 habitantes y año[4]. Sin embargo, estos datos son estimativos y hay que tomarlos con cautela, ya que se desconoce la prevalencia exacta de formas como los mastocitomas solitarios o de pacientes con mastocitosis sistémica sin lesión cutánea, en los que la enfermedad cursa con anafilaxia.

Las mastocitosis afectan a todos los grupos de edad, si bien la enfermedad suele aparecer en la primera década de la vida, en más del 50% de los casos en los 2 primeros años, siendo el inicio congénito menos frecuente[5], o entre la segunda y quinta década de la vida, con una distribución similar por sexos[5,6].

Se han descrito casos familiares, con al menos un familiar de primer grado afecto (2-4%)[7,8], la mayoría relacionados con diversas mutaciones germinales del gen c-kit[9,10].

Las mastocitosis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades con un rasgo común: la proliferación y acumulación de mastocitos (MC) patológicos en distintos tejidos, afectando con frecuencia la piel, la médula ósea y el tracto gastrointestinal, así como la presencia de síntomas secundarios a la acción de los mediadores liberados tras la activación mastocitaria en la mayoría de pacientes[11–14]. Son enfermedades del sistema hematopoyético de carácter clonal, lo que se ha establecido por la demostración de mutaciones en el receptor mastocitario de membrana KIT en la mayoría de los adultos afectados[15], y también en una proporción elevada de casos pediátricos[9].

Existen diferentes formas de mastocitosis atendiendo a la edad de aparición (mastocitosis pediátricas y del adulto), el número de órganos afectos (mastocitosis cutáneas y sistémicas) y el comportamiento clínico (mastocitosis indolentes y agresivas). De acuerdo con el momento de inicio de la enfermedad, las mastocitosis se dividen en pediátricas y del adulto, y suelen presentar un comportamiento diferente, de modo que en un porcentaje elevado de casos los pacientes pediátricos solo presentan lesiones cutáneas, sin apenas asociar síntomas secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios y las lesiones tienden a desaparecer alrededor de la pubertad[16–18]: prácticamente el 100% de los mastocitomas solitarios lo hacen, mientras que las formas clínicas, con lesiones más extensas, pueden persistir en un 30-50% de casos[8]. Por el contrario, los pacientes que desarrollan la enfermedad en la edad adulta presentan en su mayoría afectación sistémica (demostrada por la presencia de mastocitos patológicos en la médula ósea o cualquier otra localización extracutánea)[13,14,19,20], que persiste a lo largo de la vida. No obstante, esta clasificación puede resultar artificiosa, pues todos los MC se originan en la médula ósea y, por tanto, conceptualmente la mastocitosis es siempre una enfermedad sistémica.

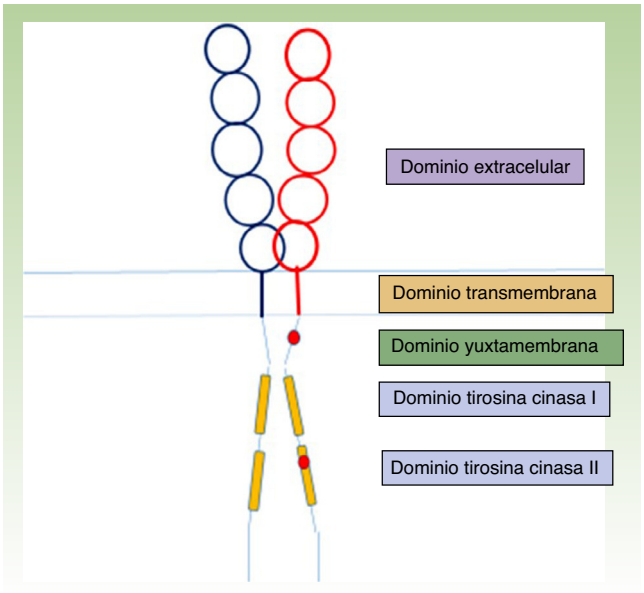



**Figura 1** Estructura del receptor KIT[23,24]. En rojo, localización de alguna de las mutaciones activantes, en el dominio yuxtamembrana y en el tirosina cinasa II (D816V, mutación más frecuente en mastocitosis).

## Fisiopatología de las mastocitosis

El MC es una célula hematopoyética derivada de la célula progenitora mieloide pluripotencial[21]. Los precursores mastocitarios emigran desde la médula ósea a la sangre y de aquí a los tejidos, donde terminan su diferenciación, adquiriendo las características morfológicas, inmunofenotípicas y funcionales del tejido donde se localizan, al mismo tiempo que mantienen su capacidad proliferativa[11,21].

El protooncogén c-Kit, localizado en el cromosoma 4q12 en humanos[22], codifica una glucoproteína de superficie que actúa como receptor transmembrana con actividad tirosina cinasa intrínseca, la proteína KIT (adscrita al grupo de diferenciación CD117), que se expresa en los precursores hematopoyéticos CD34+ de médula ósea, sangre periférica y sangre del cordón umbilical. La expresión del KIT se pierde durante el proceso de maduración en la mayoría de células hematopoyéticas, pero no en los MC, células en las que ejerce un papel fundamental en su proliferación, supervivencia y función[23]. La expresión del KIT no se restringe a las células hematopoyéticas, sino que también lo expresan los melanocitos o las células intersticiales de Cajal del tracto gastrointestinal, entre otras[4].

La estructura del receptor KIT se organiza en 5 dominios: uno extracelular glucosilado, el transmembrana, el yuxtamembrana y 2 citoplasmáticos tirosina cinasa (fig. 1)[23,24]. Los precursores mastocitarios maduran por la activación del receptor KIT, cuando el dominio extracelular del KIT se une a

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



**Tabla 1** Mediadores mastocitarios y efectos fisiológicos

| Tipo | Mediador | Acción |
|---|---|---|
| Preformados | Histamina, proteasas neutras (triptasa, quimasa, carboxipeptidasa, catepsina G), serotonina, heparina, proteína mayor básica, hidrolasas ácidas, peroxidas, fosfolipasa | Vasodilatación, vasoconstricción, angiogénesis, mitogénesis, degradación proteínas, hidrólisis lípidos/proteoglicanos, daño y reparación tisular, inflamación |
| Lipídicos | LTB4, LTC4, PGE2, PGD2, PAF | Quimiotaxis leucocitos, vasoconstricción, broncoconstricción, activación plaquetaria, vasodilatación |
| Citocinas | IL1, IL5, IL6, IL6, IL13, IL16, IL18, TNF$\alpha$, TNF$\beta$, IF$\alpha$, IF$\beta$ | Inflamación, migración y proliferación leucocitaria |
| Quimiocinas | IL8(CXCL8), MCP-1 (CCL2), MCP-3(CCL7), MIP-1$\alpha$(CCL3), MIP1$\beta$ (CCL4), RANTES (CCL5), eotaxina (CCL11) | Quimioatracción e infiltración tisular por leucocitos |
| Factores de crecimiento | SCF, M-CSF, GM-CSF, bFGF, VEGF, NGF, PDGF | Crecimiento varios tipos celulares, angiogénesis, neovascularización |

bFGF: factor de crecimiento fibroblástico básico; CCL: quimiocina *(C-C motif)* ligando; GM-CSF: factor estimulante de las colonias de macrófagos y granulocitos; IF: interferón; IL: interleucina; LTB4: leucotrieno B4; LTC4: leucotrieno C4; MCP: proteina quimioatractora de monocitos; M-CSF: factor esimulante de las colonias de macrófagos; MIP: proteina inflamatoria macrofágica; NGF: factor de crecimiento nervioso; PAF: factor activador plaquetario; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; PG: prostaglandina; RANTES: citocina expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación; SCF: factor de células madre; TNF: factor de necrosis tumoral; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.
Fuente: Akira et al.[11].

su ligando, el *Stem cell factor* (SCF), sintetizado fundamentalmente por las células del estroma. Esta interacción del KIT con su ligando es fundamental en el desarrollo y maduración mastocitaria[25], estimulando también la adhesión, la migración, la supervivencia y la liberación de mediadores por los MC maduros[24].

Los MC se encuentran en prácticamente todos los órganos y tejidos, pero son especialmente numerosos en la piel, el sistema respiratorio, en el tracto digestivo y genitourinario, sobre todo en la proximidad de los vasos sanguíneos, linfáticos y alrededor de los nervios periféricos. Su localización en las superficies próximas al medio externo se debe a que son células efectoras del sistema inmunológico, tanto de la inmunidad adquirida como innata[26], activándose a través de los receptores de alta afinidad para la IgE (Fc$\varepsilon$RI) que expresan en superficie, aunque también pueden hacerlo por otros mecanismos tanto inmunológicos (como los receptores de IgG [Fc$\gamma$R][27], receptores para moléculas del sistema del complemento, como el C3aR y el C5aR [CD88])[28], el receptor de alta afinidad para el factor de crecimiento nervioso [TrkA][28,29] o receptores de tipo *toll-like* y *nucleotide-binding oligomerization domain*[30]) como no inmunológicos (fármacos y factores físicos[31]).

Además intervienen en otras funciones como son la presentación de antígenos, la angiogénesis, la cicatrización de las heridas, la remodelación tisular, la fibrosis, el rechazo de injertos y la vigilancia tumoral[32]. Su actividad la ejercen por medio de la liberación de múltiples mediadores, algunos preformados y almacenados en gránulos y otros sintetizados y liberados tras el estímulo inductor (tabla 1).

En los últimos años se han producido grandes avances en los conocimientos fisiopatogénicos, que han permitido desarrollar nuevas técnicas diagnósticas y estrategias terapéuticas, y establecer nuevas clasificaciones. Además, se han producido cambios legislativos nacionales y europeos, que han permitido incluir esta entidad dentro de las enfermedades raras o poco frecuentes y el desarrollo de unidades monográficas y centros de referencia que trabajan en red (Red Española de Mastocitosis [REMA]; integrada dentro de la red europea (*European Competence Network on Mastocytosis* [ECNM])[12] y que establecen documentos de consenso en diagnóstico y tratamiento para asegurar el derecho a la salud de estos pacientes[20].

Las mutaciones somáticas del gen c-kit y la presencia de alteraciones inmunofenotípicas en los MC resultan claves en la fisiopatogenia.

## Mutaciones de c-Kit

Se han descrito múltiples mutaciones en el protooncogén c-Kit capaces de activar el receptor de forma independiente a su ligando, lo que se conoce como mutaciones activantes[33,34]. La presencia de estas mutaciones se ha relacionado con la fisiopatología de tumores estromales gastrointestinales, el seminoma, el melanoma y por supuesto linfomas, procesos mieloproliferativos y las mastocitosis[9,33–35].

La mayoría de las mutaciones en la mastocitosis se sitúan en 2 regiones del c-kit, en el exón 11 que codifica el dominio yuxtamembrana y, sobre todo, en el exón 17 que codifica el dominio tirosina cinasa 2[9]. Estas mutaciones inducen una activación constitutiva independiente del ligando, lo que determina una proliferación clonal. En esa localización las mutaciones más frecuentes son puntuales de sentido erróneo *(missense)* en el exón 17 (codones 816 y 815, la más común la sustitución de valina por aspártico en el dominio catalítico del KIT, Asp 816 Val o D816V)[11]. Estas mutaciones se detectan en más del 90% de los casos de las mastocitosis desarrolladas en adultos[15,33,34]; sin embargo, en las formas pediátricas los estudios ofrecen resultados variables (0-83%), si bien se trata de series cortas de pacientes y focalizados en la detección de mutaciones en el codón 816[33,36–39].

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



Sotlar et al. fueron los primeros en estudiar sistemáticamente la mutación en el codón 816 en niños con mastocitosis pediátrica, encontrando que alrededor del 40% de los pacientes la presentaban[37]. Más recientemente, Bodemer et al.[9] realizaron un estudio en 50 niños (0-16 años) con mastocitosis mediante secuenciación del c-Kit en muestras cutáneas, detectando mutaciones activantes de c-Kit en el 86% de los pacientes, en el codón 816 en el 42% de los casos y en otras localizaciones distintas del exón 17 (dominio extracelular y yuxtamembrana) en el 44%, sin poder establecer una correlación entre el tipo de mutación y el fenotipo, excepto la ausencia de mutaciones en el codón 816 cuando la edad de inicio era entre 3 y 16 años. Todos estos estudios apoyan el carácter clonal de las mastocitosis pediátricas, a pesar de su tendencia a la regresión espontánea en muchos casos[9]. Por otra parte, es probable que las diferentes mutaciones halladas se puedan correlacionar con ciertos tipos de la enfermedad y tener implicaciones terapéuticas, aunque a día de hoy aún no se pueda confirmar esta hipótesis.

Por lo tanto, la presencia de mutaciones activantes en el gen c-Kit sería un requisito necesario para el desarrollo de las mastocitosis, y la diversidad fenotípica podría estar relacionada con la combinación con otras mutaciones adquiridas u otros polimorfismos genéticos heredados[39].

## Inmunofenotipo de los mastocitos en las mastocitosis

El uso de la citometría de flujo, técnica que es capaz de identificar y cuantificar células presentes en muy baja frecuencia en una muestra como ocurre con los MC, ha permitido identificar un inmunofenotipo específico de los MC patológicos de médula ósea y otros tejidos en las mastocitosis: la expresión de CD25, receptor de la cadena $\alpha$ de la interleucina 2[40]. Su presencia constituye un marcador casi patognomónico de las mastocitosis sistémicas (excepto en las mastocitosis sistémicas bien diferenciadas)[41], y se relaciona con la activación y proliferación celular[42].

Nunca se detecta en MC de sujetos sanos o de pacientes con otras enfermedades (hematológicas o no), siendo la única excepción los síndromes hipereosinofílicos FIP1L1/PDGFR (alfa o beta) con MC clonales[43]. Por otra parte, recientemente se ha evaluado la utilidad del CD30 como marcador expresado en la mayoría de mastocitosis sistémicas agresivas[44] y de las mastocitosis sistémicas bien diferenciadas[45].

## Clínica

Las manifestaciones clínicas se relacionan con la liberación masiva o crónica de los mediadores mastocitarios (en la mayoría de los casos, formas pediátricas y no agresivas del adulto)[46], la infiltración tisular o con la presencia de otro trastorno hematológico asociado. Entre estos síntomas secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios se encuentran el prurito, el enrojecimiento, acompañado o no de palpitaciones y/o cefalea, la formación de ampollas sobre las lesiones cutáneas en algunas formas pediátricas (fig. 2), sobre todo en los primeros años de vida, el dolor abdominal, la diarrea, la hipotensión, la anafilaxia y los síntomas neuropsiquiátricos (irritabilidad, falta de atención)[46].

**Figura 2** Mastocitoma solitario localizado en el muslo. Formación de ampolla tensa de contenido claro en relación con la fricción.

En las formas pediátricas los síntomas suelen ser más intensos en los 18 meses siguientes a la aparición de las lesiones cutáneas[4].

Se ha descrito un porcentaje de anafilaxia del 6-9% en las formas pediátricas y del 20-49% de las mastocitosis del adulto[47–49], cifras ambas por encima de la frecuencia de anafilaxia descrita en población general[50,51], aunque con una prevalencia de reacciones alérgicas mediadas por IgE similares[48,49].

La anafilaxia es una frecuente forma de presentación de las mastocitosis sistémicas del adulto sin lesión cutánea, predominando la sintomatología cardiovascular tras la picadura de himenóptero en pacientes varones[31,52,53].

La aparición aguda de síntomas generalmente es producida por diversos desencadenantes. Los más característicos son los agentes físicos, como la fricción de las lesiones o el calor, el estrés, los fármacos y el veneno de himenópteros, entre otros (tabla 2)[31].

**Tabla 2** Factores desencadenantes para la liberación de mediadores mastocitarios en las mastocitosis

| |
|---|
| *Agentes físicos* |
| Calor, cambios de temperatura |
| Fricción de los mastocitomas |
| Endoscopias |
| Manipulación de tracto gastrointestinal (p. ej. durante cirugía) |
| *Factores emocionales* |
| Estrés, ansiedad |
| *Fármacos* |
| Antiinflamatorios no esteroideos |
| Opioides |
| Anestésicos |
| Contrastes radiológicos iodados intravenosos |
| Interferón $\alpha$2b |
| *Picaduras* |
| Himenópteros |

Fuente: Okayama y Kawakami[6], Orphanet serie Enfermedades Raras 2014[31].

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



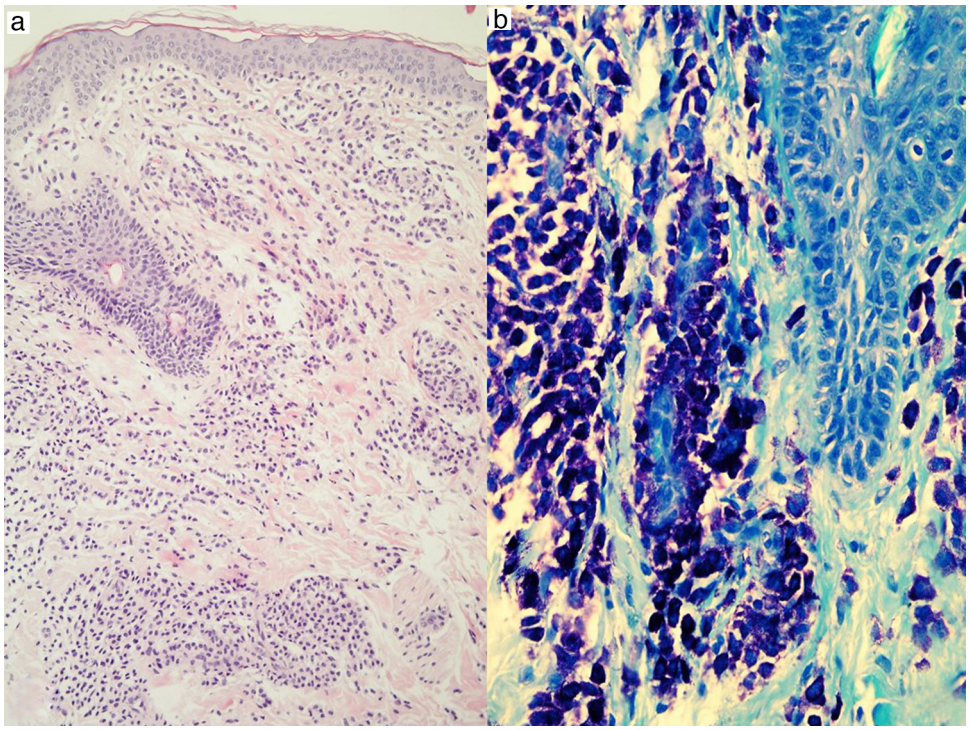



**Figura 3** Mastocitosis cutánea estudio histológico. A. Infiltrado mastocitario perivascular en dermis (HEx100). B. Gránulos metacromáticos en el citoplasma (azul de toluidinax200).

La acción de los mediadores mastocitarios liberados (histamina, heparina, triptasa y sobre todo citoquinas como el factor de necrosis tumoral $\alpha$, la interleucina 1 y la interleucina 6)[54] pueden producir alteraciones óseas como osteoporosis, detectada en alrededor del 18% de las MSI[55] y esclerosis ósea difusa (60% de las mastocitosis sistémicas agresivas) —REMA, datos no publicados— habiéndose detectado una correlación positiva entre niveles elevados de metabolitos de histamina en orina y el riesgo de osteoporosis[56]. También por acción de estos mediadores los pacientes pueden manifestar síntomas constitucionales, que son casi exclusivos de las formas agresivas de la enfermedad[57].

La infiltración tisular, sobre todo en las formas agresivas de la enfermedad, puede dar lugar a signos y síntomas secundarios como: hepatoesplenomegalia, adenopatías, dolor abdominal, o las alteraciones en la circulación portal y ascitis[13].

A pesar de que las manifestaciones son heterogéneas, la mayoría de pacientes presentan un curso clínico indolente. La piel es el órgano que se afecta con mayor frecuencia en prácticamente el 100% de las mastocitosis pediátricas y en alrededor del 85% de las del adulto: es decir, la ausencia de lesiones cutáneas no excluye la existencia de una mastocitosis[13].

Los signos y síntomas que pueden llevar a un paciente con mastocitosis a requerir atención médica son los siguientes[14]:

1) Lesiones cutáneas, ya sean percibidas por el paciente o sus familiares (en el caso de los niños), o detectadas en el curso de una exploración por otros motivos.
2) Síntomas secundarios a la acción de la liberación de mediadores mastocitarios, como prurito, dolor abdominal, diarrea, anafilaxia con colapso vascular en ausencia de urticaria/angioedema y desencadenados por picadura de himenóptero[58,59]; aunque estos síntomas pueden aparecer con o sin desencadenante identificado y mediados o no por IgE.
3) Astenia y pérdida de peso, acompañadas de hepatomegalia o esplenomegalia y alteraciones hematológicas (anemia, leucocitosis, trombocitosis).
4) Fracturas patológicas por osteoporosis avanzadas en pacientes sin otros factores de riesgo de osteoporosis (especialmente varones jóvenes o de edad media).
5) Síntomas gastrointestinales inespecíficos sugestivos de colitis o esplenomegalia.
6) O pacientes diagnosticados de un síndrome mielodisplásico o mieloproliferativo y en los que en el estudio se detecta una mutación del c-Kit[14].

## Diagnóstico

Las lesiones cutáneas son la clave diagnóstica en muchos pacientes; un dermatólogo experto diagnostica la mastocitosis cutánea por los hallazgos clínicos con un porcentaje de éxito superior al 90%[4]. Incluso se han empleado técnicas diagnósticas no invasivas como la dermatoscopia, describiéndose 4 patrones (marrón homogéneo, amarillo homogéneo, reticular vascular y reticular pigmentado), que si bien no son específicos ayudan al diagnóstico[60]. La presencia de las lesiones cutáneas nos permite establecer el diagnóstico provisional de mastocitosis en la piel que se confirmará mediante biopsia lesional y estudio histopatológico[20,61,62] (con tinciones panópticas, metacromáticas y/o inmunohistoquímica empleando anticuerpos

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



Tabla 3 Modelo de puntuación para predecir la clonalidad de mastocitos de médula ósea y mastocitosis sistémica en casos con síntomas secundarios a activación mastocitaria

| Variable | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Sexo* | SAMC | HR | p | Puntuación |
| Hombre | Clonal | 4,8 | 0,013 | +1 |
| Mujer | No clonal | 3,8 | 0,022 | −1 |
| *Síntomas* | | | | |
| Ausencia de urticaria, prurito y/o angioedema | Clonal | 5,4 | 0,003 | +1 |
| Urticaria, prurito y/o angioedema | No clonal | 7,7 | 0,001 | −2 |
| Mareo o síncope | Clonal | 14,6 | 0,009 | +3 |
| *Triptasa sérica basal* | | | | |
| < 15 ng/ml | No clonal | 4,8 | 0,015 | −1 |
| > 25 ng/mL | Clonal | 10,4 | 0,006 | +2 |

Puntuación < 2: baja probabilidad de SAMC-c; puntuación > 2: alta probabilidad de SAMC-c.; sensibilidad: 0,92; especificidad: 0,81; VPP: 0,89; VPN: 0,87.
HR: *hazard ratio*; SAMC: síndrome de activación mastocitaria; SAMC-c: síndrome de activación mastocitaria clonal; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.
Fuente: Alvarez-Twose et al.[58].

frente a triptasa y/o KIT) (fig. 3), aunque en los mastocitomas en muchas ocasiones basta con el diagnóstico clínico. El estudio histopatológico de la piel mostrará un infiltrado mastocitario en la dermis con 4 patrones: el perivascular en la dermis papilar y reticular superior, el patrón en sábana en la dermis superior, el intersticial y el nodular[63]. El patrón de infiltración mastocitaria cutánea no tiene valor predictivo en cuanto al riesgo de afectación sistémica, y se correlaciona solo de forma parcial con la morfología clínica[63].

El diagnóstico definitivo de mastocitosis cutánea se define por la tríada de lesión cutánea típica, confirmación histopatológica de infiltrados focales mastocitarios en la dermis y ausencia de criterios de afectación sistémica[13].

Por otra parte, en los pacientes sin lesión cutánea típica, pero en los que se sospecha una posible mastocitosis debido a que han presentado una anafilaxia, la REMA ha desarrollado una herramienta de despistaje para predecir la clonalidad de los MC (tienen una mutación de KIT [D816V] y/o expresión de $CD25^+$)[58], que ha sido aceptada por la ECNM[64], basándose en datos clínicos y analíticos del paciente (tabla 3).

## Criterios diagnósticos de mastocitosis sistémica

Los criterios diagnósticos de la OMS para establecer el diagnóstico de MS[11,13,14,20] han sido evaluados por la REMA por medio de estudios prospectivos. Se han dividido en criterios directos, capaces de detectar una lesión anatómica anormal (los agregados de MC) o de identificar la presencia de MC anormales por su morfología, expresión de moléculas de superficie (CD25) o la presencia de marcadores moleculares anormales (mutaciones del c-Kit) y criterios indirectos, que permiten sospechar la existencia de una MS[19] (tabla 4).

Un estudio de médula ósea que pueda permitir el diagnóstico y pronóstico de una mastocitosis debe incluir: la citología; la histología convencional con tinciones

Tabla 4 Criterios diagnósticos de mastocitosis sistémica

| | | |
|---|---|---|
| Criterios directos | Mayor | Agregados multifocales de más de 15 MC en cortes histológicos y/o en extensiones de médula ósea. Este criterio se puede aplicar a otros tejidos |
| | Menores | Más del 25% de MC morfológicamente atípicos en las extensiones de médula ósea |
| | | Expresión del antígeno CD25 en MC de médula ósea con o sin expresión de CD2 |
| | | Detección de una mutación de c-Kit en el exón 17 u otro diferente[a] |
| Criterios indirectos | Aumento de la triptasa sérica basal[b] | |
| | Presencia de mastocitosis cutánea[c] | |

MC: mastocitos.
Fuente: García-Montero et al.[19].
[a] En las mujeres con mutación de c-Kit negativa, demostración de clonalidad mediante la prueba de HUMARA, análisis de la clonalidad de un tejido basado en el estudio del patrón de inactivación del gen del receptor androgénico humano localizado en el cromosoma X, lo que se produce aleatoriamente (policlonal) en los diferentes tejidos y de forma clonal en las neoplasias.
[b] Por encima del límite superior del laboratorio de referencia.
[c] Según la experiencia de la REMA predice la existencia de afectación de médula ósea en más del 95% de los pacientes adultos.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



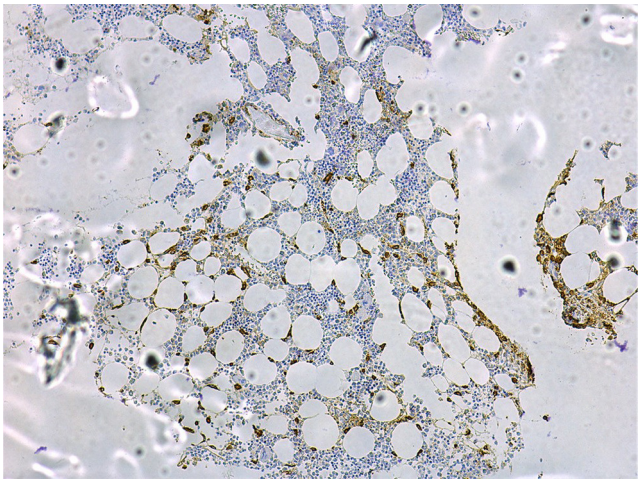


**Figura 4** Médula ósea en MS: infiltración mastocitaria (inmunohistoquímica anticuerpos antitriptasa × 100).

clásicas (hematoxilina-eosina), metacromáticas como el Giemsa o el azul de toluidina y técnicas inmunohistoquímicas de mayor sensibilidad con anticuerpos frente a triptasa (fig. 4) y al receptor KIT[65]; el estudio del inmunofenotipo de MC mediante citometría de flujo[11,13,14,20,46,66]; y la detección de mutaciones de c-Kit en MC purificados de médula ósea, así como en otras líneas hematopoyéticas[19].

Ya que los MC están unidos al estroma, el diagnóstico citológico requiere que las extensiones de médula ósea contengan un número suficiente de partículas medulares para permitir un adecuado examen morfológico. Los MC en las mastocitosis se caracterizan por presentar una morfología alargada, un citoplasma con una menor densidad granular que los mastocitos normales, una distribución anómala de los gránulos y fusión granular, el núcleo es oval, e incluso en las formas agresivas se pueden observar células binucleadas[13].

La lesión habitual en la médula ósea son los infiltrados densos, de más de 15 MC, multifocales y de localización paratrabecular o perivascular[65], siendo frecuente en las formas agresivas la presencia de fibrosis.

El porcentaje de MC en la médula ósea es bajo tanto en pacientes con mastocitosis sistémica como en la población general, un 0,27% de media frente a un 0,021% respectivamente[65]. Por ello la citometría de flujo para la detección de estas células y su inmunofenotipo ha supuesto un avance indudable, ya que permite detectar, cuantificar y cualificar las características patológicas de los MC con una mayor sensibilidad, incluso cuando están presentes en la muestra en cantidad muy escasa[66–68].

Además, la purificación mediante la técnica de clasificación de células activadas por fluorescencia *(fluorescence-activated cell sorting)* de MC y otras líneas hematopoyéticas como los neutrófilos, los monocitos y los linfocitos, con una pureza superior al 97%, permite establecer el patrón de mutaciones de c-Kit (restringida al mastocito o multilineal) que está directamente asociado al pronóstico de la enfermedad[15,44,55].

En la práctica habitual de la REMA no se realizan de modo rutinario estudios de médula ósea a las mastocitosis pediátricas, salvo casos excepcionales con síntomas muy graves secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios, con niveles elevados de triptasa que asocien hepatoesplenomegalia y/o citopenias.

## Triptasa sérica

Las triptasas son proteasas localizadas en los gránulos mastocitarios y, en menor cantidad, en los basófilos sanguíneos; se han descrito varias isoformas en humanos, todas ellas codificadas por genes localizados en el cromosoma 16 (entre otras la $\alpha$-triptasa y la $\beta$-triptasa).

La $\alpha$-triptasa es liberada de forma constitutiva al plasma, mientras que la $\beta$-triptasa solo tras la activación de los MC como ocurre en las situaciones asociadas con la degranulación mastocitaria masiva[69].

La determinación de los valores de triptasa total en plasma o suero ha supuesto uno de los mayores avances en el diagnóstico y seguimiento de las mastocitosis. Para ello se emplea un inmunoanálisis comercial (ImmunoCAP Tryptase, Thermo Fisher Scientific Inc.) capaz de cuantificar la triptasa total, sin distinguir entre formas maduras o precursores ni entre las isoformas $\alpha$ o $\beta$ en los fluidos biológicos.

La OMS ha establecido como un criterio diagnóstico menor de mastocitosis sistémica una cifra de triptasa basal superior a 20 ng/ml[13], sin embargo debe destacarse que según la experiencia de la REMA en las MSI la cifra de triptasa es inferior a 20 ng/ml en el 25% de los casos[19].

En los adultos los niveles de triptasa sérica total se han relacionado con la carga total de MC presente en el organismo[70], así como con el grado de infiltración mastocitaria en la médula ósea de las mastocitosis sistémicas[71]. Además, la elevación progresiva de los niveles de triptasa en determinaciones seriadas se relaciona con progresión de la enfermedad y un peor pronóstico[55]. Sin embargo, en las mastocitosis pediátricas esta relación no es tan clara, aunque se ha descrito que los valores de triptasa más elevados se hallan en niños con formas extensas de afectación cutánea; además, estos tienen un riesgo mayor de presentar episodios de síntomas secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios de potencial gravedad[72].

También se pueden observar elevaciones de la triptasa sérica en otras situaciones patológicas diferentes de las mastocitosis como: episodios anafilácticos, hemopatías mieloides como las leucemias mieloides agudas, síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide crónica, síndromes hipereosinofílicos en los que se detecta el gen de fusión FIP1L1/PDGFRA junto con la presencia de MC anormales CD25 positivos, y enfermedades no hematológicas como la urticaria crónica y la insuficiencia renal avanzada[55].

## Otras exploraciones complementarias y algoritmos diagnósticos

Para el diagnóstico y seguimiento de un paciente con mastocitosis también se indican las siguientes exploraciones complementarias: hemograma, bioquímica completa, coagulación y metabolitos de histamina (ácido metilimidazol acético) en orina[73].

Además, en adultos se realizarán estudios de imagen como la ecografía abdominal (algunos autores lo recomiendan de manera sistemática también en las formas

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



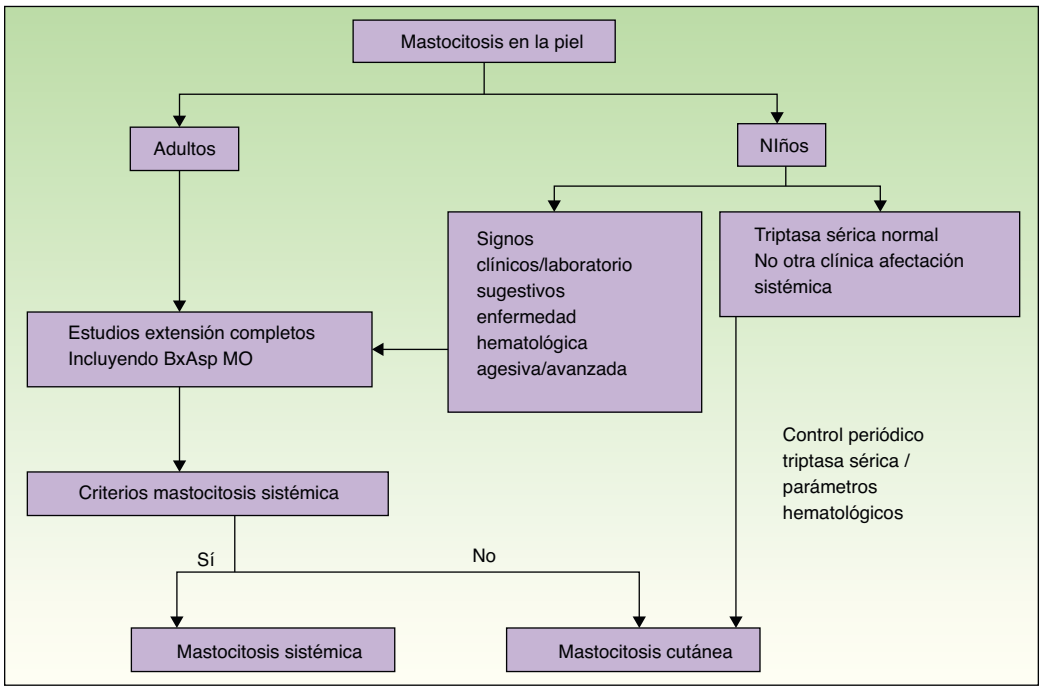



**Figura 5** Algoritmo diagnóstico en pacientes con lesiones cutáneas sospechosas de mastocitosis.
Fuente: Alvarez-Twose et al.[58].

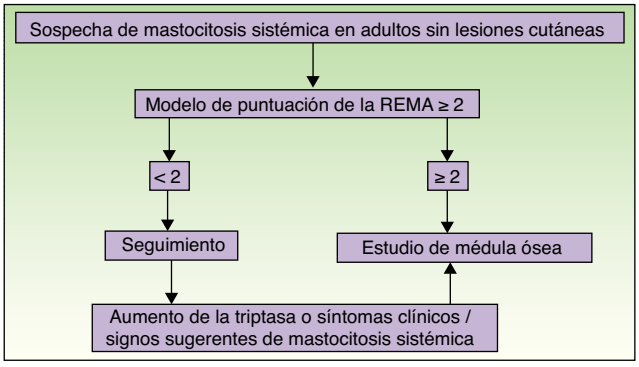



**Figura 6** Algoritmo diagnóstico en pacientes adultos con sospecha de mastocitosis sistémica con lesiones cutáneas de mastocitosis.
Puntuación REMA: ver tabla 3; REMA: Red Española de Mastocitosis.
Fuente: Valent et al.[64].

pediátricas, salvo los mastocitomas)[46] y densitometría ósea. En algunos casos se realizarán una serie ósea, tomografía axial computarizada o resonancia magnética, para valorar la presencia de visceromegalias, adenopatías y/o esclerosis ósea difusa o parcheada.

Las figuras 5 y 6 muestran el algoritmo diagnóstico a seguir en pacientes con sospecha de mastocitosis sistémica con y sin lesiones cutáneas, respectivamente[74].

## Conclusiones

Las mastocitosis son un grupo de enfermedades «raras o poco frecuentes» de carácter clonal con manifestaciones variadas, pero la mayoría de pacientes presentan un curso clínico indolente. La piel es el órgano que se afecta con mayor frecuencia. Para la valoración de una posible afectación sistémica se realiza un estudio de médula ósea, excepto en los casos pediátricos, en los que no se indica de modo rutinario, salvo casos excepcionales con alto grado de sospecha clínica.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Al Dr. Luis Escribano por su liderazgo, compromiso y motivación en el estudio de las mastocitosis.

## Bibliografía

1. Prevalencia de las enfermedades raras: lista por orden de prevalencia decreciente o por número de casos publicados. Informes periódicos Orphanet serie enfermedades raras 2014;2 [consultado 15 Mar 2015]. Disponible en http://ww.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/
2. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Moller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. Br J Haematol. 2014;166:521–8.
3. Van Doormaal JJ, Arends S, Brunekreeft KL, van der Wal V, Sietsma J, van Vorst Vader PC, et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:1429–31.
4. Conejos-Miquel MD, Alvarez-Twose I, Gil-Diaz M, Sevilla Machuca I. Mastocitosis: actualización y aspectos de

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



interés para el médico de Atención Primaria. Semergen. 2010;36:283–9.
5. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34:283–95.
6. De la Hoz B, González de Olano D, Alvarez I, Sánchez L, Núñez R, Sánchez I, et al. Guías clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las mastocitosis. An Sist Sanit Navar. 2008;31:11–32.
7. Matito A, Alvarez-Twose I, Morgado JM, Sánchez-Muñoz L, Orfao A, Escribano L. Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: A study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in 45 Cases. Int Arch Allergy Immunol. 2011;156:104–11.
8. Meni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Le Sache de PL, Damaj G, Hadj-Rabia S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. Br J Dermatol. 2015;172:642–51.
9. Bodemer C, Hermine O, Palmerini F, Yang Y, Grandpeix-Guyodo C, Leventhal PS, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. J Invest Dermatol. 2010;130:804–15.
10. Fett NM, Teng J, Longley BJ. Familial urticaria pigmentosa: Report of a family and review of the role of KIT mutations. Am J Dermatopathol. 2013;35:113–6.
11. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. Blood. 2008;112:946–56.
12. Valent P, Arock M, Bonadonna P, Brockow K, Broesby-Olsen S, Escribano L, et al. European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): 10-year jubilee, update, and future perspectives. Wien Klin Wochenschr. 2012;124:807–14.
13. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley-B.J J, Li CL, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: A consensus proposal. Leuk Res. 2001;25:603–25.
14. Akin C, Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34:207–18.
15. García-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Núñez R, Prados A, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow haematopoietic 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.
16. Azaña JM, Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A. Urticaria pigmentosa: A review of 67 pediatric cases. Pediatr Dermatol. 1994;11:102–6.
17. Carter MC, Metcalfe DD. Paediatric mastocytosis. Arch Dis Child. 2002;86:315–9.
18. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: Practical recommendations. Am J Clin Dermatol. 2011;12:259–70.
19. Escribano L, García-Montero A, Sánchez-Muñoz L, Teodosio C, Alvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, et al. Diagnosis of Adult Mastocytosis: role for bone marrow analysis. En: Kottke-Marchant K, Davis B, editores. Laboratory Hematology Practice. London: Wiley-Blackwell; 2012. p. 388–98.
20. Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: Consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. Eur J Clin Invest. 2007;37:435–53.
21. Kitamura Y, Kanakura Y, Fujita J, Nakano T. Differentiation and transdifferentiation of mast cells: A unique member of the hematopoietic cell family. Int J Cell Cloning. 1987;5:108–21.
22. Giebel LB, Strunk KM, Holmes SA, Spritz RA. Organization and nucleotide sequence of the human KIT (mast/stem cell growth factor receptor) proto-oncogene. Oncogene. 1992;7:2207–17.
23. 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;34:219–37.
24. Bibi S, Langenfeld F, Jeanningros S, Brenet F, Soucie E, Hermine O, et al. Molecular defects in mastocytosis: KIT and beyond KIT. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34:239–62.
25. Okayama Y, Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells. Immunol Res. 2006;34:97–115.
26. Galli SJ, Tsai M. Mast cells in allergy and infection: Versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity. Eur J Immunol. 2010;40:1843–51.
27. Tkaczyk C, Okayama Y, Woolhiser MR, Hagaman DD, Gilfillan AM, Metcalfe DD. Activation of human mast cells through the high affinity IgG receptor. Mol Immunol. 2002;38:1289–93.
28. Nilsson G, Johnell M, Hammer CH, Tiffany HL, Nilsson K, Metcalfe DD, et al. C3a and C5a are chemotaxins for human mast cells and act through distinct receptors via a pertussis toxin-sensitive signal transduction pathway. J Immunol. 1996;157:1693–8.
29. Nilsson G, Forsberg-Nilsson K, Xiang Z, Hallböök F, Nilsson K, Metcalfe DD. Human mast cells express functional TrkA and are a source of nerve growth factor. Eur J Immunol. 1997;27:2295–301.
30. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: Critical proteins linking innate and acquired immunity. Nat Immunol. 2001;2:675–80.
31. Matito A, Alvarez-Twose I, Morgado JM, Sánchez-Munoz L, Orfao A, Escribano L. Anaphylaxis as a clinical manifestation of clonal mast cell disorders. Curr Allergy Asthma Rep. 2014;14:450–60.
32. Pearce FL, Boulos PB, Lau HYA, Liu WL, Tainsh KR. Functional heterogeneity of human mast cells. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1991;94:239–40.
33. Longley BJ, Tyrrell L, Lu SZ, Ma YS, Langley K, Ding TG, et al. Somatic c-*KIT* activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis: Establishment of clonality in a human mast cell neoplasm. Nature Genet. 1996;12:312–4.
34. Longley BJ Jr, Metcalfe DD, Tharp M, Wang XM, Tyrrell L, Lu SZ, et al. Activating and dominant inactivating c-*KIT* catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96:1609–14.
35. Torrelo A, Alvarez-Twose I, Escribano L. Childhood mastocytosis. Curr Opin Pediatr. 2012;24:480–6.
36. Buttner C, Henz BM, Welker P, Sepp NT, Grabbe J. Identification of activating c-kit mutations in adult-, but not in childhood-onset indolent mastocytosis: A possible explanation for divergent clinical behavior. J Invest Dermatol. 1998;111:1227–31.
37. Sotlar K, Escribano L, Landt O, Möhrle S, Herrero S, Torrelo A, et al. One-step detection of c-kit point mutations using PNA-mediated PCR-clamping and hybridization probes. Am J Pathol. 2003;162:737–46.
38. Yanagihori H, Oyama N, Nakamura K, Kaneko F. c-kit mutations in patients with childhood-onset mastocytosis and genotype-phenotype correlation. J Mol Diagn. 2005;7:252–7.
39. Verzijl A, Heide R, Oranje AP, van Schaik RH. C-kit Asp-816-Val mutation analysis in patients with mastocytosis. Dermatology. 2007;214:15–20.
40. Escribano L, Díaz-Agustín B, López A, López RN, García-Montero A, Almeida J, et al. Immunophenotypic analysis of mast cells in mastocytosis: When and how to do it. Proposals of the Spanish network on mastocytosis (REMA). Cytometry B Clin Cytom. 2004;58B:1–8.
41. Sánchez-Muñoz L, Teodosio C, Morgado JM, Escribano L. Immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells in mastocytosis and other mast cell disorders. Methods Cell Biol. 2011;103:333–59.
42. Debatin KM, Woodroofe C, Lahm H, Fischer J, Falk W, Brandeis WE, et al. Lack of interleukin-2 (IL-2) dependent growth of TAC positive T-ALL/NHL cells is due to the expression of only low affinity receptors for IL-2. Leukemia. 1989;3:566–71.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.




43. Klion AD, Noel P, Akin C, Law MA, Gilliland DG, Cools J, et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. Blood. 2003;101:4660–6.
44. Sánchez-Muñoz L, Teodosio C, Morgado JM, Perbellini O, Mayado A, Alvarez-Twose I, et al. Flow cytometry in mastocytosis: Utility as a diagnostic and prognostic tool. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34:297–313.
45. Morgado JM, Perbellini O, Johnson RC, Teodosio C, Matito A, Alvarez-Twose I, et al. CD30 expression by bone marrow mast cells from different diagnostic variants of systemic mastocytosis. Histopathology. 2013;63:780–7.
46. Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao A, Metcalfe D. Mastocytosis. Current concepts in diagnosis and treatment. Ann Hematol. 2002;81:677–90.
47. Florian S, Krauth MT, Simonitsch-Klupp I, Sperr WR, Fritsche-Polanz R, Sonneck K, et al. Indolent systemic mastocytosis with elevated serum tryptase, absence of skin lesions, and recurrent severe anaphylactoid episodes. Int Arch Allergy Immunol. 2005;136:273–80.
48. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: A study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. Allergy. 2008;63:226–32.
49. González de Olano D, de la Hoz B, Núñez-López R, Sánchez-Muñoz L, Cuevas M, Dieguez C, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: A study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). Clin Exp Allergy. 2007;37:1547–55.
50. Arroabarren E, Lasa EM, Olaciregui I, Sarasqueta C, Muñoz JA, Pérez-Yarza EG. Improving anaphylaxis management in a pediatric emergency department. Pediatr Allergy Immunol. 2011;22:708–14.
51. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: A systematic review. Allergy. 2013;68:1353–61.
52. Alvarez-Twose I, González de Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. Int Arch Allergy Immunol. 2011;157:275–80.
53. Alvarez-Twose I, Bonadonna P, Matito A, Zanotti R, González de Olano D, Sánchez-Muñoz L, et al. Systemic mastocytosis as a risk factor for severe hymenoptera sting-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:614–5.
54. Rossini M, Zanotti R, Viapiana O, Tripi G, Orsolini G, Idolazzi L, et al. Bone involvement and osteoporosis in mastocytosis. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34:383–96.
55. Escribano L, Alvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, García-Montero A, Núñez R, Almeida J, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: A long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. J Allergy Clin Immunol. 2009;124:514–21.
56. van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JG, Kluin-Nelemans HC, Van Doormaal JJ. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. Allergy. 2012;67:431–8.
57. Horan RF, Austen KF. Systemic mastocytosis: Retrospective review of a decade's clinical experience at the Brigham and Women's Hospital. J Invest Dermatol. 1991;96:5S–13S.
58. Alvarez-Twose I, González de Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Esteban-López MI, Vega A, et al. Clinical, biological and molecular characteristics of systemic mast cell disorders presenting with severe mediator-related symptoms. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1269–78.
59. Akin C. Mast cell activation disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2:252–7.
60. Vañó-Galván S, Alvarez-Twose I, de las Heras EL, Morgado JM, Matito A, Sánchez-Muñooz L, et al. Dermoscopic features of skin lesions in patients with mastocytosis. Arch Dermatol. 2011;147:932–40.
61. Garriga MM, Friedman MM, Metcalfe DD. A survey of the number and distribution of mast cells in the skin of patients with mast cell disorders. J Allergy Clin Immunol. 1988;82:425–32.
62. Brockow K, Metcalfe DD. Mastocytosis. Chem Immunol Allergy. 2010;95:110–24.
63. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. Leuk Res. 2001;25:519–28.
64. Valent P, 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;69:1267–74.
65. Horny HP, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: General histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. Leuk Res. 2001;25:543–51.
66. Escribano L, Díaz Agustín B, Bellas C, Navalón R, Núñez R, Sperr W, et al. Utility of flow cytometric. Analysis of mast cells in the diagnosis and classification of adult mastocytosis. Leuk Res. 2001;25:563–70.
67. Escribano L, Orfao A, Díaz-Agustín B, Villarrubia J, Cervero C, López A, et al. Indolent systemic mast cell disease in adults: Immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells and its diagnostic implications. Blood. 1998;91:2731–6.
68. Akin C, Valent P, Escribano L. Urticaria pigmentosa and mastocytosis: The role of immunophenotyping in diagnosis and determining response to treatment. Curr Allergy Asthma Rep. 2006;6:282–8.
69. Matito A, Morgado JM, Alvarez-Twose I, Laura S, Pedreira CE, Jara-Acevedo M, et al. Serum tryptase monitoring in indolent systemic mastocytosis: Association with disease features and patient outcome. PLoS One. 2013;8:e76116.
70. Jogie-Brahim S, Min HK, Fukuoka Y, Xia HZ, Schwartz LB. Expression of alpha-tryptase and beta-tryptase by human basophils. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:1086–92.
71. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Irani A-M, Rasp G, Van der Zwan JK, et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: Use in systemic anaphylaxis. J Clin Immunol. 1994;14:190–204.
72. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, Escribano L, Bellas C, Dirnhofer S, et al. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: Correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. Int Arch Allergy Immunol. 2002;128:136–41.
73. Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torrelo A, et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. Allergy. 2012;67:813–21.
74. Van Doormaal JJ, van der Veer E, van Voorst Vader PC, Kluin PM, Mulder AB, van der Heide S, et al. Tryptase and histamine metabolites as diagnostic indicators of indolent systemic mastocytosis without skin lesions. Allergy. 2012;67:683–90.