



MINIGUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA MS AVANZADA

ACTUALIZADA CON
LOS NUEVOS CRITERIOS
DIAGNÓSTICOS DE
LA OMS 2022¹

ES2209152624



ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LA MASTOCITOSIS SISTÉMICA SEGÚN LOS NUEVOS CRITERIOS DE LA OMS 2022 ^{1,2,7}

Paciente con síntomas sugestivos de mastocitosis

Diagnóstico

- Biopsia de médula ósea
- Inmunofenotipado
- Triptasa sérica
- Estudios moleculares

Evaluación de resultados (criterios diagnósticos mayores y menores) para confirmar la MS

Evaluar los parámetros clínicos y diagnósticos para determinar el subtipo de MS (hallazgos B y C)^a

MMO

Sin lesiones cutáneas, sin hallazgos B y triptasa sérica basal <125 ng/ml

MSI

1 hallazgo B
Sin hallazgos C

MSS

≥2 hallazgos B
Sin hallazgos C

MSA

≥1 hallazgo C

LM

≥20 % de mastocitos en extensión de médula ósea

MS-ANH^b

Evaluar neoplasias secundarias asociadas

MS Avanzada

La mastocitosis sistémica bien diferenciada representa una variante morfológica que puede presentarse en cualquier subtipo de MS, incluida la LM.

Adaptado de Pardanani et al. Am J Hematol. 2021;96:508-525.

^aLos hallazgos B se asocian a la carga de la enfermedad, mientras que los hallazgos C se relacionan con las lesiones orgánicas. ^bLa MS-ANH puede darse en todos los subtipos de MS.



PRUEBAS INICIALES EN CASO DE SOSPECHA DE MASTOCITOSIS SISTÉMICA



INSPECCIÓN DE LA PIEL Y OBSERVACIÓN DEL SIGNO DE DARIER²



NIVELES DE TRIPTASA MEDIANTE INMUNOENSAYO^{*,1-3}

La triptasa puede estar elevada de forma persistente **>20 ng/ml^{a,b}**



ANÁLISIS MUTACIONAL (incluida la carga alélica) en médula ósea, sangre periférica o en otros órganos extracutáneos^{1,3}

- El **95 %** de los pacientes con MS tiene la **mutación D816V en el gen KIT^{**,3}**
- La mayoría de los pacientes con MS avanzada tienen **mutaciones somáticas** que involucran con mayor frecuencia a TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1, JAK2.¹⁻³



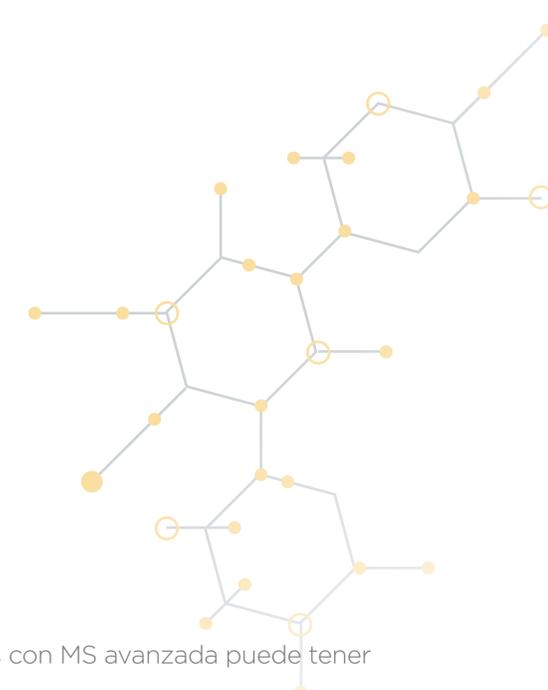
EVALUAR EL SCORE REMA⁴

Variable	Puntuación
Sexo	
Hombre	+1
Mujer	-1
Síntomas clínicos	
Ausencia de urticaria, prurito y angioedema	+1
Urticaria, prurito y/o angioedema	-2
Presíncope y/o síncope	+3
Triptasa ⁴	
<15 ng/ml	-1
>25 ng/ml	+2

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

*Se pueden analizar los niveles de triptasa sérica en muestras de sangre periférica. ^aCriterio no válido en caso de existir neoplasias mieloides asociadas; una minoría de pacientes con MS avanzada puede tener niveles normales (<11,4 ng/ml)⁵ de triptasa sérica. ^bSe deben ajustar los valores de triptasa sérica en caso de alfa-triptasemia hereditaria.¹

**Si se sospecha un diagnóstico de mastocitosis sistémica, se recomienda utilizar un ensayo altamente sensible como la *allele-specific oligonucleotide quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction* (ASO-qPCR) o digital droplet PCR.⁶





LA PRESENCIA DE LESIONES CUTÁNEAS, elevación persistente de triptasa, **MUTACIÓN DE *KIT*** o una **PUNTUACIÓN ≥ 2** según el score REMA es **ALTAMENTE SUGESTIVA DE MS**. En estos casos **DEBE CONTINUARSE EL ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA y CONFIRMAR LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA OMS**^{1,6}

SE DEBE REALIZAR UN **EXAMEN DE LA MÉDULA ÓSEA** PARA DETECTAR INFILTRADOS DE MASTOCITOS, INCLUYENDO^{1-4,6}

- 1 Análisis de la **mutación de *KIT***
- 2 Detección de **infiltrados densos multifocales de mastocitos** en biopsia y/o en cortes de otro(s) órgano(s) extracutáneo(s)
- 3 Estudio de la **expresión de CD25 con o sin CD2 y expresión de CD30** por citometría de flujo o IHQ en los mastocitos

PRUEBAS ADICIONALES PARA CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO DE LA MS AVANZADA^{1-4,6}

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



CRITERIOS MAYORES Y MENORES SEGÚN LOS NUEVOS CRITERIOS DE LA OMS 2022^{1,7}

La MS se define por:² **CM** + **Cm** (mayor y menor) o **3** **Cm** (criterios menores)

CRITERIO MAYOR

Infiltración mastocitaria en la médula ósea u órganos

Infiltrados densos multifocales de mastocitos (≥ 15 mastocitos formando agregados) en biopsia de médula ósea y/o en otros órganos extracutáneos

CM

CRITERIOS MENORES

Mastocitos con morfología anormal

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

Presencia de mutación de *KIT*

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

CD25 con o sin CD2 y/o CD30

Los mastocitos de la médula ósea, sangre u otro órgano extracutáneo muestran CD25 con o sin CD2 por citometría de flujo y/o inmunohistoquímica

Según los nuevos criterios de la OMS 2022, en las MS bien diferenciadas los mastocitos neoplásicos suelen ser negativos para CD25 y CD2, pero positivos para CD30.

Niveles elevados de triptasa sérica

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

Cm



HALLAZGOS B Y C

Una vez efectuado el diagnóstico de la MS, se utilizan los **hallazgos B** y **hallazgos C** para establecer el subtipo de la enfermedad^{1,6,7}

HALLAZGOS B (RELACIONADOS CON LA CARGA DE MASTOCITOS)

>30 % de mastocitos
en la biopsia de médula ósea y triptasa sérica total >200 ng/ml

Médula ósea
hipercelular con displasia, sin citopenias significativas, que no cumple con los criterios de la OMS de SMD o NMP

Hepatomegalia
palpable, esplenomegalia o linfadenopatías sin afectación de la función orgánica

Carga mutacional de *KIT* D816V con VAF ≥ 10 %
en las células de médula ósea o en leucocitos de sangre periférica

HALLAZGOS C (RELACIONADOS CON EL DAÑO ORGÁNICO PRODUCIDO POR LOS MASTOCITOS)

Citopenias
RAN <1 × 10⁹/l
Hemoglobina <10 g/dl
Plaquetas <100 × 10⁹/l

Malabsorción
con hipoalbuminemia y pérdida ponderal

Hepatomegalia
con ascitis y afectación de la función hepática

Lesiones esqueléticas
Osteólisis importante con fracturas patológicas

Esplenomegalia
palpable con hiperesplenismo asociado

Daño orgánico significativo
causado por la infiltración mastocitaria en los tejidos



SUBTIPO DE MS^{1,6,7}

La **MS** se clasifica en función de la presencia o ausencia de **hallazgos B y C** según:



Sin presencia de hallazgos B y C
La **MMO** se caracteriza por la ausencia de lesiones cutáneas y hallazgos B y una triptasa sérica basal < 125 ng/ml.



Presencia de hallazgos B solo
• 1 → **MSI**
• ≥2 → **MSS**



Presencia de ≥1 hallazgo C
• <20 % de mastocitos en la extensión de médula ósea → **MSA**
• ≥20 % de mastocitos en la extensión de médula ósea → **LM**

Se deben evaluar neoplasias secundarias asociadas en todos los subtipos de MS para determinar MS-ANH

La nueva clasificación de la OMS reconoce la **mastocitosis sistémica bien diferenciada** (WDSM, por sus siglas en inglés) como un patrón morfológico que puede ocurrir en cualquier subtipo de MS. Los factores que la caracterizan son:¹



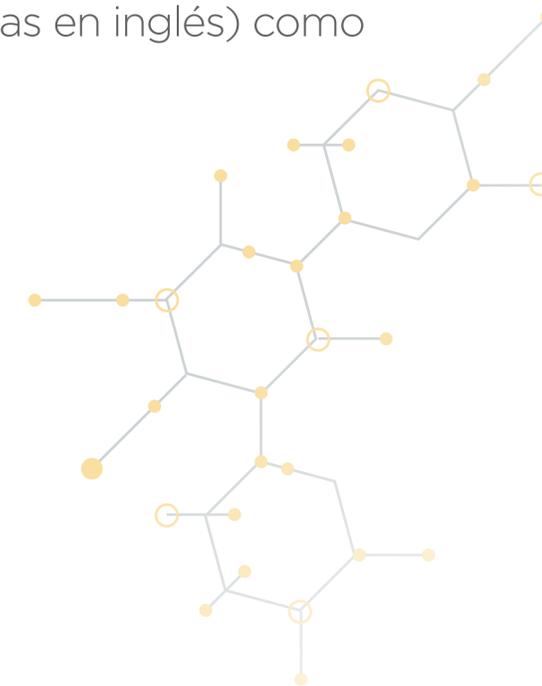
Mastocitos redondos y granulados que frecuentemente tienen una **elevada infiltración en MO**.



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



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





RYDAPT®



MEJORA MARCADA Y SOSTENIDA EN LA FUNCIÓN ORGÁNICA⁸

- Tasa de respuesta global* (N = 89) (IC 95 %: 49 - 70; $p < 0,001$)



RESPUESTA SOSTENIDA⁸

- Mediana de duración de la respuesta (IC 95 %: 10,8 - NA)



SUPERVIVENCIA GLOBAL⁸

- Mediana de la SG (IC 95 %: 18,1 - NA)

Disminución del nivel de triptasa sérica >50 %⁸

60 % de los pacientes



Disminución ≥50 % en la carga de mastocitos en la MO⁸

57 % de los pacientes



Bazo de menor volumen^{†, 8}

77 % de los pacientes



Rydapt® se asoció con **beneficios clínicamente significativos** en la **calidad de vida** y en los **síntomas reportados** por los pacientes con un **buen perfil de seguridad**⁸

- La mayoría de AA no relacionados con las pruebas de laboratorio fueron de **grado 1/2**, siendo **náuseas (79 %)**, **vómitos (66 %)** y **diarreas (54 %)** los AA más frecuentes asociados a Rydapt®

*La tasa de respuesta global (TRG) fue la variable principal de análisis evaluada en el estudio pivotal D2201. †Disminución del volumen del bazo ≥10 % en al menos 1 evaluación durante el ensayo clínico; el 26 % de los pacientes presentó una reducción ≥35 %, que se correlacionaba con una disminución del 50 % por palpación.



ACRÓNIMOS

AA: acontecimientos adversos; **CM:** criterios mayores; **Cm:** criterios menores **IC:** intervalo de confianza;
IHQ: inmunohistoquímica; **LM:** leucemia de mastocitos; **MMO:** mastocitosis de médula ósea; **MO:** médula ósea;
MS: mastocitosis sistémica; **MS-ANH:** mastocitosis sistémica asociada a neoplasia hematológica; **MSA:** mastocitosis sistémica agresiva; **MSI:** mastocitosis sistémica indolente; **MSS:** mastocitosis sistémica smoldering o quiescente;
NA: no alcanzado; **NMP:** neoplasia mieloproliferativa; **OMS:** Organización Mundial de la Salud; **RAN:** recuento absoluto de neutrófilos; **SG:** supervivencia global; **SMD:** síndrome mielodisplásico; **TRG:** tasa de respuesta global; **VAF:** fracción de variante alélica; **WDSM:** mastocitosis sistémica bien diferenciada.

REFERENCIAS

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-1719
2. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2021;96:508–525
3. Gerds AT, Gotlib J, Ali H, *et al.* Systemic Mastocytosis. Version 1.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. April 14, 2022. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1490>. Último acceso: 04/08/22
4. Alvarez-Twose I, González de Olano D, Sánchez-Muñoz L, *et al.* Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;125(6):1269-1278.e2
5. Horny H-P, Metcalfe D, Bennett JM, *et al.* Mastocytosis. In: Swerdlow S, *et al.*, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008:54-63
6. Valent P, Hartmann K, Schwaab J, *et al.* Personalized Management Strategies in Mast Cell Disorders: ECNM-AIM User's Guide for Daily Clinical Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Mar 25:S2213-2198(22)00281-1
7. Hussein S, Chifotides H, Khoury J, *et al.* Systemic Mastocytosis and Other Entities Involving Mast Cells: A Practical Review and Update. *Cancers*. 2022;14:3474.
8. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, *et al.* Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016 Jun 30;374(26):2530-41.