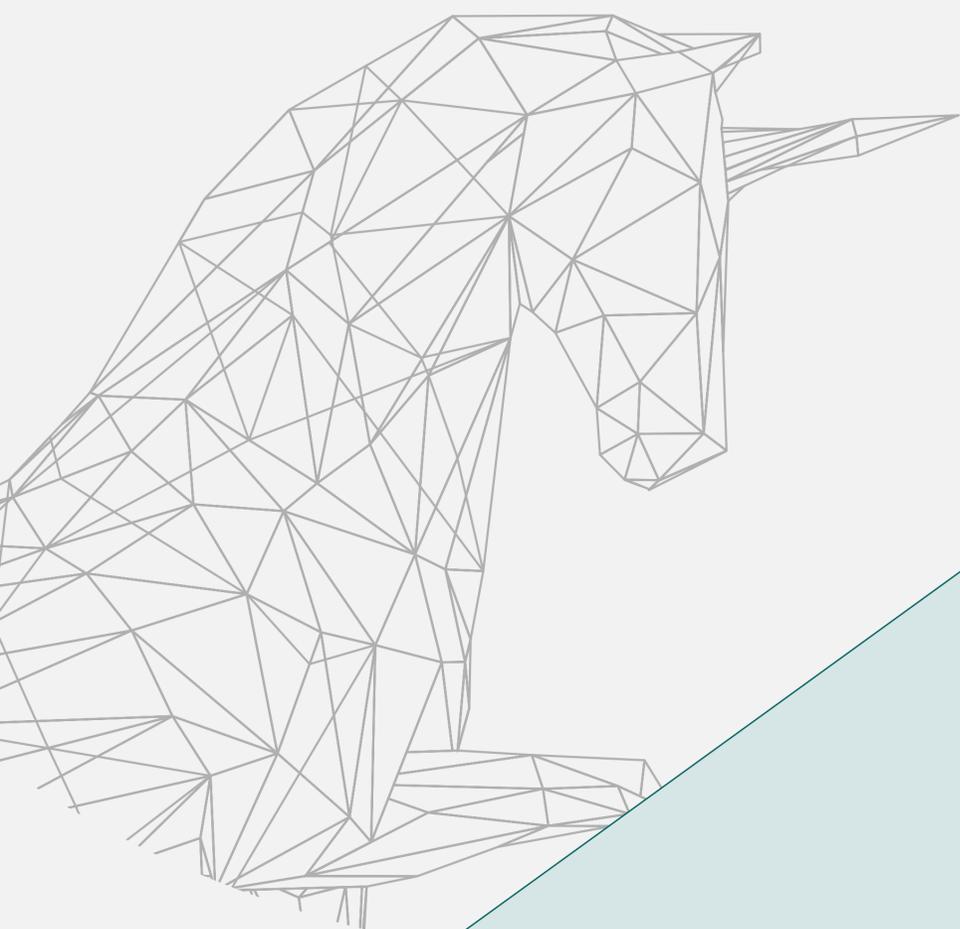


# LA IMPORTANCIA DE UN ADECUADO PROCEDIMIENTO DE DIAGNÓSTICO PARA EL CORRECTO DIAGNÓSTICO DE LA MASTOCITOSIS SISTÉMICA AVANZADA



Juliana Schwaab, MD, Nicole Cabral do O Hartmann, MD, Nicole Naumann, PhD, Mohamad Jawhar, MD, Christel Weiß, PhD, Georgia Metzgeroth, MD, Alicia Schmid, MD, Johannes Lübke, Lukas Reiter, Alice Fabarius, PhD, Nicholas C.P. Cross, PhD, Karl Sotlar, MD, Peter Valent, MD, Hanneke C. Kluin-Nelemans, MD, Wolf-Karsten Hofmann, MD, Hans-Peter Horny, MD, Jens Panse, MD, and Andreas Reiter, MD



# VARIOS FACTORES SE RELACIONAN CON UN **INFRADIAGNÓSTICO O UN RETRASO** EN EL DIAGNÓSTICO DE LA MS AVANZADA

Entre el 30 - 40 % de los pacientes con MS avanzada sufren un retraso en su diagnóstico:



Existe **poca información** acerca de la epidemiología de la MS avanzada.



Algunos **factores característicos** de la MS avanzada, y **en particular de la MS-ANH, dificultan su diagnóstico.**

VER MÁS



**Evaluación incorrecta** de los pacientes con MS avanzada.

VER MÁS



VARIOS FACTORES SE RELACIONAN



## ALGUNOS **FACTORES CARACTERÍSTICOS DE LA MS AVANZADA**, Y EN PARTICULAR DE LA MS-ANH:



Las lesiones en la piel están ausentes en la mayoría de casos de MS avanzada, por lo que no hay factores fisiológicos evidentes que ayuden al diagnóstico.



Mutación multilínea del gen *KIT* D816V.



Mutaciones somáticas adicionales (ej: panel S/A/R) también presentes en unas neoplasias mieloides (LMMC o SMD/NMP).



Múltiples combinaciones: alta/baja carga mastocitaria en MO, altos/bajos niveles de triptasa en SP, y afectación multilínea o multimutación principalmente en eosinófilos o monocitos.



## VARIOS FACTORES SE RELACIONAN

A PESAR DE LA AMPLIA DISPONIBILIDAD DE BIOMARCADORES, EXISTE UN **INFRADIAGNÓSTICO** O UN **RETRASO DIAGNÓSTICO DE LA MS AVANZADA**, A NO SER QUE LOS PACIENTES SE DERIVEN A CENTROS ESPECIALIZADOS

**Marcadores diagnósticos de la MS****Mutación *KIT* D816V**

&gt;90 % de pacientes con MS

**Niveles elevados de triptasa en SP (>20 µg/mL)**>80 % de pacientes con MSI  
≈100 % de pacientes con MS avanzada

Sin la tinción en biopsia de MO para triptasa o CD117 (*KIT*) y en ausencia de triptasa sérica y/o la mutación *KIT* D816V, la MS se pasa por alto en el **5 - 10 % de los pacientes**, y particularmente en aquellos con LMMC, SMD/NMP, y leucemia eosinófila crónica.



# PARA **MEJORAR LA COMPRENSIÓN Y CONCIENCIACIÓN** SOBRE LA ENFERMEDAD SE LLEVÓ A CABO UN **ESTUDIO RETROSPECTIVO**

## CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO



**Estudio** retrospectivo (2009 - 2018)



Pacientes derivados, diagnosticados y tratados en el **centro Alemán ECNM**



Pacientes con **MS avanzada** (n = 140)

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1

**Investigar las características epidemiológicas de la MS avanzada**

- » Clasificación de la MS
- » Supervivencia por subgrupos
- » Incidencia y prevalencia

2

**Investigar las dificultades diagnósticas de la MS avanzada**

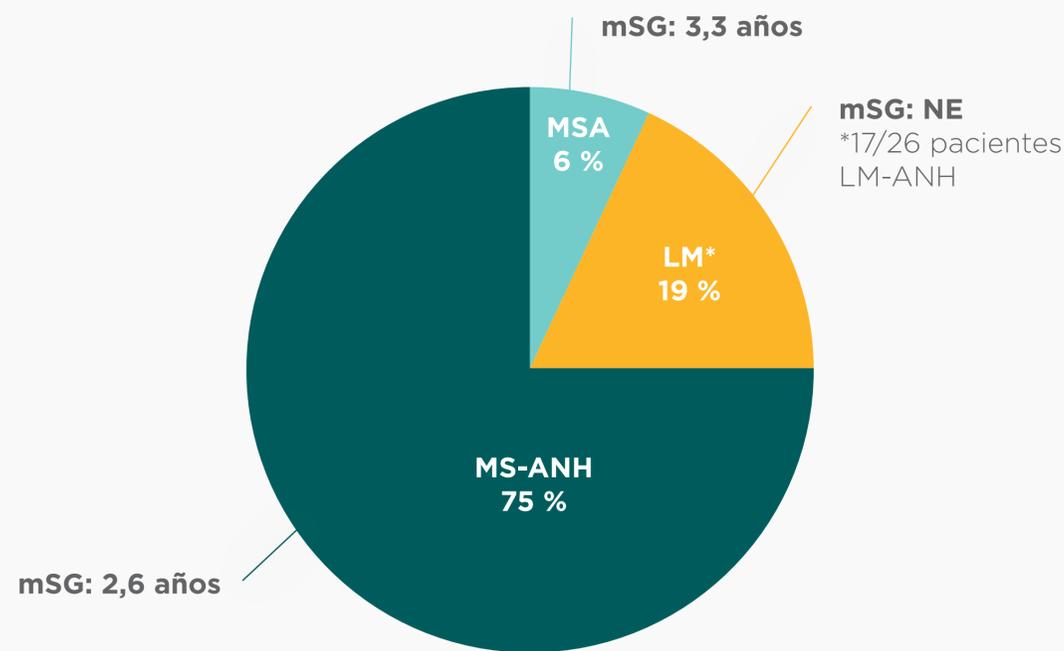
- » Análisis genético + triptasa
- » Análisis morfológico de MO

1

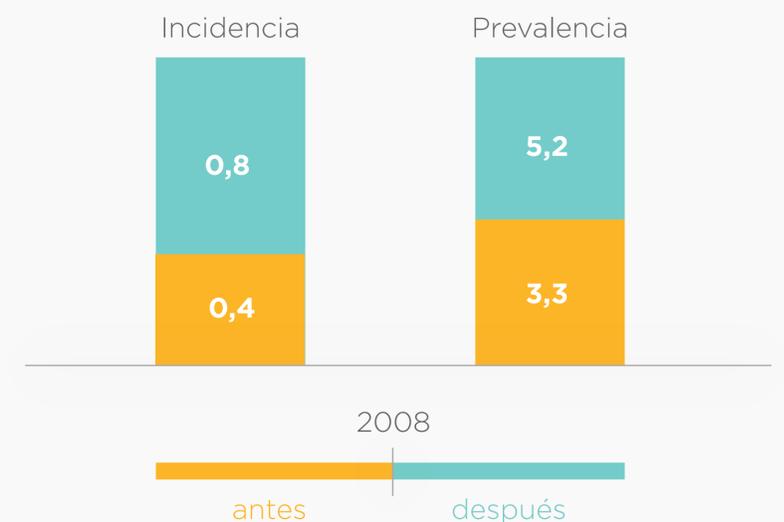
# CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MS AVANZADA

## PORCENTAJE DE CLASIFICACIÓN Y mSG EN PACIENTES SEGÚN SUBGRUPO

Conjunto ANH (n <sub>ANH</sub> = 122)	
Afección	n (%)
LMMC	44 (36 %)
SMD/NMP	31 (25 %)
SMD	13 (11 %)
SHE/LEC	12 (10 %)
Subtipos NMP	12 (10 %)
LMA	15 (12 %)
CLL o linfoma	3 (2 %)
Mieloma múltiple	1 (1 %)



## INCIDENCIA Y PREVALENCIA (por millón de habitantes)



**Menor SG en hombres** vs. mujeres y en pacientes diagnosticados con **MS avanzada de novo** vs. pacientes con progresión de MS.

La **incidencia y prevalencia ha aumentado** debido a la mejora en la concienciación y la disponibilidad de test diagnósticos.

# 2

## DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA MS AVANZADA

Los resultados concluyen que el adecuado análisis de los niveles de triptasa, la morfología de la MO y la genética, en pacientes con neoplasias mieloides o MS, podría ayudar a prevenir el infradiagnóstico de la MS avanzada.

### ANÁLISIS MUTACIÓN

La **mutación KIT** se detectó en un **97 % de los pacientes**, siendo *KIT D816V* la más predominante.



-  OTRAS MUTACIONES *KIT*
-  *KIT D816V*

En la gran mayoría (**96 %**) de estos pacientes, la **mutación fue detectable con un análisis de MO y SP** mediante el uso de qPCR.

La **mutación KIT** se detecta en **SP en el 96 % (22/23)** de los pacientes durante el tiempo de **progresión de MSI a MS avanzada**.

En el **79 % (103/130)** de los pacientes\* se detectaron **>1 mutaciones adicionales mediante el uso de NGS**.



### ANÁLISIS DE LA TRIPTASA SÉRICA



Se detectaron **niveles elevados de triptasa sérica** en la mayoría de los pacientes con MS avanzada.

\*NGS realizada en 130/140 pacientes.

## 2

## DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA MS AVANZADA

Un **84 % de los pacientes fueron diagnosticados con MS avanzada *de novo***, sin historia previa de MSI, y en 23 pacientes (16 %) el diagnóstico de MS avanzada fue establecido después de un diagnóstico inicial de MSI.

36 %

de estos pacientes fueron diagnosticados inicialmente de forma incorrecta debido a 2 factores fundamentales.

20 %

### MS oculta por neoplasia hematológica

- » En 29 pacientes el análisis de MO reveló una neoplasia hematológica que ocultó la MS.
- » Solo la investigación repetida llevó al diagnóstico correcto en una mediana de tiempo de 24 meses (1,3 - 86 meses).

16 %

### Fallo en el diagnóstico de progresión de MSI

- » En 23 pacientes con MSI previa, el diagnóstico de MS avanzada se estableció con una mediana de 32 meses (1 - 165 meses).
- » La mayoría presentaban características multilineales y/o multimutación de procesos mieloides, y/o características alternativas de la proliferación mieloide y ausencia de hallazgos C (8/23 pacientes).





## CONCLUSIONES



La **concienciación hacia la enfermedad** ha ido en aumento a través del establecimiento de registros y la disponibilidad de nuevas opciones terapéuticas.



La **incidencia y prevalencia** de MS avanzada es **significativamente mayor** de lo que se aprecia actualmente y la tasa de detección es mayor en áreas con centros especializados.



El **pronóstico** es **inferior en hombres** que en mujeres **y en pacientes con MS avanzada de novo**, respecto a los que presentan progresión de MS.



Además de la estimación de la **infiltración de mastocitos** en MO y **de la triptasa sérica**, la detección cualitativa y cuantitativa de **KIT D816V** y de otras **mutaciones somáticas adicionales** son de suma importancia para un diagnóstico exacto, subclasificación y pronóstico de la MS.



## ACRÓNIMOS

**CLL:** leucemia linfocítica crónica; **ECNM:** *European Competence Network on Mastocytosis*; **LEC:** leucemia eosinofílica crónica; **LM:** leucemia de mastocitos; **LMA:** leucemia mieloide aguda; **LM-ANH:** leucemia de mastocitos asociada a neoplasia hematológica; **LMMC:** leucemia mielomonocítica crónica; **MO:** médula ósea; **MS:** mastocitosis sistémica; **MS-ANH:** mastocitosis sistémica asociada a neoplasia hematológica; **MSA:** mastocitosis sistémica agresiva; **mSG:** mediana de supervivencia global; **MSI:** mastocitosis sistémica indolente; **NE:** no encontrada; **NGS:** *Next Generation Sequencing*; **qPCR:** PCR cuantitativa en tiempo real; **SMD/NMP:** síndromes mielodisplásicos/neoplasias mieloproliferativas; **SG:** supervivencia global; **SHE:** síndrome hipereosinofílico; **SP:** sangre periférica.

## REFERENCIAS

1. Schwaab J, *et al.* J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(9):3121-7 e1.