

GHID NATIONAL MASTOCITOZA SISTEMICĂ

Mastocitozele sunt un grup heterogen de boli caracterizate prin prezența de mastocite (MC) anormale în diferite organe sau țesuturi precum pielea, măduva osoasă, tubul digestiv, oasele și altele, mastocitele sunt celule imune de linie mieloidă care se dezvoltă în țesuturile conjunctive (mucoase, epiteliu), în toate organele cu excepția sistemului nervos central și al retinei. Această afecțiune este încadrată în grupa bolilor rare și de aceea este dificil ca medicii și în general toate cadrele medicale, să aibă experiența necesară pentru a realiza un diagnostic și tratament adecvat. Din acest motiv, Uniunea Europeană recomandă în mod explicit formarea de Centre de Excelență, pentru a asigura cea mai bună calitate a vieții posibilă și cel mai bun prognostic posibil pacienților afectați de boli rare.

Mastocitele sunt celule care, din punct de vedere funcțional, joacă un rol esențial în inflamație, fiind principalele celule efectoare în reacțiile alergice incluzând anafilaxia. În ceea ce privește patogeniza acestei boli s-au făcut două constatări, una fiind reprezentată de existența de mutații somatice, activatoare la nivelul moleculei c-kit, și cealaltă, de existența de aberații imunofenotipice specifice la nivelul mastocitelor din mastocitoza sistemică (SM). Atât eliberarea acută, cât și cea cronică de mediatori de către mastocit este capabilă de a induce simptome, fără a exista o relație directă între masa mastocitară totală și apariția și intensitatea simptomelor. Apariția acută de simptome este produsă de agenți fizici (frecarea leziunilor sau schimbări bruște de temperatură - cald sau rece), stres fizic și emoțional, medicamente, mirosuri naturale, chimice, parfumuri sau arome, venin de albine și viespi etc.

TABLOU CLINIC

Pielea este organul afectat cu cea mai mare frecvență, practic în 100% din formele pediatrice și în aproximativ 85% din mastocitoze la adult. Printre simptomele și semnele cel mai frecvent prezentate de adulții cu mastocitoză sistemică, se numără pruritul, eritemul cutanat (flushing) localizat sau generalizat, urticarie cu/iară angioedem, durere abdominală, simptome neuropsihiatrice, anafilaxie cu risc vital, simptome constituționale, simptome date de afectarea osoasă - artralгии, dureri osoase la nivelul oaselor lungi, mialгии. Infiltrarea cu mastocite a diferitelor organe și sisteme poate conduce la citopenii, alterări ale funcției hepatice, hipersplenism, osteoporoză, ascită și malabsorbție. În ceea ce privește mastocitozele pediatrice, în 80% din cazuri leziunile cutanate apar înainte de luna a șaptea de viață. Se caracterizează prin prezența unui număr crescut de mastocite la nivelul dermului și simptomele apar din cauza eliberării locale sau sistemice de mediatori de către mastocit. Există mai multe forme de afectare cutanată în mastocitozele pediatrice: maculopapulară (urticaria pigmentosa) cu subformele - nodulară, forma în plăci, mastocitoza cutanată difuză și mastocitomul solitar.

PROTOCOL DE DIAGNOSTIC LA ADULȚI

- Anamneză detaliată
- Examen obiectiv
- Teste de laborator: hemoleucogramă; frotiu din sângele periferic; biochimie serică cu fosfataza alcalină, beta 2 microglobulină, feritină, vitamină B12 și foliați, calciu seric, vitamina D, PTH, coagulograma cu fibrinogen, imunograma serică, electroforeza proteinelor serice, imunofixare serică acid uric, opțional osteocalcină, dozare lanțuri ușoare serice
- Dozare triptază totală serică
- Determinare mutația c-kit D816V prin PCR
- Citologie aspirat medular
- Imunofenotipare sânge periferic sau aspirat medular (CD34, CD117, CD25, CD2, opțional CD30)
- Biopsie osteomedulară cu imunohistochimie (CD2, CD117, CD25, triptază, opțional CD30) sau biopsie din orice alt țesut sau organ afectat (ex biopsie mucoasa gastrică, biopsie hepatică)
- Analiza mutației c-kit prin biologie moleculară din sângele periferic sau aspirat medular (în caz de rezultat negativ în sânge periferic)

- Examenе imagistice: ecografie abdominală și/sau CT/RMN, radiografii simple (bazin, coloană dorsală, lombară, oase lungi - femur, humerus)
- osteodensitometrie osoasă, scintigrafie osoasă
- opțional teste moleculare pentru evaluarea prognosticului: panelul de mutații mieloidе inclusiv SRSF2, ASXL1, RUNX1
- Electrocardiogramă.

PROTOCOL DE DIAGNOSTIC LA COPII

- Anamneză detaliată
- Examen obiectiv
- Biopsie cutanată din leziune: o mostră pentru examen histopatologic cu imunohistochimie și o mostră pentru studiul mutațiilor c-kit În formele pediatrice - forma maculopapulară, nodulară și în plăci și în mastocitoza cutanată difuză:
- Teste de laborator: hemoleucogramă; frotiu din sângele periferic; coagulogramă; biochimie sangvină care să includă colesterol, trigliceride, feritină, vitamină B12 și foliați
- Dozare triptază totală serică
- Studiu de măduvă osoasă: în formele pediatrice (forma maculopapulară, nodulară și în plăci și în mastocitoza cutanată difuză) nu se va realiza, cu excepția situațiilor în care pacientul este supus unei anestezii generale pentru orice motiv, dacă boala nu regresează după pubertate, dacă există nivele ale triptazei serice crescute semnificativ, simptome sistemice severe, lipsa de răspuns la tratamentul simptomatic inițial, organomegalie, progresia bolii
- Probe de imagistică medicală: ecografie abdominală. La copiii cu mastocitom solitar nu este necesară realizarea de probe complementare.

CRITERII DE DIAGNOSTIC

Mastocitoza cutanată. Leziuni cutanate care demonstrează existența afectării maculopapulare (MPCM) / urticaria pigmentosa (UP), mastocitoza cutanată difuză sau mastocitom solitar și criteriul anatomopatologic - infiltrat mastocitar multifocal sau difuz obiectivat prin biopsie cutanată. În cazul în care există suspiciune ridicată de mastocitoza cutanată, dar nu sunt îndeplinite criteriile de diagnostic trebuie exclus subtipul "Mastocytosis în the skin" de medicul dermatolog.

Mastocitoza sistemică. Diagnosticul de mastocitoză sistemică de stabilește când este îndeplinit Criteriul Major + 1 Criteriu Minor sau minim 3 Criterii Minore.

- Criteriul major:

Infiltrat mastocitar multifocal, compact, dens de mastocite (> 15 mastocite per agregat) obiectivat în biopsia osteomedulară sau oricare alt organ extracutanat

- Criterii minore:

1. În biopsia osteomedulară sau oricare alt organ extracutanat mai mult de 25% dintre mastocite prezintă o morfologie atipică a mastocitului (cu formă de fus sau elongații) sau mai mult de 25% din celulele din aspiratul medular sunt imature sau atipice.
2. Prezența unei mutații activatoare la nivelul codonului 816 al genei K1T în măduva osoasă, sânge periferic sau oricare alt organ extracutanat. În caz de rezultat fals negativ în sângele periferic se recomandă analiza mutației în aspirat medular.
3. Mastocitele din măduva osoasă, sângele periferic sau oricare alt organ extracutanat exprimă CD25 și/sau CD2 suplimentar markerilor normal de celula mastocitară*.
4. Nivelul de triptază serică totală mai mare de 20 ng/mL (exceptând situația în care se asociază neoplazie mieloidă, caz în care acest parametru nu este valabil)

CLASIFICAREA INTERNATIONAL CONSENSUS CLASSIFICATION (ICC) (REPRODUS DUPĂ ARBER ET AL.)

Mastocitoza Cutanată

- Urticaria pigmentosa/mastocitoză cutanată maculopapulară
- Mastocitoză cutanată difuză
- Mastocitom cutanat

Mastocitoza Sistemică

- Mastocitoza Sistemică Indolentă (include Mastocitoza Medulară)
- Mastocitoza sistemică smoldering ^a
- Mastocitoza sistemică agresivă ^a
- Mastocitoza sistemică asociata cu neoplasm mieloid
- Leucemia cu mastocite ^b

Mast cell sarcoma

a) Diagnosticul acestor variante de mastocitoză sistemică necesită corelarea cu criteriile de tip B și C.

b) Leucemia mastocitară: Îndeplinește criteriile de diagnostic pentru mastocitoza sistemică. Aspiratul medular evidențiază $\geq 20\%$ mastocite imature atipice (incluzând promastocite, forme metacromatice asemănătoare blastelor, mastocite multinucleate sau foarte pleomorfe)

CLASIFICAREA OMS EDIȚIA A 5-A (REPRODUSĂ DUPĂ KHOURY ET AL.)

Mastocitoza cutanată

- Urticaria pigmentosa / Mastocitoza cutanată maculopapulară
 - Monomorfă
 - Polimorfă
- Mastocitoza cutanată difuză
- Mastocitom cutanat
 - Mastocitom izolat
 - Mastocitoame multiloculare / multilocalizate

Mastocitoza sistemică

- Mastocitoza medulară
- Mastocitoza sistemică indolentă
- Mastocitoza sistemică smoldering
- Mastocitoza sistemică agresivă
- Mastocitoza sistemică asociata cu neoplasm hematologic
- Leucemia cu mastocitoză

Sarcomul mastocitar

Notă: Mastocitoza bine diferențiată (WDSM) reprezintă o variantă morfologica care poate fi prezentă în orice subtip de mastocitoză sistemică, inclusiv leucemia cu mastocite.

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC CONFORM INTERNATIONAL CONSENSUS CLASSIFICATION (ICC) SYSTEMIC MASTOCYTOSIS (SM) (REPRODUS DUPĂ ARBER ET AL.)

Criteriul major

Infiltrate dense multifocale de mastocite pozitive pentru triptază și/sau CD117 (≥ 15 mastocite în agregate), detectate pe secțiuni de măduvă osoasă și/sau din alte organe extracutanate.^a

În absența criteriului major, trebuie să fie prezente cel puțin 3 din următoarele 4 criterii minore:

1. În biopsia medulară sau în secțiuni din alte organe extracutanate, $>25\%$ dintre mastocite sunt fusiforme sau au o morfologie atipică imatură.^b
2. Mastocitele din măduvă osoasă, sânge periferic sau alte organe extracutanate exprimă CD25, CD2 și/sau CD30, în plus față de markerii mastocitari.
3. Mutația KIT D816V sau o altă mutație activatoare a KIT este detectată în măduvă osoasă, sânge periferic sau alte organe extracutanate.^{a, c}
4. Nivel seric crescut de triptază, persistent >20 ng/mL. În cazurile de SM-AMN, o triptază crescută nu se consideră criteriu minor pentru SM.

Abreviere: SM-AMN = mastocitoză sistemică asociată cu o neoplazie mieloidă.

^a În absența unei mutații KIT, în special în cazurile cu eozinofilie, trebuie exclusă prezența fuziunilor genice ale tirozin-kinazelor asociate cu „neoplasmele mieloide/limfoide cu eozinofilie și fuziuni genice ale tirozin-kinazelor”.

^b Morfologia bine diferențiată cu celule rotunde poate apărea într-un subset mic de cazuri. În aceste situații, mastocitele sunt adesea negative pentru CD25 și CD2, dar pozitive pentru CD30.

^c Pentru a evita rezultate „fals-negative”, se recomandă utilizarea unei metode PCR cu sensibilitate înaltă pentru detectarea mutației KIT D816V. Dacă rezultatul este negativ, se recomandă ferm excluderea variantelor de mutații KIT la pacienții cu suspiciune de mastocitoză sistemică.

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC CONFORM OMS (EDIȚIA A 5-A) PENTRU MASTOCITOZA SISTEMICĂ – CRITERII MAJOR ȘI MINORE (ADAPTAT DUPĂ VALENT ET AL.)

Criteriul major

Infiltrate dense multifocale de mastocite (≥ 15 mastocite în agregate) în biopsiile de măduvă osoasă și/sau în secțiuni din alte organe extracutanate.

Criterii minore

- $\geq 25\%$ din toate mastocitele sunt celule atipice (tip I sau tip II) pe frotiurile de măduvă osoasă sau sunt fusiforme în infiltratele mastocitare detectate pe secțiuni de măduvă osoasă sau din alte organe extracutanate.^a
- Mutație(e) punctiformă(e) activatoare a(le) KIT la codonul 816 sau în alte regiuni critice ale KIT^b, în măduva osoasă sau într-un alt organ extracutanat.
- Mastocitele din măduvă osoasă, sânge sau alt organ extracutanat exprimă unul sau mai mulți dintre: CD2 și/sau CD25 și/sau CD30.^c
- Concentrație bazală a triptazei serice >20 ng/mL (în cazul unei neoplazii mieloide neînrudite, triptaza crescută nu se consideră criteriu de SM. În cazul unui H α T cunoscut, nivelul triptazei trebuie ajustat).^d

Dacă este îndeplinit cel puțin 1 criteriu major și 1 criteriu minor sau 3 criterii minore → diagnosticul este mastocitoză sistemică (SM).

Abrevieri: H α T = alfa-triptazemie ereditară; SM = mastocitoză sistemică.

^a În secțiunile tisulare, o morfologie anormală a mastocitelor se consideră criteriu atât în infiltratul compact, cât și în infiltratul difuz (sau mixt difuz + compact). Totuși, forma fusiformă nu se consideră criteriu de SM atunci când mastocitele „căpușesc” celulele vasculare, celulele adipoase, celulele nervoase sau stratul de celule care căpușesc endostul. În frotiul de măduvă osoasă, morfologia atipică a mastocitelor nu se consideră criteriu de SM atunci când mastocitele sunt localizate în sau adiacent particulelor medulare. Criteriile morfologice ale mastocitelor atipice au fost descrise anterior.

^b Orice tip de mutație KIT se consideră criteriu minor de SM atunci când există dovezi solide publicate privind comportamentul său transformant. O listă a acestor mutații KIT (incluzând variante în codonii KIT 417, 501–509, 522, 557–560, 642, 654, 799, 816, 820, 822) este disponibilă la adresa din text (mutațiile activatoare KIT sunt marcate cu bold).

^c Oricare dintre cei 3 markeri îndeplinește acest criteriu minor atunci când expresia pe mastocite poate fi

confirmată prin citometrie în flux și/sau prin imunohistochimie.

^d Deși modalitatea optimă de ajustare poate necesita încă definire, o metodă este împărțirea nivelului bazal al triptazei la 1 + numărul de copii suplimentare ale genei alfa-triptazei. Exemplu: dacă triptaza este 30 și se identifică 2 copii suplimentare ale genei alfa-triptazei la un pacient cu H α T, nivelul de triptază corectat pentru H α T este 10 ($30/3 = 10$) și, astfel, nu reprezintă criteriu minor pentru SM.

CRITERII DE DIAGNOSTIC OMS (EDIȚIA A 5-A) – SEMNELE B ȘI C (ADAPTAT DUPĂ VALENT ET AL.)

Semnele B

- **Încărcătură mastocitară (MC) mare:** grad de infiltrare (MC) în măduva osoasă (BM) $\geq 30\%$ la histologie (IHC) și/sau triptază serică ≥ 200 ng/mL^a și/sau VAF KIT D816V $\geq 10\%$ în leucocitele din BM sau sânge periferic (PB).
- **Semne de mieloproliferare și/sau mielodisplazie^b:** BM hipercelulară cu pierderea celulelor adipoase și mielopoieză proeminentă $\pm$ deviere la stânga și eozinofilie $\pm$ leucocitoză și eozinofilie și/sau semne discrete de mielodisplazie ($< 10\%$ neutrofile, eritrocite și megacariocite).
- **Organomegalie:** hepatomegalie palpabilă fără ascită sau alte semne de afectare de organ și/sau splenomegalie palpabilă fără hipersplenism și fără scădere ponderală și/sau adenopatii palpabile ori creștere de volum a ganglionilor viscerali detectată la ecografic sau CT (> 2 cm).

Semnele C

- **Citopenii:** ANC $< 1 \times 10^9/L$, Hb < 10 g/dL, PLT $< 100 \times 10^9/L$ (se identifică unul sau mai multe).
- **Hepatopatie:** ascită și citoliză hepatică^c $\pm$ hepatomegalie sau ficat cirotic $\pm$ hipertensiune portală.
- **Splină:** splenomegalie palpabilă cu hipersplenism $\pm$ scădere ponderală $\pm$ hipoalbuminemie.
- **Tract gastrointestinal:** malabsorbție cu hipoalbuminemie $\pm$ scădere ponderală.
- **Os:** osteoliză de dimensiuni mari (≥ 2 cm) cu fractură patologică $\pm$ durere osoasă.

Semnele B conform International Consensus Classification – Mastocitoză sistemică:

- **Încărcătură mastocitară mare:** $> 30\%$ din celularitatea BM prin agregate mastocitare (evaluat pe biopsia BM) și triptază serică > 200 ng/mL.
- Citopenie (care nu îndeplinește criteriile pentru C-findings) sau citoză. Cauzele reactive sunt excluse, iar criteriile pentru alte neoplazii mieloides nu sunt îndeplinite.
- Hepatomegalie fără afectarea funcției hepatice sau splenomegalie fără trăsături de hipersplenism (inclusiv trombocitopenie) și/sau limfadenopatie (> 1 cm) la palpare sau imagistic.

^a În cazul unui H α T cunoscut, nivelul bazal al triptazei serice trebuie ajustat. Deși metoda optimă de ajustare rămâne de definit, o abordare este împărțirea nivelului bazal al triptazei la 1 + numărul de copii suplimentare ale genei alfa-triptazei. Exemplu: dacă triptaza este 300 și se găsesc 2 copii suplimentare ale genei alfa-triptazei la un pacient cu H α T, nivelul corectat pentru H α T este 100 ($300/3 = 100$) și, astfel, nu se califică drept B-finding.

^b Semnele de mieloproliferare și/sau mielodisplazie trebuie să fie **discrete și stabile** (nici să dispară, nici să progreseze) și să **nu** atingă criteriile de diagnostic pentru MPN, MDS sau MPN/MDS; în acest caz diagnosticul se modifică la SM-AHN. Prezența unei AHN mieloides exclude prin definiție B-findings și SSM.

^c Fosfataza alcalină este, de regulă, crescută la pacienții cu SM avansată și afectare hepatică indusă de SM. La unii dintre acești pacienți se constată doar creșterea enzimelor hepatice, fără ascită (clinic relevantă).

Abrevieri: AHN = neoplazie hematologică asociată; ANC = număr absolut de neutrofile; BM = măduvă osoasă; CT = tomografie computerizată; GI = gastrointestinal; H α T = alfa-triptazemie ereditară; Hb = hemoglobină; IHC = imunohistochimie; MC = mastocite; MDS = sindrom mielodisplazic; MPN = neoplazie mieloproliferativă; PB = sânge periferic; PLT = trombocite; SM = mastocitoză sistemică; SSM = mastocitoză sistemică „smoldering”; VAF = frecvența alelică variantă.

Deoarece în formele pediatrice nu se realizează sistematic studiu de măduvă osoasă în momentul diagnosticului, această clasificare nu se aplică la pacienții pediatrici.

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC PENTRU SUBTIPURILE DE MASTOCITOZĂ SISTEMICĂ

Mastocitoza sistemică indolentă (ISM)

- Sunt îndeplinite criteriile generale pentru mastocitoza sistemică
- Fără semne C
- Fără neoplazie hematologică asociată
- Încărcătură mastocitară mică

- Afectare cutanată frecventă

Mastocitoza medulară (BMM)

- Sunt îndeplinite criteriile generale pentru mastocitoza sistemică
- Fără semne C
- Fără neoplazie hematologică asociată
- Încărcătură mastocitară mică
- Fără afectare cutanată, DAR afectare medulară obiectivată

Mastocitoza sistemică smoldering (SSM)

- Sunt îndeplinite criteriile generale pentru mastocitoza sistemică
- Mai mult de 2 semne B; fără semne C
- Fără neoplazie hematologică asociată
- Încărcătură mastocitară mare
- Nu sunt îndeplinite criteriile pentru leucemie cu mastocite

Mastocitoza sistemică asociată cu neoplasm hematologic (SM-AHN)

- Sunt îndeplinite criteriile generale pentru mastocitoza sistemică
- Sunt îndeplinite criteriile pentru neoplasm hematologic asociată (sindrom mielodisplazic, sindrom mieloproliferativ, leucemie acută mieloidă, limfom sau alt neoplasm hematologic clasificat ca entitate distinctă în clasificarea WHO)

Mastocitoza sistemică agresivă (ASM)

- Sunt îndeplinite criteriile generale pentru mastocitoza sistemică
- Mai mult de 1 semn C
- Nu sunt îndeplinite criteriile pentru leucemie cu mastocite
- Leziunile cutanate sunt de obicei absente
- Leucemia cu mastocite (MCL)
- Sunt îndeplinite criteriile generale pentru mastocitoza sistemică
- Biopsia osteomedulară evidențiază infiltrat difuz, deseori dens, cu mastocite atipice, imature
- Aspiratul medular evidențiază mai mult de 20% mastocite
- În cazurile clasice, în sângele periferic există mai mult de 10% mastocite din totalul de leucocite, dar în varianta aleucemică mastocitele sunt <10%
- Leziunile cutanate sunt de obicei absente

Semne B - indică o încărcătură mastocitară mare și expansiunea procesului neoplazic pe mai multe linii hematopoetice, fără afectare de organ

- Încărcătură mastocitară mare pe biopsie osteomedulară >30% infiltrat celular mastocitar (agregate focale, dense) ȘI triptaza serică totală >200ng/mL

- Semne de displazie sau mieloproliferate pe linia non mastocitară, dar fără criterii îndeplinite pentru asocierea cu neoplasm hematologic, cu hemoleucograma cu valori normale sau ușor modificate

- Hepatomegalie fără afectarea funcției hepatice, Splenomegalie fără hipersplenism, adenopatii decelabile palpator sau imagistic

Semne C - indică afectare de organ din cauza infiltrării mastocitare (trebuie confirmat biptic, dacă este posibil)

- Afectare medulară cauzată de infiltrarea mastocitară neoplazică, manifestată cu minim 1 citopenie,

neutrofile $<1.0 \times 10^9/L$, hemoglobina $<10g/dL$ și/sau trombocite $<100 \times 10^9/L$

- Hepatomegalie cu afectarea funcției hepatice, ascita, și hipertensiune portală
- Afectare osoasă cu leziuni osteolitice, cu/fără fracturi patologice
- Splenomegalie cu hipersplenism
- Malabsorbție cu scădere ponderală din cauza infiltratului mastocitar gastrointestinal

–

TRATAMENT

Principii de tratament:

I. Informare minuțioasă asupra bolii a pacientului sau a părinților în formele pediatrice

II. Evitarea tuturor factorilor care pot declanșa descărcare de mediatori de către mastocit (specifici fiecărui pacient):

- stimuli fizici: căldura, frig, frecarea leziunilor cutanate, presiune, schimbări bruște de temperatură, mâncarea picantă
- Mirosuri naturale, chimice, parfumuri sau arome
- Proceduri chirurgicale sau anumite investigații - endoscopie, biopsie
- Ingestia de alcool
- Infecții virale, bacteriene sau parazitare
- Stress-ul emoțional, fizic inclusiv durere sau mediul înconjurător (poluarea, schimbările climatice, polenul, parul de animale)
- Oboseala, lipsa somnului
- Înțepăturile de himenoptere (albina, viespe) sau expunerea la substanțe toxice - mușcături de animale, venin de meduză, paianjen, șarpe, furnica, înțepături de insecte
- Copiii pot dezvolta reacții secundar vaccinării și trebuie folosită premedicație antihistaminică și paracetamol.
- medicamente: aspirină și alte AINS, alcool, morfină și alte derivate opioide, narcotice, miorelaxanți și inductori folosiți în anestezia generală, anestezice locale, substanțe de contrast iodate, beta-blocante, blocați alfa-adrenergici, antagoniști de receptori colinergici
- venin de șerpi și insecte (Hymenoptere - albină, viespe)
- molecule cu greutate moleculară mare folosite în cazuri de hipotensiune sau hipovolemie ca dextranul infecții sau sindroame febrile de orice etiologic denția la copii
- alți factori (care trebuie identificați la fiecare pacient).

III. Plan de acțiune pentru situațiile cu risc crescut de descărcare de mediatori mastocitari: anestezie generală, anestezie locală, realizarea de probe de imagistică medicală cu substanță de contrast, etc.

- Premedicație - Antihistaminic anti-H 1 cu debut rapid al acțiunii (levocetirizina, bilastina) per os cu 24 de ore, 12 ore și o ora înainte de procedura + antihistaminic anti-H2 (ranitidina 150 mg sau famotidina 40 mg) per os cu o ora înainte de procedura +/- montelukast 10 mg per os cu o ora înainte de procedura +/- prednison 25 - 50 mg per os cu 12 ore și 2 ore înainte de procedura

IV. Tratamentul simptomelor asociate cu descărcarea acută sau cronică de mediatori de către mastocite:

- Terapia cu antimediiatori mastocitari
 - a. stabilizatori ai membranei mastocitelor (cromoglicat de sodiu, ketotifen)
 - b. antihistaminice anti-H 1 GENERAȚIA 1 -ex: bromfeniramina, clorfeniramina, dimenhidrinat, difenhidramina, doxilamine, hidroxizina, meclizina; GENERAȚIA a 2-a ex: cetirizina, levocetirizina, loratadina, fexofenadina, desloratadina
 - c. antihistaminice H2 cimetidina, famotidina, ranitidina
 - d. antagoniști de leucotriene (montelukast)
 - c. antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) - la pacienții care le-au tolerat anterior
 - f. terapie anti-IgE (omalizumab)
 - g. radiații ultraviolett

- Tratatamentul bolii osoase
 - a. cromoglicat de sodiu oral
 - b. calciu + vitamina D
 - c. bifosfonați
 - d. tratamente hormonale substitutive
 - e. tratament citoreductor
 - f. (PEG)- interferon-alfa
 - g. corticosteroizi
 - h. anticorpi monoclonali anti RANKL - denosumab
 - i. vertebroplastie sau cifoplastie

- Imunoterapia cu venin de Hymenoptere - albină, viespe la pacienții cu anafilaxie prin hipersensibilitate IgE mediată la venin de Hymenoptere - IMUNOTERAPIE PENTRU DESENSIBILIZARE, UTILĂ DOAR ÎN PROFILAXIE
- V. Tratatament citoreductor sau imunomodulator în cazurile cu infiltrare a organelor cu mastocite:
 - a. (PEG)IFN a-2a și 2b
 - b. analogi de purine (cladribine)
 - c. corticosteroizi
 - d. chimioterapie
 - e. inhibitori de kinaze (midostaurin, avapritinib, bezucastinib)
 - f. transplant celule stem

- Terapie țintită off label/trialuri clinice
 - a. dasatinib/nilotinib
 - b. masitinib
 - c. imatinib – rezultate limitate la pacienții c-kit pozitivi
 - d. everolimus
 - e. daclizumab
 - f. talidomidă.

TRATAMENTUL MASTOCITOZELOR LA ADULT ÎN FUNCȚIE DE SIMPTOMATOLOGIE

La pacienții adulți asimptomatici poate fi inițiat tratamentul cu cromoglicat de sodiu oral de la diagnostic. La pacienții adulți simptomatici, tratamentul trebuie îndreptat către controlul simptomelor produse de descărcarea de mediatori de către mastocite, astfel ameliorând calitatea vieții:

1. Simptome hipotensive/anafilactice:
 - a. Epinefrină;
 - b. Corticosteroizi;
 - c. Antihistaminice H1, H2;
 - d. Cromoglicat de sodiu;
 - c. Omalizumab (anti-IgE)

Tratament de urgență pentru criza de degranulare a mastocitelor :

Pacienții care prezintă crize acute de degranulare a mastocitelor necesită intervenție imediată:

- Adrenalină sau Epinefrină (0,3-0,5 mg intramuscular la fiecare 5-15 minute, după cum este necesar) pentru anafilaxie severă.
- Antihistaminice intravenoase: Difenhidramină (25-50 mg intravenos), Ranitidină sau Famotidină (intravenos, după cum este disponibil)
- Corticosteroizi sistemici: Hidrocortizon (100-200 mg intravenos) pentru reducerea reacțiilor întârziate.
- Fluide intravenoase: Pentru a contracara hipotensiunea arterială și a stabiliza funcția cardiovasculară.
- Bronhodilatatoare: Albuterol inhalator pentru bronhospasm

2. Simptome cutanate (prurit, flushing, ...):

- a. Antihistaminice H1 ± H2;
- b. Cromoglicat de sodiu oral și/sau unguent
- c. Corticosteroizi;
- d. Omalizumab (anti-IgE)
- e. Boală recurentă - psoralen și radiații ultraviolete;
- f. În caz de teleangiectazie maculară - terapie laser.

3. Boală gastrointestinală:

- a. Ulcer peptic/reflux gastroesofagian: antihistaminice H2, inhibitori de pompă de protoni;
- b. Durere abdominală, colici și/sau diaree: cromoglicat de sodiu oral. În caz de control inadecvat se vor asocia: antileucotriene, anticolinergice, AINS (la cei care au tolerat anterior)
- c. Malabsorbție subclinică: cromoglicat de sodiu oral;
- d. Malabsorbție severă/agresivă: tratament citoreductor; cromoglicat de sodiu. Dacă răspunsul nu este adecvat, se asociază doze mici de corticosteroizi oral;
- e. Ascită: corticosteroizi ± șunt portocav.

4. Afectare osoasă: Osteopenie/Osteoporoză

- a. Cromoglicat de sodiu oral;
- b. Suplimentare Ca + Vit. D;
- c. Bisfosfonați oral și intravenos, orice bisfosfonați;
- d. Estrogeni (la femei postmenopauză), testosteron (la bărbați cu nivel scăzut de testosteron);
- e. Interferon α 2b sau tratament citoreductor la pacienți cu fracturi patologice;
- f. Radioterapie paleativă

Gestionarea mastocitozei sistemice (SM) necesită o abordare multimodală, adaptată subtipul bolii și severității simptomelor. Strategiile de tratament se concentrează pe controlul simptomelor, citoreducția în cazurile avansate și inhibarea țintită a căilor moleculare cheie.

Antihistaminicele, antagoniștii receptorilor de leucotriene și stabilizatorul de membrana mastocitară (cromoglicat de sodiu) sunt utilizați în mod obișnuit pentru a ameliora simptomele dependente de mediatorul eliberat. Inhibitorii tirozin kinazici (TKI), cum ar fi midostaurinul și avapritinibul, au revoluționat tratamentul prin inhibarea directă a mutațiilor KIT D816V, un factor cheie al proliferării mastocitelor. În cazurile refractare, se pot utiliza terapii citoreductive precum cladribine și interferonul α . Omalizumab, un anticorp monoclonal anti-IgE, a demonstrat eficacitate în controlul manifestărilor alergice severe. În cazurile avansate, transplantul de celule stem hematopoietice rămâne o opțiune curativă potențială, deși cu riscuri semnificative. Cercetările în curs vizează rafinarea strategiilor terapeutice prin intermediul unor noi TKI și scheme combinate.

Terapia simptomatică:

- Antihistaminice (blocante H1 și H2): Controlează simptomele legate de mediatori, cum ar fi eritemul facial, pruritul și disconfortul gastrointestinal. Printre medicamentele utilizate frecvent se numără:
- Blocante H1: Cetirizină (10 mg/zi), Loratadină (10 mg/zi), Fexofenadină (180 mg/zi).
- Blocante H2: Ranitidină (retragere în multe regiuni), Famotidină (20-40 mg/zi).
- Antagoniști ai receptorilor de leucotriene (de exemplu, Montelukast 10 mg/zi): Ajută la reducerea bronhoconstricției și a simptomelor gastrointestinale.
- Corticosteroizi: Utilizați pentru ameliorarea simptomelor acute, dar evitați pe termen lung din cauza efectelor secundare.

Tratament pentru afectarea osoasă: Osteoporoza și fracturile sunt frecvente, în special în cazul AdvSM.

- Bifosfonații (de exemplu, acid zoledronic 4 mg intravenos la fiecare 3-6 luni), Peginterferonul alfa-2a este util pentru pacienții cu dureri osoase refractare și/sau progresia demineralizării osoase tratați cu bifosfonați, anticorpilor monoclonali anti-RANKL (de exemplu, denosumab) pot fi utilizați ca terapie de linia a doua pentru pacienții cu dureri osoase care nu răspund la bifosfonați sau pentru pacienții care nu sunt candidați pentru bifosfonați din cauza insuficienței renale și se recomandă suplimentarea cu calciu/vitamina D pentru a preveni și trata pierderile de material osos

Seringi preumplute pentru administrare de adrenalină sau epinefrină: Esențiale pentru pacienții cu risc de anafilaxie din cauza degranulării mastocitare.

Cromoglicatul de sodiu: Acest stabilizator al membranei mastocitare este utilizat pentru a preveni degranularea mastocitelor și este deosebit de eficient în gestionarea simptomelor gastrointestinale, cum ar fi diareea și durerile abdominale, precum și a simptomelor cutanate, cum ar fi înroșirea feței și pruritul. De obicei, se administrează oral, doza fiind de 200 mg de patru ori pe zi, deși doza poate fi ajustată în funcție de răspunsul pacientului.

Omalizumab: Un anticorp monoclonal anti-IgE care a fost utilizat cu succes la pacienții cu mastocitoză cu simptome severe legate de eliberarea de mediator, inclusive episoade de anafilaxie recurentă și urticarie. Acționează prin blocarea IgE libere și reducerea activării mastocitelor. Schema standard de dozare este de 150-300 mg subcutanat la fiecare 2-4 săptămâni, cu ajustări în funcție de nivelurile totale de IgE și de răspunsul pacientului.

Indiferent de subtipul de mastocitoză, se recomandă îndrumarea pacientului către centrele cu experiență în tratamentul mastocitozei; consilierea pacienților în vederea recunoașterii precoce a semnelor și simptomelor specifice bolii; identificarea și evitarea triggerilor activării mastocitare. Se recomandă disponibilitatea în permanentă a 2 EpiPen-uri pentru crizele anafilactice.

1. Tratamentul mastocitozei sistemice indolente și smoldering:

Evaluarea calității vieții cu chestionarele MSAF și MQLQ care au fost validate numai în Mastocitoză sistemică indolentă.

În cazurile asimptomatice se recomandă control periodic sau înrolarea într-un studiu clinic. Controlul periodic presupune analizele uzuale anual sau la nevoie, osteodensitometrie la 1-3 ani pentru pacienții cu osteopenie sau osteoporoză.

Tratamentul cazurilor simptomatice: Managementul simptomelor de activare mastocitară cu terapie anti-mediator*, cladribine și (peg)-interferon-alfa sunt în general rezervate cazurilor de mastocitoză sistemică agresivă, dar uneori pot fi utile și în cazurile de ISM sau SSM; se recomandă control la 6-12 luni sau la nevoie, osteodensitometrie la 1-3 ani pentru pacienții cu osteopenie sau osteoporoză.

2. Tratamentul mastocitozei sistemice agresive (ASM) Se recomandă:

– Înrolarea într-un trial clinic

Inhibitori ai tirozin kinazei (TKI) și mecanisme lor de acțiune

- Midostaurin (100 mg/zi): Acest inhibitor multikinazic vizează mutațiile KIT D816V, FLT3 și

PDGFR α/β , perturbând proliferarea mastocitelor. Aprobat de FDA în 2017 pentru AdvSM, a demonstrat o rată globală de răspuns de 60% într-un studiu deschis de fază 2 cu 116 pacienți, deși analiza post-hoc a ajustat-o la 28%. Durata mediană a răspunsului a fost de 24,1 luni, cu o OS mediană de 28,7 luni și o PFS de 14,1 luni. S-au observat reduceri semnificative ale încărcăturii mastocitelor și îmbunătățiri ale afectării organelor. Cu toate acestea, reacțiile adverse gastrointestinale au fost frecvente, necesitând reduceri ale dozei la 41% dintre pacienți și ducând la întreruperea tratamentului la 22% dintre pacienți. Analizele ulterioare au arătat o rată de supraviețuire globală (OS) superioară în comparație cu cladribine, dar au observat o evoluție clonală cu achiziția de noi mutații în timpul tratamentului

- Avapritinib (200 mg/zi): Acest inhibitor KIT D816V extrem de selectiv prezintă o activitate puternică împotriva mastocitelor neoplazice, cu mai puține efecte secundare în afara țintei decât midostaurinul. Cu toate acestea, utilizarea sa este asociată cu efecte secundare cognitive, inclusiv tulburări de memorie și confuzie

Avapritinib este un inhibitor de tip 1 extrem de selectiv ce vizează mutația KIT D816V, demonstrând o potență superioară în comparație cu midostaurinul. În studiul EXPLORER de fază 1, care a implicat 86 de pacienți cu mastocitoză sistemică avansată (AdvSM), avapritinib a obținut o rată generală de răspuns (ORR) de 75% în rândul celor 69 de participanți evaluați, cu o rată de răspuns și mai mare de 83% observată la pacienții netratați anterior cu midostaurin. În plus, 36% dintre pacienți au obținut remisie completă sau remisie completă cu recuperare hematologică parțială (CR/CRh), iar 30% au obținut remisie moleculară completă (CR moleculară). Evaluările măduvei osoase au arătat îmbunătățiri semnificative. Pe o perioadă mediană de urmărire de 23 de luni, progresia bolii a apărut la doar 20% dintre pacienți, incluzând și un procent de 9% ce au dezvoltat leucemie mieloidă acută (LAM). În studiul PATHFINDER de fază 2, avapritinib a demonstrat o eficacitate similară cu cea documentată anterior, cu o rată generală de răspuns (ORR) de 75%, incluzând un procent de 19% dintre pacienți care au obținut remisie completă sau remisie completă cu recuperare hematologică parțială (CR/CRh). În mod remarcabil, 60% dintre pacienți au prezentat eliminarea complete a mastocitelor din măduva osoasă, iar 93% au prezentat reduceri semnificative ale nivelurilor serice de triptază. Au apărut reacții adverse cognitive, dar au fost gestionate și reversibile cu ajustarea dozei. Cu toate acestea, au fost raportate evenimente adverse (AE) non-hematologice și hematologice notabile. O analiză comparativă retrospectivă între avapritinib și cea mai bună terapie disponibilă a demonstrat o supraviețuire generală (OS) superioară și o durată mai lungă a tratamentului în rândul pacienților tratați cu avapritinib. Aceste descoperiri consolidează și mai mult poziția avapritinibului ca terapie standard actuală pentru pacienții cu mastocitoză sistemică avansată (AdvSM). Cu toate acestea, se recomandă prudență la prescrierea avapritinibului la pacienții care prezintă trombocitopenie inițială, în special cei diagnosticați cu mastocitoză sistemică cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN), din cauza unui risc crescut de evenimente adverse hematologice.

Selecția atentă a pacienților, dozarea individualizată și monitorizarea atentă a citopeniilor sunt cruciale pentru optimizarea rezultatelor tratamentului și a profilurilor de siguranță în acest subgrup specific.

- Bezuclostinib și Elenestinib: Inhibitori tirozin kinazici (TKI) de generație nouă, în prezent în curs de investigare. Acești agenți își propun să îmbunătățească eficacitatea avapritinibului, reducând în același timp la minimum efectele adverse. De exemplu, bezuclostinibul s-a dovedit promițător în reducerea toxicității cognitive, menținând în același timp o activitate inhibitorie puternică împotriva KIT D816V.

Elenestinib (BLU-263) este un inhibitor cu molecule mici, extrem de selectiv și potent, care vizează KITD816V, caracterizat prin penetrare minimă a sistemului nervos central (SNC) și administrat printr-o schemă de dozare zilnică convenabilă. Într-un studiu clinic de fază 1, acest medicament a demonstrat un profil favorabil de siguranță și tolerabilitate. În prezent, elenestinib este evaluat în studiul HARBOR (NCT04910685), randomizat, dublu-orb, de fază 2/3, aflat în desfășurare, care implică pacienți cu mastocitoză sistemică indolentă (ISM). După 12 săptămâni de tratament, elenestinib a prezentat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor totale ale simptomelor și a markerilor poverii bolii mastocitare. Pacienții tratați cu elenestinib în doze de 25 mg, 50 mg și 100 mg au prezentat reduceri notabile față de valorile inițiale ale nivelurilor serice de triptază (−15,4%, −50,9% și respectiv −68,4%, comparativ cu 3,3% cu placebo) și ale frecvenței alelelor (VAF) variantei mutației KIT D816V (−37,5%, −70,3% și respectiv −77,0%, comparativ cu −2,5% cu placebo). În plus, elenestinib este studiat în studiul clinic de fază 1/2 AZURE (NCT05609942) aflat în desfășurare, pentru pacienții cu mastocitoză sistemică avansată (AdvSM), fie în monoterapie, fie în combinație cu azacitidină atunci când un neoplasm hematologic asociat (AHN) necesită tratament.

- Bezucastinib (CGT9486) Bezucastinibul este un inhibitor extrem de potent și selectiv care vizează KIT D816V, cu activitate kinazică minimă în afara țintei. Datorită penetrării sale scăzute în sistemul nervos central (SNC), selectivității remarcabile și profilului farmacocinetic favorabil, bezucastinibul este conceput pentru a minimiza atât efectele adverse sistemice, cât și cele legate de SNC. În prezent, bezucastinibul este evaluat în studiul clinic de fază 2 APEX (NCT04996875), care include aproximativ 140 de pacienți adulți diagnosticați cu mastocitoză sistemică avansată (AdvSM) conform criteriilor OMS, care prezintă leziuni organice legate de SM și niveluri serice de triptază inițiale ≥ 20 ng/ml. Studiul include atât pacienți netratați anterior, cât și pacienți tratați anterior cu inhibitori de tirozin kinază (TKI). În aprilie 2023, înscrierea a fost finalizată pentru Partea 1 a studiului, cuprinzând 33 de pacienți cu AdvSM. Datele preliminare de la 32 de pacienți evaluabili au demonstrat o rată generală de răspuns (ORR) de 56%, cu o ORR de 75% observată în mod specific, însoțită de îmbunătățiri semnificative ale biomarkerilor care indică activitatea bolii mastocitare. Mai exact, 94% dintre pacienți au prezentat o reducere cu cel puțin 50% a nivelurilor serice de triptază, 93% au obținut o reducere cu cel puțin 50% a frecvenței alelelor (VAF) variantei KIT D816V, iar 97% au avut o scădere cu cel puțin 50% a infiltrării mastocitelor în măduva osoasă. Majoritatea evenimentelor adverse (EA) observate au fost ușoare, reversibile și gestionabile. Cele mai frecvente efecte adverse raportate au fost modificările culorii părului (34%), trombocitopenia (22%), nivelurile crescute ale transaminazelor (22%), neutropenia (19%) și tulburările de gust (19%). Este important de menționat că nu s-au observat deficiențe cognitive sau complicații hemoragice la această cohortă de pacienți.

Cladribine și alți agenți citoreductivi

Cladribine (0,13-0,17 mg/kg/zi timp de 5 zile per ciclu, repetată la fiecare 4-6 săptămâni): Utilizată în mastocitoza sistemică agresivă (ASM) sau cazuri refractare. Reduce încărcătura mastocitară, dar necesită monitorizarea infecțiilor. Hidroxiuree și interferon-alfa: Se iau în considerare în cazurile în care inhibitorii de tirozin kinază (TKI) sunt ineficienți.

– D816V negativă sau necunoscută și pentru cazurile cu eozinofilie asociată prezentei genei de fuziune FIP1L1- PDGFRA) interferon (interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a, sau peginterferon alfa-2b) monoterapie sau în asociere cu prednison.

Transplant alogen de celule stem hematopoietice (allo-HSCT)

Transplantul alogen de celule stem (ASCT) este considerat o terapie potențial curativă pentru pacienții cu mastocitoză sistemică avansată (AdvSM), deși majoritatea datelor disponibile se referă în mod specific la mastocitoza sistemică cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN). Cel mai mare studiu retrospectiv a inclus 57 de pacienți cu SM-AHN, 7 cu mastocitoză sistemică agresivă [ASM] și 12 cu leucemie mastocitară [MCL]) și a demonstrat rezultate variate. În rândul pacienților cu SM-AHN, ASCT a arătat rezultate promițătoare, cu o supraviețuire generală (OS) la 3 ani de 74%; cu toate acestea, s-a observat recidivă, iar cinci pacienți au progresat și au evoluat spre exitus. Pacienții cu MCL au prezentat rate notabil de ridicate ale mortalității legate de transplant și ale rezistenței la tratamentul primar, reflectate de o rată de OS la 3 ani mult mai mică, de 17%. Pentru pacienții cu ASM, OS la 3 ani a fost intermediară, respective 43%. Per total, deși sunt considerate terapii potențial curative, rezultatele transplantului de celule stem alogene (ASCT) diferă semnificativ în funcție de subtipul bolii, cu rezultate heterogene observate în rândul pacienților diagnosticați cu MCL. Ghidurile actuale vizează rolul transplantului alogen de celule stem (ASCT) în mastocitoza sistemică avansată (AdvSM) recomandă reducerea încărcăturii de mastocite prin inhibarea KIT sau chimioterapie înainte de a trece la transplant, în special la pacienții cu infiltrare extinsă a mastocitelor. Această abordare este deosebit de importantă la pacienții supuși ASCT pentru mastocitoză cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN) sau subtipuri agresive. În special, datele recente de urmărire dintr-un studiu de fază 1 care a evaluat avapritinib au demonstrat rate favorabile de supraviețuire generală (OS) la 2 ani de 100% în ASM, 92% în leucemia mastocitară (MCL) și 67% în SM-AHN, rezultate care se compară pozitiv cu rezultatele istorice privind transplantul alogen, cu excepția cazurilor de SM-AHN. Având în vedere aceste constatări, deși ASCT rămâne o opțiune valoroasă, în special pentru pacienții eligibili cu SM-AHN, terapia ținută cu inhibitori selectivi de KIT, cum ar fi avapritinib, poate oferi rezultate comparabile sau chiar superioare în ceea ce privește supraviețuirea în anumite subgrupuri AdvSM. Prin urmare, ASCT continuă să fie prioritizată în primul rând pentru pacienții SM-AHN selecționați, pentru care terapiile ținute singure nu pot să controleze în mod adecvat progresia bolii.

3. Tratamentul mastocitozei sistemice asociată cu neoplasm hematologic (SM-AHN)

Se stabilește tratamentul individual al fiecărei componente în funcție de necesitatea imediată. Dacă neoplasmul hematologic necesită tratament, acesta se va iniția imediat, dacă componenta mastocitară este mai urgentă, atunci aceasta va fi prima tratată. Pentru mastocitoza sistemică asociată cu neoplasm hematologic există următoarele opțiuni terapeutice:

- înrolarea într-un trial clinic
- tratament cu midostaurin
- tratament cu cladribine
- interferon (interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a, sau peginterferon alfa-2b) monoterapie sau în asociere cu corticoterapie (prednison).
- Transplant medular allogen

4. Tratamentul leucemiei cu mastocite (MCL)

- înrolarea într-un trial clinic
- tratament cu midostaurin
- tratament cu cladribine
- chimioterapie multidrog specifică pentru leucemia acută
- Transplant medular allogen

Majoritatea pacienților cu ASM lent progresivă beneficiază de control luni până la ani de zile cu tratament cu IFN-alfa, Cladribine sau Midostaurin.

IFN-alfa se administrează s.c. 3 milioane UI x 3 pe săptămână până la maximum 5 milioane UI pe zi cu sau fără prednison 1 mg/kg 5-7 zile la inițiere și potențial 5-10 mg/zi de menținere în caz de ascită sau simptome severe legate de mediatorii. Se poate folosi la ASM, SM-AHN sau ISM/SSM nonresponsive la tratamentul standard. În caz de pierdere sau lipsă de răspuns se trece pe alt regim terapeutic, cladribine sau midostaurin.

Cladribine: Administrare 0.13 mg/kg per day i.v. 5 zile în medie 3-6 cicluri. Sunt raportate rate de răspuns global de 50% - 56%. Se poate folosi la ASM, SM-AHN, MCL sau ISM/SSM nonresponsive la tratamentul standard.

Midostaurin: Administrare orală, doza este de 100 mg la 12 ore, până la progresie sau intoleranță. Sunt raportate rate de răspuns global de 60% dintre care 45% cu răspuns major. Indicat pentru MS avansată (ASM, SM-AHN și MCL).

În caz de ASM cu evoluție rapid progresivă, se recomandă tratament intensiv, cladribine sau midostaurin. Tratamentul cu midostaurin a obținut rezultate mai bune atunci când s-a utilizat în primele linii de tratament.

În caz de răspuns terapeutic, se recomandă consolidarea prin transplant alogen

În leucemia cu mastocite (MCL) se recomandă asociere cladribine și polichimioterapie sau midostaurin, urmată de transplant alogen

În cazul transformării în Leucemie acută mieloidă, se vor respecta protocoalele de chimioterapie specifice LAM.

Pacienții cu SM-AHN trebuie evaluați pentru severitatea mastocitozei sistemice și a bolii hematologice asociate. Se va trata componenta mai agresivă sau ambele. În peste 90% din cazuri este o neoplazie mieloidă, dar poate fi asociată și o limfoproliferare B (10% din cazuri) și extrem de rar o limfoproliferare de linie T.

Cel mai frecvent, boala hematologică asociată este reprezentată de leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) sau leucemie acută mieloidă (LAM), mai rar fiind descrise mieloproliferări cronice cu mutație JAK2 V617F (policitemia vera, mielofibroză) și extrem de rar LMC Ph1+.

În caz de asociere cu sindrom hipereozinofilic (SM-CEL), cu mutație FIP1L1- PDGFRA prezentă, uneori chiar cu absența mutației KIT D816V, se va administra Imatinib 100 mg/zi.

CRITERIILE DE RĂSPUNS IWG-MRT-ECNM:

Pierderea răspunsului = pierderea răspunsului complet (RC), răspuns parțial (RP), îmbunătățire clinică (IC) timp de peste 8 săptămâni.

Răspuns complet (RC) = toate cele 4 criterii cel puțin 12 săptămâni:

- lipsa agregatelor de mastocite maligne în măduva osoasă sau alt organ extracutanat
- triptaza serică < 20 ng/ml
- remisiune hematologică periferică cu neutrofile > $1 \times 10^9/l$, cu formula leucocitară normală, Hb > 11 g/dl, trombocite > $100 \times 10^9/l$
- hepatosplenomegalie sau alte leziuni de organ complet remise demonstrate prin biopsie

Răspuns parțial (RP) = toate cele 3 criterii cel puțin 12 săptămâni în absența RC și progresiei de boală (PB):

- Reducerea cu > 50% a infiltrării neoplazice cu mastocite în măduva osoasă și/sau alt organ extracutanat demonstrată prin biopsie
- Reducerea nivelului triptazei serice cu > 50% (dacă înainte de tratament depășește 40 ng/ml)
- Rezoluția a cel puțin unei leziuni de organ demonstrate biptic (semn C)
- îmbunătățirea răspunsului (IC) cu durata de răspuns cel puțin 12 săptămâni:
- Necesită cel puțin un criteriu de răspuns nonhematologic sau/și hematologic în absența RC/RP sau PB.

Opțiuni terapeutice pentru terapia anti-mediator:

Evitarea triggerilor presupune evitarea anumitor alimente, medicamente, substanțe alergene și măsuri fizice evitarea modificărilor bruște de temperatura, evitarea temperaturilor extreme (baie, dus, piscină, aer condiționat), evitarea uscării pielii, evitarea frecării.

Îngrijirea pielii - evitarea uscării tegumentelor, hidratarea corespunzătoare a pielii (crema cu cromoglicat de sodiu cu baza de apă de 2-4 ori pe zi, corticoizi topic, toaleta plăgilor cu sulfat de zinc și pansament steril cu sulfat de zinc)

Managementul simptomelor de activare mastocitară:

- Evitarea triggerilor
- Antihistaminice anti H1 și antihistaminice anti H2

Dacă simptomele sunt de intensitate moderată, dar continue se recomandă administrarea regulată a antihistaminicelor nonsedative anti H1 și la nevoie se vor adăuga antihistaminice anti-H1 sedative; administrarea regulată sau la nevoie a antihistaminicelor anti H2 și cromoglicat de sodiu oral în cazul persistenței simptomelor

În cazul simptomelor severe se vor administra regulat antihistaminice anti H1 nonsedative și sedative, antihistaminice anti H2, cromoglicat de sodiu oral și antileucotriene în cazurile refractare

Tratamentul MASTOCITOZELOR PEDIATRICE

Recomandări comune tuturor formelor pediatrice:

- Evitarea factorilor declanșatori de simptome (a se vedea punctul II de la Principii de tratament)
- Baie sau duș cu apă rece în caz de prurit sau eritem la nivelul leziunilor
- Cremă de cromoglicat disodic în bază apoasă
- Corticosteroizi topici în cazul în care nu este disponibilă crema de cromoglicat disodic.

○ Tratament în funcție de simptome:

- Antihistaminice H1 ± H2
- Cromoglicat de sodiu oral (a se vedea indicațiile mai jos)
- Antileucotriene în cazurile cu simptome persistente
- Psoraleni + radiații ultraviolete în cazuri excepționale cu formare repetată și severă de bule care nu cedează la tratament.
- Mastocitoza cutanată difuză Recomandări comune.

Este o urgență medicală. Este necesară internarea.

- Antihistaminice H1 non-sedative + antihistaminice H1 sedative
- Antihistaminice H2
- Cromoglicat de sodiu oral
- Antileucotriene în cazurile cu simptome persistente
- În caz de persistență a episoadelor severe de eliberare și a formării de bule: fotochimioterapie cu psoraleni și radiații ultraviolete.

Indicațiile tratamentului cu cromoglicat de sodiu în mastocitozele pediatrice:

1. copii cu simptome severe de descărcare de mediatori mastocitari
2. durere abdominală de tip colicativ și/sau diaree
3. tulburări neuropsihiatrice ca iritabilitate, deficit de atenție și alte tulburări de comportament
4. malabsorbție subclinică cu valori scăzute ale colesterolului total seric, feritină, vitamina B12, folați, care nu sunt produse de altă cauză
5. nivele de triptază serică mai mari de 10 ng/ml la diagnostic, indiferent de simptomele prezentate de pacient.

Bibliografie

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022; **140**(11): 1200-1228.
2. 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; **36**(7): 1703-1719.
3. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: a consensus proposal. *Hemasphere*. 2021; **5**(11):e646.
4. De la Hoz B, Gonzalez de Olano D, Alvarez I, Sanchez L, Nunez R, Sñchez I, Escibano L. Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis. *An Sist Sanit Navar*. 2008 Jan-Apr; **31**(1): 11-32
5. Valent P, Horny H-P, Li CY, Longley BJ, Metcalfe DD, Parwaresch MR et al. Mastocytosis (Mast cell disease). En: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2001; 291-302
6. Sanchez-Munoz L, Alvarez-Twose I, Garcia-Montero AC, Teodosio C, Jara-Acevedo M, Pedreira CE et al. Evaluation of the WHO criteria for the classification of patients with mastocytosis. *Mod Pathol*. 2011 Sep; **24**(9):1 157- 68.
7. Escibano L. Gonzalez-Olano D, de la Hoz B, Estebñ I, Sanchez-Fernandez C. Mastoeitosis. En: Pelaez A, Davila I, editores. Tratado de Alergologia. Ergon Madrid, 2007: 1241-1259
8. Matito A, Escibano L. Utilidad del cromoglicato en el tratamiento de las mastoeitosis pediðtricas. *An Pediatr Confin*. 2010; **8**(4): 196-200
9. Castells, Mariana, Dean D. Metcalfe, and Luis Escibano. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cutaneous Mastocytosis in Children. *American journal of clinical dermatology*; 12.4 (2011): 259-270
10. Pardani, A., How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage), *Blood*, 18 April 2013 x vol 121, nr 16, 3085-94
11. Gotlib J et al. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood*, 28 March 2013, Vol 121, Nr 13, 2393-2401
12. Ryan RJ1, Akin C, Castells M, Wills M, Selig MK, Nielsen GP. Ferry JA, Hornick JL. Mast cell sarcoma: a rare and potentially under-recognized diagnostic entity with specific therapeutic implications. *Mod Pathol*. 2013 Apr; **26**(4):533- 43.doi: 10.1038/modpathol.2012.199.
13. Peter Valent, Wolfgang R. Sperr, Cem Akin, How I treat patients with advanced systemic mastocytosis, *Blood* (2010) 116(26): 5812-5817.
14. Bose P, Castells MC, ß A, et al. NCCN Guidelines Version 2.2019 Systemic Mastocytosis NCCN Evidence Blocks™ Continue.; 2020.
15. Medline (r) Abstract for Reference 22 of "Indolent and smoldering systemic mastocytosis: Management and prognosis" - UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/indolent-and-smoldering-systemic-mastocytosis-management-and-prognosis/abstract/22>. Accessed January 19, 2020.

