

MASTOCITOZELE

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 patogenезa 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 - artralgie, dureri osoase la nivelul oaselor lungi, mialgie. 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 sangvină cu fosfataza alcalină, beta 2 microglobulină, feritină, vitamină B12 și foliați, calciu seric, vitamina D, PTH, coagulograma cu fibrinogen, imunograma, electroforeza proteinelor serice, acid uric, opțional osteocalcină, beta crossLaps, dozare lanțuri ușoare serice
- Dozare triptază totală serică
- Citologie aspirat medular, frotiu de sânge periferic
- Imunofenotipare sânge periferic sau aspirat medular (CD34, CD117, CD25, CD2, opțional CD30)
- Biopsie osteomedulară cu imunohistochimie (CD2, CD117, CD25, triptaza, opțional CD30) sau biopsie din orice alt țesut sau organ afectat (ex Endoscopie digestivă superioară, biopsie hepatică)
- Analiza mutației c-kit prin biologie moleculară din sângele periferic sau aspirat medular (în caz de rezultat negativ în sânge periferic)

- Probe de imagistică medicală: ecografic 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 mieloidă 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 OMS 2017 A MASTOCITOZELOR:

Clasificarea WHO 2017:

- Mastocitoza cutanată (CM)

- Mastocitoza cutanată maculopapulară / Urticaria pigmentosa (MPCM) - subtipurile: monomorfic, polimorfic, placard, nodulară
- Mastocitoza cutanată difuză (DCM)
- Mastocitom cutanat

- Mastocitoza sistemică (SM)

- Mastocitoza sistemică indolentă (ISM), inclusiv Mastocitoza medulară (BMM)
- Mastocitoza sistemică smoldering (SSM)
- Mastocitoza sistemică avansată:
- Mastocitoza sistemică asociată cu neoplasm hematologic (SM-AHN)*

* această categorie este echivalentă cu ce se numea în clasificarea anterioară Mastocitoza Sistemică asociată cu neoplazie hematologică de linie non-mastocitară (SM-AHNMD), AHNMD și AHN pot fi utilizate ca sinonime

- Mastocitoza sistemic agresivă (ASM)
- Leucemia cu mastocite (MCL)

- Tumori solide cu mastocite

- Sarcomul mastocitar (MCS)
- Mastocitom extracutanat

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

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 mieloproliferație 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

- Mirosoare naturale, chimice, parfumuri sau arome

- Proceduri chirurgicale sau anumite investigații - endoscopie, biopsie

- Ingestia de alcool

- Infecții virale, bacteriene sau parazitare

- Stressul 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 secundat 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, blocanți 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 identificati 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 -cx: bromfeniramina, clorfeniramina, dimenhydrinat, 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 ultraviolet

- Tratamentul 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. Tratament citoreductor sau imunomodulator în cazurile cu infiltrare a organelor cu mastocite:

- a. (PEG)IFN a-2a și 2b

- b. analogi de purine (cladribrine)
- c. corticosteroizi
- d. chimioterapie
- e. inhibitori de kinaze (midostaurin)
- f. transplant celule stem

● Terapie ținută off label/trialuri clinice

- a. dasatinib/nilotinib
- b. masitinib
- c. imatinib
- 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:

1. Simptome hipotensive/anafilactice:

- a. Epinefrină;
- b. Corticosteroizi;
- c. Antihistaminice H1, H2;
- d. Cromoglicat de sodiu;
- e. Omalizumab (anti-IgE)

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 ± sunt 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

Tratamentul MASTOCITOZELOR SISTEMICE

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 Mastocitoza sistemică indolent.

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
- tratament cu midostaurin, cladribine sau imatinib (pentru cazurile cu mutația KIT D816V negativă sau necunoscută și pentru cazurile cu eozinofilie asociată prezentei genei de fuziune FIP1L1-PDGFR α) interferon (interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a, sau peginterferon alfa-2b) monoterapie sau în asociere cu prednison.

Transplant medular allogen

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 alogenic cu celule stem la pacienții eligibili, de regulă, cu citoreducție cu polichimioterapie (conținând citarabină high-dose și fludarabinc) sau cicluri repetate de cladribine anterior procedurii. În caz de lipsă de răspuns la liniile de tratament, se recomandă tratament paliativ cu citoreducție cu hidroxiuree oral.

În leucemia cu mastocite (MCL) se recomandă asociere cladribine și polichimioterapie sau midostaurin, urmată de transplant alogenic la pacienții eligibili.

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.

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.

Mult mai puțin frecvent (10% din cazuri) poate fi asociată o limfoproliferare B și extrem de rar o limfoproliferare de linie T.

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 durată 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.

Mastocitom cutanat solitar

Recomandări comune.

Forma maculopapulară, nodulară și în plăci

Recomandări comune.

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, foliați, 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. De la Hoz B, Gonzalez de Olano D, Alvarez I, Sanchez L, Nunez R, S  nchez I, Escribano L. Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis. *An Sist Sanit Navar*. 2008 Jan-Apr;31(1): 11-32
2. 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
3. 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):157- 68.
4. Escribano L, Gonzalez-Olano D, de la Hoz B, Esteb  n I, Sanchez-Fernandez C. Mastocytosis. En: Pelaez A, Davila I, editores. *Tratado de Alergologia*. Ergon Madrid, 2007: 1241-1259
5. Matito A, Escribano L. Utilidad del cromoglicato en el tratamiento de las mastocytosis pedi  tricas. *An Pediatr Contin*. 2010;8(4): 196-200
6. Castells, Mariana, Dean D. Metcalfe, and Luis Escribano. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cutaneous Mastocytosis in Children. *American journal of clinical dermatology*; 12.4 (2011): 259-270
7. Pardanani, 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
8. 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
9. 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.
10. Peter Valent, Wolfgang R. Sperr, Cem Akin, How I treat patients with advanced systemic mastocytosis, *Blood* (2010) 116(26): 5812-5817.
11. Bose P, Castells MC,    A, et al. NCCN Guidelines Version 2.2019 Systemic Mastocytosis NCCN Evidence BlocksTM Continue.; 2020.
12. 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.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2019