



TRABAJANDO JUNTOS

Mastocitosis: actualización y aspectos de interés para el médico de atención primaria. Primera parte

M.D. Conejos-Miquel^{a,*}, I. Álvarez-Twose^b, M.J. Gil-Díaz^a e I. Sevilla Machuca^a

^aCentro de Salud Los Alpes, Área 4, Madrid, España

^bCentro de Estudios de Mastocitosis, Hospital Virgen del Valle, Toledo, Castilla-La Mancha, España

Recibido el 28 de enero de 2009; aceptado el 1 de febrero de 2009

PALABRAS CLAVE

Mastocitosis;
Mastocitosis cutánea;
Mastocitosis sistémica;
Urticaria pigmentosa;
Triptasa

KEYWORDS

Mastocytosis;
Cutaneous mastocytosis;
Systemic mastocytosis;

Resumen

Las mastocitosis son enfermedades clonales poco frecuentes, con una baja infiltración tisular, excepto en las formas agresivas, y por lo general de buen pronóstico. Los síntomas clínicos están relacionados fundamentalmente con la liberación de potentes mediadores del mastocito, más que con el grado de infiltración de los órganos. Como sucede con todas las llamadas «enfermedades raras», son poco conocidas por los médicos y esto hace que la creación de unidades monográficas de referencia suponga la mejor vía para asegurar a los pacientes el mismo derecho a la salud que aquellos que padecen enfermedades más frecuentes y conocidas. En España existe, desde el año 1993, la Red Española de Mastocitosis, y desde el año 2007, un centro nacional de referencia ubicado en el Hospital Virgen del Valle (Centro de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha), que cuenta con los medios necesarios para el correcto manejo y control de esta patología. Sin embargo, un centro como el Centro de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha requiere la colaboración de los médicos de asistencia primaria para poder llevar a cabo su tarea. Este trabajo pretende mejorar los conocimientos del médico de atención primaria sobre este grupo de enfermedades y remarcar la importancia de la colaboración entre el primer nivel asistencial y las unidades de referencia de atención especializada para una atención óptima e integral de estos pacientes.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

Mastocytosis: Update and aspects of interest for the primary care physician: Part one

Abstract

Mastocytosis is an uncommon clonal disease with low tissue infiltration, except in its aggressive forms, in which the prognosis is generally good. The clinical symptoms are fundamentally related with the release of potent mastocyte mediators (CM) more than with the degree of organ infiltration. As occurs with all the so-called “Rare Diseases,” they

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lconejosm@yahoo.es (M.D. Conejos-Miquel).

Urticaria pigmentosa;
Tryptase

are little known by the physicians. That is why the creation of the Monographic Reference Unit is the best way to assure that the patients have the same right to health as those who suffer more frequent and known diseases. The Network of Mastocytosis (REMA) has existed in Spain since the year 1993. Since 2007, a National Reference Center, that has the necessary resources for the correct management and control of this condition, has been located in the Hospital Virgen del Valle (Institute of the Study of Mastocytosis of Castilla-La Mancha –CLMast–). However, a center such as the CLMast requires the collaboration of primary health care physicians to be able to perform its task.

This work has aimed to improve the knowledge of the primary care physicians on this group of diseases and to stress the importance of collaboration between the first care level with the specialized care reference units for the optimal and total care of these patients.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Introducción

Las mastocitosis son enfermedades del sistema hematopoyético cuyo carácter clonal se ha establecido por la demostración de mutaciones del c-kit (el receptor del *stem cell factor*) en la gran mayoría de los adultos¹. Los tejidos más frecuentemente afectados son la piel, la médula ósea y el tubo digestivo, entre otros². Su prevalencia es baja, aunque no se conocen datos epidemiológicos exactos; estudios del Centro de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha (CLMast) sugieren que la prevalencia de las formas con afectación cutánea sería de 0,2 casos por cada 100.000 habitantes y año, lo que supondría unos 90 nuevos casos por año en España. Un médico de familia o un pediatra puede tener a su cargo varios pacientes, adultos o niños, con esta enfermedad a lo largo de su vida profesional y, por esto, debe conocer sus aspectos básicos y disponer de grupos de apoyo para que lo asesoren en cada momento, lo que es una responsabilidad de las unidades de referencia. El médico de asistencia primaria deberá estar informado de todos los aspectos relacionados con la enfermedad en cada momento a través de consultas telefónicas o por correo electrónico.

Desde un punto de vista práctico, se deben distinguir dos tipos de mastocitosis: las formas de inicio pediátrico y aquellas que comienzan en la edad adulta. Las formas pediátricas afectan siempre a la piel y su pronóstico es variable; así, mientras la curación se produce en el 100% de los mastocitomas solitarios, no alcanza el 50% en las formas con afectación más extensa de la piel. En los adultos, las formas de localización exclusivamente cutánea son una excepción, y dentro de la mastocitosis sistémica (MS) existen categorías de buen pronóstico (más del 85%) y formas agresivas.

El trabajo en red entre la medicina primaria y el CLMast en el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de una enfermedad poco común como la mastocitosis es imprescindible y ha supuesto uno de los mayores avances en el seguimiento de estos pacientes en España, permitiendo aplicar los criterios de «buena práctica médica» al asegurar que los enfermos reciban la atención más adecuada y que los médicos de asistencia primaria tengan toda la información sobre cada paciente y la enfermedad en tiempo real. Además, este tipo de trabajo en red permite disminuir de forma drástica las visitas al CLMast y, por tanto, contribuye a una mejor calidad de vida de los pacientes.

La primera parte de este artículo trata sobre aspectos generales de la enfermedad, la clínica y el diagnóstico. La clasificación, el tratamiento, el pronóstico y las recomendaciones para pacientes y médicos se abordarán en otro número de esta revista.

¿Qué debe conocer un médico de asistencia primaria sobre las mastocitosis?

En primer lugar, podemos asumir que sólo las mastocitosis pediátricas y las formas no agresivas del adulto son subsidiarias de ser controladas en los centros de salud en colaboración con el CLMast.

Mastocitosis pediátricas

En la mayor parte de los casos, las lesiones aparecen durante los 6 primeros meses de la vida. Se inician en el tronco y se van extendiendo hacia las extremidades a lo largo de los meses siguientes. Existen diversas formas: a) el mastocitoma solitario (fig. 1), que es la forma más frecuente en niños y consiste en una placa de 2–3 cm sobreelevada, de coloración rojiza, que se



Figura 1 Mastocitoma solitario.

hace más evidente con el rascado (signo de Darier), que puede provocar la liberación masiva de mediadores mastocitarios incluso con hipotensión; b) la forma maculopapular, también llamada urticaria pigmentosa, que se manifiesta con lesiones maculopapulares (en algunos casos nodulares) de pequeño tamaño y coloración parduzca o amarillenta-rojiza que afectan a una proporción variable de la superficie corporal; c) las formas nodulares, en placas o mixtas, que pueden ser difusas y que afectan sobre todo al tronco y al cuello, y d) la mastocitosis cutánea difusa no pigmentada que cursa con ampollas localizadas sobre todo en el tronco.

Síntomas más frecuentes en las mastocitosis pediátricas

Generalmente están relacionados con la liberación de mediadores (tabla 1), aunque en las formas difusas, la gran masa mastocitaria juega un papel relevante en la liberación masiva de éstos. Los datos clínicos que se deben tener en cuenta son los siguientes: a) los síntomas son más relevantes en los primeros 12–18 meses a partir del inicio de la enfermedad, disminuyendo de forma progresiva independientemente del tipo de mastocitosis y del pronóstico a largo plazo, y b) generalmente, los síntomas suelen aparecer cuando los mastocitos (MC) se activan por algún desencadenante (tabla 2). Las formas difusas no

pigmentadas, las nodulares o las formas en placas con afectación difusa de la piel suelen presentar los síntomas más severos, a veces con compromiso vital y que exigen el ingreso hospitalario.

El síntoma más frecuente es el prurito, habitualmente sobre las lesiones cutáneas, aunque a veces es generalizado. También puede haber crisis de enrojecimiento facial y de la parte superior del tronco con sensación de calor (*flushing*). Entre los síntomas gastrointestinales, los síntomas pépticos como la epigastralgia, las náuseas y los vómitos son poco frecuentes; mientras que los dolores de tipo cólico o la diarrea, generalmente secundarios a la liberación de mediadores en el tubo digestivo, son más comunes y pueden alterar de forma llamativa la calidad de vida de los pacientes. Los cuadros neuropsiquiátricos, similares a veces al autismo y a enfermedades relacionadas, consisten en irritabilidad, falta de atención, trastornos del sueño, dificultad para relacionarse con la familia y otros niños o fracaso escolar, y se dan en alrededor de un 15% de los casos.

Mastocitosis del adulto

En las formas no agresivas, la lesión cutánea está presente en alrededor de un 90% de los casos. Los tipos de lesión son los que siguen: a) la forma maculopapular (fig. 2), que es la más frecuente (alrededor del 80%); b) las formas nodulares

Tabla 1 Manifestaciones de la mastocitosis según el mediador implicado

	Manifestaciones	Mediadores implicados
Sistémicas	Anafilaxia Colapso cardiovascular con riesgo vital Inestabilidad vascular Incremento de la permeabilidad vascular Fibrosis Eosinofilia Infiltración linfocitaria Anticoagulación local Hiperplasia mastocitaria Caquexia	Liberación masiva de mediadores Liberación masiva de mediadores Histamina, LTC4, LTE4, PGD2, PAF, endotelina Histamina, LTC4, LTD4, PAF TGF- β IL-5 IL-16, linfotaxina Heparina IL-3, IL-6, SCF
Piel	Prurito Urticaria, enrojecimiento facial	Histamina Histamina, LTC4, PAF
Tracto gastrointestinal	Hipersecreción gástrica Dolor abdominal recurrente (habitualmente con diarrea y menos frecuentemente malabsorción subclínica)	Histamina Histamina, LTC4, LTD4, PAF, infiltración tisular por mastocitos
Pulmón	Broncoconstricción Secreción de moco Edema de pulmón	Histamina, LTC4, LTD4, PGD2, PAF, endotelina Histamina, proteasas, PGD2, LTC4 Histamina, LTC4
Esqueleto	Remodelado óseo	Triptasa, quimotripsina, Heparina, IL-6, IL-13 (fibrosis), FGF
Hígado	Osteoporosis Hepatomegalia con o sin disfunción orgánica y ascitis	Infiltración tisular por mastocitos y otras células asociadas, fibrosis
Bazo	Esplenomegalia con o sin disfunción orgánica	Infiltración tisular por mastocitos y otras células asociadas, fibrosis

Modificado de De la Hoz B, et al²

FGF: factor de crecimiento fibroblástico; IL: interleucina; LTC4: leucotrieno C4; LTD4: leucotrieno D4; LTE4: leucotrieno E4; PAF: factor activador de plaquetas; PGD2: prostaglandina D2; TGF- β : factor de crecimiento transformante beta; TNF: factor de necrosis tumoral; SCF: factor de células totipotenciales.

Tabla 2 Factores que pueden desencadenar la liberación de mediadores del mastocito

Agentes físicos	Calor (el más frecuente en niños) Frío Presión y rascado de lesiones cutáneas (frecuente)
Factores emocionales	Estrés (muy frecuente) Ansiedad (muy frecuente)
Drogas y medicamentos	Ácido acetilsalicílico y otros AINE* (el 11% en adultos, el 2% en niños; REMA, datos no publicados) Antitusígenos (infrecuente) Morfina (infrecuente) Alcohol (infrecuente) Relajantes musculares empleados en la anestesia general (infrecuente) Inductores empleados en la anestesia general (infrecuente) Anestésicos locales (infrecuente) Contrastes yodados ^a (infrecuente) Alfabloqueantes, betabloqueantes (previenen el efecto de la adrenalina) Agonistas de receptores colinérgicos (previenen el efecto de la adrenalina)
Venenos	Himenópteros (frecuente)
Otros	Moléculas de alto peso molecular (expansores plasmáticos)

Modificado de De la Hoz B, et al²

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; REMA: Red Española de Mastocitosis.

*En pacientes no sensibles se pueden utilizar para tratar algunos síntomas. Si nunca los han utilizado se administrarán bajo estricto control.

^aSi es imprescindible su uso, se premedicará con bloqueantes H1 y H2 de la histamina y antileucotrienos. Se usarán contrastes de bajo peso molecular.

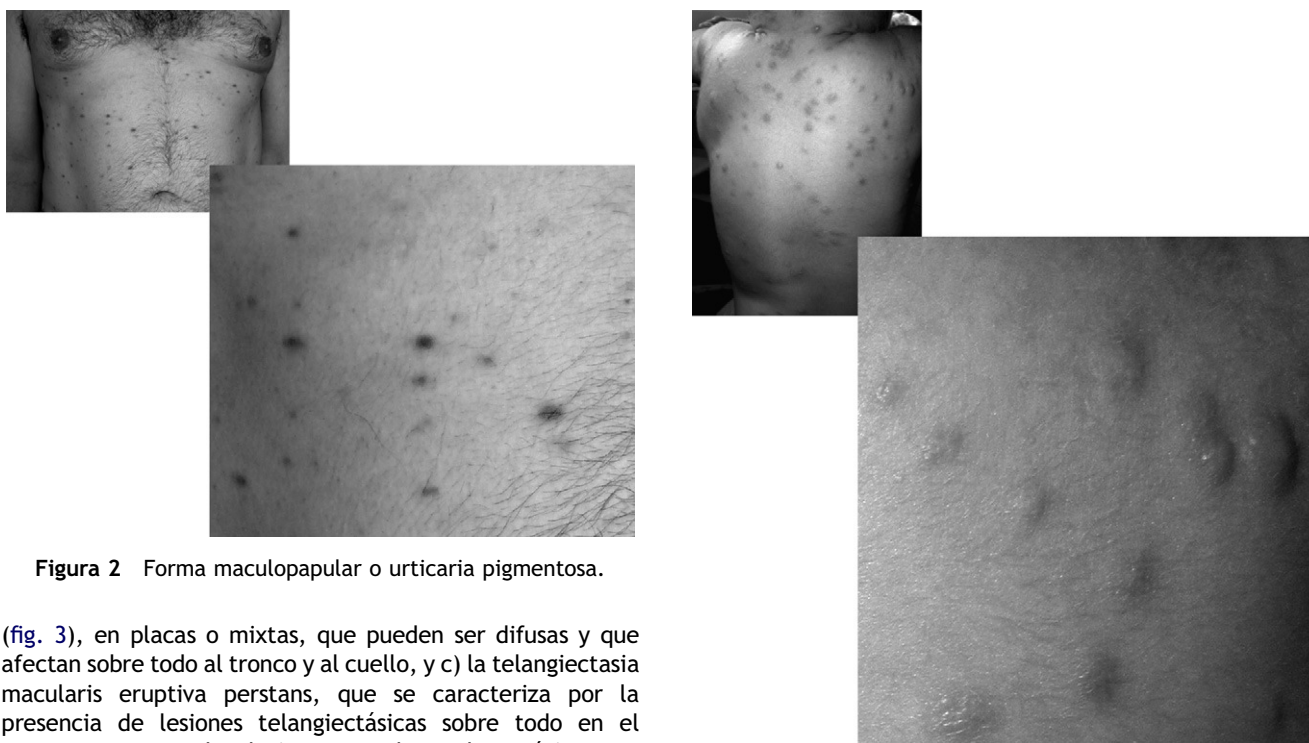


Figura 2 Forma maculopapular o urticaria pigmentosa.

(fig. 3), en placas o mixtas, que pueden ser difusas y que afectan sobre todo al tronco y al cuello, y c) la telangiectasia macularis eruptiva perstans, que se caracteriza por la presencia de lesiones telangiectásicas sobre todo en el tronco y a veces sobre lesiones maculopapulares típicas.

Síntomas más frecuentes en las mastocitosis del adulto²⁻⁷

Al igual que en las formas pediátricas, son muy heterogéneos, de forma que casos con la misma forma de mastocitosis pueden estar liberando de forma continua y requerir

Figura 3 Forma nodular de mastocitosis.

tratamiento antimedador intensivo o sólo presentar síntomas ante desencadenantes específicos. Los síntomas neuropsiquiátricos son igual de frecuentes que en los niños. En las formas no agresivas, la hepatomegalia y la esplenomegalia son excepcionales y habitualmente después de un largo tiempo de evolución; asimismo, la malabsorción típica sólo se

da en las formas agresivas, mientras que es relativamente frecuente la malabsorción subclínica caracterizada por valores bajos de colesterol o triglicéridos.

Las reacciones anafilácticas, mediadas o no por la inmunoglobulina E, se han descrito en el 22% de las formas del adulto y en el 6% de las pediátricas, y son más frecuentes en los varones. Predominan en los casos sin lesión cutánea en los que la anafilaxia suele ser la primera manifestación clínica de la enfermedad. En ocasiones, se detecta un factor desencadenante claro (los más frecuentes son la picadura de himenópteros, los fármacos como el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos, el estrés y la ansiedad), pero en muchos casos son idiopáticos. Las crisis pueden poner en peligro la vida del paciente y requerir manejo en unidades de cuidados intensivos. En la [tabla 2](#) se resumen los diferentes desencadenantes potenciales de la liberación de mediadores del MC que tanto el clínico como el paciente deben conocer. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que la prevalencia de alergia en las mastocitosis es similar a la encontrada en la población general.

La afectación ósea en las MS no agresivas supone una de las complicaciones más frecuentes; además, la osteoporosis, que puede ocasionar fracturas patológicas de huesos largos y vértebras, si no se detecta a tiempo, puede afectar de forma severa a la calidad de vida de los pacientes. Los datos del CLMast reflejan una prevalencia de pérdida de masa ósea del 50%, de la que algo menos de la mitad cumple criterios de osteoporosis y, dentro de ésta, se da una alta incidencia de fracturas patológicas. La esclerosis ósea parcheada y la esclerosis ósea difusa se dan en alrededor de un 5% de los pacientes con formas indolentes, mientras que son más frecuentes en las MS agresivas. La osteoporosis parece ser secundaria a la liberación local de mediadores como la heparina, la triptasa y otras proteasas, sin que puedan excluirse otros factores como la absorción inadecuada a nivel intestinal de calcio. Tanto la esclerosis como la fibrosis de la médula ósea se deben a la liberación de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento fibroblástico, o de interleucinas, como la interleucina-13⁷.

Diagnóstico

El diagnóstico de mastocitosis requiere de una elevada sospecha clínica, aunque la presencia de lesiones cutáneas lo facilita en gran medida; si bien el paciente puede percibir la lesión cutánea como algo no llamativo y, por esto, retrasar el diagnóstico; esto es más común en los adultos, mientras que los padres perciben de forma más clara la lesión cutánea de los niños como un signo de alarma. Habitualmente, un dermatólogo experto diagnostica la mastocitosis cutánea con un porcentaje de éxito superior al 90%, incluso sin la necesidad de una biopsia cutánea. El diagnóstico es más complejo cuando el síntoma de presentación es la anafilaxia sin lesión cutánea; en estos casos, el tiempo desde el primer cuadro severo de liberación hasta el diagnóstico depende del grado de experiencia del médico para interpretar los cuadros, generalmente recurrentes, que pueden comprender síntomas como prurito, urticaria y/o angioedema, cólicos abdominales, diarrea, dificultad respiratoria o cuadros de colapso vascular, entre otros, y que

constituyen lo que se conoce como síndromes de activación mastocitaria sistémica. Una vez que la sospecha clínica de mastocitosis existe, el diagnóstico de certeza se basa en diversos criterios morfológicos, bioquímicos, inmunofenotípicos y moleculares. Sobre esta base, la Organización Mundial de la Salud ha establecido una clasificación de la enfermedad basada en criterios mayores y menores⁸; sin embargo, esta clasificación no responde a datos prospectivos que incluyan un número suficiente de casos y un tiempo adecuado de seguimiento; por otra parte, no es capaz de identificar grupos con diverso pronóstico entre las formas no agresivas de la enfermedad. Por esto, el CLMast utiliza su propia clasificación, basada en estudios prospectivos y con un impacto evidente en el pronóstico de la enfermedad⁹.

Parámetros clínicos, biológicos, inmunofenotípicos y moleculares que deben considerarse para el diagnóstico y la clasificación de las mastocitosis en los adultos

Los parámetros más importantes que deben valorarse en la primera visita son los siguientes:

1. Cuestionario clínico completo en el que conste la presencia o ausencia de los síntomas relacionados con la enfermedad. Se hará especial hincapié en la presencia de enfermedad alérgica asociada o de episodios de anafilaxia.
2. Cuestionario de fármacos y otros desencadenantes, incluidos los datos sobre reacciones previas a alguno de ellos, si es que existen.
3. Presencia o ausencia de lesión cutánea confirmada histológicamente mediante las tinciones de hematoxilina-eosina (H&E), triptasa y c-kit. Estudio de las mutaciones del c-kit en la piel.
4. Determinación de la triptasa de forma secuencial para comprobar si su valor está elevado de forma persistente ($> 11,5 \mu\text{g/l}$). Adicionalmente, se realizará una cuantificación siempre que exista sospecha clínica de liberación masiva de mediadores mastocitarios en las 2–6 h posteriores al episodio.
5. Estudio elemental de sangre periférica que incluya recuento y fórmula sanguínea con examen morfológico, y bioquímica elemental junto con determinaciones de beta-2-microglobulina, ferritina, vitamina B12 y folatos.
6. Estudio de la morfología de los MC en las extensiones de médula ósea teñidas con May-Grünwald-Giemsa y azul de toluidina.
7. Estudio en los cortes histológicos del cilindro óseo teñidos con H&E, triptasa y c-kit de la presencia o ausencia de agregados mastocitarios, su localización y su tamaño, así como la morfología de los MC. Además, se considerará la presencia de fibrosis, esclerosis u otras alteraciones asociadas.
8. Estudio mediante citometría de flujo del inmunofenotipo de los MC, que debe incluir no sólo la expresión del antígeno CD25, que nunca está presente en MC normales o de otras enfermedades, sino de otras moléculas que nos permitirán conocer si los MC de un paciente expresan un inmunofenotipo maduro (MS con fenotipo

maduro), activado (MS indolentes [MSI] con (s+) o sin (s-) lesión cutánea) o inmaduro (MS agresivas o leucemia de MC).

9. Estudio de las mutaciones del c-kit en todas las líneas hematopoyéticas previamente purificadas. La información obtenida servirá no sólo para establecer el carácter clonal de la enfermedad, sino también para valorar el pronóstico a largo plazo, según la mutación esté restringida al MC (MSI de buen pronóstico) o afecte a todas las líneas hematopoyéticas (MSI con alta probabilidad de progresar a una forma más agresiva).
10. Presencia o ausencia de hepatomegalia, esplenomegalia o adenomegalias.
11. Estudios de imagen que deben incluir una ecografía abdominal y/o tomografía computarizada abdominal, una densitometría ósea y una radiografía simple de columna, pelvis y huesos largos. Sólo en circunstancias excepcionales es necesario el estudio del tubo digestivo.

12. Aparte de los datos citados, existen otros criterios clínicos y biológicos, alguno de ellos incluidos como criterios «B» y «C» en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Los más relevantes son la presencia de organomegalias con alteración de la función orgánica o adenomegalias de tamaño superior a 2 cm, osteolisis secundarias a infiltración masiva local por MC (no se deben incluir las osteolisis secundarias a osteoporosis severa), malabsorción severa con hipoalbuminemia no debida a otras causas, derrame pleural o ascítico y citopenias. Ni la osteoporosis severa ni las fracturas patológicas secundarias a ella deben ser consideradas signos de agresividad. El análisis conjunto de estos datos nos permitirá establecer si se trata de una forma agresiva o no agresiva y, dentro de las primeras, se podrá valorar el pronóstico a largo plazo e informar al paciente y a sus médicos responsables.

Es muy importante tener en cuenta que, en los adultos, la presencia de mastocitosis cutánea predice la afectación

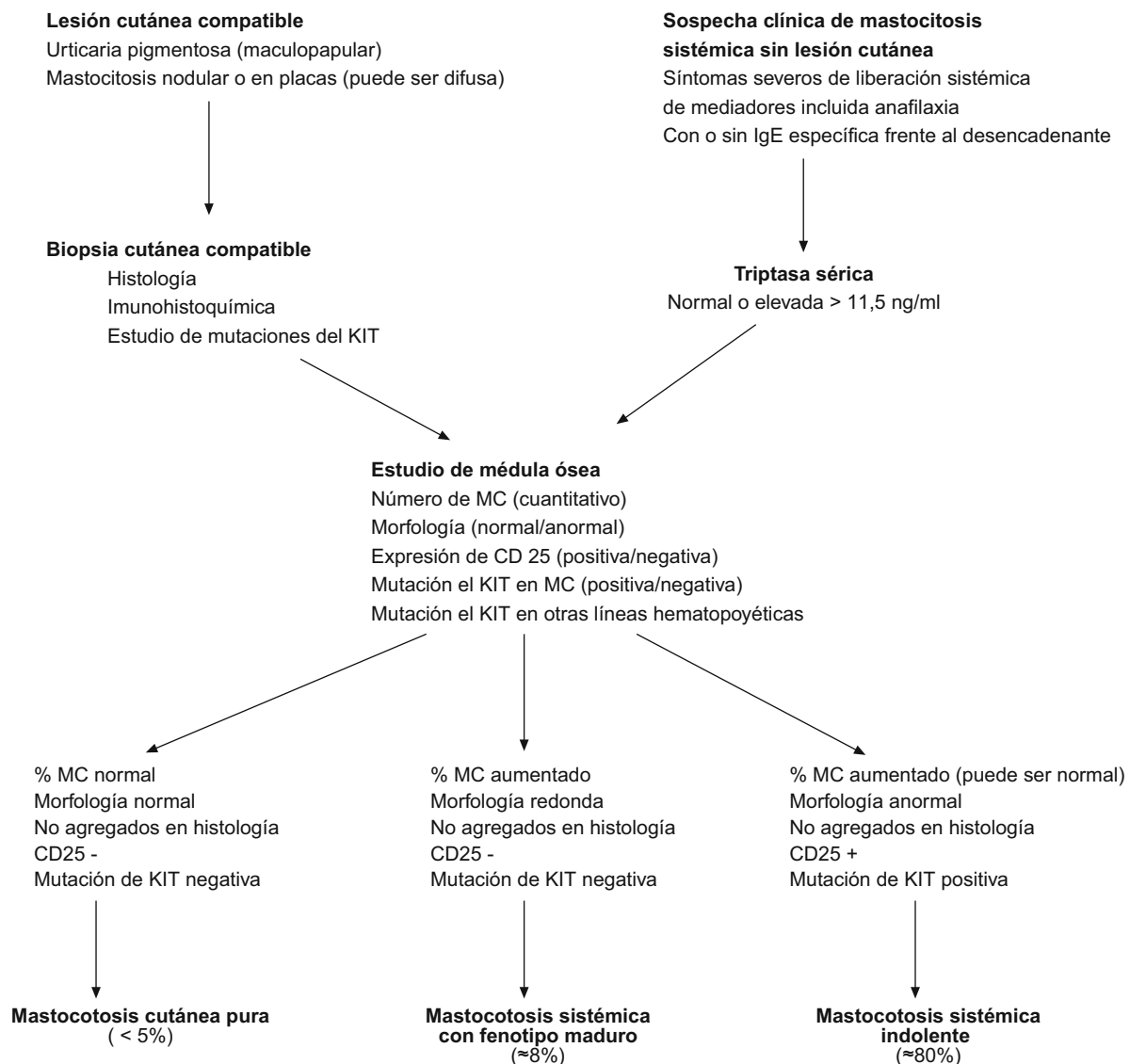


Figura 4 Algoritmo diagnóstico de las mastocitosis no agresivas del adulto.

sistémica en más del 95% de los casos; esto quiere decir que se trata del signo más sensible para sospechar afectación de la médula ósea. También debe tenerse en cuenta que la única indicación práctica para realizar una biopsia de médula ósea al inicio de la enfermedad es conocer si la mutación D816V (o similares) está presente sólo en el MC o si es multilíneal y, por lo tanto, va a suponer un pronóstico peor; esto significa que el estudio de la médula ósea en adultos sin datos que sugieran agresividad se puede retrasar años, ya que los datos clínicos y analíticos convencionales junto con la determinación periódica de la triptasa (p. ej.: cada 6 meses) permiten un adecuado seguimiento y control de la respuesta al tratamiento.

En la *fig. 4* se presenta un algoritmo diagnóstico de las mastocitosis que puede ser útil ante la sospecha de la enfermedad.

Estudios básicos en las mastocitosis de inicio pediátrico

1. Cuestionario clínico completo en el que conste la presencia o ausencia de los síntomas clínicos antes mencionados.
2. Cuestionario de fármacos y otros desencadenantes, incluidos los datos sobre reacciones previas a alguno de ellos, si es que existen.
3. Presencia o ausencia de lesión cutánea confirmada histológicamente mediante las tinciones de H&E, triptasa y c-kit. Estudio de las mutaciones del c-kit en la piel.
4. Determinación de la triptasa de forma secuencial para comprobar si su valor está elevado de forma persistente ($>11,5 \mu\text{g/l}$). Adicionalmente, se realizará una cuantificación siempre que exista sospecha clínica de liberación masiva de mediadores mastocitarios en las 2–6 h posteriores al episodio.
5. Estudio elemental de sangre periférica que incluya recuento y fórmula sanguínea con examen morfológico, y bioquímica elemental junto con determinaciones de beta-2-microglobulina, ferritina, vitamina B12 y folatos.
6. Sólo en casos excepcionales se hará el estudio de médula ósea al inicio de la enfermedad (p. ej.: en niños con síntomas severos tratados en una unidad de cuidados intensivos e intubados), siempre que de los resultados obtenidos se pueda tomar una decisión terapéutica (p. ej.: quimioterapia para disminuir la carga mastocitaria). En el CLMast, sólo se ha usado quimioterapia en un caso pediátrico entre más de 700 controlados por dicho centro. Las indicaciones del estudio de médula ósea en las mastocitosis de comienzo pediátrico deben quedar restringidas a aquellos casos en los que no se produzca una regresión total de la enfermedad pasada la pubertad y que tienen, por lo tanto, una elevada probabilidad de evolucionar a una forma del adulto.

Bibliografía

1. García-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sánchez ML, Núñez R, Prados A, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow haematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders. A prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood*. 2006; 108:2366–72.
2. De la Hoz B, González de Olano D, Álvarez I, Sánchez L, Núñez R, Sánchez I, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31:11–32.
3. Molina-Garrido MJ, Mora A, Guillén Ponce C, Guirado-Risueño M, Molina MJ, Molina MA, et al. Mastocitosis sistémica. Revisión sistemática. *An Med Interna*. 2007;25:134–40.
4. Lee J, Whittaker S, Enns R, Zetler P. Gastrointestinal manifestations of systemic mastocytosis. *World J Gastroenterol*. 2008;14: 7005–8.
5. Jensen RT. Gastrointestinal abnormalities and involvement in systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14: 579–623.
6. Brokow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anafilaxis in patients with mastocytosis: A study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63:226–32.
7. Escribano L, Akin C, Castells M, Schwartz LB. Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2006;5:61–77.
8. Horny H-P, Metcalfe DD, Bennet JM, Bain BJ, Akin C, Escribano L, Valent P, et al. Mastocytosis. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, editores. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008. p. 54–3.
9. Escribano L, Álvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, García-Montero A, Núñez R, Almeida J, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: A long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:514–21.