

Criterios revisados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud, actualizados según los criterios homologados por el Consejo Interterritorial

70. MASTOCITOSIS

Las **mastocitosis** son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la presencia de mastocitos anormales (clonales) en diversos órganos o tejidos como la piel, la médula ósea (MO), el tubo digestivo y el hueso, entre otros. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce siete subtipos diferentes de mastocitosis:¹ 1) mastocitosis cutánea (MC), 2) mastocitosis sistémica (MS) indolente (MSI), 3) mastocitosis sistémica agresiva (MSA), 4) mastocitosis sistémica asociada a otra hemopatía clonal (MS-hemo), 5) leucemia de mastocitos (LM), 6) sarcoma de mastocitos (SM) y 7) mastocitoma extracutáneo (ME). Además existen dos nuevas variantes provisionales que son la mastocitosis sistémica quiescente o “smouldering”² (MSS) y la mastocitosis sistémica bien diferenciada (MSBD)^{3,4}.

Existen grandes diferencias de unos pacientes a otros en cuanto a la edad de aparición (mastocitosis infantil vs. mastocitosis del adulto), el tipo de órgano o tejido afectado (MC vs. MS) o el pronóstico de la enfermedad (mastocitosis de buen pronóstico vs. mastocitosis de mal pronóstico). El carácter clonal de la enfermedad está determinado por la existencia de mutaciones activantes del receptor c-kit en >90% de los pacientes adultos⁵⁻⁷ y en un porcentaje significativo de niños⁸. Estas mutaciones (típicamente la D816V) condicionan un estado de “hiperactivación” constitutiva del receptor que determina la proliferación incontrolada de mastocitos y su acumulación en los tejidos, así como su alteración funcional.

Las **manifestaciones clínicas** de la enfermedad son también heterogéneas y se producen como consecuencia de la liberación de sustancias producidas por los mastocitos (picor, flushing facial, dolor abdominal, diarrea, anafilaxia, osteoporosis) y/o de la infiltración tisular por los mismos (citopenias, organomegalias, malabsorción, osteolisis).

El **diagnóstico** de mastocitosis se basa en la demostración de la infiltración patológica de mastocitos en los órganos o tejidos afectos. El diagnóstico de MC se realiza mediante la demostración por inmunohistoquímica de agregados de >15 mastocitos o >20 mastocitos sin formar agregados en un campo de gran aumento (x40) en una biopsia cutánea.^{1,9} El diagnóstico de MS se basa en 5 criterios (un criterio mayor y 4 criterios menores) para los cuales se requiere la realización de un aspirado-biopsia de MO para estudio histológico, citomorfológico, inmunofenotípico y molecular, y la determinación de triptasa sérica. El criterio mayor consiste en la demostración por inmunohistoquímica en la biopsia de MO de agregados multifocales de >15 mastocitos. Los criterios menores incluyen la expresión aberrante de CD25 en mastocitos de MO, la presencia de >25 % de mastocitos morfológicamente anormales en MO, la demostración de mutaciones en el codón 816 de c-kit y niveles de triptasa sérica >20 ng/mL. El diagnóstico definitivo de MS quedaría establecido si se cumple el criterio mayor y al menos un criterio menor, o bien, al menos 3 criterios menores en ausencia del criterio mayor.^{1,9} El principal factor limitante para un adecuado diagnóstico de MS es la carga tumoral, de manera que los pacientes que presentan baja carga mastocitaria frecuentemente carecen de agregados mastocitarios (criterio mayor) y

de niveles de triptasa >20 ng/mL (uno de los criterios menores),^{10,11} por lo que para asegurar el diagnóstico es absolutamente imprescindible analizar los otros 3 criterios menores con técnicas altamente sensibles. Esto incluye el examen citomorfológico de la MO por un hematólogo con experiencia en mastocitosis, la caracterización inmunofenotípica de los mastocitos de MO mediante citometría de flujo multiparamétrica, capaz de detectar células presentes en muy baja frecuencia en la MO y el estudio de mutaciones de c-kit por PCR con elevada sensibilidad en la población mastocitaria previamente purificada de MO.¹²⁻¹⁴

Es necesario realizar un estudio de MO completo con técnicas altamente sensibles en:

- Todos los pacientes adultos con afectación cutánea por mastocitosis.
- Porcentaje variable (alrededor del 50%) de pacientes con síntomas sugestivos de liberación de mediadores mastocitarios en ausencia de afectación cutánea por mastocitosis.
- Niños con sospecha de formas de mastocitosis de mal pronóstico (MSA, LM/SM, MS-hemo) (<3% de niños).

El **tratamiento** de las mastocitosis debe ser individualizado en función de las características clínicas de cada paciente e incluye el empleo de fármacos dirigidos a minimizar y/o prevenir los síntomas relacionados con la liberación de mediadores mastocitarios, tratamientos específicos para aumentar el remodelado óseo en aquellos pacientes con pérdida de masa ósea secundaria a la mastocitosis y agentes citorreductores en casos con elevada carga mastocitaria o factores de mal pronóstico.¹⁵ Además, algunos pacientes con mutaciones atípicas de c-kit pueden alcanzar respuestas completas o casi completas con terapias dirigidas basadas en fármacos inhibidores de tirosina-quinasa,^{3,16-19} en estos casos es preciso primero garantizar la ausencia de la mutación D816V usando un método de diagnóstico molecular altamente sensible, y segundo, aplicar técnicas de secuenciación con el objetivo de identificar otras mutaciones de c-kit potencialmente sensibles a dichos fármacos.

La baja prevalencia de mastocitosis en la población general y la necesidad de aplicación de técnicas altamente sensibles para el correcto diagnóstico de un porcentaje significativo de MS constituyen los dos hechos fundamentales que hacen necesaria la existencia de CSUR de mastocitosis en el SNS. Un retraso en el diagnóstico o un diagnóstico erróneo en pacientes con mastocitosis puede ser trágico, privando a los pacientes de las intervenciones terapéuticas o preventivas oportunas con el consiguiente empeoramiento pronóstico de la enfermedad. La existencia de CSUR con especial dedicación al diagnóstico y manejo de mastocitosis permite abordar el estudio integral de la enfermedad, instaurar un tratamiento precoz, prevenir complicaciones y, en determinados casos, facilitar consejo genético.

A. Justificación de la propuesta

<p>► Datos epidemiológicos de la mastocitosis:</p>	<p>La incidencia real de mastocitosis entre la población general se desconoce, habiéndose estimado una incidencia anual de 5-10 nuevos casos por cada millón de habitantes.²⁰ Sin embargo, es probable que esta incidencia esté infravalorada debido a la heterogeneidad e inespecificidad de los síntomas que presentan los pacientes junto a la posible falta de</p>
--	---

	sospecha clínica fundamentalmente en los casos sin afectación cutánea y la ausencia de disponibilidad de técnicas diagnósticas suficientemente sensibles en muchos centros.
--	---

B. Criterios que deben cumplir los Centros, Servicios o Unidades para ser designados como de referencia para la atención de la mastocitosis

<p>► Experiencia del CSUR:</p> <p>- Actividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de pacientes que deben atenderse o procedimientos que deben realizarse al año para garantizar una atención adecuada de la mastocitosis: 	<ul style="list-style-type: none"> - El CSUR atiende niños+ y adultos. - 30 pacientes nuevos diagnosticados de mastocitosis, en el año en la Unidad de media en los 3 últimos años. <ul style="list-style-type: none"> ▪ De estos, al menos el 10% (3 pacientes) son pacientes nuevos ≤14 años diagnosticados de mastocitosis, en el año en la Unidad de media en los 3 últimos años. - 150 pacientes diagnosticados de mastocitosis en seguimiento en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años. <ul style="list-style-type: none"> - De estos, al menos el 10% (15 pacientes) son pacientes ≤14 años diagnosticados de mastocitosis en seguimiento en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años. - En los últimos 3 años al menos se ha diagnosticado un paciente en cada una de las siguientes categorías clínicas de mastocitosis en la Unidad: <ul style="list-style-type: none"> - Mastocitosis cutánea. - Mastocitosis sistémica indolente. - Mastocitosis sistémica agresiva. - Mastocitosis asociada a otra hemopatía clonal. - Leucemia o sarcoma de mastocitos. - Mastocitosis sistémica quiescente (“smouldering”). - Mastocitosis sistémica bien diferenciada. - 30 aspirados-biopsias de MO con diagnóstico de mastocitosis, realizados en el año de
---	---

<p>- Otros datos: investigación en esta materia, actividad docente postgrado, formación continuada, publicaciones, sesiones multidisciplinarias, etc.:</p>	<p>media en los últimos 3 años.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docencia postgrado acreditada: participación de la Unidad en el programa MIR del Centro. <p>El centro cuenta con unidades docentes o dispositivos docentes acreditados para hematología, alergología, dermatología y pediatría.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La Unidad participa en proyectos de investigación en este campo. <ul style="list-style-type: none"> ▪ El centro dispone de un Instituto de Investigación acreditado por el Instituto Carlos III con el que colabora la Unidad. - La Unidad participa en publicaciones en este campo. - La Unidad realiza sesiones clínicas multidisciplinarias, al menos mensuales, en las que participan todas las Unidades implicadas en la atención de los pacientes con mastocitosis, para una toma conjunta de decisiones y coordinación y planificación de tratamientos. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cuando la Unidad atiende niños y adultos al menos realizará dos sesiones anuales conjuntas con los profesionales que atienden ambos tipos de pacientes. ▪ El CSUR debe garantizar la presentación de todos los pacientes de la unidad en sesión clínica multidisciplinar. ▪ La Unidad recoge en las Historias Clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en la sesión clínica multidisciplinar. - La Unidad tiene un programa de formación continuada en mastocitosis para los profesionales de la Unidad estandarizado y autorizado por la dirección del centro. - La Unidad tiene un programa de formación en mastocitosis, autorizado por la dirección del centro, dirigido a profesionales sanitarios del propio hospital, de otros hospitales y de atención primaria. - La Unidad tiene un programa de formación en mastocitosis dirigido a pacientes y familias, autorizado por la dirección del centro, impartido por personal médico y de enfermería (charlas, talleres, jornadas de diálogo,...) en colaboración con las asociaciones de pacientes.
---	--

<p>equipo^a:</p> <p>- Equipamiento específico necesario para la adecuada atención de la mastocitosis:</p> <p>► Recursos de otras unidades o servicios además de los del propio CSUR necesarios para la adecuada atención de la patología o realización del procedimiento^a:</p>	<p>pacientes con mastocitosis, tanto adultos como niños, en todas sus formas clínicas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - El facultativo experto en citometría de flujo debe tener experiencia de al menos 3 años en el diagnóstico de mastocitosis. - El facultativo hematólogo/experto en citometría de flujo/alergólogo/dermatólogo debe tener experiencia de al menos 3 años en el manejo de pacientes con mastocitosis, tanto adultos como niños, en todas sus formas clínicas. - Personal de enfermería con experiencia en el manejo de pacientes con mastocitosis. <ul style="list-style-type: none"> - Consulta específica de mastocitosis para adultos y niños. - Disponibilidad de hospitalización para adultos. - Disponibilidad de hospitalización para niños. - Sistema de comunicación con los pacientes y sus médicos para seguimiento y consultas extraordinarias en caso de brote o complicaciones (teléfono, e-mail, o similares). - Accesibilidad directa de los pacientes y de los centros que habitualmente atienden a los pacientes a los recursos de la Unidad mediante vía telefónica, email o similar. <p>El hospital donde está ubicada la Unidad debe disponer de los siguientes Servicios/Unidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Área de laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se realizan los procedimientos necesarios para establecer el diagnóstico de mastocitosis cutánea (MC) y de mastocitosis sistémica (MS), que incluyen: <ol style="list-style-type: none"> 1) biopsia cutánea, 2) aspirado-biopsia de MO y 3) extracción de sangre para determinación de triptasa. ▪ La Unidad cuenta con el equipamiento específico: <ul style="list-style-type: none"> - Tinciones citológicas. - Microscopio. - Citómetro. <p>para llevar a cabo las técnicas diagnósticas que deben ser aplicadas de forma inmediata a la obtención de la muestra de MO para obtener una alta rentabilidad</p>
--	---

	<p>diagnóstica,²¹ que incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluación citomorfológica de MO. - Evaluación inmunofenotípica de mastocitos. - Separación de mastocitos con alta pureza (>95%) para la posterior aplicación de técnicas de biología molecular con la máxima fiabilidad.²² <p>▪ La Unidad dispone en el centro en el que está ubicada o en un centro de apoyo logístico externo, de la aplicación sobre las muestras de piel y de MO de las técnicas diagnósticas cuyo procesamiento requiere más tiempo, que incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inmunohistoquímica de piel y MO. - Determinación de triptasa sérica. - Estudio molecular de mutaciones en codón 816 de c-kit (y secuenciación de ADN para los casos sin mutación en codón 816 de c-kit) mediante alguna de las siguientes técnicas recomendadas por la ECNM:⁹ <ol style="list-style-type: none"> 1) PCR y análisis del producto mediante fragmentos de restricción (PCR-RFLP), 2) PCR con sondas de hibridación y bloqueo de la secuencia silvestre mediante oligonucleótido de PNA (PCR-PNA), y/o 3) PCR cuantitativa alelo-específica. <p>▪ Disponibilidad de un banco de almacenaje de muestras (suero, plasma, DNA,...) para realización de estudios inmunológicos y genéticos.</p> <p>▪ El/los laboratorio/os tienen que tener un protocolo para el envío de muestras que refleje cómo se han de recepcionar, preparar, almacenar y custodiar las muestras que se envíen y se haga un seguimiento de las mismas. El protocolo debe estar actualizado y ser conocido y utilizado por el personal del laboratorio/os.</p> <p>▪ En el caso de envío de muestras a otros países, el/los laboratorio/os deberán cumplir los trámites y permisos necesarios de acuerdo con la normativa vigente (Real Decreto 65/2006, de 30 de enero, por el que se establecen requisitos para la importación y exportación de muestras biológicas; Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el</p>
--	---

	<p>almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ El/los laboratorio/os es deseable que dispongan de la acreditación frente a la norma UNE-EN ISO 15189 otorgada por un organismo nacional de acreditación que se haya sometido con éxito al sistema de evaluación por pares previsto en el Reglamento (CE) nº 765/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de julio de 2008. <ul style="list-style-type: none"> - Servicio/Unidad de hematología. - Servicio /Unidad de pediatría. - Servicio/Unidad de dermatología. - Servicio/Unidad de alergología. - Servicio/Unidad de cuidados intensivos, con experiencia en la atención de pacientes adultos y pediátricos. - Servicio/Unidad de reumatología. - Servicio/Unidad de anatomía patológica. - Servicio/Unidad de análisis clínicos. - Servicio/Unidad de diagnóstico por la imagen. - Servicio/Unidad de genética.
<p>► Seguridad del paciente <i>La seguridad del paciente es uno de los componentes fundamentales de la gestión de la calidad. Más allá de la obligación de todo profesional de no hacer daño con sus actuaciones, la Unidad debe poner en marcha iniciativas y estrategias para identificar y minimizar los riesgos para los pacientes que son inherentes a la atención que realiza:</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - La Unidad tiene establecido un procedimiento de identificación inequívoca de las personas atendidas en la misma, que se realiza por los profesionales de la unidad de forma previa al uso de medicamentos de alto riesgo, realización de procedimientos invasivos y pruebas diagnósticas. - La Unidad cuenta con dispositivos con preparados de base alcohólica en el punto de atención y personal formado y entrenado en su correcta utilización, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. El Centro realiza observación de la higiene de manos con preparados de base alcohólica, siguiendo la metodología de la OMS, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. - La Unidad conoce, tiene acceso y participa en el sistema de notificación de incidentes

	<p>relacionados con la seguridad del paciente de su hospital. El hospital realiza análisis de los incidentes, especialmente aquellos con alto riesgo de producir daño.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de bacteriemia por catéter venoso central (BCV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado el programa de prevención de infección urinaria por catéter (ITU-SU). - La Unidad tiene implantada una lista de verificación de prácticas quirúrgicas seguras (aplicable en caso de unidades con actividad quirúrgica). - La Unidad tiene implantado un procedimiento para garantizar el uso seguro de medicamentos de alto riesgo. - La Unidad tiene implantado un protocolo de prevención de úlceras de decúbito (aplicable en caso de que la unidad atienda pacientes de riesgo).
<p>► Existencia de un sistema de información adecuado: <i>(Tipo de datos que debe contener el sistema de información para permitir el conocimiento de la actividad y la evaluación de la calidad de los servicios prestados)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - El hospital, incluida la Unidad de referencia, deberá codificar con la CIE.10.ES e iniciar la recogida de datos del registro de altas de acuerdo a lo establecido en el Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD). <ul style="list-style-type: none"> - Cumplimentación del RAE-CMBD de alta hospitalaria en su totalidad. - La Unidad dispone de un <i>registro de pacientes con mastocitosis</i>, que al menos debe contar con: <ul style="list-style-type: none"> - Código de Identificación Personal. - Nº historia clínica. - Fecha nacimiento. - Sexo. - País de nacimiento. - Código postal y municipio del domicilio habitual del paciente. - Régimen de financiación.

	<ul style="list-style-type: none"> - Fecha y hora de inicio de la atención. - Fecha y hora de la orden de ingreso. - Tipo de contacto (Hospitalización, Hospitalización a domicilio, Hospital de día médico, Cirugía ambulatoria, Procedimiento ambulatorio de especial complejidad, Urgencias). - Tipo de visita (Contacto inicial, Contacto sucesivo). - Procedencia (atención primaria; servicios del propio hospital: urgencias, cirugía ambulatoria, hospital de día médico, hospitalización, hospitalización a domicilio, procedimientos ambulatorios de especial complejidad, consultas; otros servicios; servicios de otro hospital/centro sanitario; iniciativa del paciente; emergencias médicas ajenas a los servicios; centro sociosanitario; orden judicial). - Circunstancias de la atención (No programado, Programado). - Servicio responsable de la atención. - Fecha y hora de finalización de la atención. - Tipo de alta (Domicilio, Traslado a otro hospital, Alta voluntaria, Exitus, Traslado a centro sociosanitario). - Dispositivo de continuidad asistencial (No precisa, Ingreso en hospitalización en el propio hospital, Hospitalización a domicilio, Hospital de día médico, Urgencias, Consultas). - Fecha y hora de intervención. - Ingreso en UCI. - Días de estancia en UCI. - Diagnóstico principal (CIE 10 ES). Clasificación de mastocitosis según la OMS.¹ Tipo de mutación de c-kit. - Marcador POA1 del diagnóstico principal. - Diagnósticos secundarios (CIE 10 ES). - Marcador POA2 de los diagnósticos secundarios. - Procedimientos diagnósticos realizados al paciente (CIE 10 ES). Estudio de MO, biopsia de piel, determinación de triptasa y otros análisis. - Procedimientos terapéuticos realizados al paciente (CIE 10 ES):
--	--

	<p>Tipo de tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones (CIE 10 ES). - Seguimiento del paciente. <p><i>La unidad debe disponer de los datos precisos que deberá remitir a la Secretaría del Comité de Designación de CSUR del Sistema Nacional de Salud para el seguimiento anual de la unidad de referencia.</i></p>
<p>► Indicadores de procedimiento y resultados clínicos del CSUR^b:</p>	<p>Los indicadores se concretarán con las Unidades designadas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La Unidad cuenta con protocolos de actuación ante situaciones de riesgo (anestесias, partos, contrastes radiológicos,...) actualizados y conocidos por todos los profesionales de la Unidad. <p>La Unidad mide los siguientes indicadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resultados de estudios citomorfológico, inmunofenotípico y molecular de la MO: <ul style="list-style-type: none"> - Demostración de morfología anormal de mastocitos de MO en al menos el 85% de pacientes con diagnóstico de MS. - Demostración de un inmunofenotipo aberrante (CD25+ y/o CD2+) en mastocitos de MO en al menos el 85% de pacientes con diagnóstico de MS. - Demostración de mutaciones de c-kit en MO en al menos el 85% de pacientes con MS. - % de progresión (evolución a MSA, LM o SM-hemo) en pacientes diagnosticados de MSI. - % de mortalidad secundaria a mastocitosis. - Grado de satisfacción de usuarios.

^a Experiencia avalada mediante certificado del gerente del hospital.

^b Los estándares de resultados clínicos, consensuados por el grupo de expertos, se valorarán, en principio por el Comité de Designación, en tanto son validados según se vaya obteniendo más información de los CSUR. Una vez validados por el Comité de Designación se acreditará su cumplimiento, como el resto de criterios, por la S.G. de Calidad y Cohesión.

Bibliografía:

1. Horny HP, Metcalfe DD, Bennet JM, Bain BJ, Akin C, Escribano L et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al., editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008:54-63.
2. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Metcalfe DD. Smouldering mastocytosis: a novel subtype of systemic mastocytosis with slow progression. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:137-9.
3. Akin C, Fumo G, Yavuz AS, Lipsky PE, Neckers L, Metcalfe DD. A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib. *Blood* 2004;103:3222-3225.
4. Alvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, Morgado JM, García-Montero A, Sánchez-Muñoz L, Teodosio C et al. Clinical, immunophenotypic, and molecular characteristics of well-differentiated systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015 (in press).
5. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez 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;108:2366-2372.
6. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Møller M, Broesby-Olsen S. Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol* 2014;89:493-498.
7. Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez-Munoz L, Alvarez-Twose I, Mayado A, Caldas C et al. Detection of the KIT D816V mutation in peripheral blood of systemic mastocytosis: diagnostic implications. *Mod Pathol* 2015;28:1138-1149.
8. Bodemer C, Hermine O, Palmerini F, [Yang Y](#), [Grandpeix-Guyodo C](#), [Leventhal PS](#) et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol* 2010;130:804-815.
9. Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007;37:435-453.
10. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D et al. [Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels](#). *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Mar;123:680-6.
11. Zanotti R, Lombardo C, Passalacqua G, Caimmi C, Bonifacio M, De Matteis G et al. [Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels](#). *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jul;136:135-9.
12. Alvarez-Twose I, Morgado JM, Sánchez-Muñoz L, García-Montero A, Mollejo M, Orfao A et al. [Current state of biology and diagnosis of clonal mast cell diseases in adults](#). *Int J Lab Hematol*. 2012;34:445-60.
13. Alvarez-Twose I, Matito A, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Orfao A, Escribano L et al. [Contribution of highly sensitive diagnostic methods to the diagnosis of systemic mastocytosis in the absence of skin lesions](#). *Allergy* 2012;67:1190-1.

14. Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Álvarez-Twose I, Matito A, Garcia-Montero AC, Teodosio C et al. [Diagnosis and classification of mastocytosis in non-specialized versus reference centres: a Spanish Network on Mastocytosis \(REMA\) study on 122 patients.](#) Br J Haematol 2015 (in press).
15. Alvarez-Twose I, Matito A, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Escribano L. Management of adult mastocytosis. Expert Opinion on Orphan Drugs 2014;2:321-336.
16. Alvarez-Twose I, Gonzalez P, Morgado JM, Jara-Acevedo M, Sanchez-Munoz L, Matito A, et al. Complete Response After Imatinib Mesylate Therapy in a Patient With Well-Differentiated Systemic Mastocytosis. J Clin Oncol 2012;30:e126-9
17. Chan EC, Bai Y, Kirshenbaum AS, Fischer ER, Simakova O, Bandara G et al. Mastocytosis associated with a rare germline KIT K509I mutation displays a well-differentiated mast cell phenotype. J Allergy Clin Immunol 2014;134:178-187.
18. de Melo CP, Hado-Neto JA, Scopim-Ribeiro R, Visconte V, Tabarrokhi A, Duarte AS et al. Familial systemic mastocytosis with germline KIT K509I mutation is sensitive to treatment with imatinib, dasatinib and PKC412. Leuk Res 2014;38:1245-1251.
19. Mital A, Piskorz A, Lewandowski K, Wasag B, Limon J, Hellmann A. A case of mast cell leukaemia with exon 9 KIT mutation and good response to imatinib. Eur J Haematol 2011;86:531-535.
20. Hartmann K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. Br J Dermatol. 2001;144:682–695.
21. Sanchez-Muñoz L, Teodosio C, Morgado JM, Escribano L. Immunophenotypic Characterization of Bone Marrow Mast Cells in Mastocytosis and Other Mast Cell Disorders. Methods Cell Biol., 2011, 103, 333–359.
22. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez 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.