

À propos de l'autrice



Stephanie Lee, M.D., M.Sc., FRCPC

La D^{re} Lee est titulaire d'un doctorat en médecine de l'Université de la Colombie-Britannique. Elle a effectué sa médecine interne et sa résidence en hématologie à l'Université de Toronto. Elle a ensuite effectué un programme de fellowship en leucémie aiguë et néoplasmes myéloprolifératifs au *Princess Margaret Cancer Centre* de Toronto, puis a obtenu une maîtrise en épidémiologie et en recherche clinique à l'Université Stanford. Elle est actuellement hématologue à l'hôpital *St. Michael's* de Toronto et professeure adjointe à l'Université de Toronto. Elle a fait de l'hôpital *St. Michael's* le seul Centre d'excellence canadien sur les pathologies liées aux mastocytes avec l'*American Initiative of Mast Cell Disorders* et est actuellement la chercheuse principale du programme à l'hôpital *St. Michael's*.

Affiliation de l'autrice : Professeure adjointe à l'Université de Toronto, Ontario.
Hématologue à l'hôpital *St. Michael's* à Toronto, Ontario.
Chercheuse au *Li Ka Shing Knowledge Institute* de Toronto, Ontario.

Mastocytose systémique : Diagnostic et prise en charge en 2024

Stephanie Lee, M.D., M.Sc., FRCPC

Résumé

La mastocytose est un groupe de troubles clonaux caractérisés par une accumulation de mastocytes néoplasiques dans un ou plusieurs organes systémiques. La présentation clinique de la mastocytose est hétérogène et le pronostic variable. Par exemple, certains variants sont associés à une espérance de vie normale, tandis que d'autres comptent parmi les tumeurs malignes connues les plus agressives. La mastocytose peut survenir aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte et peut être classée en trois groupes principaux : la mastocytose systémique (MS), la mastocytose cutanée (MC) et le sarcome mastocytaire localisé. Cette revue se concentre sur la MS chez l'adulte dans le but de fournir une vue d'ensemble (1) de la pathophysiologie, (2) de l'approche diagnostique et (3) du paysage thérapeutique actuel au Canada.

Épidémiologie

La MS est un néoplasme rare. L'incidence et la prévalence de la MS sont mal définies en raison de sa rareté, mais les estimations suggèrent des taux respectifs de 1/100 000 et de 1/10 000^{1,2}. Bien que les données suggèrent que la MS a une prévalence plus élevée chez les femmes, la maladie à un stade avancé semble être plus fréquente chez les hommes^{2,3}. L'âge moyen au moment du diagnostic se situe entre la 5^e et la 7^e décennie de vie et le délai médian entre le diagnostic et l'apparition des symptômes est estimé à environ 3 ans³.

Pathophysiologie de la mastocytose systémique

Les mastocytes humains proviennent des cellules progénitrices pluripotentes CD34+ de la moelle osseuse⁴. Les mastocytes matures, dans

leur état normal, ont un rôle bien décrit de cellules effectrices dans les réactions d'hypersensibilité immédiate⁵⁻⁷. Un élément déterminant de la différenciation, de la croissance et de la survie des mastocytes est l'interaction entre le facteur de croissance des cellules souches (*stem cell factor* - SCF) et KIT, un récepteur tyrosine-kinase situé à la surface des mastocytes. Des mutations du gène *KIT* sont présentes chez plus de 90 % des patients atteints de MS et la mutation *KIT* p.D816V est de loin la plus fréquente d'entre elles. Cette mutation induit un état d'hyperactivation constitutive du récepteur KIT, indépendant du SCF, qui entraîne une surproduction de mastocytes, une amplification de la libération de médiateurs des mastocytes et l'accumulation de mastocytes dans des organes tels que la moelle osseuse, la peau, le foie, la rate, les ganglions lymphatiques et le tractus gastro-intestinal (GI)⁸⁻¹¹.

Présentation clinique de la mastocytose systémique

Allergie et symptômes des médiateurs

De nombreux patients atteints de MS, en particulier ceux dont la maladie n'est pas avancée, présentent souvent des symptômes liés à une activation mastocytaire excessive. La libération de médiateurs par les mastocytes affecte plusieurs organes et les patients peuvent présenter une variété de symptômes, notamment cutanés (p. ex., bouffées vasomotrices, prurit, urticaire), cardiovasculaires (p. ex., vertiges, syncope), gastro-intestinaux (p. ex., diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien), musculosquelettiques (p. ex., douleurs osseuses) et neuropsychiatriques (p. ex., brouillard cérébral, anxiété, dépression), ainsi que de la fatigue et de l'anaphylaxie. Les facteurs déclencheurs fréquents de la dégranulation des mastocytes sont l'exercice, les changements brusques de température, le stress physique et émotionnel, la nourriture, l'alcool, les médicaments (p. ex., les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les agents anesthésiques, les opioïdes), les agents de contraste radiologique, les interventions chirurgicales invasives et les venins⁷. Dans la MS, le taux de choc anaphylactique est significativement plus élevé que dans la population générale, et on estime qu'il se produit chez environ 20 à 50 % des patients adultes atteints de MS^{12,13}. Le venin des hyménoptères (p. ex., la guêpe jaune, la guêpe à papier, l'abeille domestique, la fourmi

de feu) est un déclencheur important dont il faut être conscient. On estime que l'anaphylaxie au venin d'hyménoptère représente jusqu'à un tiers de tous les cas d'anaphylaxie, qu'elle constitue un facteur de risque d'anaphylaxie récurrente sévère et qu'elle est souvent le symptôme de présentation des patients atteints de MS indolente¹⁴⁻¹⁸.

Os

Les anomalies osseuses sont des caractéristiques cliniques fréquentes chez les patients atteints de MS. L'ostéoporose et l'ostéopénie sont présentes chez environ 20 à 40 % des patients atteints de MS indolente et la prévalence de ces anomalies osseuses tend à être plus élevée chez les hommes. Les patients peuvent également se présenter avec une ostéosclérose, qui tend à être plus fréquente aux stades avancés de la maladie, et des lésions osseuses lytiques dans le squelette axial et appendiculaire qui peuvent imiter des métastases osseuses¹⁹⁻²³.

Infiltration des organes

L'infiltration de mastocytes dans la peau est un phénomène commun dans la MS, en particulier dans les stades non avancés de la maladie²⁴. La manifestation cutanée la plus courante de la MS est la mastocytose cutanée (MC) maculopapulaire (anciennement appelée urticaire pigmentaire), qui se caractérise par de petites lésions rondes, brunes rougeâtres monomorphes. Un signe de Darier est généralement évident dans ces cas²⁴. Dans les cas d'apparition de mastocytose au niveau de la peau chez l'adulte, la probabilité d'être atteint de MS est extrêmement élevée (jusqu'à 97 % dans certaines études)²⁵. Les patients atteints de MS peuvent présenter une lymphadénopathie et une splénomégalie dues à l'infiltration de mastocytes et/ou d'éosinophiles, ainsi qu'une éventuelle hématopoïèse extramédullaire. Une lymphadénopathie progressive et une splénomégalie importante sont plus fréquemment observées aux stades avancés de la maladie⁷. L'infiltration du foie par les mastocytes est fréquente et peut s'accompagner d'une dysfonction hépatique, d'ascites et d'hypertension portale, qui sont toutes le reflet de la mastocytose systémique de stade avancé. Les patients atteints de MS peuvent présenter d'un trouble de malabsorption et une perte de poids, ce qui est également évocateur d'un stade avancé de la maladie⁷.

Établir le diagnostic

Bilan initial

Les lignes directrices internationales recommandent que les patients soient orientés vers des centres expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de la MS²⁶⁻²⁸. Le bilan de la MS comprend une anamnèse et un examen physique approfondis, une numération globulaire complète avec différentiel et frottis, un bilan métabolique complet, des tests de la fonction hépatique, de l'albumine, un dosage de la tryptase sérique basale et une imagerie afin d'évaluer la présence d'hépatosplénomégalie, de lymphadénopathie et d'ascite. Pour établir les preuves biochimiques de l'activation des mastocytes, il convient d'orienter le patient vers un allergologue expérimenté. La MS est un diagnostic histopathologique qui nécessite une biopsie des tissus concernés, et la moelle osseuse est l'étalon-or pour cet objectif. En général, les cliniciens doivent avoir un indice de suspicion élevé de MS chez les personnes présentant **(1)** des symptômes compatibles avec une activation des mastocytes ou une anaphylaxie, **(2)** un taux de tryptase sérique basale élevé, **(3)** une mastocytose cutanée chez l'adulte prouvée par biopsie, et/ou **(4)** des lésions osseuses inexplicables. De plus, l'analyse histopathologique doit inclure un panel myéloïde de séquençage de nouvelle génération comprenant des gènes tels que *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, l'immunophénotypage des mastocytes par immunohistochimie et/ou cytométrie de flux, et la cytogénétique. En présence d'une éosinophilie sanguine et d'une prolifération des mastocytes dans la moelle osseuse, il convient de rechercher la présence de gènes de fusion des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) associés aux néoplasmes myéloïdes ou lymphoïdes avec éosinophilie (p. ex., *FIP1L1-PDGFR*)^{29,30}.

Critères diagnostiques

Les deux systèmes de classification utilisés pour établir le diagnostic de MS sont ceux de L'Organisation mondiale de la Santé (OMS)^{29,31} et les critères de consensus international (*International consensus criteria* - ICC)³⁰. Les critères sont très similaires, mais pas entièrement alignés (les nuances sont résumées dans les lignes directrices du NCCN²⁸ et dans Pardanani *et al.*²⁷). La principale caractéristique histopathologique utilisée par les deux systèmes de classification est

le critère majeur de présence d'infiltrats denses multifocaux d'au moins 15 mastocytes agrégés dans la biopsie médullaire ou dans d'autres tissus extracutanés. Les critères mineurs comprennent : > 25 % des mastocytes de l'infiltrat sont de morphologie fusiforme ou atypique, détection de toute mutation* ponctuelle activatrice *KIT* indépendante des ligands (le plus souvent la mutation *KIT* D816V), un immunophénotype anormal des mastocytes détectés par cytométrie de flux ou immunohistochimie, et un taux de tryptase sérique basale de > 20 ng/mL (**Tableau 1**). La classification de L'OMS exige 1 critère majeur et 1 critère mineur, ou au moins 3 critères mineurs alors que la classification ICC exige 1 critère majeur ou au moins 3 critères mineurs^{29,30}.

* La prévalence de mutation *KIT* p.D816V varie selon les sous-types de la maladie (MS indolente typique > 90 %, MS type smoldering > 90 %, MS-associée à une autre hémopathie maligne, MS-AHN > 90 %, MS agressive > 80 %, leucémie mastocytaire < 70 %)

Stadification

Une fois le diagnostic de MS établi, il est important de classer la maladie en sous-types spécifiques (également appelés variants) afin de comprendre l'histoire naturelle de la maladie et de planifier le traitement. Ce processus peut être déroutant, et d'autant plus compliqué par les différences subtiles entre les critères de l'ICC et de l'OMS, qui sont résumés dans le **Tableau 1**. La MS peut être divisée en deux grandes catégories : la MS non avancée et la MS avancée. La MS non avancée comprend trois sous-types : la mastocytose uniquement médullaire (*bone marrow mastocytosis* - BMM), la MS indolente (MSI) et la MS lentement progressive (type *smoldering*) (MSS). La caractéristique principale de la MS non avancée est qu'il n'y a pas d'atteinte significative des organes vitaux. La MS avancée comprend également trois sous-types : la MS agressive (MSA), la leucémie à mastocytes (LM) et la MS avec autre hémopathie maligne associée (MS-AHN)^a. Les critères utilisés pour classer les trois sous-types indolents et les sous-types agressifs sont les critères complémentaires B et C (**Tableau 2**). Le diagnostic de leucémie mastocytaire nécessite la présence d'au moins 20 % de mastocytes dans les frottis d'aspiration de la moelle osseuse. Le diagnostic de MS avec autre hémopathie maligne

Tous les sous-variants doivent d'abord répondre aux critères diagnostiques de la MS	
Mastocytose limitée à la moelle osseuse^a (<i>Bone marrow mastocytosis - BMM</i>)	
<ul style="list-style-type: none"> MS confirmée par biopsie médullaire et aucun critère B ou C, ni d'hémopathie maligne associée ou de leucémie à mastocytes Aucune atteinte cutanée 	
MS indolente (MSI)	
<ul style="list-style-type: none"> 1 critère B Aucun critère C, ni d'hémopathie maligne associée ou de leucémie à mastocytes 	
MS lentement progressive (type <i>smoldering</i> - MSS)	
<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 critères B Aucun critère C, ni d'hémopathie maligne associée ou de leucémie à mastocytes 	
MS agressive (MSA)	
<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 critère C Aucune hémopathie maligne associée ou leucémie à mastocytes 	
Mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne^b (MS-AHN) (<i>associated hematological neoplasm</i>)	
<ul style="list-style-type: none"> Réponds aux critères de diagnostic de la MS et aux critères d'un second diagnostic de cancer hématologique (généralement un cancer myéloïde) 	
Leucémie à mastocytes (LM)	
<ul style="list-style-type: none"> Mastocytes atypiques^c ≥ 20 % au myélogramme (frottis de moelle osseuse) 	

Tableau 1. Critères pour les différents variants de mastocytose systémique; avec l'aimable autorisation de Stephanie Lee, M.D.

a) Dans la classification de l'OMS 2022, la mastocytose limitée à la moelle osseuse (BMM) est une catégorie distincte de la MS indolente (MSI) Dans la classification de l'ICC 2022, la mastocytose limitée à la moelle osseuse (BMM) est un sous-type de MS indolente²⁹.

b) Dans la classification ICC 2022, ce variant est nommé MS avec une néoplasie myéloïde associée (*associated myeloid neoplasm - AMN*) parce que la plupart des néoplasies concomitantes sont d'origine myéloïde.

c) La classification ICC 2022 précise que les mastocytes doivent être des cellules immatures atypiques ce qui inclut les promastocytes, les cellules métachromatiques type-blastiques ou les mastocytes hautement pléomorphes. L'ICC précise qu'en présence d'un frottis d'aspiration de moelle osseuse inadéquat, la leucémie à mastocytes peut être diagnostiquée par une infiltration diffuse et dense de mastocytes immatures atypiques lors d'une biopsie de la moelle osseuse³⁰.

Les critères B reflètent le fardeau de la maladie, mais sans dysfonctionnement des organes et les critères C reflètent la charge de morbidité avec un dysfonctionnement des organes.

Critères B (Bordeline Benign)

WHO 2022

- À la biopsie ostéoméduallaire, > 30 % de mastocytes et taux de tryptase sérique > 200 µg/L
- Signes de dysplasie ou de myéloprolifération des autres lignées hématopoiétiques non-mastocytes, mais sans arguments diagnostique pour une autre hémopathie maligne, avec une formule sanguine normale ou seulement légèrement anormale.
- Hépatomégalie sans altération de la fonction hépatique, splénomégalie palpable sans hypersplénisme et/ou lymphadénopathie (palpation ou imagerie).
- Fréquence allélique de la mutation *KIT* D816V ≥ 10 %

ICC 2022

- > 30 % de la cellularité de la moelle osseuse par des mastocytes et tryptase sérique totale > 200 ng/mL
- Cytopénie, mais ne répondant pas aux critères C ou de la -cytose. Les causes réactives sont exclues et les critères relatifs aux néoplasmes myéloïdes ne sont pas remplis.
- Hépatomégalie sans altération de la fonction hépatique, splénomégalie palpable sans hypersplénisme et/ou lymphadénopathie > 1 cm (palpation ou imagerie).

Critères C (Consider Cytoreduction)

- Anomalie de la moelle due à l'infiltrat mastocytaire définie : ≥ 1 cytopénie(s), numération absolue des neutrophiles < 1,0 × 10⁹/L, hémoglobine < 100 g/L et/ou plaquettes < 100 × 10⁹/L
- Splénomégalie palpable avec hypersplénisme
- Lésion ostéolytique ≥ 2 cm
- Hépatomégalie palpable avec altération de la fonction hépatique, et/ou ascite, et/ou hypertension portale
- Malabsorption avec hypoalbuminémie ± perte de poids

Tableau 2. Critères complémentaires B et C; avec l'aimable autorisation de Stephanie Lee, M.D.

associée exige que les critères diagnostiques pour (1) une MS et pour (2) une hémopathie maligne (myéloïde ou rarement lymphoïde) soient simultanément répondus. Les hémopathies malignes courantes qui coexistent avec la MS sont la leucémie myélomonocytaire chronique, les syndromes myélodysplasiques, les néoplasmes myéloprolifératifs, la leucémie chronique à éosinophiles et la leucémie myéloïde aiguë.

Traitement

Symptômes d'activation mastocytaire, anaphylaxie et santé osseuse

Une collaboration multidisciplinaire, en particulier avec les allergologues, est nécessaire pour optimiser les soins aux patients. Les symptômes de l'activation mastocytaire affectent grandement la qualité de vie des patients et sont pris en charge par des traitements anti-médiateurs tels que les antihistaminiques, les stabilisateurs de membrane mastocytaire et les inhibiteurs des leucotriènes. Il est essentiel de conseiller les patients sur la façon d'éviter les déclencheurs, en particulier les stratégies visant à éviter les piqûres d'insectes et l'optimisation péri-interventions chirurgicales²⁸. Il est recommandé à tous les patients de se procurer un bracelet d'alerte médicale et/ou une carte de portefeuille, et d'avoir toujours sur eux deux stylos auto-injecteurs d'épinéphrine. Tous les patients ayant déjà subi une anaphylaxie due au venin d'hyménoptère doivent être évalués par un allergologue en vue d'une immunothérapie (désensibilisation) aux venins et/ou d'un traitement par omalizumab en cas d'autres problèmes allergiques graves^{28,32,33}. En raison du risque de perte osseuse excessive, l'ostéodensitométrie constitue un élément important de la prise en charge et des bisphosphonates associés à des antihistaminiques sont généralement utilisés comme traitements de première ligne²⁸.

Cytoréduction

La cytoréduction est généralement indiquée pour les patients présentant des lésions des organes cibles ou des symptômes graves et réfractaires²⁶⁻²⁸. Les traitements cytoréducteurs comprennent la midostaurine, l'avapritinib, la cladribine, le peginterféron alfa-2a et l'imatinib. La plupart des lignes directrices internationales recommandent un essai clinique, la midostaurine ou l'avapritinib comme thérapies de première

ligne pour la MS avancée, ainsi que la cladribine lorsqu'une cytoréduction rapide est nécessaire²⁶⁻²⁸.

La midostaurine est un inhibiteur multikinase oral qui a été approuvée pour le traitement de la MS avancée au Canada, aux États-Unis et en Europe. Deux essais cliniques pivots ont démontré l'efficacité de la midostaurine dans le traitement de la MS. Le taux de réponse globale (TRG) était d'environ 60 à 69 %, avec des durées médianes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) respectives de 14 mois et 29 mois. Tous les sous-variants de MS avancée ont répondu au traitement. Les patients ont fait état d'une amélioration de leur qualité de vie et les principaux effets indésirables étaient la toxicité gastro-intestinale et la myélosuppression^{34,35}. Malheureusement, la midostaurine n'est pas remboursée dans la plupart des provinces du Canada, et les programmes compassionnels sont extrêmement limités. Étant donné le coût annuel à la charge du patient qui dépasse souvent les 100 000 \$ canadiens, la midostaurine ne constitue pas une option de traitement réaliste pour la plupart des patients au Canada.

L'avapritinib est un inhibiteur puissant et sélectif de la mutation *KIT* D816V qui a été étudié dans les essais de phase I EXPLORER et de phase II PATHFINDER chez des patients adultes atteints de MS avancée^{34,37}. L'analyse intermédiaire de l'essai PATHFINDER a montré un TRG de 75 % après un suivi médian de 10,4 mois et les taux estimés de SSP et de SG à 12 mois étaient respectivement de 79 % et de 86 %, après un suivi médian de 7 mois. Des hémorragies intracrâniennes ont été observées chez 13 % des patients de l'essai EXPLORER et étaient fortement associées à une thrombocytopénie sévère³⁴. Par conséquent, les deux études ont été modifiées pour exclure les patients présentant une thrombocytopénie sévère et l'avapritinib est recommandé pour les patients dont la numération plaquettaire est égale ou supérieure à 50 000/mm³. L'avapritinib a été approuvé aux États-Unis en 2021 et en Europe en 2022 pour le traitement de la mastocytose systémique avancée. Il n'est pas encore disponible au Canada.

La cladribine, bien qu'elle ne soit pas approuvée par Santé Canada pour la MS, est utilisée hors indication pour tous les variants de la MS avancée. Des études ont montré que la cladribine a un TRG d'environ 50 à 77 % pour les patients atteints de MS avancée, et une durée médiane de réponse d'environ 1 à 2,5 ans. Les

complications infectieuses et la myélosuppression sont les principaux effets indésirables³⁸⁻⁴⁰.

Le peginterféron alfa-2a est également utilisé hors indication au Canada pour les patients atteints de MSA et de MS-AHN (lorsque la composante MS nécessite un traitement). Il n'est pas recommandé pour la LM²⁸. Il peut s'avérer utile chez certains patients atteints de MSI ou de MSS qui présentent des symptômes d'activation mastocytaire ou osseux, sévères ou réfractaires²⁸.

L'imatinib est approuvé par Santé Canada pour le traitement de la MS avancée chez les patients qui ne présentent pas la mutation *KIT* D816V ou dont le statut mutationnel de *KIT* est inconnu. Comme plus de 90 % des patients atteints de MS présentent la mutation *KIT* D816V, le rôle de l'imatinib dans le traitement de la MS est limité⁴¹.

Il existe peu de données de bonne qualité sur le rôle de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints de MS. En général, ce traitement est réservé aux patients atteints d'une maladie agressive/réfractaire et à ceux qui présentent une MS-AHN avec des caractéristiques à haut risque (p. ex., une LMA). Le rôle des inhibiteurs de *KIT* dans le contexte post-greffe n'a pas été formellement étudié dans le cadre d'essais prospectifs^{37,42}.

Pronostic

Une stadification précise de la mastocytose systémique telle que décrite ci-dessus est importante pour le pronostic. Il convient toutefois de noter que la plupart des données relatives à la survie à long terme datent d'une époque précédant le traitement par ITK²⁷. Les formes non avancées de MS sont des néoplasmes à croissance comparativement lente et les patients ont tendance à avoir une excellente survie à long terme, allant d'une SG médiane non atteinte pour la BMM, de 25 à 28 ans pour la MSI et de 12 ans pour la MSS^{38,43,44}. Le taux estimé de transformation de MSI en MS avancée et en transformation leucémique est respectivement de < 3 % et < 1 %^{38,43,44}. Dans les formes de MS avancées, la SG médiane est variable, allant d'environ 3 à 6 ans pour les patients atteints de MSA, de 2 à 3 ans pour les patients atteints de MS-AHN et de 2 mois à 2 ans pour les patients atteints de LM^{28,38,45,46}. La transformation leucémique d'une MS agressive et d'une MS-AHN est variable et est fortement influencée par la composante AHN, avec un risque global allant de 6 à 30 %³⁸. Des modèles

pronostiques intégrant des variables cliniques et moléculaires ont été développés, bien que les performances de ces modèles à l'ère des ITK ne soient pas encore bien définies^{27,28}.

Conclusion

La mastocytose systémique est une affection maligne rare avec un large spectre de présentations cliniques et de trajectoires naturelles. La pathogenèse de la MS est fortement liée à des mutations somatiques activatrices de *KIT* et conduit à (1) une prolifération des mastocytes, (2) une activation excessive des mastocytes, et (3) une accumulation des mastocytes dans les tissus, ce qui peut induire un dysfonctionnement des organes et une lourde charge de symptômes ayant un impact considérable sur la qualité de vie des patients. La prise en charge nécessite des soins multidisciplinaires et, bien que les options de traitement s'élargissent, elles restent très limitées au Canada, ce qui indique un énorme besoin non satisfait.

Autrice correspondante :

Stephanie Lee, M.D.

Courriel : Stephanie.Lee@unityhealth.to

Divulgations des liens financiers :

Consultation/Comité consultatif :

Medison Pharma.

Références

- van Doormaal JJ, Arends S, Brunekreeft KL, van der Wal VB, Sietsma J, van Voorst Vader PC, et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1429-1431.e1421. doi:10.1016/j.jaci.2012.10.015
- Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014;166(4):521-528. doi:10.1111/bjh.12916
- Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009;113(23):5727-5736. doi:10.1182/blood-2009-02-205237
- Kirshenbaum AS, Kessler SW, Goff JP, Metcalfe DD. Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells. *J Immunol*. 1991;146(5):1410-1415.

5. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as “tunable” effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:749-786. doi:10.1146/annurev.immunol.21.120601.141025
6. Galli SJ, Tsai M. Mast cells: versatile regulators of inflammation, tissue remodeling, host defense and homeostasis. *J Dermatol Sci*. 2008;49(1):7-19. doi:10.1016/j.jdermsci.2007.09.009
7. Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. *Physiol Rev*. 1997;77(4):1033-1079. doi:10.1152/physrev.1997.77.4.1033
8. Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2005;13(3):205-220. doi:10.1097/01.pai.0000173054.83414.22
9. Furitsu T, Tsujimura T, Tono T, Ikeda H, Kitayama H, Koshimizu U, et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. *J Clin Invest*. 1993;92(4):1736-1744. doi:10.1172/jci116761
10. Kitayama H, Kanakura Y, Furitsu T, Tsujimura T, Oritani K, Ikeda H, et al. Constitutively activating mutations of c-kit receptor tyrosine kinase confer factor-independent growth and tumorigenicity of factor-dependent hematopoietic cell lines. *Blood*. 1995;85(3):790-798.
11. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood*. 2008;112(4):946-956. doi:10.1182/blood-2007-11-078097
12. González de Olano D, de la Hoz Caballer B, Núñez López R, Sánchez Muñoz L, Cuevas Agustín M, Diéguez MC, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy*. 2007;37(10):1547-1555. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02804.x
13. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63(2):226-232. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x
14. Alvarez-Twose I, Zanotti R, González-de-Olano D, Bonadonna P, Vega A, Matito A, et al. Nonaggressive systemic mastocytosis (SM) without skin lesions associated with insect-induced anaphylaxis shows unique features versus other indolent SM. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):520-528. doi:10.1016/j.jaci.2013.06.020
15. Niedoszytko M, Bonadonna P, Oude Elberink JN, Golden DB. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Hymenoptera venom allergy in mastocytosis patients. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):365-381. doi:10.1016/j.iac.2014.02.004
16. Jimenez-Rodriguez TW, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy*. 2018;11:121-142. doi:10.2147/jaa.S159411
17. Valent P. Risk factors and management of severe life-threatening anaphylaxis in patients with clonal mast cell disorders. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(7):914-920. doi:10.1111/cea.12318
18. van Anrooij B, van der Veer E, de Monchy JG, van der Heide S, Kluijn-Nelemans JC, van Voorst Vader PC, et al. Higher mast cell load decreases the risk of Hymenoptera venom-induced anaphylaxis in patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):125-130. doi:10.1016/j.jaci.2012.12.1578
19. Gulen T, Häggglund H, Dahlén B, Nilsson G. Mastocytosis: The puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *Journal of Internal Medicine*. 2015;279. doi:10.1111/joim.12410
20. van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JG, Kluijn-Nelemans HC, van Doormaal JJ. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy*. 2012;67(3):431-438. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02780.x
21. Degboé Y, Eischen M, Nigon D, Apoil PA, Mailhol C, Tournier E, et al. Prevalence and risk factors for fragility fracture in systemic mastocytosis. *Bone*. 2017;105:219-225. doi:10.1016/j.bone.2017.09.005
22. Riffel P, Schwaab J, Lutz C, Naumann N, Metzgeroth G, Fabarius A, et al. An increased bone mineral density is an adverse prognostic factor in patients with systemic mastocytosis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(4):945-951. doi:10.1007/s00432-019-03119-3
23. Acosta-Mérida Á, Ojeda-Bruno S. Multiple vertebral fractures as the first manifestation of systemic mastocytosis. *Osteoporos Int*. 2019;30(5):1121-1124. doi:10.1007/s00198-019-04897-9
24. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):35-45. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.034
25. Berezowska S, Flaig MJ, Ruëff F, Walz C, Haferlach T, Krokowski M, et al. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol*. 2014;27(1):19-29. doi:10.1038/modpathol.2013.117
26. Veitch S, Radia DH. Mastocytosis demystified. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;2023(1):396-406. doi:10.1182/hematology.2023000505
27. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2023;98(7):1097-1116. doi:10.1002/ajh.26962

28. National Comprehensive Cancer Network. Systemic Mastocytosis. [accessed 2024 February 15, 2024]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1490>.
29. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, 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. doi:10.1038/s41375-022-01613-1
30. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228. doi:10.1182/blood.2022015850
31. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. IARC, Lyon, 2017
32. González de Olano D, Alvarez-Twose I, Esteban-López MI, Sánchez-Muñoz L, de Durana MD, Vega A, et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):519-526. doi:10.1016/j.jaci.2007.11.010
33. Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, Riccio A, De Ferrari L, Lombardo C, et al. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):474-478. doi:10.1016/j.jaip.2013.06.014
34. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia*. 2018;32(2):470-478. doi:10.1038/leu.2017.234
35. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2530-2541. doi:10.1056/NEJMoa1513098
36. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med*. 2021;27(12):2183-2191. doi:10.1038/s41591-021-01538-9
37. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med*. 2021;27(12):2192-2199. doi:10.1038/s41591-021-01539-8
38. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol*. 2009;84(12):790-794. doi:10.1002/ajh.21561
39. Tefferi A, Kittur J, Farrukh F, Begna KH, Patnaik MM, Al-Kali A, et al. Cladribine therapy for advanced and indolent systemic mastocytosis: Mayo Clinic experience in 42 consecutive cases. *Br J Haematol*. 2022;196(4):975-983. doi:10.1111/bjh.17932
40. Barete S, Lortholary O, Damaj G, Hirsch I, Chandresris MO, Elie C, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*. 2015;126(8):1009-1016; quiz 1050. doi:10.1182/blood-2014-12-614743
41. Shomali W, Gotlib J. Response criteria in advanced systemic mastocytosis: evolution in the era of KIT inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6). doi:10.3390/ijms22062983
42. Ustun C, Gotlib J, Popat U, Artz A, Litzow M, Reiter A, et al. Consensus opinion on allogeneic hematopoietic cell transplantation in advanced systemic mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(8):1348-1356. doi:10.1016/j.bbmt.2016.04.018
43. Escribano L, Alvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, Garcia-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(3):514-521. doi:10.1016/j.jaci.2009.05.003
44. Trizuljak J, Sperr WR, Nekvindová L, Elberink HO, Gleixner KV, Gorska A, et al. Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification. *Allergy*. 2020;75(8):1927-1938. doi:10.1111/all.14248
45. Pardanani A, Lim KH, Lasho TL, Finke CM, McClure RF, Li CY, et al. WHO subvariants of indolent mastocytosis: clinical details and prognostic evaluation in 159 consecutive adults. *Blood*. 2010;115(1):150-151. doi:10.1182/blood-2009-10-249979
46. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Gorska A, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2019;6(12):e638-e649. doi:10.1016/S2352-3026(19)30166-8