

Las mastocitosis

Mastocytosis

Dr. Catalino R. Ustáriz-García

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Las mastocitosis están incluidas dentro del grupo de "enfermedades raras" debido a su baja frecuencia. Se caracterizan por el crecimiento y acumulación de causa desconocida de mastocitos en piel y otros órganos. Las manifestaciones clínicas se deben a la infiltración por mastocitos y a la liberación de mediadores químicos. El diagnóstico se establece por la clínica y los hallazgos histopatológicos en biopsias de piel y de órganos afectados, como la médula ósea. En la piel se manifiesta como urticaria pigmentosa. Existen varias clasificaciones, pero ninguna ha sido universalmente aceptada. El tratamiento es sintomático y no altera el curso de la enfermedad. La mayoría de los pacientes presentan síntomas relacionados con la liberación de mediadores del mastocito, y la prevención de sus efectos sobre los tejidos constituye la clave del tratamiento.

Palabras clave: mastocitosis, mastocitos.

ABSTRACT

Mastocytoses are included among the group of "rare diseases" due to their low frequency. They are characterized by the growth and accumulation of mastocytes on the skin and other organs for no known reason. Clinical manifestations are due to infiltration by mastocytes and the release of chemical mediators. The diagnosis is clinical and based on histopathological findings from biopsies of the skin and other organs affected, such as the bone marrow. On the skin, the illness is manifested as urticaria pigmentosa. Several classifications have been made, but none has been universally accepted. Treatment is symptomatic and does not change the course of the illness. Most patients present symptoms related to mastocyte mediator release, and prevention of its effects on tissues is crucial to the treatment.

Key words: Mastocytosis, mastocytes.

INTRODUCCIÓN

Entre las enfermedades poco frecuentes que pertenecen al grupo de las llamadas "enfermedades raras" se encuentran las mastocitosis que se caracterizan por un crecimiento anormal y la acumulación de mastocitos, con síntomas y signos secundarios a la infiltración de los órganos y tejidos por éstas células, y a la liberación de sus mediadores químicos. La piel es el tejido que se afecta con mayor frecuencia. Además, se alteran fundamentalmente: el tejido óseo, la médula ósea, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central.¹⁻⁴ Cualquiera de sus formas es poco frecuente y se expresa por igual en ambos sexos, aunque con leve predominio en el masculino; puede presentarse tanto en niños como en adultos.⁵⁻⁸ Las lesiones de la piel suelen ser amarillo-oscuro o café-rojizas y ligeramente elevadas. El frotamiento de las lesiones produce de inmediato enrojecimiento y urticaria. En la niñez pueden manifestarse con lesiones vesiculares ampollosas. El pronóstico es diferente según la forma clínica, la carga mastocitaria y la edad de comienzo de la enfermedad.⁹⁻¹¹

El objetivo de este trabajo es resumir los conocimientos actuales relacionados con estas enfermedades poco frecuentes, con manifestaciones clínicas diversas y con tratamientos diferentes, según su evolución y el grado de afectación que presenten.

CONCEPTO

El término mastocitosis incluye a un grupo de procesos que se caracterizan por una hiperplasia de mastocitos funcionalmente normales, que infiltran diferentes tejidos.

La primera referencia bibliográfica de estos procesos data de 1869, cuando *Nettleship* y *Tay* describieron un niño con lesiones cutáneas de color marrón que desarrollaban edema e inflamación de la piel cuando se rascaba.¹² Posteriormente se hicieron nuevas observaciones y llamó la atención de que las mastocitosis podían ser enfermedades sistémicas que también podrían llegar a afectar los órganos internos.¹³⁻¹⁷

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y la prevalencia de las mastocitosis en la población general son desconocidas, aunque se plantea una baja frecuencia. Se estima que afecta a 1/1 000-8 000 pacientes nuevos que acuden a la consulta de dermatología.¹⁸ Un estudio en el Reino Unido estableció una incidencia de 0,0000667 %. La enfermedad es más frecuente en la raza blanca, aunque se han descrito en todos los grupos étnicos. Su frecuencia no es mayor en pacientes atópicos y su incidencia no se modifica con el sexo.^{1,19}

La mayoría de los pacientes no tienen antecedentes familiares de la enfermedad, pero se han descrito algunos casos de mastocitosis familiar, con un patrón de herencia dominante en un tercio de los casos.²⁰ Las lesiones cutáneas en pacientes gemelos son muy similares y el desarrollo y progresión de la enfermedad suele ser muy parecido, lo que sugiere que en estos enfermos existe un factor genético que desempeña una función importante en el desarrollo de la enfermedad.²¹

En el 18 al 31 % del total de casos es congénita; alrededor del 30 % desarrolla la mastocitosis antes de los 6 meses de edad, el 10 % a los 2 años, aproximadamente,

y el 10 % entre 2 y 15 años de edad. En el resto de los pacientes (35 %), el desarrollo de la mastocitosis suele producirse en una edad pico entre los 20 y 40 años.^{7,22} En el 70 al 75 % de los casos pediátricos las lesiones aparecen antes de los 2 o 3 años de vida.^{5,23}

La piel es el órgano que se afecta con más frecuencia en todos los tipos de mastocitosis y la mayor parte de los pacientes con mastocitosis sistémica también tienen lesiones cutáneas. Los niños siempre presentan lesiones en la piel.¹¹

La infiltración del tubo digestivo se observa hasta en el 80 % de los casos y se manifiesta como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarreas; y el 40 % se asocia con úlcera péptica secundaria probablemente a la hipersecreción de ácido gástrico.²⁴

El compromiso de la médula ósea es frecuente y algunos autores le otorgan un valor pronóstico de acuerdo con el tipo de infiltración observada. El pronóstico es menos favorable en la medida en que disminuyen las células grasas y aumenta la fibrosis.²⁵

HISTOFISIOLOGÍA

Los mastocitos o células cebadas son células granulares del tejido conectivo producidas en la médula ósea, que se encuentran en nuestro organismo en situaciones normales y que tienen como misión participar en las reacciones inflamatorias e inmunológicas. Constituyen una población muy heterogénea y se diferencian totalmente cuando han alcanzado el tejido que va a ser su destino definitivo; allí los factores de crecimiento secretados por el propio tejido hacen que el mastocito termine su maduración. Se localizan principalmente en alvéolos, mucosa y submucosa del intestino delgado, y la piel. Los mastocitos se encuentran distribuidos en casi todos los órganos, principalmente próximos a los vasos sanguíneos y linfáticos, nervios periféricos y epitelios. El desarrollo normal de los mastocitos requiere de la interacción del factor de crecimiento mastocitario y de los receptores c-kit que se expresan por los mastocitos en las diferentes etapas evolutivas. El factor de crecimiento mastocitario se une a la proteína producto del proto-oncogen c-kit y estimula la proliferación mastocitaria. Además, el factor de crecimiento mastocitario estimula los mastocitos y la síntesis de melanina, lo que explicaría la hiperpigmentación característica de las lesiones cutáneas. Los mastocitos pueden ser activados por mecanismos mediados por la Ig E o independientes de ella.^{1,7, 20-25}

PATOGÉNESIS

Los mastocitos derivan de los precursores pluripotenciales CD 34+ de la médula ósea; y en sangre periférica circulante se observan como células agranulares con apariencia monocítica. Los precursores mastocíticos circulantes expresan CD34+, el receptor c-kit (CD 117) y los receptores Ig G (Fc RII), pero no tienen gran afinidad por los receptores Ig E (Fc ε RI). Tras la migración a los tejidos, los mastocitos inmaduros adoptan su morfología granular típica.

En la actualidad se desconoce cuál es la causa del aumento de los mastocitos, y se han propuesto diferentes hipótesis:

1. *Mutaciones del c-kit*: el proto oncogen c-kit, codifica el receptor tiroxina-quinasa transmembrana para el factor de las células madre pluripotenciales (*stem cell factor - SCF*); además, el factor de crecimiento mastocitario se une con la proteína producto del proto-oncogen c-kit. La activación del c-kit induce crecimiento celular y prolonga la supervivencia de las células al impedir su apoptosis, por lo que su mutación podría estar relacionada con la proliferación de los mastocitos. Las mastocitosis familiares

deben ser valoradas como entidades independientes, ya que no se ha podido demostrar ningún tipo de mutación genómica o somática del c-kit en estas familias.^{26,27}

2. *La expresión del factor de crecimiento de los mastocitos y del c-kit:* en un estudio se sugirió que los pacientes con mastocitosis expresan, además de la forma membranosa normal, una forma soluble del SCF en la epidermis.²⁸ Estos hallazgos no se han podido demostrar en estudios posteriores e incluso se han encontrado algunos casos con disminución de la expresión de SCF en pacientes pediátricos.²⁹ Se ha señalado que los pacientes con formas agresivas de la enfermedad o alteraciones hematológicas asociadas, tienen una elevación de los niveles de mRNA para c-kit en los monocitos de sangre periférica.

3. *Apoptosis de los mastocitos:* el aumento de la supervivencia de los mastocitos en estos procesos se ha vinculado con la inhibición de la apoptosis.

4. *Alteraciones cromosómicas:* Las anomalías cromosómicas en forma de roturas y trisomías se han comprobado en pacientes con alteraciones hematológicas asociadas.³⁰

5. *Fenotipo de los mastocitos en las mastocitosis:* se ha encontrado un aumento en la expresión del antígeno nuclear de proliferación celular en los mastocitomas y en las mastocitosis malignas, pero no en la mastocitosis pigmentaria.³¹ Tampoco se han observado alteraciones estructurales en los análisis inmunohistoquímicos de los pacientes con urticaria pigmentosa o mastocitoma.³²

CLASIFICACIÓN

Existen varias clasificaciones, pero ninguna ha sido universalmente aceptada.³³ La clasificación modificada de *Metcalf* reconoce 5 categorías, cada una de las cuales se asocia con diferente pronóstico y tratamiento.

I. Mastocitosis cutánea:

- a. Urticaria pigmentosa;
- b. Mastocitoma solitario;
- c. Mastocitosis cutánea difusa;
- d. Telangiectasia macularis eruptiva perstans.

II. Mastocitosis sistémica con compromiso cutáneo o sin él: infiltración mastocitaria de al menos un órgano interno, por ejemplo: médula ósea, tracto gastrointestinal, sistema óseo.

III. Mastocitosis asociada con enfermedad hematológica: enfermedades mieloproliferativas, leucemias, linfomas y mielodisplasia.

IV. Mastocitosis linfadenopática con eosinofilia.

V. Leucemia mastocítica.^{34,35}

Por otra parte, tenemos la clasificación histológica adoptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

I. Mastocitosis cutánea.

II. *Mastocitosis sistémica:*

- a) Mastocitosis sistémica indolente (con lesión cutánea);
- b) Mastocitosis asociada con otra hemopatía clonal;
- c) Mastocitosis sistémica agresiva;
- d) Leucemia de mastocitos y sarcoma de mastocitos.

III. *Mastocitoma extracutáneo.*³⁶

El Registro Español de las Mastocitosis (REMA), incluye otros 2 grupos de mastocitosis sistémicas indolentes:

- 1. La mastocitosis sistémica bien diferenciada.
- 2. La mastocitosis sistémica sin lesión cutánea asociada con anafilaxia o colapso.

También se ha propuesto por la OMS la siguiente clasificación clínica:³⁷

I. *Mastocitosis indolente.*

A. Mastocitosis cutánea:

- a) Urticaria pigmentosa;
- b) Mastocitosis cutánea difusa;
- c) Mastocitoma;
- d) Telangiectasia macularis eruptiva perstans.

B. Mastocitosis sistémica (con urticaria pigmentosa o sin ella):

- a) Con afectación de la médula ósea;
- b) Con afectación gastrointestinal.

II. *Mastocitosis asociadas con hemopatías (con urticaria pigmentosa o sin ella):*

- A. Síndromes mielodisplásicos.
- B. Síndromes mieloproliferativos.
- C. Leucemia mieloide aguda.
- D. Linfoma no hodgkiniano.
- E. Neutropenia crónica.

III. *Mastocitosis linfadenopática con eosinofilia o agresiva (con urticaria pigmentosa o sin ella).*

IV. *Leucemia de mastocitos.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen 3 tipos de manifestaciones clínicas: las que se producen como consecuencia de la liberación masiva de mediadores mastocíticos, las secundarias a la liberación crónica de estos mediadores, y las debidas a la infiltración celular. No siempre existe una relación directa entre la masa mastocitaria total y los síntomas de liberación.³⁸

A continuación se señalan las principales manifestaciones clínicas, asociadas con la liberación de mediadores químicos por los mastocitos:³⁹

I. Sistémicas: inestabilidad vascular, incremento de la permeabilidad vascular, fibrosis, eosinofilia, infiltración linfocitaria, anticoagulación local, hiperplasia mastocitaria, caquexia.

II. Piel: prurito, urticaria.

III. Tracto gastrointestinal: hipersecreción gástrica, dolor abdominal.

IV. Pulmón: broncoconstricción, secreción, edema pulmonar.

V. Esqueleto: remodelado óseo, osteoporosis.

La piel es el órgano que se afecta con más frecuencia en todos los tipos de mastocitosis y la mayor parte de los pacientes con mastocitosis sistémica también tienen lesiones cutáneas. Los niños siempre presentan lesiones en la piel, aunque solo el 60 % experimenta algunos síntomas relacionados con la liberación de mediadores.¹¹

Las lesiones en la piel se presentan como máculas o pápulas rojo-marrón, de distribución simétrica y tamaño variable, que desarrollan de forma característica: edema, eritema, y frecuentemente, prurito, tras el rozamiento o fricción de la lesión, lo que se denomina signo de Darier.

Pueden presentarse en cualquier localización de la piel y mucosas, pero lo más habitual es que se localicen en tronco, seguido de cara y cabeza; usualmente se respetan las palmas de las manos y las plantas de los pies.^{8, 23}

La aparición de ampollas es poco frecuente y es típica en pacientes menores de 2 años de edad. Estas ampollas curan sin dejar cicatrización, pero por lo general persiste una hiperpigmentación residual.⁴⁰

Los cuadros anafilácticos o el colapso vascular con riesgo vital, se dan en un porcentaje variable de pacientes: hasta el 22 % en los adultos y 6 % en las formas pediátricas. La anafilaxia es más frecuente en los hombres que en las mujeres. En muchas ocasiones no se descubre un factor desencadenante claro; en otras, existe el antecedente de un fármaco, inductores usados en anestesia general, relajantes musculares, y otros.⁷⁻⁹

Entre los factores desencadenantes de la liberación de mediadores químicos en las mastocitosis se cuentan:

1. Estímulos físicos: traumatismos, ejercicios, baños de agua caliente o fría, bebidas calientes.

2. Comidas con especias, queso, alcohol.

3. Ciertos medicamentos que pueden causar desgranulación excesiva, tales como la aspirina, la procaína, la codeína, la morfina, la polimixina, la tiamina, la quinina, la D-tubocurarina, los contrastes radiológicos, la escopolamina, los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), etc.

4. Otros: polímeros endovenosos de alto peso molecular (dextrano), estrés emocional, toxinas bacterianas, venenos de serpientes, polipéptidos liberados por áscaris, medusas, cangrejos y langostas.

El dolor abdominal recurrente, generalmente con diarrea, está presente en un porcentaje significativo de los casos. La malabsorción grave es prácticamente exclusiva de las formas agresivas; sin embargo, es frecuente encontrar una malabsorción subclínica. También los pacientes pueden tener náuseas y vómitos. El dolor abdominal se ha atribuido a úlcera péptica, edema, hipermotilidad o lesión urticariana gastrointestinal.²⁴

La infiltración hística masiva en las formas agresivas de la enfermedad, puede dar lugar a signos y síntomas secundarios a la existencia de hepatomegalia y esplenomegalia, como el dolor, la inflamación abdominal y las alteraciones en la circulación portal con ascitis.²⁴

En la literatura se reporta una baja frecuencia de la osteoporosis. Estos pacientes presentan un aumento del riesgo a sufrir fracturas patológicas y aplastamiento vertebral.

El compromiso de la médula ósea es frecuente, y algunos autores le otorgan un valor pronóstico al tipo de infiltración observada, con una supervivencia mayor que el 75 % a los 5 años, cuando los mastocitos infiltran en forma focal o en parche el espacio paratrabecular o perivascular, asociados con linfocitos, eosinófilos, fibras de reticulita; y con serie hematopoyética normal en las zonas no afectadas. El pronóstico es menos favorable en la medida en que disminuyen las células grasas y aumenta la fibrosis.²⁵

Las alteraciones hematológicas pueden ser secundarias a la infiltración mastocitaria de la médula ósea o bien pueden ser independientes. De las mastocitosis del adulto, el 30 % se acompaña de alteraciones hematológicas sistémicas que por lo general constituyen síndromes mieloproliferativos o mielodisplásticos, linfoma de Hodgkin, síndromes hipereosinofílicos o enfermedad de Castleman. En estos casos, los síntomas hematológicos suelen predominar sobre los relacionados con las mastocitosis.^{17,18} La leucemia de mastocitos se clasifica de forma independiente.

Se han descrito también alteraciones neuropsiquiátricas como irritabilidad, baja capacidad de atención, depresión y alteraciones de la memoria reciente, asociadas con mastocitosis sistémicas.^{19,41}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las mastocitosis se basa en una historia clínica completa, el examen físico y las características clínicas de las lesiones cutáneas. Es esencial la biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico. Se debe tomar con el menor trauma posible y la fijación se realizará en formol. Es suficiente hacer la tinción con hematoxilina-eosina y azul de toluidina. Al hacer la tinción con Giemsa, es importante tener en consideración que también puede teñir el infiltrado leucocitario.⁴²⁻⁴⁴

Cuando las lesiones no están traumatizadas no existen eosinófilos en el infiltrado y su presencia debe sugerir otro diagnóstico clínico. En los pacientes adultos con lesión cutánea confirmada por histología y sin datos que sugieran agresividad, el estudio de la médula ósea se puede posponer durante meses o años. La biopsia de médula ósea solo se realizará en aquellos pacientes con alteraciones relevantes en el hemograma y en ningún caso debe repetirse en un periodo menor de 5 años. En las formas pediátricas (urticaria pigmentosa y urticaria cutánea difusa) no se hará estudio de la médula ósea, excepto si el paciente es sometido a un procedimiento de anestesia

general por cualquier otro motivo, si la enfermedad no regresa pasada la pubertad, o si a lo largo de la evolución aparecen síntomas o signos de progresión.

Los estudios de sangre periférica incluyen: hemograma para descartar alteraciones hematológicas asociadas, como anemia, leucopenia, leucocitosis y trombocitopenia. Además, triptasa total en suero o plasma, estudio bioquímico habitual junto con fosfatasa alcalina y la b2 microglobulina, ferritina, vitamina B₁₂, folatos en el suero, y mastocitos circulantes por citometría de flujo (CD2, CD25, CD35, CD18, CD59, CD63, y CD69).

Estudios en la médula ósea: citología (tinciones de May Grünwald Giemsa-MGG), histología (tinciones de hematoxilina-eosina, azul de toluidina y detección inmunohistoquímica de la triptasa y del c-kit), inmunofenotipaje mediante citometría de flujo y mutaciones del c-kit. Deben estudiarse en mastocitos purificados y en caso de detectarse, es indispensable su estudio en todas las líneas celulares hematopoyéticas para conocer si su afectación es uni o multilínea.⁴⁵

Estudio del tubo digestivo: gastroduodenoscopia, ultrasonido abdominal y tomografía axial computadorizada (TAC), o solamente esta última (buscar hepatoesplenomegalia y adenopatías).

Examen radiológico óseo: radiografía simple de columna dorsal, lumbar, pelvis y huesos largos; densitometría ósea.

Electrocardiograma y valoración psiquiátrica, según los síntomas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La OMS señala los siguientes criterios diagnósticos en las mastocitosis sistémicas del adulto:⁴⁶⁻⁴⁸

I. Mayores:

1. Presencia de agregados mastocitarios que contengan 15 o más mastocitos en la biopsia de médula ósea o en otros tejidos.

II. Menores:

1. Más del 25 % de mastocitos con morfología anormal en la extensión de médula ósea.

2. Expresión de los antígenos CD 25, CD 2 o ambos, por citometría de flujo.

3. Triptasa sérica: mayor de 20 µg/mL (no es válido si existe una hemopatía mieloide asociada).

4. Presencia de mutación activante del c-kit en los mastocitos de médula ósea u otro tejido.

Una mastocitosis se considera sistémica si se cumple un criterio mayor y uno menor, o 3 criterios menores.

El REMA modifica los criterios diagnósticos de la OMS de la siguiente manera:

a) La presencia de un inmunofenotipo aberrante lo considera un criterio mayor.
b) El estudio de la triptasa sérica utiliza un punto de corte arbitrario y no está basado en estudios prospectivos.

c) Incluye otros 2 grupos de mastocitosis sistémicas indolentes:

1. La mastocitosis sistémica bien diferenciada.

2. La mastocitosis sistémica sin lesión cutánea asociada con anafilaxia o colapso vascular.

Los criterios diagnósticos de las mastocitosis sistémicas del adulto, según el REMA, serían los siguientes:⁴⁹⁻⁵¹

I. *Criterios mayores:*

1. Presencia de agregados mastocitarios que contengan 15 o más mastocitos en la biopsia de médula ósea. (Es el único criterio principal aceptado por la clasificación actual de consenso de la OMS).

2. Demostración de un inmunofenotipo aberrante por citometría de flujo en los mastocitos, como la expresión de CD 25 (considerado un criterio por la REMA, pero no en la clasificación de la OMS), con o sin expresión de CD 2 y la sobreexpresión de CD 35, CD 59, CD 69, y una baja expresión de CD 117, entre otros.

II. *Criterios menores:*

1. Presencia de más del 25 % de mastocitos morfológicamente anormales en las extensiones de médula ósea.

2. Triptasa sérica superior a 25 µg/L. No aplicable si existe una hemopatía mieloide asociada (leucemia aguda, síndrome mielodisplástico o mieloproliferativo, síndrome hipereosinofílico) o si la determinación se ha realizado coincidiendo con una crisis anafiláctica.

3. Presencia de mutaciones somáticas activantes en la proteína c-kit.

Se considera a una mastocitosis como sistémica, si se cumple un criterio principal y uno menor, o 2 criterios secundarios.

Dado que en las formas pediátricas no se realiza estudio de médula ósea en el momento del diagnóstico, esta clasificación no es aplicable en estos pacientes.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe establecerse sobre la base de los siguientes pilares fundamentales:

- Información cuidadosa sobre la enfermedad a pacientes, familiares o a ambos.
- Evitar todos aquellos factores que pueden desencadenar una liberación de mediadores por el mastocito.
- Tratamiento de los síntomas asociados con la liberación aguda o mantenida de mediadores mastocitarios.

- Tratamiento citorreductor en aquellos casos con infiltración orgánica extensa por mastocitosis.

El tratamiento médico de las mastocitosis es sintomático y no cambia el curso de la enfermedad.

Evitar todos los factores conocidos que puedan inducir la desgranulación mastocitaria, representa el primer paso en el tratamiento de la enfermedad.

Los antihistamínicos H1 no sedantes se utilizan con el objetivo de mejorar el prurito, la crisis de enrojecimiento, el edema, el mal estado general, el dolor abdominal y el desarrollo de ampollas. Los pacientes con prurito severo, crisis de enrojecimiento y ampollas, también se benefician de la administración de antihistamínicos H1 sedantes, como la hidroxicina o doxepina. Los antihistamínicos H1 de primera generación (dexclorfeniramina o hidroxicina), son más eficaces para el control de los síntomas, que los de segunda generación (loratadina, fexofenadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina, y otros). No existe una evidencia de la superioridad de uno sobre el otro; como regla general, si un paciente ha respondido de forma adecuada a un antihistamínico H1, este no debería ser sustituido. Los antihistamínicos H2 se utilizan, tanto para bloquear los receptores cutáneos para H2 que existen en la piel, como para tratar los síntomas gastrointestinales, sobre todo gastritis y úlcera péptica. Los pacientes con reacciones anafilácticas a repetición, deben realizar una profilaxis mediante la toma regular de antihistamínicos H1 y H2. En ocasiones, la adición de bloqueadores de los receptores H2 de la histamina (ranitidina, cimetidina), pueden proporcionar un alivio adicional a los síntomas.⁵

El tratamiento más eficaz para los cólicos abdominales y el síndrome de malabsorción es el cromoglicato de sodio, en una dosis para adultos de 200 mg por vía oral, 4 veces al día, media hora antes de cada comida y al acostarse. En los niños, la dosis diaria es de 10 a 20 mg/kg de peso. Si la respuesta no es adecuada, se puede asociar un antiinflamatorio no esteroideo, siempre que el paciente lo haya tolerado previamente.

La terapia transitoria con corticoides sistémicos está indicada en aquellos pacientes con formas agresivas de mastocitosis o síntomas de mala absorción. En estudio reciente ha demostrado la utilidad de la ciclosporina asociada con metilprednisolona en dosis baja, para controlar formas agresivas de las mastocitosis sistémicas.

Varios autores han comunicado la capacidad del interferón alfa 2a y 2b para mejorar algunos aspectos de las mastocitosis sistémicas, como son las crisis de enrojecimiento, lesiones cutáneas, la infiltración de la médula ósea, la hepatomegalia, las linfadenopatías, la ascitis, la anemia, la osteoporosis y la excreción urinaria de metabolitos de histamina. Sin embargo, estos datos son controvertidos y para otros autores no es un medicamento efectivo. También se ha descrito la recurrencia rápida de las lesiones de mastocitosis tras cesar el tratamiento con interferón. Los mastocitos parecen ser relativamente resistentes a los agentes quimioterápicos clásicos. En pacientes con alteraciones hematológicas asociadas con mastocitosis, mejoran las alteraciones hematológicas, pero no la mastocitosis.⁵²

El trasplante de médula ósea es útil para tratar las alteraciones hematológicas en pacientes con mastocitosis asociada con una alteración hematológica, pero no se consigue mejorar los síntomas asociados con el aumento de los mastocitos. La fotoquimioterapia con soralenos (PUVA) y el tratamiento con UVA se han mostrado efectivos en reducir el número de mastocitos y los niveles de histaminas y

leucotrienos en la piel. Sin embargo, las lesiones suelen recurrir de forma invariable en el plazo de varias semanas.

Un estudio reciente no controlado ha puesto de manifiesto que el imatinib, inhibidor del c-kit, podría ser útil en el tratamiento de las mastocitosis sistémicas. Se ha comunicado la utilidad de la laserterapia con láser colorante pulsado en el tratamiento de la telangiectasia macular eruptiva perstans. Los procedimientos quirúrgicos se asocian en los pacientes con mastocitosis con un alto riesgo de reacciones anafilácticas. Además de evitar los factores de liberación de mastocitos, se recomienda la administración profiláctica previa de antihistamínicos y corticoides. Se debe disponer de adrenalina durante todo el proceso quirúrgico.⁵³⁻⁶¹

Como podemos apreciar, las mastocitosis son un grupo de enfermedades de frecuencia reducida, de etiología desconocida, que afecta a ambos sexos, a niños y adultos, y a todos los grupos étnicos. Se caracterizan por un crecimiento anormal y acumulación de mastocitos, con síntomas y signos secundarios a la infiltración de órganos y tejidos por estas células y a la liberación de mediadores químicos. La piel es el tejido que más se afecta. La prevalencia y la incidencia de las mastocitosis en la población general es desconocida.

Se pueden presentar con afectación de la piel solamente, y la forma sistémica donde hay infiltración de otros órganos. Los mastocitos son células que se producen en la médula ósea, que tienen como misión participar en las reacciones inflamatorias e inmunológicas. En la actualidad se desconoce la causa del aumento de los mastocitos y se han propuesto diversas hipótesis sin que se haya llegado a un acuerdo definitivo. Estas enfermedades se presentan como un grupo clínicamente muy heterogéneo. Se han planteado diversas clasificaciones, pero ninguna ha sido universalmente aceptada. En general, se aceptan las mastocitosis cutáneas con solo afectación de la piel; y las formas llamadas sistémicas, por infiltrar además otros órganos. Las manifestaciones clínicas pueden ser por 3 causas fundamentales, las que se producen como consecuencia de la liberación masiva de mediadores mastocitarios, las secundarias a la liberación crónica de estos mediadores, y las debidas a la infiltración celular. Existen una serie de factores desencadenantes de la liberación de los mediadores químicos que deben ser tenidos en cuenta, para evitar sus principales manifestaciones clínicas.

Por su heterogeneidad se han planteado diversos criterios diagnósticos, que tampoco son aceptados por todos. El diagnóstico se basa fundamentalmente en el interrogatorio, el examen físico y la biopsia cutánea; además, se deben realizar otros complementarios para determinar el grado de afectación alcanzado.

El tratamiento médico se basa en 4 pilares fundamentales: 1) información adecuada a pacientes, familiares o ambos; 2) evitar los factores que pueden desencadenar la liberación de mediadores por el mastocito; 3) el tratamiento de los síntomas asociados con la liberación aguda o mantenida de los mediadores; 4) el tratamiento citorreductor en aquellos casos con infiltración orgánica extensa por mastocitos. El tratamiento médico de las mastocitosis es sintomático y no modifica el curso de la enfermedad. Se basa fundamentalmente en el uso de antihistamínicos H1 y H2 para el control de los síntomas cutáneos; además, se han utilizado los antiinflamatorios no esteroideos, los esteroides, el interferón alfa 2a y 2b, la fotoquimioterapia y la laserterapia. Últimamente se ha utilizado el imatinib como inhibidor del c-kit. En los casos de tratamiento quirúrgico, se recomienda la administración profiláctica previa de antihistamínicos y corticoides y se debe disponer de adrenalina durante todo el acto quirúrgico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Golkar L, Bernhard JD. Mastocitosis cutánea. Presentación de un caso. *Lancet*. 1997; 349(9062): 1379-85.
2. Celi H, Legña M. Mastocitoma solitario. *Dermatología*. Sociedad Ecuatoriana de Dermatología 2000;9:12-4.
3. Gazca A, Frías LO, Balbuena EJ, Ontiveros P, Mena CA. Mastocitosis en la edad pediátrica. Comunicación de tres casos. *Rev Alergia Mex*. 1990;43:84-9.
4. Querol I, Bueno M, Sanz L, Cordova A. ¿Cuál es su diagnóstico? Lesión cutánea ovoide en la espalda. *Esp Pediatr*. 1997;46:85-6.
5. Larralde de Luna M. *Dermatología neonatal y pediátrica*. Buenos Aires: Ediciones Médicas; 1995. p. 271-4.
6. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CL, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: A consensus proposal. *Leuk Res*. 2001;25(7):603-25.
7. Middelkamp MA, Heide R, Tank B, Orange A. Comparison of mastocytosis arising in childhood and in adults. *J Eur Acad Derm Venereol*. 2001;19:379-81.
8. Webb TA, Li CY, Yam LT. Systemic mast cell disease: A clinical and hematopathologic study of 26 cases. *Cancer*. 1982;49(5):927-38.
9. Bateman HE, Shtoff V, Centeno L, Bielory L. Systemic mastocytosis: A diagnostic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;74(5):379-86.
10. Chung J. Telangiectasia macularis eruptiva perstans. *Dermatol Online J* 2000 [cited 2010 February 11]; 6(1):6. Available from: <http://dermatology.cdlib.org/DOJvol6num1/NYUcases/tmep/tmep-esp.html>
11. Loubeyres S, Léaute-Labrèze C, Roul S, Labbé L, Bioulac-Sage P, Taieb A. Classification and management of mastocytosis in the child. *Ann Dermatol Venereol*.1999;126(1):20-5.
12. Nettleship E, Tay W. Rare forms of urticaria. *Br Med J*. 1869;2:323-30.
13. Sangster A. An anomalous mottled rash, accompanied by pruritus urticaria and pigmentation: urticaria pigmentosa. *Trans Clin Soc London*. 1878;11:161-3.
14. Ehrlich P. Beitræge zur kenntnis der anilinfærbungen und ihrer verwendung in der mikroskopis chen technik. *Arh Mikr Anat*. 1877;13:263-77.
15. Unna PF. Anatomic und pathogenese der urticaria simplex und pigmentosa. *Msch Prakt Dermatol*. 1887;6:EH1.
16. Sézary A, Levy-Coblentz G, Chauvillon P. Dermographisme et mastocytose. *Bull Soc Fr Dermatol Syphilol*. 1936;43359-61.

17. Ellis JM. Urticaria pigmentosa. A report of a case with autopsy. *Arch Pathol (Chic)*. 1949; 48(5): 426-35.
18. Fine JD. Mastocytosis. *Int J Dermatol*. 1980; 19(3): 117-23.
19. Müller U, Helbling A, Hunziker T, Wüthrich B, Péroud A, Gilardi S, et al. Mastocytosis and atopy: A study of 33 patients with urticaria pigmentosa. *Allergy*. 1990; 45(8): 597-60.
20. Longley BJ Jr, Metcalfe DD, Tharp M, Wang X, Tyrrell L, Lu SZ, et al. Activating and dominant inactivating c-kit catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96(4): 1609-14.
21. Pec J, Palencarova E, Malisova S, Dobrota D, Hajtman A, Pec M, et al. Urticaria pigmentosa in identical male twins. *Acta Derm Venereol*. 1995; 75(3): 244.
22. Soter NA. The skin in mastocytosis. *J Invest Dermatol*. 1991; 96(3 Suppl): 32S-38S.
23. Hartman K, Henz BM. Mastocytosis: Recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol*. 2001; 144(4): 682-95.
24. Zucker-Franklin D. Basophilopenia, basophilia and mastocytosis. In: Williams, Beutler, Erslev, Lichtman, editors. *Hematology*. 3rd ed, New York: Mc Graw-Hill; 1983. p. 828-33.
25. Horny HP, Parwaresch MR, Lennert K. Bone marrow finding in systemic mastocytosis. *Hum Pathol*. 1985; 16(8): 808-14.
26. Akin C, Kirshenbaum AS, Semeret T, Worobec AS, Scott LM, Metcalfe DD. Analysis of the surface expression of c-kit and occurrence of the c-kit Asp 816 Val activating mutation in T cells, B cells and myelomocytic cells in patients with mastocytosis. *Exp Hematol*. 2000; 28(2): 140-7.
27. Sato-Matsumura KC, Matsumura T, Koizumi H, Sato H, Nagashima K, Ohkawara A. Analysis of c-kit exon 11 and exon 17 of urticaria pigmentosa that occurred in monozygotic twin sisters. *Br J Dermatol*. 1999; 140(6): 1130-2.
28. Longley BJ, Marganroth GS, Tyrel L, Ding TG, Anderson DM, Williams DE, et al. Altered metabolism of mast cell growth factor (c-kit ligand) in cutaneous mastocytosis. *N Engl J Med*. 1993; 328(18): 1302-7.
29. Nagata H, Worobec AS, Semere T, Metcalfe DD. Elevated expression of the proto-oncogen c-kit in patients with mastocytosis. *Leukemia*. 1998; 12(2): 175-81.
30. Worobec AS, Akin C, Scott LM, Metcalfe DD. Cytogenetic abnormalities and their lack of relationship to the Asp816Val c-kit mutation in the pathogenesis of mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102(3): 523-4.
31. Horny HP, Schumacher U, Mc Cullagh P, Wehrmann M, Roche WR, Kaiserling E. Proliferation of reactive and neoplastic human tissue mast cells. An immunohistochemical study using the antibody PC 10 (anti-PCNA). *J Pathol*. 1993; 170(3): 265-70.

32. Hamman K, Haas N, Grabbe J, Welker P, Czarnetzki BM. Two novel mast cell phenotypic markers, monoclonal antibodies Ki-MC1 and Ki-M1P identify distinct mast cell subtypes. *Br J Dermatol.* 1995; 133(4):547-52.
33. Pardanani A, Tefferi A. Proposal for a revised classification of systemic mastocytosis. *Blood.* 2010;115(13):2720-1.
34. Metcalfe DD. Classification of mastocytosis: Current status. *J Invest Dermatol.* 1991; 96(3suppl):2S-4S.
35. _____. Mastocytosis syndromes. In: Middleton J, Reed Ellis, Adkinson, Younginger, Busse, editors. *Allergy. Principles and Practice.* 4th ed. St Louis: Mosby; 1993. p. 1537-51.
36. Valent P, Horny HP, Li CY, Longley BJ, Metcalfe DD, Parwaresch RM, et al. Mastocytosis. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. *WHO. Classification of Haematopoietic and Lymphoid Pathology and Genetics Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: IARC Press; 2001. p. 291-302.
37. Maluf LC, Barroso JA, Machado CAS. Mastocytosis. *Ann Bras Dermatol.* 2009;84(3):213-25.
38. Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao O, Metcalfe DD. Mastocytosis: Current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol.* 2002;81(12):677-90.
39. Arock M. Mastocytosis: Classification, biological diagnosis and therapy. *Ann Biol Clin (Paris).* 2004; 62(6):657-69.
40. Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *J Invest Dermatol.* 1991;96(3 Suppl):15S-18S.
41. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood.* 2008;112(4):946-56.
42. Horan RF, Austen KF. Systemic mastocytosis: Retrospective review of a decade's clinical experience at the Brigham and Women's Hospital. *J Invest Dermatol.* 1991;96(3 Suppl):5S-13S.
43. Lim KH, Tefferi A, Lasho T, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: Survival studies and prognostic factors. *Blood.* 2009;113(23):5727-36.
44. Gonzales 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):1547-55.
45. Escribano L, Villarrubia J, Cervero C, Bellas C. Mastocitosis sistémicas: clasificación clínica, diagnóstico y tratamiento. *Medicine.* 1996;7:1367-73.
46. Horny HP, Sotlar K, Valent P. Mastocytosis: State of the art. *Pathobiology.* 2007;74(2):121-32.

47. Akin C, Valent P, Escribano L. Urticaria pigmentosa and mastocytosis: The role of immunophenotyping in diagnosis and determining response to treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006;6(4):682-8.
48. Jones MR, Vertovse KS, Jorgensen JL, Manshoover T, Luther R, Jones DM, et al. Utility of the World Health Organization classification criteria for the diagnosis of systemic mastocytosis in bone marrow. *Mod Pathol.* 2009;22(1):50-7. Epub 2008 Sep 19.
49. Orfao A, García-Montero AC, Sánchez L, Escribano L. REMA. Recent advances in the understanding of mastocytosis: The role of KIT mutations. *Br J Haematol.* 2007;138(1):12-30.
50. Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, Horny HP. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: Delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(1):3-11.
51. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley B, Li CY, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: A consensus proposal. *Leuk Res.* 2001;25(7):603-26.
52. Nakamura R, Chakrabarti S, Akin C, Robin J, Bahced E, et al. A pilot study of nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant for advanced systemic mastocytosis. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(4):353-8.
53. Friedman BS, Santiago ML, Berkebile C, Metcalfe DD. Comparison of azelastine and chlorfeniramine in the treatment of mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92(4):520-6.
54. Soter NA, Austen KF, Wasserman SI. Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis. *N Engl J Med.* 1979;301(9):465-9.
55. Kurosawa M, Amano H, Kanbe N, Igarashi Y, Nagata H, Yamashita T, et al. Response to cyclosporin and low-dose methylprednisolone in aggressive systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103(5 Pt 2):S412-20.
56. Lippert U, Henz BM. Long term effect of interferon alpha treatment in mastocytosis. *Br J Dermatol.* 1996;134(6):1164-5.
57. Mackey S, Pride HB, Tyler WB. Diffuse cutaneous mastocytosis. Treatment with oral psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol.* 1996;132(12):1429-30.
58. Friedman B, Darling G, Norton J, Hamby L, Metcalfe D. Splenectomy in the management of systemic mast cell. *Surgery.* 1990;107(1):94-100.
59. Lim KH, Pardnani 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):790-4.
60. Droogendijk HJ, Kluin-Nelemans H, van Doormaal JJ, Oranje AP, van de Loosdrecht AA, van Daele PLA. Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis: A phase II trial. *Cancer.* 2006; 107(2):345-51.

61. 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):5727-36.

Recibido: 24 de diciembre del 2010.

Aprobado: 18 de marzo del 2011.

Dr. *Catalino R. Ustáriz-García*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: ihidir@hemato.sld.cu
Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih>