

Hospital General Docente "Armando Enrique Cardoso", Guáimaro Camagüey

MASTOCITOSIS: UNA AFECCIÓN POCO COMÚN

Dr. Carlos Coronel Carbajal¹

RESUMEN

La mastocitosis es la proliferación anormal de mastocitos que puede afectar 1 o varios órganos. Esta célula almacena importantes sustancias farmacológicamente activas. Sus manifestaciones más frecuentes son las cutáneas, pero pueden aparecer otras a causa de afectación de órganos como la médula ósea, hígado, bazo, huesos, ganglios linfáticos y tubo digestivo. Existen varios métodos diagnósticos, pero la histología es fundamental. El tratamiento incluye medidas generales y específicas; actualmente el uso del interferón ha cobrado interés.

DeCS: MASTOCITOSIS/ diagnóstico; MASTOCITOSIS/quimioterapia; TECNICAS HISTOLOGICAS; MASTOCITOS/ anomalías; DIAGNOSTICO DIFERENCIAL; NIÑO.

En el año 1878 *Paul Ehrlich* describió los mastocitos del tejido conectivo y postuló, con gran acierto, que estas células podrían estar relacionadas con la inflamación hística, vasos sanguíneos, nervios y focos neoplásicos. Este médico alemán identificó al mastocito como una célula presente en proporción variable en el tejido conectivo y en la mucosa de diferentes órganos: pulmón, tubo digestivo, tejido peridental y subcutáneo, ganglios linfáticos y cápsula del timo. Este descubrimiento constituyó un gran aporte al conocimiento de la enfermedad, descrita en el año 1869 por *Nettleship y Tay* como: "... urticaria crónica que deja manchas

pardas y que dura más de 2 años..." En el año 1949 *Ellis* demostró la afectación multiorgánica en una mastocitosis sistémica.^{1,2}

El mastocito es una célula hemato-poyética derivada de la célula progenitora mielóide pluripotencial.³ Los precursores mastocitarios emigran desde la médula ósea a la sangre, de aquí a los tejidos donde se diferencian y adquieren las características morfológicas, inmunofenotípicas y funcionales propias del tejido en que se localizan, a la vez que conservan su capacidad proliferativa. Los mastocitos son células efectoras de las reacciones alérgicas inmediatas a través de los receptores de alta

¹ Especialista de I Grado en Pediatría.

afinidad para la IgE,⁴ presentes en su membrana, aunque la activación mastocitaria puede inducirse por otros estímulos como el sistema del complemento, ciertas citoquinas, opiáceos, calor, presión y vibraciones; también el mastocito puede ser activado por el *stem cell factor*, un mecanismo independiente de la IgE.⁵

El mastocito o célula cebada almacena importantes sustancias farmacológicamente activas llamadas mediadores, unos se encuentran preformados en los gránulos, mientras otros se sintetizan y se liberan tras un estímulo apropiado.⁶ En los anexos 1 al 4 se detallan los diferentes mediadores y sus funciones más importantes.

Hoy día las mastocitosis se consideran un grupo de enfermedades poco frecuentes, caracterizadas por una proliferación anormal de mastocitos que pueden afectar 1 o varios órganos.²

Los síntomas y signos de la enfermedad pueden estar en relación con la liberación de mediadores mastocitarios o con la infiltración orgánica por estas células. Existe una gran heterogeneidad en cuanto a las manifestaciones clínicas, incluso dentro de una misma forma de la enfermedad, que puede ir desde la forma indolente hasta la sistémica, que es la más grave.

El objetivo de este trabajo es revisar los aspectos más importantes de esta rara afección.

DESARROLLO

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA MASTOCITOSIS

Las 2 manifestaciones clínicas típicas de la mastocitosis en el adolescente y en el adulto son el prurito cutáneo y el flush, este último se caracteriza por enrojecimiento facial y de la zona superior del tronco con

sensación de calor sin sudación y puede ir acompañado por palpitaciones, dificultad respiratoria, dolor torácico, cefalea, en ocasiones pérdida de la conciencia de breve duración, hipotensión, hipertensión, taquicardia. Este cuadro puede aparecer de forma espontánea o desencadenado por calor, estrés, ejercicio físico, menstruación y ciertos medicamentos como la aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos y los mórnicos. En estos pacientes predominan los cuadros de dolor abdominal acompañados de diarrea, náuseas, vómitos, a veces fiebre y astenia.¹

No es infrecuente que las formas indolentes estén libres de síntomas o sólo presenten prurito ocasional y cuadros de flush, generalmente desencadenados por diversos agentes. En las formas agresivas puede aparecer cansancio, disnea, sudación nocturna, pérdida de peso, o incluso síntomas neuropsiquiátricos como convulsiones, alteraciones de la conciencia o síntomas depresivos.^{7,8}

En el niño pequeño la evolución se efectúa en 2 fases, un brote de pápulas urticarianas pruriginosas de color rosado o rojo, que evolucionan al carmelita y cuyo número va aumentando progresivamente en algunos meses. Después las lesiones se van estabilizando bajo la forma de manchas pigmentadas permanentes, ligeramente abultadas o no, y pueden ocurrir brotes congestivos, pero sin la aparición de nuevos elementos; en el niño mayor también pueden estar presentes los síntomas descritos en el adulto.² En el anexo 3 se muestra la clasificación actual de la mastocitosis.

DIAGNÓSTICO DE LA MASTOCITOSIS

Los órganos afectados con mayor frecuencia son la piel, médula ósea, huesos,

ganglios linfáticos, tubo digestivo, hígado y bazo.¹

DIAGNÓSTICO DE LA AFECTACIÓN CUTÁNEA

Se han descrito 4 formas de lesiones cutáneas: el mastocitoma, la urticaria pigmentosa, la mastocitosis cutánea difusa y la telangiectasia macular eruptiva persistente.⁹

La más frecuente es la urticaria pigmentosa caracterizada por máculas marrones o rojizas, pápulas y placas que pueden localizarse en toda la superficie corporal y las mucosas. Los síntomas y signos clínicos más llamativos son prurito, dermatografismo y el signo de Darier positivo o urticaria artificial, que se produce al frotar o presionar por medio de un objeto como la lesión y se transforma en un habón urticariano pruriginoso por la liberación de histamina.²

La otra forma frecuente es la telangiectasia maculosa eruptiva persistente, una forma de mastocitosis limitada a la piel, caracterizada por lesiones generalizadas de colorrojizo en forma de mácula de 2 a 6 mm de diámetro, no confluentes, con bordes mal definidos y edema. No suele acompañarse de prurito y afecta a las mujeres de mediana edad. Para el diagnóstico de las formas cutáneas, la biopsia de piel es el método de elección.¹⁰

DIAGNÓSTICO DE LA AFECTACIÓN DE MÉDULA ÓSEA

Después de la piel el órgano más afectado resulta la médula ósea. En el estudio citológico se aprecian fácilmente los mastocitos con mayor tamaño y gránulos menos numerosos, de distribución periférica. En ocasiones se observa hiperplasia

de los granulocitos neutrófilos, eosinofilia y puede existir mielodisplasia.¹¹

Histología de la médula en la mastocitosis

Deben considerarse 2 aspectos: primero, un incremento en el número de mastocitos y segundo las llamadas “lesiones mastocitarias”

El estudio hístico difiere según la forma de que se trate.

La mastocitosis sistémica indolente: En esta forma el número de mastocitos es bajo y las lesiones mastocitarias son focales, de localización paratrabecular o perivascular. Las lesiones mastocitarias pueden ser de diversos tipos.⁷

- a) Mastocitos incluidos en una zona de fibrosis reticulínica y más raramente colágena.
- b) Mastocitos rodeados de un anillo de pequeños mastocitos.
- c) Lesiones en las que coexisten mastocitos, eosinófilos y linfocitos (lesiones MEL).
 - Mastocitosis agresivas: En esta forma predominan las lesiones difusas, por una intensa fibrosis que ocupa gran parte del espacio medular y puede existir osteoesclerosis.¹¹
 - Leucemia de mastocitos: Infiltración mastocitaria masiva con desplazamiento de las restantes series hematopoyéticas.⁷

Se pueden emplear otros métodos para el diagnóstico de la afectación medular en las mastocitosis, como son:¹

- Técnica de citometría de flujo con la que se pueden contar e identificar los mastocitos de la médula ósea, incluso

- cuando su frecuencia es inferior a 1 entre 10 células nucleadas.
- Estudio inmunofenotípico.

DIAGNÓSTICO DE LA AFECTACIÓN ÓSEA EN LA MASTOCITOSIS

Dada la frecuente afectación ósea en estos pacientes el estudio debe incluir:

- Radiología ósea, especialmente de huesos largos y pelvis.
- La densitometría.
- La resonancia magnética.

La lesión ósea más frecuente es la osteoesclerosis, aunque puede detectarse osteopenia e incluso osteoporosis intensa.¹²

- Cuantificación de los mediadores mastocitarios en el diagnóstico de la mastocitosis.

La histamina es un mediador preformado en el mastocito y su efecto aparece entre 5 y 10 min después de la activación mastocitaria; su elevación en el suero no es específica. La triptasa es una proteasa neutra presente en los mastocitos, puede ser medida hasta varias horas más tarde y sólo se encuentra en los mastocitos, por lo que es más específica.¹⁰

OTROS ESTUDIOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA MASTOCITOSIS¹

- Estudio de la sangre periférica donde pueden encontrarse: anemia, trombopenia, leucopenia, leucocitosis, eosinofilia y basofilia. En algunos casos pueden aparecer mastocitos circulantes.

- Ecografía abdominal, buscando organomegalia.
- Endoscopia de tubo digestivo.
- Biopsia hepática o ganglionar.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Desde el punto de vista clínico debe diferenciarse de las siguientes entidades:¹³

- Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E.
- Urticaria crónica idiopática.
- Edema angioneurótico.
- Feocromocitoma.
- Tumor carcinoide.

En cuanto a la histopatología de la médula ósea pueden plantearse problemas diagnósticos con:

- La mielofibrosis.
- El fibrohistocitoma eosinofílico.
- La linfadenopatía angioinmuno-blástica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la mastocitosis debe ser enfocado desde distintos puntos de vistas.^{1,2,7,9}

INFORMACIÓN A LOS PACIENTES

Los pacientes deben conocer con exactitud aquellos agentes capaces de inducir la liberación masiva de mediadores como:

- Agentes físicos (calor y frío).
- Medicamentos (AINES, opiáceos).

- Picaduras de abejas y avispas.
- Alimentos (quesos, vinos, mariscos, chocolate, tomate, platános).
- Estudios radiológicos de contrastes.
- Anestesia general, relajantes musculares, inductores y analgésicos.

PREVENCIÓN DE FACTORES QUE PUEDEN DESENCADENAR LA DEGRANULACIÓN MASTOCITARIA

- Si se va a recibir anestesia general debe ser premedicado con prednisona junto con antagonistas frente a los receptores H1 y H2 de la histamina; pueden usarse el etomidato y el vecuronio como inductores y relajantes musculares respectivamente.
- Realización de pruebas intradérmicas.
- En casos de estudios radiográficos debe utilizarse premedicación similar a los anestésicos.
- En cuanto a las picaduras los pacientes deben llevar consigo adrenalina y deben ser entrenados en su autoadministración.
- Los pacientes deben llevar consigo un protocolo de tratamiento que debe existir en todas las unidades especializadas.^{1,2}

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA MASTOCITOSIS

- En la forma cutánea o indolente asintomática bastan con las medidas generales expuestas en el apartado anterior.
- Los casos sintomáticos leves pueden recibir tratamiento con cromoglicato de sodio por vía oral; si la respuesta no es adecuada se debe asociar un antihistamínico H1 (dexclorfeniramina, hidroxici-

cina, cetirizina) unido o no a un antihistamínico H2 (cimetidina o ranitidina).^{1,2,9,7}

- Si a pesar de las medidas anteriores persisten los síntomas debe iniciarse tratamiento con aspirina, y comenzar con dosis bajas que se incrementarán hasta alcanzar dosis necesarias para frenar la síntesis de prostaglandinas, por los mastocitos que suelen alcanzar los 6 g diarios; este tratamiento debe ser hospitalizado bajo estricta vigilancia. Una alternativa a la aspirina es el empleo de antiinflamatorios no esteroideos o el ketotifeno.¹
- La terapia con PUVA ha tenido resultados en algunos pacientes.¹⁴
- Es necesaria la prevención de los ataques agudos sistémicos y cuando se presenten deben administrarse fluidos para asegurar una perfusión adecuada, adrenalina y medicamentos que frenen la degranulación mastocitaria masiva, como la prednisona, antiH1 y antiH2.⁹

TRATAMIENTO DE LAS FORMAS AGRESIVAS

- Junto con las medidas terapéuticas anteriores debe pensarse en un tratamiento encaminado a impedir la infiltración hística por mastocitos. La esplenectomía está indicada en los casos que evolucionen con esplenomegalia, especialmente si se acompañan de citopenias.¹⁵

El interferón alfa es capaz de disminuir la infiltración mastocitaria y frenar la liberación de mediadores, al menos en un cierto número de casos.¹⁶ En el anexo 4 se exponen las indicaciones del tratamiento con interferón.

En cuanto al interferón deben tenerse en cuenta 3 aspectos:¹⁶

- Riesgo de choque anafiláctico, por lo que las primeras dosis deben administrarse en una Unidad de Cuidados Intensivos.
- La posibilidad de desarrollar anticuerpos antiinterferón a largo plazo.
- Seleccionar adecuadamente los pacientes que pueden beneficiarse con el tratamiento.

Se ha sugerido la posibilidad de terapia con factor de crecimiento, algunas citoqui-

nas y/o inmunosupresores como la ciclosporina junto con el interferón.^{12,17}

PRONÓSTICO

Las formas pediátricas son autolimitadas y regresan espontáneamente en la mayoría de los casos. En el adulto las formas indolentes y cutáneas localizadas tienen mejor pronóstico. La edad superior a 50 años es considerada un factor de mal pronóstico. El sexo femenino tiene peor pronóstico, así como las mastocitosis agresivas, las formas asociadas a hemopatía y la leucemia de mastocitos.^{1,2,8,17}

ANEXO 1: *Mediadores del mastocito humano y sus principales efectos biológicos*

Mediador	Efecto
Histamina	Contracción del músculo liso extravascular, vasodilatación, edema hístico, secreción de la mucosa, proliferación de fibroblastos, síntesis de colágena, proliferación endotelial.
Heparina	Anticoagulante, matriz de almacén de los mediadores de los mastocitos, activación de fibroblastos, protector de la degradación de los factores de crecimiento y potenciación de su acción, migración de células endoteliales.
Triptasa	Contracción del músculo liso extravascular, anticoagulante, generación de C3 y bradiquinina, degradación de neuropéptidos, activador indirecto de colagenasa, proliferación de fibroblastos y remodelación ósea.
Quimasa	Secreción mucosa, anticoagulante, degradación de la matriz extracelular.
Carboxipeptidasa	Degradación de proteínas.
Catepsina G	Degradación de proteínas.
PgD2	Contracción del músculo liso extravascular, edema hístico, secreción de la mucosa, inhibición de la actividad plaquetaria.
LT(BCD)	Contracción del músculo liso extravascular, edema hístico, secreción de la mucosa, secreción mucosa.
PAF	Contracción del músculo liso extravascular, edema hístico, secreción de la mucosa, quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos

PGD2: protaglandinas; LT: leucotrienos PAF: factor activador plaquetario. Los datos fueron extraídos de la referencia No. 1

ANEXO 2. *Citoquinas producidas por los mastocitos humanos citoquinas.*

Citosina	Célula diana	Efecto biológicos
IL-4	Linfocitos B	Producción de IgE e IL-6, CD-25, proliferación
	Linfocitos T	Proliferación, inducción de linfocitos TH2.
	Endotelio vascular	Proliferación, aumento de la expresión de CD-106 y disminución CD-54.
IL-5	Eosinófilo	Crecimiento, adhesión, migración, quimiotaxis, Aumento de la supervivencia.
IL-6	Linfocitos B	Secreción de IgS.
	Linfocitos T	Diferenciación, activación.
	Glándulas de la vía aérea	Secreción de moco.
IL-8	Neutrófilo	Quimiotaxis.
	Eosinófilo	Quimiotaxis.
TNF-alfa	Monocitos/macrófago	Aumento de la actividad citotóxica, quimiotaxis, aumento de la supervivencia celular.
	Linfocitos T	Expresión MCH y CD-25, proliferación
	Neutrófilos	Quimiotaxis, fagocitosis, degranulación.
	Mastocitos	Secreción de histamina y triptasa.
	Fibroblastos	Crecimiento y quimiotaxis, disminución de la síntesis de colágenos, aumento de la producción de collagenasa, síntesis de IL6 y IL8.

Los datos fueron extraídos de la referencia No.6.

TNF: Factor de necrosis tumoral; MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad.

CD: Cluster de diferenciación.

ANEXO 3. *Clasificación actual de la mastocitosis*

- I Mastocitosis indolente:
 - Mastocitosis cutánea:
 - Urticaria pigmentosa.
 - Mastocitosis cutánea difusa.
 - Mastocitoma.
 - Telangiectasia macularis eruptiva perstans
 - Mastocitosis sistémicas (con urticaria pigmentosa o sin ella):
 - Afectación de la médula ósea.
 - Con afectación gastrointestinal o sin ella.
 - Con afectación gastrointestinal o sin ella.
- II Mastocitosis asociadas a hemopatías (con urticaria pigmentosa o sin ella):
 - Síndromes mielodisplásicos.
 - Síndromes mieloproliferativos.
 - Leucemia mieloide aguda.
 - Linfoma no Hodgkin.
 - Neutropenia crónica.
- III Mastocitosis linfadenopática con eosinofilia o agresiva (con urticaria pigmentosa o sin ella).
- IV. Leucemia de mastocitos

Extraído de la referencia No. 8

ANEXO 4. *Indicaciones actuales del tratamiento con interferón*

Indicaciones absolutas:

- Mastocitosis agresiva.
- Leucemia de mastocitos.

Indicaciones relativas:

- Osteoporosis difusa.
 - Mastocitosis indolente sin respuesta al tratamiento convencional (éste debe incluir anti-H1 anti-H2, cromoglicato y un inhibidor de la síntesis de proteína).
-

Extraído de la referencia No. 16 y 17.

SUMMARY

Mastocytosis is the abnormal proliferation of mastocytes that may affect one or various organs. This cell stores important pharmacologically active substances. Its most frequent manifestations are the cutaneous ones, but other manifestations may appear as a result of the affectation of some organs as the bone marrow, the liver, the spleen, the bones, the lymphatic ganglia and the digestive tube. There are different diagnostic methods, but histology is essential. The treatment includes general and specific measures. Interest in using interferon has increased nowadays.

Subject headings: MASTOCYTOSIS/diagnosis; MASTOCYTOSIS/drug therapy; HISTOLOGICAL TECHNIQUES; MASTOCYTES/abnormalities; DIAGNOSIS, DIFFERENTIAL; CHILD.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Escribano L, Bravo P, Cantalapiedra A, Vázquez R, Garante M, Díaz B, et al. Aspectos prácticos sobre el diagnóstico y tratamiento de la mastocitosis del adulto. *Act Dermosifilogr* 1999;90:211-23.
2. Zenea A. Mastocitosis una rara afección. *Avances Med Cuba* 1997;12:40-3.
3. Kitamura Y, Shimada M, Hatanaka K, Migano Y. Development of mast cells forms grafted bone marrow cells in irradiated mice. *Nature* 1997;268:442-3.
4. Ishizaka K, Ishizaka T. Inmunoglobulin E. Biosynthesis and immunological mechanics of IgE-mediated hypersensitivity. En: Grupta L, Good M, eds. *Cellular, molecular and clinical aspects of allergy disorders*. New York: Plenum Press, 1979:153-78.
5. Valent P. The riddle of the mast cell: kit (CD 117)-ligand as the missing link. *Immunol Today* 1994;15:11-4.
6. Galli SJ. New concept about the mast cell. *N Eng J Med* 1993;328:257-65.
7. Escribano L, Villarubia J, Cervero C, Bellas C. Mastocitosis sistémicas: clasificación clínica, diagnóstico y tratamiento. *Medicine* 1996;7:1367-73.
8. Travis WD, Li Cy, Bergs EJ, Yam LT, Swee RG Systemic mast cell. *Medicine* 1988;67:345-68.
9. Soter NA. The skin in mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991;96:32-8.
10. Robert LJ, Oates JA. Biochemical diagnosis of systemic mast cell disorders. *J Invest Dermatol* 1991;96:19-25.

11. Horny HP, Parwaresch MR, Lenert AK. Bone marrow findings in systemic mastocytosis. *Human Pathol* 1985;16:808-14.
12. Mc Kenna, Frame B. The mast cells and bone. *Clin Orthop* 1985;2:26-33.
13. Parker RI, Metcalf DD. Systemic mastocytosis. En: Hoffman R, Benz EJ, Shatil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silbersteins LE, eds. *Hematology*. New York: Churchill Livingstone, 1995:1399-414.
14. Mckey S, Pride HB, Tyler EB. Diffuse cutaneous mastocytosis. Treatment with oral psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1996;132:1429-30.
15. Fridman B, Dorling G, Norton J, Hamby L, Metcalf D. Splenectomy in the management of systemic mast cell. *Surgery* 1990;107:94-00.
16. Kluin HC, Jansen JH, Breukelman H. Response to interferon alpha -26 in a patient with systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1992;326:619-23.
17. Lippert U, Henz BM. Long term effect of interferon alpha treatment in mastocytosis. *Br J Dermatol* 1996;134:1164-5.

Recibido: 12 de enero del 2001. Aprobado: 9 de marzo del 2001.

Dr. *Carlos Coronel Carbajal*. Hospital General Docente "Armando Enrique Cardoso", Guaimaro, Camagüey, Cuba.