

# Mastocitosis

J. Fábrega Sabaté, F.A. Moraga Llop

## Definición

Las mastocitosis engloban un conjunto de enfermedades caracterizadas por un acúmulo de mastocitos en la piel, con o sin afectación de otros órganos o sistemas. Las diferentes formas clínicas se clasifican como:

1. Cutánea:
  - a. Urticaria pigmentosa.
  - b. Mastocitoma solitario.
  - c. Telangiectasia macularis eruptiva perstans.
  - d. Mastocitosis cutánea difusa
2. Sistémica.
3. Maligna (leucemia mastocítica).

La etiología de las mastocitosis es desconocida. La mayor parte de los casos son esporádicos y únicamente en raras ocasiones existen otros miembros de la familia afectados. Los dos sexos se afectan por igual y es más frecuente en la raza blanca.

Las formas cutáneas son generalmente propias de la infancia, y se pueden acompañar de manifestaciones clínicas generalizadas con o sin infiltración sistémica.

Los mastocitos son células derivadas de los precursores hematopoyéticos que se encuentran en la dermis y en diferentes órganos y tejidos. Estas células expresan en su superficie el receptor que se une a la porción Fc del anticuerpo IgE de alta afinidad. Los mastocitos cuando reconocen antígenos específicos sufren una degranulación liberándose diferentes mediadores inflamatorios almacenados en dichos gránulos, como la histamina, la heparina, la prostaglandina D, la serotonina, el ácido hialurónico, el leucotrieno C4, el factor activador de las plaquetas y el factor de necrosis tumoral

alfa. Esta degranulación también puede ocurrir por diferentes factores físico-químicos no inmunológicos, y estos mediadores liberados son los responsables de la sintomatología sistémica que puede acompañar a las mastocitosis.

## Clínica

Las formas clínicas de las mastocitosis son:

### Urticaria pigmentosa

Es la forma clínica de mastocitosis más frecuente y afecta principalmente a lactantes y niños. Las lesiones pueden estar presentes al nacimiento, pero lo más habitual es la aparición en diferentes brotes durante los primeros meses hasta aproximadamente los 2 años de edad.

La erupción consiste en múltiples lesiones pigmentadas máculo-papulosas o nodulares (aunque a veces se vuelven vesiculares), monomorfas, con un borde mal definido y un tamaño que oscila entre varios milímetros y varios centímetros (Figs. 1 y 2). Las lesiones se localizan generalmente en el tronco con una distribución extensa y simétrica, y pueden afectar a todo el organismo aunque en ocasiones respetan las palmas, las plantas, la cara y las mucosas. Las lesiones nodulares grandes pueden presentar una textura en piel de naranja muy característica y confluir formando placas. A veces estas lesiones muestran telangiectasias.

Las lesiones presentan un signo diagnóstico y patognomónico, conocido como el signo de Darier, que consiste en que una suave fricción desencadena una reacción urticariforme, con prurito, eritema e hinchazón local, incluso habones, efecto producido por la degranulación



Figura 1. Urticaria pigmentosa.



Figura 2. Urticaria pigmentosa.

de los mastocitos con la consiguiente liberación de los mediadores inflamatorios. El dermatografismo en la piel normal que existe entre las lesiones es también frecuente.

Los síntomas generales son más frecuentes en los casos más extensos de la enfermedad, están causados por la degranulación de los mastocitos y ocurren de forma espontánea, como consecuencia de la fricción de las lesiones o por exposición a los diferentes factores favorecedores de dicha degranulación (Tabla 1). Estas manifestaciones son las crisis de flushing (enrojecimiento brillante generalizado, más importante en la cara y el tercio superior de tórax, de duración inferior a 30 minutos), prurito, cefalea, palpitaciones, dolor cólico abdominal y en ocasiones vómitos y diarrea. Los episodios más graves se acompañan de síncope e hipotensión importante que puede progresar hasta el shock y la muerte del paciente. El broncoespasmo es inusual, pero

**Tabla 1.** Factores favorecedores de la degranulación de los mastocitos

**Estímulos físicos**

- Ejercicio
- Fricción de la piel
- Baños calientes o fríos (cambios extremos de temperatura)
- Bebidas calientes, comidas picantes y alcohol

**Fármacos:**

- Aspirina
- AINE
- Codeína
- Morfina
- Relajantes musculares
- Polimixina B
- Tiamina
- Quinina
- Tubocuramina
- Escopolamina
- Procaína
- Opiáceos

**Otros:**

- Rayos X
- Polímeros de alto peso molecular endovenosos (dextrano)
- Estrés emocional
- Toxinas bacterianas
- Picaduras de medusa e insectos (mosquitos, avispas y abejas)
- Ingesta de cangrejo y langosta
- Áscaris

se ha descrito después de la administración de salicilatos. La liberación de heparina puede inducir diátesis hemorrágica.

El pronóstico es bueno, presentando involución espontánea de las lesiones en la pubertad en un 50% de los casos y en otro 25% en la vida adulta.

### Mastocitoma solitario

El mastocitoma solitario representa aproximadamente el 10% de los casos de mastocitosis en la infancia y consiste en una lesión generalmente única (excepcionalmente pueden existir 3 o 4 lesiones en forma de nódulos o placas) que inicialmente se presenta como vesículas recidivantes y evanescentes apareciendo posteriormente una placa infiltrada, de consistencia elástica y color rosado, amarillento o marrón-oso encima de la zona de vesículas. La superficie tiene forma de empedrado o «piel de naranja» y la hiper-pigmentación puede ser importante. La lesión es redonda u ovalada con un diámetro variable entre 1 y 5 cm (Fig. 3).

Al igual que en la urticaria pigmentosa las lesiones están presentes en el momento del nacimiento o aparecen durante los primeros meses, siendo zonas de elección las muñecas, los codos y el tronco; también cualquier traumatismo o fricción sobre la lesión puede provocar que ésta adopte un aspecto urticariforme (signo de Darier).

El pronóstico del mastocitoma solitario es bueno, los niños que presentan una lesión solitaria raramente adquieren nuevas lesiones pasados



Figura 3. Mastocitoma solitario.

dos meses de la aparición de la misma, y ésta suele involucionar espontáneamente durante los primeros años de la infancia. Los síntomas generales asociados al mastocitoma solitario son poco frecuentes, aunque pueden presentarse en raras ocasiones y ser graves.

### Mastocitosis cutánea difusa

Esta forma clínica rara de mastocitosis se caracteriza por la afectación difusa de la piel más que por la presencia de lesiones individuales, ya que se produce una infiltración difusa de mastocitos en la dermis (Fig. 4). Los pacientes suelen estar asintomáticos al nacimiento desarrollando en los primeros meses un engrosamiento de la piel, adquiriendo una coloración rosada o amarillenta y una textura similar a la piel de naranja, alteraciones que se acentúan en las áreas de flexión.

En algunos casos la enfermedad cursa con un intenso prurito generalizado, aún en ausencia



Figura 4. Mastocitosis cutánea difusa.

de alteraciones cutáneas visibles. Son frecuentes las ampollas recurrentes, el prurito rebelde al tratamiento, así como la afectación sistémica y las crisis de *flushing*.

### Telangiectasia macularis eruptiva perstans

Se denomina así a la forma de mastocitosis en la cual la telangiectasia es el hecho clínico predominante de la erupción. Suele ocurrir principalmente en adolescentes y adultos. Consiste en máculas hiperpigmentadas telangiectásicas rojas que, a diferencia de las otras formas de mastocitosis, presentan respuesta urticariforme relativamente escasa. Tiende a ser más persistente y muy resistente al tratamiento.

### Mastocitosis sistémica

Forma de mastocitosis con un incremento patológico de mastocitos pero en otros tejidos distintos al cutáneo. Se considera que afecta a un 10% de los pacientes con mastocitosis, aunque esta cifra podría aumentar si se practican exploraciones complementarias sistemáticas a todos los enfermos, puesto que muchas lesiones son asintomáticas y permanecen desapercibidas. Tampoco todos los pacientes afectados de mastocitosis sistémica sufren lesiones cutáneas. Es más frecuente en adolescentes y adultos que en niños, sobre todo en pacientes adultos diagnosticados hace años de urticaria pigmentosa.

Los síntomas sistémicos pueden ser inespecíficos (astenia, anorexia, pérdida de peso), o específicos debidos a la liberación de los

mediadores inflamatorios (crisis de *flushing*, cefalea, diarrea...). La afectación más frecuente son las lesiones óseas (70%) (Fig. 5.) y la hepatoesplenomegalia (50%). Las lesiones óseas, que pueden afectar a todo el esqueleto axial, pueden presentarse bien como áreas osteoporóticas secundarias a malabsorción, o bien como áreas osteosclerosas por infiltración mastocitaria, generalmente son asintomáticas, pero fácilmente detectables radiológicamente. La hepatoesplenomegalia también se debe a infiltración mastocitaria.

No obstante, también se hallan afectados el aparato gastrointestinal, con casos de úlcera péptica, malabsorción por atrofia parcial de las vellosidades intestinales que da lugar a diarrea, dolor abdominal y vómitos; el sistema hematopoyético, con infiltración de la médula ósea asociada a una eosinofilia periférica, anemia y leucocitosis (en un 33% de los pacientes); y los ganglios linfáticos, con adenopatías generalizadas.

### Mastocitosis maligna

En algunos casos se presenta una transformación maligna de la mastocitosis, desarrollándose una mastocitosis maligna, también denominada "leucemia mastocitaria". Aunque no está bien establecida su incidencia, parece ser un proceso raro, aunque no excepcional. Se han descrito diferencias bioquímicas y citológicas sobre el resto de mastocitosis, como un incremento de la metacromia con la tinción con el azul de toluidina al aumentar el pH, o bien una citología mastocítica caracterizada por núcleos más grandes, importante actividad mitótica y menor número de gránulos.

### Diagnóstico

El diagnóstico de las diferentes formas cutáneas de mastocitosis es fundamentalmente clínico, con especial hincapié en el signo de Darier, que es patognomónico y positivo en más del 90% de los casos. En el resto de los casos podría estar indicada la biopsia cutánea, que confirmará el diagnóstico.

Independientemente del tipo de mastocitosis el aspecto anatomopatológico es uniforme



Figura 5. Lesiones osteolíticas en una mastocitosis sistémica.

y consiste en un incremento del número de mastocitos de apariencia normal en la dermis. Estos mastocitos se identifican por su estructura fusiforme y sus gránulos citoplasmáticos teñidos de forma metacromática con las tinciones de Giemsa o de azul de toluidina. Esta infiltración dérmica puede ser perivascular o mostrar una distribución nodular y también es frecuente encontrar eosinofilia. La epidermis presenta un aspecto normal, aunque con un aumento de la melanización (responsable de la hiperpigmentación de las lesiones).

Pueden ayudar al diagnóstico las elevadas concentraciones plasmáticas o urinarias de histamina, aunque son más sensibles y específicas las de sus principales metabolitos, la N-metil-histamina y, sobre todo, el ácido N-metilimidazol acético, debidos a la sobreproducción de histamina por el incremento de mastocitos. Estas concentraciones se correlacionan con la participación sistémica de la enfermedad, por tanto los pacientes con mastocitosis cutánea sin complicaciones viscerales pueden tener incrementos ligeros o nulos de estos metabolitos. Asimismo, esta actividad sistémica puede reflejarse con un incremento de los otros productos liberados, como la prostaglandina D<sub>2</sub>, la triptasa y la heparina.

Los exámenes complementarios destinados a buscar una participación sistémica o visceral estarían indicados en caso de sospecharla por las manifestaciones clínicas. Así una serie ósea radiológica se debería realizar en los pacientes con dolores óseos o afectos de hepatoesplenomegalia; el examen del tracto gastrointestinal y de la médula ósea se reserva a los niños con clínica digestiva o alteraciones hematológicas.

### Diagnóstico diferencial

La erupción maculopapulosa, pigmentada, simétrica y persistente característica de la urticaria pigmentosa debe distinguirse de otros procesos infiltrativos similares como la histiocitosis, la sarcoidosis papulosa o las lesiones iniciales de la incontinencia pigmenti, entidades todas ellas con el signo de Darier negativo. Otras erupciones ampollas infantiles, como

la dermatosis ampollosa infantil, el penfigoide ampolloso, la epidermólisis ampollosa y la dermatitis herpetiforme no deberían presentar problemas de diagnóstico diferencial.

Una lesión única de mastocitosis solitaria puede confundirse con lesiones de impétigo ampolloso, xantogranuloma juvenil, nevus, picaduras de insectos y urticaria bullosa. El signo de Darier ayuda a diferenciar la mastocitosis de todas estas entidades.

La telangiectasia macularis eruptiva perstans debe distinguirse de la telangiectasia hemorrágica hereditaria. La forma más infiltrativa, la mastocitosis cutánea difusa, debe distinguirse de otros procesos infiltrativos papulosos e hiperpigmentados como la histiocitosis de células de Langerhans, el eritema multiforme ampolloso, o incluso el síndrome estafilocócico de la piel escaldada. La biopsia puede ser esencial para establecer el diagnóstico en estos casos.

### Tratamiento

Los síntomas generales de la mastocitosis ocurren con la degranulación de los mastocitos, por lo que es muy importante insistir al paciente y a su familia sobre la necesidad de evitar todas aquellas situaciones o sustancias reconocidas como inductores de esta degranulación mastocitaria (Tabla 1).

En los pacientes sintomáticos los fármacos de elección son los antihistamínicos H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>, que son efectivos en una gran mayoría de casos consiguiendo reducción del prurito, del dermatografismo, de la formación de ampollas y de la sintomatología general. Los nuevos antihistamínicos H<sub>1</sub> tienen la ventaja de no causar somnolencia. La pauta más utilizada es la asociación entre un antihistamínico H<sub>1</sub>, generalmente no sedante, y la cimetidina (30 mg/kg/día). También pueden ser eficaces los estabilizadores de los mastocitos, como el cromoglicato disódico (20 mg/kg/día en cuatro dosis hasta los 2 años, 100 mg cada 6 horas en niños mayores de 2 años y 200 mg cada 6 horas en adolescentes y adultos) o el ketotifeno (0.5 mg cada 12 horas hasta los 3 años y 1 mg cada 12 horas en niños mayores de 3 años).

La oclusión tópica con corticoides potentes (betametasona o clobetasol) puede mejorar el estado clínico de la lesión y reducir el número de mastocitos de la piel. En lesiones rebeldes al tratamiento se pueden utilizar corticoides intralesionales (triamcinolona 1 mg).

Algunos autores han señalado la existencia de mejoría sintomática con la fotoquimioterapia (PUVA) con un considerable efecto de reducción del prurito y la edematización, aunque parece ser que los síntomas reaparecieron después de suspender el tratamiento con PUVA. Las lesiones que ocasionen síntomas generales (crisis de flushing, hipotensión...), que estén en zonas de roce y se acompañen de ampollas y úlceras recidivantes se deben extirpar quirúrgicamente. En este caso deben extremarse las medidas anestésicas y quirúrgicas, evitando ejercer presión o fricción sobre la lesión du-

rante el acto quirúrgico. Las consideraciones anestésicas incluyen pruebas intradérmicas con los medicamentos que se van a utilizar. Se ha recomendado como segura la anestesia regional con anestésicos locales tipo amida, aunque es necesario realizar pruebas cutáneas con lidocaína o bupivacaína. Se utiliza analgesia con butorfanol, que carece de efectos indeseables y evita el uso de morfina y sus análogos. Si se requiere anestesia general se recomienda inducción con ketamina y mantenimiento con óxido nitroso y oxígeno. El vecuronio es un relajante seguro, así como el pancuronio y el atracuronio.

En los casos de anafilaxia grave se debe establecer tratamiento con adrenalina y si se presenta hipotensión y shock tratamiento con cargas de volumen, agentes inotrópicos, corticoides y antihistamínicos H1 y H2.

## Bibliografía

1. Caputo R, Ackerman AB, Sison-Torre EQ. *Pediatric Dermatology and Dermatopathology*. Vol III. 1<sup>st</sup> edition. Lea-Febiger. 1993.
2. Cohen BA et col. . *Pediatric Dermatology*. 2<sup>nd</sup> edition. London. Mosby international Ltd. 1999.
3. Greenblatt EP, Chen L. Urticaria pigmentosa: an anesthetic challenge. *Journal of Clinical Anesthesia*. 1990, 2 (2): 108-15,
4. Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Annals of Allergy*. 1994, 73 (3): 197-202; 202-7.
5. Longley J, Duffy TP, Kohn S. The mast cell and mast cell disease. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1995, 32 (4): 545-61; 562-4.
6. Marney SR Jr. Mast cell disease. *Allergy Proceedings*. 1992, 13 (6): 303 -10.
7. Schachmer LA, Hansen RC. *Pediatric Dermatology*. 2<sup>nd</sup> edition. New York. Churchill Livingstone Inc. 1995.
8. Soter NA. The skin in mastocytosis. *Journal of Investigative Dermatology*. 1991; 96(3); 32S-38S.