

## FORMACIÓN MÉDICA CONTINUADA

### Aspectos prácticos sobre el diagnóstico y tratamiento de las mastocitosis del adulto

**Resumen.**—En este trabajo se revisan los aspectos prácticos sobre el diagnóstico y tratamiento de las mastocitosis del adulto; para ello, se han tenido en cuenta tanto los datos de la literatura, como la experiencia de nuestro propio grupo basada en el control de más de 50 casos de mastocitosis a lo largo de los últimos 15 años. Desde un punto de vista diagnóstico, destacamos la importancia del estudio de la médula ósea para detectar la afectación sistémica; para ello, junto con la citología y la histología, es necesario el estudio del inmunofenotipo que, según nuestra experiencia, es el método más sensible y específico.

En relación con el tratamiento, debe prestarse una especial atención a las medidas preventivas encaminadas a evitar la liberación masiva de mediadores mastocitarios; entre ellas, destacan los protocolos específicos para anestesia general y estudios radiológicos con contraste. En cuanto al interferón, recomendamos su uso restringido y, a ser posible, controlado por grupos especializados en esta patología.

**Palabras clave:** Mastocitosis sistémica. Mastocito. Diagnóstico. Clasificación. Tratamiento. Revisión.

LUIS ESCRIBANO\*  
PILAR BRAVO\*  
ALBERTO CANTALAPIEDRA\*  
ROSARIO VÁZQUEZ CARNERO\*\*  
MARÍA T. GÁRATE\*\*\*  
BEATRIZ DÍAZ AGUSTÍN\*  
ANTONIO TORRELO\*\*\*\*  
LOURDES NAVARRO\*\*\*\*  
ANTONIO ZAMBRANO\*\*\*\*

Por el Grupo Español para el estudio de las mastocitosis.

\*Servicios de Hematología, \*\* Anatomía Patológica y \*\*\* Dermatología. Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid. \*\*\*\* Servicio de Dermatología. Hospital del Niño Jesús. Madrid.

Este trabajo ha sido realizado en parte gracias a las ayudas FIS 95/0768 y 98/1345, Fundación Jesús Gangoiti, Bilbao y Fundación Oftalmológica J. Cortés. Madrid. Beatriz Díaz Agustín es becaria con cargo al Proyecto FIS 95/0768.

*Correspondencia:*

Dr. LUIS ESCRIBANO. Servicio de Hematología. Unidad de Mastocitosis. Hospital Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar, km 9,1. 28034 Madrid. E-mail: luis.escribano@hrc.es.

Aceptado el 15 de marzo de 1999.

### INTRODUCCIÓN

En el año 1878, Paul Ehrlich describió los mastocitos (MCs) del tejido conectivo (1) y postuló, con gran acierto, que estas células podrían estar relacionados con la inflamación tisular, los vasos sanguíneos, los nervios y los focos neoplásicos.

En el año 1869, Nettleship y Tay publicaron un artículo en el que se describe la primera mastocitosis cutánea (2). En el año 1949 Ellis demostró, por primera vez, la afectación multiorgánica en una mastocitosis sistémica (3). Hoy en día las mastocitosis se consideran un grupo de enfermedades muy poco frecuentes, caracterizadas por una proliferación anormal de MCs que pueden afectar a uno o a varios órganos.

Los síntomas y signos clínicos 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 mis-

ma forma de la enfermedad; así, en las formas indolentes es frecuente que un alto porcentaje de enfermos no presenten apenas síntomas, mientras que en otros aparecen de forma repetida y a veces grave.

El objetivo de este trabajo es revisar brevemente la ontogenia y biología del MC y de forma más amplia los aspectos más relevantes relacionados con el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de las mastocitosis del adulto, todo ello enfocado desde un punto de vista eminentemente práctico, de tal forma que pueda servir de guía para aquellos profesionales implicados en el estudio de estas enfermedades. Esta revisión está basada tanto en datos de la literatura como en la experiencia de nuestro grupo.

### ONTOGENIA Y BIOLOGÍA DEL MASTOCITO

El MC es una célula hematopoyética derivada de la célula progenitora mieloide multipotencial (4). Al

**TABLA I: MEDIADORES DEL MASTOCITO HUMANOS Y SUS PRINCIPALES EFECTOS BIOLÓGICOS**

<i>Mediador</i>	<i>Efectos</i>
Histamina	Contracción del músculo liso extravascular, vasodilatación; edema tisular; secreción mucosa; proliferación de fibroblastos; síntesis de colágeno; proliferación endotelial.
Heparina	Anticoagulante; matriz de almacenamiento de los mediadores 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 C3a y bradiquinina; degradación de neuropéptidos; activador indirecto de la colagenasa; proliferación de fibroblastos; remodelación ósea.
Quimasa	Secreción mucosa; degradación de la matriz extracelular; anticoagulante.
Carboxipeptidasa	Degradación de proteínas.
Catepsina G	Degradación de proteínas.
PGD <sub>2</sub>	Contracción del músculo liso extravascular; edema tisular; secreción mucosa; inhibición de la actividad plaquetaria.
LT (C <sub>4</sub> , B <sub>4</sub> , D)	Contracción del músculo liso extravascular; vasoconstricción; edema tisular; secreción mucosa.
PAF	Contracción del músculo liso extravascular; edema tisular; secreción mucosa; quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos.

PGD<sub>2</sub>: Prostaglandina D<sub>2</sub>; LT: Leucotrieno; PAF: Factor de activación plaquetaria.

igual que sucede en otras líneas hematopoyéticas, los precursores mastocitarios emigran desde la médula ósea a la sangre y de aquí a los tejidos donde se diferencian y adquieren las características morfológicas, inmunofenotípicas y funcionales propias del tejido en el que se localizan, a la vez que conservan su capacidad proliferativa (5).

El protooncogen c-kit codifica un receptor tirosinasa de transmembrana (6, 7) que se expresa en los precursores hematopoyéticos CD34+ de la médula ósea, sangre periférica (8-11) y sangre de cordón umbilical (12) y que también está presente en la membrana de los MCs de cualquier tejido (8, 13-16) y en

los melanocitos (17, 18) además de en otras células no hematopoyéticas. El ligando para este receptor se denomina kit ligando o stem cell factor (SCF) y se sintetiza fundamentalmente en las células del estroma (19-22). El SCF puede ser liberado en forma soluble o expresarse en la membrana de las células estromales (19). El SCF es, además, un activador mastocitario a través de un mecanismo independiente de la IgE, con capacidad de inducir la liberación de mediadores como la histamina, heparina y proteasas y la síntesis y secreción de otros, entre los que se encuentran diversas interleucinas, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la prostaglandina D<sub>2</sub>. Todos estos aspectos

**TABLA II: CITOCINAS PRODUCIDAS POR LOS MASTOCITOS HUMANOS**

<i>Citocina</i>	<i>Célula diana</i>	<i>Efectos biológicos</i>
IL-4	Linfocito B	Producción de IgE e IL-6; CD25; proliferación.
	Linfocito T	Proliferación; inducción de linfocitos TH <sub>2</sub> .
	Endotelio vascular	Proliferación; aumento de expresión de CD106 y disminución CD54.
IL-5	Eosinófilo	Crecimiento; adhesión; migración; quimiotaxis; aumento de la supervivencia.
IL-6	Linfocito B	Secreción de Igs.
	Linfocito T	Diferenciación, activación.
IL-8	Glándulas de la vía aérea	Secreción de moco.
	Neutrófilo	Quimiotaxis.
	Eosinófilo	Quimiotaxis.
TNF-alfa	Monocito/macrófago	Aumento de actividad citotóxica; quimiotaxis; aumento de la supervivencia celular.
	Linfocito T	Expresión MHC clase II y CD25; proliferación.
	Neutrófilo	Quimiotaxis; fagocitosis; desgranulación.
	Mastocito	Secreción de histamina y triptasa.
	Fibroblastos	Crecimiento y quimiotaxis; disminución de la síntesis de colágeno; aumento de la producción de colagenasa; síntesis de IL-6 e IL-8.

Los datos de las tablas I y II han sido tomados de las referencias 37, 139-142, 143-149. IL: Interleucina; Igs: Inmunoglobulinas; TNF-alfa: Factor de necrosis tumoral alfa; MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad; CD: Cluster de diferenciación.

han sido recientemente revisados (23). Desde un punto de vista funcional, el c-kit y su ligando están implicados en el crecimiento y diferenciación de células hematopoyéticas, incluyendo los MCs (9, 24-35).

Los MCs son células efectoras de las reacciones alérgicas inmediatas a través de los receptores de alta afinidad para la IgE (FcεRI) presentes en su membrana (36), aunque la activación mastocitaria puede inducirse por otros estímulos como el sistema del complemento, ciertas citocinas, los opiáceos, el calor, la presión y la vibración; todos ellos capaces de poner en marcha la liberación de mediadores (23).

Entre los mediadores mastocitarios, unos se encuentran preformados en los gránulos, mientras que otros se sintetizan y liberan tras un estímulo apropiado [Revisado en la referencia (37)]. En las tablas I y II se detallan los diferentes mediadores mastocitarios y sus funciones más importantes.

El mastocito posee una peroxidasa endógena que sólo se detecta con el microscopio electrónico (38) y tiene la capacidad de incorporar a su citoplasma diversas sustancias entre la que se encuentra la peroxidasa del eosinófilo y la mieloperoxidasa (38, 39).

#### *Las mastocitosis: ¿enfermedades reactivas o proliferativas?*

La leucemia de mastocitos (y tal vez la mastocitosis agresiva) es la única forma de mastocitosis considerada clásicamente como maligna. Por el contrario, existe una gran controversia en cuanto a las llamadas mastocitosis indolentes. Hasta hace pocos años eran consideradas como enfermedades reactivas (40, 41), lo que concordaba con su evolución crónica y su pronóstico favorable.

El hallazgo de un incremento de SCF soluble en las lesiones mastocitarias de la piel justifica tanto el incremento de MCs como de melanocitos (42) y podría apoyar, al menos teóricamente, el carácter reactivo de estas formas de la enfermedad. Sin embargo, varios estudios de biología molecular llevados a cabo en los últimos años han puesto de manifiesto la existencia de mutaciones en la molécula del kit (43-47). En el mismo sentido, se ha descrito un aumento de la expresión de la molécula c-kit en mastocitosis asociadas a mielodisplasia (48). Estos trabajos plantearon por primera vez la posibilidad de que las mastocitosis indolentes pudieran ser consideradas enfermedades clonales y, probablemente, neoplásicas. Este concepto ha sido recientemente apoyado mediante estudios con PCR (reacción en cadena de la polimerasa) usando una técnica para la determinación de clonalidad en células femeninas a través del gen para el receptor de

andrógenos (HUMARA); en estos experimentos se demostró la existencia de monoclonalidad en los MCs esplénicos de los pacientes con mastocitosis incluidos en este estudio (49, 50); estos autores consideran que sus hallazgos podrían representar una evidencia de la naturaleza neoplásica de las mastocitosis.

En cualquier caso, estos datos deberán ser corroborados en el futuro antes de ser aceptados definitivamente. En este sentido, tanto el papel del SCF como el de las mutaciones del c-kit en la patogenia de las mastocitosis han sido objeto de controversia recientemente (51-53).

## DIAGNÓSTICO DE LAS MASTOCITOSIS

Los órganos que se afectan con mayor frecuencia en las mastocitosis son la piel, la médula ósea, el hueso, los ganglios linfáticos, el tubo digestivo, el hígado y el bazo.

En una reunión de consenso sobre las mastocitosis celebrada en el año 1991 (54) se estableció un protocolo diagnóstico que incluía un examen de rutina de la piel, macro y microscópico, biopsia y aspirado de médula ósea y estudio de los metabolitos urinarios de la histamina o de la triptasa sérica.

En líneas generales, puede afirmarse que el diagnóstico de estas enfermedades es relativamente sencillo para un experto cuando existe lesión cutánea.

#### *Diagnóstico de la afectación cutánea en las mastocitosis sistémicas*

La afectación de la piel es la mejor conocida en esta enfermedad y existen numerosas revisiones al respecto (55-61). Se han descrito cuatro formas de lesión cutánea: el mastocitoma, la urticaria pigmentosa, la mastocitosis cutánea difusa y la telangiectasia maculosa eruptiva persistente. De ellas, 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 habituales son el prurito, el dermografismo y el signo de Darier positivo.

La telangiectasia maculosa eruptiva persistente es una forma infrecuente de mastocitosis limitada en la mayoría de los casos a la piel y que afecta a mujeres de mediana edad. Las lesiones suelen ser generalizadas, de coloración rojiza en forma de telangiectasias o máculas de 2-6 mm de diámetro, no confluentes, con bordes mal definidos y edema. No suelen acompañarse

**TABLA III: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MASTOCITOSIS SISTÉMICAS DEL ADULTO**

Autor Referencia	Mutter 104	Parwaresch 74	Travis 75	Webb 70	Topar* 76	
Diagnóstico	MS	MSI	MSA	MS	MS	UP
Número de casos	29	125	38	58	26	30
Urticaria pigmentosa	83%	100%	0%	53%	56%	100%
Úlcera péptica	10%	10%	3%	36%	24%	2,5%
Hepatomegalia	86%	61%	84%	41%	45%	0%
Esplenomegalia	83%	60%	95%	48%	50%	0%
Adenopatías	34%					0%
• Periféricas	ND	58%	13%	26%		—
• Centrales	ND	16%	31%	19%		—
Citopenias						0%
• Anemia	79%	30%	30%	47%	37%	—
• Leucopenia	31%	< 10%	< 10%	16%	22%	—
• Trombopenia	21%	< 10%	< 10%	16%	15%	—
Leucocitosis	52%	ND	ND	19%	29%	13,3%
Eosinofilia	41%	ND	20%	19%	17%	10%
Basofilia	7%	ND	ND	7%	0%	ND

MS: Incluye todos los tipos de mastocitosis de la clasificación de Metcalfe. MSI: Mastocitosis sistémicas indolentes. MSA: Mastocitosis sistémica agresiva. UP: Pacientes con urticaria pigmentosa. ND: No determinado. \* En esta serie no se incluyen mastocitosis agresivas ni formas asociadas a hemopatías.

de prurito o púrpura. Tanto el mastocitoma solitario como las mastocitosis cutáneas difusas son extraordinariamente raras en los adultos.

Se ha descrito que, con relativa frecuencia, la afectación cutánea puede estar ausente en las mastocitosis sistémicas del adulto [revisado en las referencias (62, 63)], lo que contrasta con nuestra propia experiencia, ya que en un grupo de 58 pacientes sólo hemos encontrado un caso, correspondiente a una leucemia de mastocitos (64), sin lesión cutánea asociada.

#### *La afectación de la médula ósea (MO) en las mastocitosis*

Después de la piel, la MO es el órgano que presenta infiltración con mayor frecuencia, por lo que su estudio constituye la base para el diagnóstico de la afectación sistémica en las mastocitosis del adulto.

*Citología de la médula ósea en las mastocitosis sistémicas.* En general, cuando la afectación medular es importante y se obtienen suficientes grumos en el aspirado, los MCs se identifican fácilmente en las extensiones de MO teñidas con un colorante panóptico o con azul de toluidina (revisado en las referencias (65-69)). El tamaño es mayor que el de los MCs normales, los gránulos menos numerosos y de distribución periférica. El núcleo es oval aunque en ocasiones está hendido o bilobulado. A veces puede observarse hiperplasia de los granulocitos neutrófilos, es frecuente la eosinofilia y ocasionalmente puede existir mielodisplasia (revisado en las referencias (49, 63, 65, 70, 71)). En la leucemia de mastocitos, estas células presentan rasgos

atípicos más acentuados, el núcleo es de aspecto inmaduro y con nucleolo y pueden verse algunos MCs de pequeño tamaño y granulación escasa (72, 73).

*Histología de la médula ósea en las mastocitosis.* En teoría, el estudio histológico es el método más sensible para el diagnóstico de la afectación medular. Debe quedar claro que en estos estudios hay que considerar dos aspectos: en primer lugar la existencia de un incremento de MCs y en segundo lugar la presencia de las llamadas «lesiones mastocitarias».

El cuadro histológico difiere según se trate de una forma indolente, de una mastocitosis agresiva o de una leucemia de MCs. En los dos últimos casos el diagnóstico, como veremos más adelante, suele ser sencillo; sin embargo, la confirmación de la afectación medular en las formas indolentes puede presentar dificultades.

*Mastocitosis sistémicas indolentes.* El número de MCs es bajo y las lesiones mastocitarias son focales y de localización paratrabecular, perivascular o aleatoria (70). Las lesiones mastocitarias pueden ser de diversos tipos: a) MCs incluidos en una zona de fibrosis reticulínica y, más raramente, colágena, b) MCs rodeados por un anillo de linfocitos de pequeño tamaño y c) lesiones en las que coexisten mastocitos, eosinófilos y linfocitos (lesiones MEL) (49, 63, 65, 70, 71).

*Mastocitosis agresivas.* En esta forma predominan las lesiones difusas, especialmente debido a una intensa fibrosis que ocupa una gran parte del espacio medular pudiendo, en algunas ocasiones, existir osteoesclerosis (49, 63, 65, 70, 71).

*Leucemia de mastocitos.* En la leucemia de mastocitos la infiltración mastocitaria es masiva con desplazamiento de las restantes series hematopoyéticas (72, 73).

*Nuevos métodos para el diagnóstico de la afectación medular en las mastocitosis*

Existe una gran discrepancia en relación con el porcentaje de pacientes con lesión cutánea cuya médula ósea está afectada (tabla III), hasta tal punto que, en estudios retrospectivos, los porcentajes observados oscilan entre el 10% y el 70% (70, 74, 75). En un reciente estudio prospectivo en 30 casos de urticaria pigmentosa del adulto, la histología detectó afectación de MO en el 64% de ellos (76). Estas discrepancias pueden ser debidas en nuestra opinión a varios factores: en primer lugar al tiempo transcurrido desde la aparición de las lesiones cutáneas y el estudio de la MO, que oscila en las series estudiadas entre pocos meses y más de 10 años; en segundo lugar al número y tipo de lesiones mastocitarias y, en relación con este aspecto, a la experiencia del patólogo, a las técnicas de tinción empleadas y al número de cortes histológicos estudiados; y en tercer lugar, al hecho de que las lesiones mastocitarias sean preferentemente focales lo que supone una limitación intrínseca para este método diagnóstico, ya que el cilindro óseo obtenido por biopsia puede estar libre de lesiones.

Recientemente nuestro grupo ha desarrollado una técnica de citometría de flujo con la que podemos identificar y contar los MCs de la MO normal incluso cuando su frecuencia es inferior a 1 entre  $10^3$  células nucleadas (77). Esta técnica nos ha permitido calcular que el porcentaje medio de MCs en la MO normal es del 0,01% y que se eleva hasta el 0,3% en las mastocitosis indolentes, lo que supone un porcentaje bajo y justifica, sin duda, la dificultad que entraña muchas veces su visualización mediante citología o histología. Este nuevo método nos permite estudiar el inmunofenotipo de los MCs de MO en sujetos normales y en diversas patologías (78). Al aplicar esta metodología al estudio de las mastocitosis hemos podido comprobar que en todos los casos con afectación de MO, demostrada por histología, los MCs expresaban los antígenos CD2 y CD25, moléculas que nunca están presentes en los MCs normales y cuya presencia en los MCs pueda ser considerada como un «inmunofenotipo aberrante» (79). Estudios prospectivos preliminares en pacientes con lesión cutánea, sugieren que la citometría de flujo es un método más sensible y específico que la citología y la histología para el diagnóstico de afectación medular en las mastocitosis (Escribano, datos no publicados); además, el estudio in-

munofenotípico, dada su capacidad para detectar MCs en baja frecuencia, es aplicable incluso en pacientes con escasa infiltración mastocitaria. En nuestra opinión, esta nueva técnica representa hoy en día el único método capaz de detectar con exactitud el verdadero número de casos con afectación de la MO.

*Afectación ósea en las mastocitosis*

Dada la frecuente afectación del hueso en estos pacientes, el estudio inicial debe incluir la radiología ósea, especialmente de huesos largos y pelvis, la densitometría y, dependiendo de los resultados obtenidos, la resonancia magnética (80). La lesión ósea más frecuente es la esclerosis (75, 81-86), aunque puede detectarse osteopenia de intensidad variable e incluso osteoporosis intensa (87-92). La aparición de osteoporosis en las mastocitosis no es de extrañar debido a la estrecha relación existente entre el metabolismo cálcico de los huesos y los MCs, hasta tal punto que se ha descrito una relación directa entre el número de estas células y el grado de osteopenia en osteoporosis de otra etiología (81, 93, 94). Por el contrario, las lesiones osteolíticas son menos frecuentes.

*Cuantificación de diversos mediadores mastocitarios en el diagnóstico de las mastocitosis*

Durante el proceso de activación mastocitaria se liberan numerosos mediadores cuya identificación y cuantificación es de gran importancia tanto para el diagnóstico como para conocer el grado de actividad de la enfermedad o la respuesta a un determinado tratamiento; entre ellos, los de mayor relevancia clínica son la histamina y sus metabolitos, la PGD<sub>2</sub>, la triptasa y la heparina (54).

La histamina es uno de los más importantes mediadores preformados en el MC y su efecto aparece entre 5 y 10 minutos después de la activación mastocitaria. El aumento de sus niveles en el suero no es específico de las mastocitosis y puede encontrarse en otras situaciones relacionadas con la activación mastocitaria (54).

La triptasa es una proteasa neutra presente en los MCs y tiene la ventaja de que su medición no es necesario hacerla inmediatamente después de su liberación, ya que alcanza su pico máximo entre una y dos horas después del estímulo y permanece elevada durante varias horas. A diferencia de la histamina, la triptasa no se encuentra en otras células, como los basófilos, por lo que resulta mucho más específica para detectar la activación mastocitaria. Existen dos isoform-

mas de triptasa, la beta triptasa que es la forma enzimáticamente activa y que está incrementada en todo tipo de reacciones alérgicas, y la alfa triptasa, cuya liberación es más específica de las mastocitosis (95). Otros mediadores como los metabolitos de la PGD<sub>2</sub>, la quimasa u otros, no se emplean de forma rutinaria en el estudio de las mastocitosis.

#### *Otros estudios en el diagnóstico de las mastocitosis*

Además de una exploración física completa, es conveniente realizar una ecografía abdominal para valorar la existencia de organomegalias y la posible presencia de adenopatías.

Los estudios endoscópicos del tubo digestivo no parecen indicados de forma rutinaria y sólo deben ser realizados cuando exista una sospecha fundada de afectación gastrointestinal.

La biopsia hepática o ganglionar puede ser necesaria en casos aislados para confirmar la afectación de dichos órganos. Existen amplias revisiones relativas a la afectación ganglionar (96), hepática (74, 97) y esplénica (98) en las mastocitosis. La hipertensión portal y la ascitis son complicaciones relativamente frecuentes en las formas agresivas de la enfermedad (97).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LAS MASTOCITOSIS

No es infrecuente que en las formas indolentes los pacientes estén libres de síntomas o presenten prurito ocasional o cuadros leves de «flush», generalmente desencadenados por diversos agentes como el calor o ciertos medicamentos.

Las dos manifestaciones clínicas más típicas de las mastocitosis 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 y sin sudoración y puede ir acompañado por palpitations, dificultad respiratoria, dolor torácico, cefalea y en ocasiones pérdida de conciencia de breve duración, hipotensión, hipertensión y taquicardia. Este cuadro puede aparecer de forma espontánea o ser precipitado por el calor, el estrés emocional, el ejercicio físico, la menstruación y ciertos medicamentos como la aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos y los morfínicos. En otros pacientes predominan los cuadros de dolor abdominal acompañados de diarrea, náuseas, vómitos y, a veces, fiebre y astenia. La úlcera péptica constituye otra forma de afectación digestiva (72, 75, 99) y se han descrito alteraciones analíticas relacionadas con

malabsorción, aunque generalmente sin repercusión clínica (100). Su etiología no ha sido aclarada aunque se ha puesto en relación con la hipersecreción ácida y la posible disfunción de la mucosa provocada por el aumento del número de mastocitos.

En las formas agresivas pueden aparecer, además, síntomas constitucionales inespecíficos como cansancio, disnea, sudoración nocturna, pérdida de peso o incluso síntomas neuropsiquiátricos como convulsiones, alteraciones del nivel de conciencia o síntomas depresivos. Todos estos aspectos han sido revisados de forma exhaustiva en varias publicaciones (tabla III) (41, 62, 63, 71, 75, 101-103).

La leucemia de mastocitos, en la que predomina la afectación de MO, sangre periférica y tubo digestivo, suele cursar con cuadros repetidos y graves de liberación de mediadores. En el único caso visto por nosotros, no existían lesiones cutáneas y la paciente presentaba de forma reiterada cuadros de «flushing» generalizado e hipotensión extrema.

#### *Alteraciones hematológicas*

Se han descrito alteraciones hematológicas en la sangre periférica en un alto porcentaje de pacientes con mastocitosis (tabla III). Entre las más frecuentes se encuentran la anemia (30-50% de casos), la trombopenia y leucopenia (15-20%), la leucocitosis (20-30%), la eosinofilia (<40%) y la basofilia (<7%) (70, 74, 75, 104). En un pequeño número de casos pueden aparecer MCs circulantes.

#### *Diagnóstico diferencial*

Desde un punto de vista clínico, el diagnóstico diferencial suele plantearse con aquellas enfermedades que cursan con síntomas clínicos similares a las mastocitosis; entre estas hay que incluir aquellas en las que existe liberación de mediadores mastocitarios como el síndrome hiperIgE, la urticaria crónica idiopática o el edema angioneurótico. Además, hay que considerar aquellas enfermedades que cursan con hipertensión episódica o cuadros de «flush», como el feocromocitoma, el tumor carcinoide u otros tumores que liberen sustancias presoras (62).

En cuanto a la histopatología de médula ósea se refiere, pueden plantearse problemas diagnósticos con tres entidades: la mielofibrosis, la linfadenopatía angioinmunoblástica y el fibrohistiocitoma eosinofílico (62). La identificación de los MCs, frecuentemente fusiformes y poco granulados, puede ser problemática, especialmente con la tinción de hematoxilina & eosina.

**TABLA IV: CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LAS MASTOCITOSIS DEL ADULTO**

- 
- I. Mastocitosis indolentes.
- Mastocitosis cutánea.
    - Urticaria pigmentosa.
    - Mastocitosis cutánea difusa.
    - Mastocitoma.
    - Telangiectasia macularis eruptiva perstans.
  - Mastocitosis sistémica (con o sin urticaria pigmentosa).
    - Afectación de médula ósea.
    - Con o sin afectación gastrointestinal.
    - Con o sin afectación de otros órganos.
- II. Mastocitosis asociada a diversas hemopatías (con o sin urticaria pigmentosa).
- Síndromes mielodisplásicos.
  - Síndromes mieloproliferativos.
  - Leucemia mieloide aguda.
  - Linfoma no Hodgkin.
  - Neutropenia crónica.
- III. Mastocitosis linfadenopática con eosinofilia (con o sin urticaria pigmentosa) (también llamada mastocitosis agresiva).
- IV. Leucemia de mastocitos.
- 

Clasificación de consenso del año 1991 (Referencia 105) que está basada, a su vez, en trabajos previos de Travis y cols. (Referencias 72 y 75).

Otras técnicas más específicas como la tinción de Giemsa o el azul de toluidina a pH ácido resultan de gran utilidad. De nuevo es preciso insistir en que la experiencia es la mejor arma para el diagnóstico diferencial citológico e histológico de la afectación medular.

#### *Clasificación de las mastocitosis*

La clasificación actual de las mastocitosis del adulto se gestó en una reunión de consenso celebrada en el año 1991 (105) (tabla IV) y está basada en una clasificación previa del grupo de la Clínica Mayo (75). A lo largo de los últimos años esta clasificación ha sido criticada por diversos grupos sin que ninguno de ellos haya sido capaz de introducir modificaciones con valor clínico o pronóstico (63). En nuestra opinión, aun admitiendo que se trata de una clasificación imperfecta, ha tenido la virtud de que todos los grupos implicados en el estudio de esta enfermedad han podido utilizar los mismos criterios a la hora de clasificar a sus pacientes. Según nuestra experiencia existen dos grupos conflictivos: las llamadas mastocitosis sistémicas indolentes y las mastocitosis asociadas a hemopatías. En cuanto al primero, incluye pacientes en los que sólo existe afectación cutánea y de médula ósea con síntomas escasos o nulos, junto con otros en los que se detecta hepatoesplenomegalia, adenopatías, alteraciones hematológicas de diversos tipo y síntomas

clínicos importantes. El segundo grupo que requiere una profunda revisión es el de las mastocitosis asociadas a hemopatías. Aunque es considerado como una forma relativamente frecuente de mastocitosis por algunos autores (75, 106), en nuestra experiencia, apoyada en más de 50 casos de mastocitosis sistémica, sólo hemos detectado un paciente que pudiera ser incluido en este grupo (Escribano, datos no publicados). Esta discrepancia podría ser debida a diferencias de criterio a la hora de valorar la existencia de mielodisplasia en la MO o a la dificultad que puede existir para distinguir entre una mastocitosis reactiva acompañante de diversas hemopatías (107-109) y una mastocitosis sistémica con una hemopatía asociada; a este respecto, no resulta difícil aceptar la existencia de esta forma clínica cuando existe lesión cutánea, pero si la piel no está afectada hay que asegurar con todos los medios diagnósticos disponibles que en la MO existen las lesiones mastocitarias típicas; en este sentido, el estudio del inmunofenotipo por citometría de flujo puede ser de gran ayuda, ya que permite conocer si los MCs de MO de estos pacientes expresan o no los antígenos CD2 y CD25 (79).

## TRATAMIENTO

El tratamiento de las mastocitosis debe ser enfocado desde distintos puntos de vista: a) La información a los pacientes y a todos los médicos responsables; b) la prevención de todos aquellos factores que pueden dar lugar a la desgranulación mastocitaria masiva; c) el tratamiento sintomático de las mastocitosis; y d) el tratamiento de algunas formas específicas de mastocitosis.

#### *La información a los pacientes y a los médicos responsables*

Los pacientes deben conocer con exactitud todos aquellos agentes capaces de inducir la liberación masiva de mediadores, en ocasiones con riesgo para su vida. Entre estos se encuentran agentes físicos como el calor y el frío; medicamentos como la aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos y, muy especialmente, los opiáceos. Las picaduras de abejas y avispa pueden ser causa de complicaciones graves e incluso mortales (110-112).

Mención aparte merece la anestesia general debido a que gran parte de los relajantes musculares, los inductores y los analgésicos empleados son potentes liberadores mastocitarios que pueden causar un choque anafiláctico (113-118), aunque las pruebas intra-

dérmicas realizadas antes de la anestesia den resultados negativos (119); en el mismo sentido, los pacientes deben ser advertidos sobre los posibles efectos adversos de los estudios radiológicos con contraste.

#### *Medidas preventivas generales*

Si el paciente va a ser sometido a anestesia general debe emplearse una premedicación con prednisona, junto con antagonistas frente a los receptores H1 y H2 de la histamina. El etomidato y el vecuronio son las drogas de elección como inductor y relajante muscular, respectivamente, y en la postanestesia está formalmente contraindicado el empleo de mórnicos. La realización de pruebas intradérmicas. Una premedicación similar debe ser usada en caso de estudios radiológicos con contraste.

En lo que se refiere a las picaduras de insectos, los pacientes deben llevar consigo adrenalina y deben ser entrenados para su autoadministración.

Es habitual que las Unidades especializadas en el tratamiento de esta enfermedad dispongan de protocolos específicos para cualquiera de las situaciones citadas. Los pacientes deben llevar consigo dichos protocolos y presentarlos en cualquier visita hospitalaria. Hay que tener en cuenta que, lógicamente, no todos los médicos están entrenados para tratar estos episodios y que disponer de la información citada será de una gran utilidad para el manejo del paciente.

#### *Tratamiento sintomático de las mastocitosis*

En las formas cutáneas o en las mastocitosis indolentes asintomáticas basta con las medidas generales expuestas en el apartado anterior. En las formas sintomáticas el tratamiento estará en relación con la intensidad y frecuencia de los síntomas. Los casos leves pueden ser tratados inicialmente sólo con cromoglicato de sodio por vía oral. Si la respuesta no es adecuada se debe asociar un anti-H1 (dexclorfeniramina, hidroxicina, cetirizina u otro), teniendo siempre en cuenta la posible cardiotoxicidad asociada a alguno de estos preparados (120-123), unido o no a un anti-H2 (cimetidina o ranitidina).

Si a pesar de las medidas citadas persisten los síntomas, puede plantearse el tratamiento con aspirina, que se iniciará en el hospital y bajo estricta vigilancia médica, comenzando por dosis bajas que se irán incrementando hasta alcanzar la dosis necesaria para frenar la síntesis de prostaglandinas por los MCs, que suele ser de 4 a 6 gramos diarios. Una alternativa a la aspirina es el empleo de los antiinflamatorios no esteroideos o el cetotifeno.

La terapia con PUVA ha resultado útil para el tratamiento de las lesiones cutáneas en algunos pacientes, con respuesta totales o parciales y una duración variable de dicha respuesta (61, 124).

Es necesaria la prevención de los ataques agudos sistémicos cuando exista una historia previa. Si estos se presentan, deberán administrarse fluidos para asegurar una perfusión vascular adecuada, adrenalina y medicamentos encaminados a frenar la desgranulación mastocitaria masiva, como la prednisona, anti-H1 y anti-H2.

#### *Tratamiento de las formas agresivas*

Junto con las medidas terapéuticas citadas previamente, debe pensarse en un tratamiento encaminado a disminuir la infiltración tisular por MCs. La esplenectomía está indicada en aquellos casos que cursen con esplenomegalia, especialmente si se acompaña de citopenias (125).

Por el momento, no se conoce ningún protocolo de mono o poliquimioterapia que haya demostrado su utilidad en las mastocitosis agresivas ni en la leucemia de mastocitos.

Desde que se publicó el primer trabajo en que se demostraba la eficacia del interferón alfa en el tratamiento de las mastocitosis sistémicas (126), este se ha usado en un gran número de pacientes (126-136) con resultados variables. El interferón alfa es capaz, al menos en un cierto número de casos, de disminuir la infiltración mastocitaria y de frenar la liberación de mediadores mastocitarios (126) (Escribano, datos no publicados). En relación con el interferón deben tenerse en cuenta

**TABLA V: INDICACIONES ACTUALES DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN EN LAS MASTOCITOSIS\***

I. Indicaciones absolutas
A. Mastocitosis agresiva (forma linfadenopática con eosinofilia).
B. Leucemia de mastocitos (¿más citostáticos?)
II. Indicaciones relativas
A. Osteoporosis difusa (independientemente de la forma clínica de mastocitosis) (¿asociado a bifosfonatos?)
B. Mastocitosis indolentes sin respuesta al tratamiento convencional (éste debe incluir anti-H1, anti-H2, cromoglicato y un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (aspirina o antiinflamatorios no esteroideos).

\* Ante la posibilidad de choque anafiláctico, las primeras dosis de interferón deben ser administradas en la Unidad de Cuidados Intensivos.

ta tres aspectos fundamentales; en primer lugar el riesgo de choque anafiláctico (137), por lo que las primeras dosis deben ser administradas en una Unidad de Cuidados Intensivos; en segundo lugar la posibilidad del desarrollo de anticuerpos antiinterferón a largo plazo (130, 138); y por fin, la necesidad de una correcta selección de aquellos casos de mastocitosis que pueden beneficiarse de este tratamiento. A este respecto, en la tabla V se resumen las indicaciones actuales, según nuestros criterios, del tratamiento con interferón. Recientemente se ha sugerido la posibilidad de que en el futuro, junto al interferón, puedan intentarse terapias con factores de crecimiento como el GM-CSF, algunas citocinas y/ o inmunosupresores como la ciclosporina. [Revisado en la referencia (62)].

### PRONÓSTICO

El pronóstico de las mastocitosis depende de varios factores. En cuanto a la edad, las formas pediátricas suelen ser autolimitadas y regresar espontáneamente en la mayoría de los casos.

En las mastocitosis del adulto, el mejor pronóstico corresponde a las formas cutáneas localizadas y a las formas indolentes. Se han considerado como datos de peor pronóstico la ausencia de lesiones cutáneas, el sexo femenino y la edad superior a los 50 años (75). Asimismo, el pronóstico es más desfavorable en las mastocitosis agresivas y en las formas asociadas a hemopatías. En la leucemia de mastocitos, la esperanza de vida no sobrepasa los seis meses, si bien se ha descrito un caso con respuesta al interferón alfa 2b y una supervivencia de 15 meses (73).

**Abstract.**—The aim of this work is to make a practical approach to diagnostic and therapeutic aspects about systemic mast cell disease in adult patients. For this purpose we have considered not only a review of the literature, but also our own experience during the last 15 years, with a series of more than 50 patients.

We must point out the importance of the bone marrow examination in the detection of systemic involvement; in this sense, it must be added to cytological and histopathological studies the immunophenotypic analysis, which is, in our experience, the most sensitive and specific method for the diagnosis of these disorders.

Regarding treatment, special attention must be paid to the prevention of the massive release of mast cell mediators, particularly the specific protocols in patients undergoing general anesthesia and also

patients receiving radiographic contrast media. We also recommend a restricted usage of Interferon  $\alpha$ , being handled and controlled by trained and specialized groups.

*Escribano L, Bravo P, Cantalapiedra A, Vázquez Carnero R, Gárate MT, Díaz Agustín B, Torrelo A, Navarro L, Zambrano A. Practical aspects on the diagnosis and treatment of adult mastocytosis. Actas Dermosifiliogr 1999;90:211-223.*

**Key words:** Systemic mast cell disease. Diagnosis. Treatment. Review.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ehrlich P. Beiträge zur Kenntniss der granulierten Bindegewebszellen und der Eosinophilen Leukocyten. Arch Anat Physiol 1879;3:166-9.
2. Nettleship J, Tay W. Rare forms of urticaria. Br Med J 1869;2:323-4.
3. Ellis J. Urticaria pigmentosa: a report of a case of autopsy. Arch Pathol 1949;48:426-35.
4. Kitamura Y, Shimada M, Hatanaka K, Miyano Y. Development of mast cells from grafted bone marrow cells in irradiated mice. Nature 1977;268:442-3.
5. Kitamura Y, Kanakura Y, Fujita J, Nakano T. Differentiation and transdifferentiation of mast cells: a unique member of the hematopoietic cell family. Int J Cell Cloning 1987;5:108-21.
6. Yarden Y, Kuang WJ, Yang Feng T y cols. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. EMBO J 1987;6:3341-51.
7. Qiu FH, Ray P, Brown K y cols. Primary structure of c-kit: relationship with the CSF-1/ PDGF receptor kinase family—oncogenic activation of v-kit involves deletion of extracellular domain and C terminus. EMBO J 1988;7:1003-11.
8. Ashman LK, Cambareri AC, To LB, Levinsky RJ, Juttner CA. Expression of the YB5.B8 antigen (c-kit proto-oncogene product) in normal human bone marrow. Blood 1991;78:30-7.
9. Ogawa M, Matsuzaki Y, Nishikawa S y cols. Expression and function of c-kit in hemopoietic progenitor cells. J Exp Med 1991;174:63-71.
10. Papayannopoulou T, Bice M, Broudy VC, Zsebo KM. Isolation of c-kit receptor expressing cells from bone marrow, peripheral blood, and fetal liver: functional properties and composite antigenic profile. Blood 1991;78:1403-12.
11. Yamaguchi Y, Gunji Y, Nakamura M y cols. Expression of c-kit mRNA and protein during the differentiation of human hematopoietic progenitor cells. Exp Hematol 1993;21:1233-8.
12. Reisbach G, Bartke I, Kempkes B y cols. Characterization of hemopoietic cell populations from human cord blood expressing c-kit. Exp Hematol 1993;21:74-9.
13. Cambareri AC, Ashman LK, Cole SR, Lyons AB. A monoclonal antibody to a human mast cell/ myeloid leukaemia-specific antigen binds to normal haemopoietic progenitor cells and inhibits colony formation in vitro. Leuk Res 1988;12:929-39.

14. Valent P, Ashman LK, Hinterberger W y cols. Mast cell typing: Demonstration of a distinct hematopoietic cell type and evidence for immunophenotypic relationship to mononuclear phagocytes. *Blood* 1989;73:1778-85.
15. Valent P, Majdic O, Maurer D, Bodger M, Muhm M, Bettelheim P. Further characterization of surface membrane structures expressed on human basophils and mast cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;91:198-203.
16. Krilis SA, Warneford SG, Macpherson J y cols. Establishment in culture and characterization of a strain with mast cell and monocytic properties from the bone marrow of a child with diffuse cutaneous mastocytosis. *Blood* 1991;78:290-303.
17. Matsui Y, Zsebo KM, Hogan BL. Embryonic expression of a haematopoietic growth factor encoded by the Sl locus and the ligand for c-kit. *Nature* 1990;347:667-9.
18. Dippel E, Haas N, Grabbe J, Schadendorf D, Hamann K, Czarnetzki BM. Expression of the c-kit receptor in hypomelanosis: A comparative study between piebaldism, naevus depigmentosus and vitiligo. *Br J Dermatol* 1995; 132:182-9.
19. Anderson DM, Lyman SD, Baird A y cols. Molecular cloning of mast cell growth factor, a hematopoietin that is active in both membrane bound and soluble forms [published erratum appears in *Cell* 1990 nov 30;63(5):following 1112]. *Cell* 1990;63:235-43.
20. Huang E, Nocka K, Beier DR y cols. The hematopoietic growth factor KL is encoded by the Sl locus and is the ligand of the c-kit receptor, the gene product of the W locus. *Cell* 1990;63:225.
21. Williams DE, Eisenman J, Baird A y cols. Identification of a ligand for the c-kit proto-oncogene. *Cell* 1990;63:167-74.
22. Zsebo KM, Williams DA, Geissler EN y cols. Stem cell factor is encoded at the Sl locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor. *Cell* 1990;63:213-24.
23. Valent P. The riddle of the mast cell: kit(CD117)-Ligand as the missing link. *Immunol Today* 1994;15:111-4.
24. Andrews RG, Knitter GH, Bartelmez SH y cols. Recombinant human stem cell factor, a c-kit ligand, stimulates hematopoiesis in primates. *Blood* 1991;78:1975-80.
25. Bernstein ID, Andrews RG, Zsebo KM. Recombinant human stem cell factor enhances the formation of colonies by CD34+ and CD34+ lin- cells, and the generation of colony-forming cell progeny from CD34+lin cells cultured with interleukin-3, granulocyte colony-stimulating factor, or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1991;77:2316-21.
26. Broxmeyer HE, Cooper S, Lu L y cols. Effect of murine mast cell growth factor (c-kit proto-oncogene ligand) on colony formation by human marrow hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1991;77:2142-9.
27. Carow CE, Hangoc G, Cooper SH, Williams DE, Broxmeyer HE. Mast cell growth factor (c-kit ligand) supports the growth of human multipotential progenitor cells with a high replating potential. *Blood* 1991;78:2216-21.
28. McNiece IK, Langley KE, Zsebo KM. Recombinant human stem cell factor synergises with GM-CSF, G-CSF, IL-3 and epo to stimulate human progenitor cells of the myeloid and erythroid lineages. *Exp Hematol* 1991;19:226-31.
29. Avraham H, Scadden DT, Chi S, Broudy VC, Zsebo KM, Groopman JE. Interaction of human bone marrow fibroblasts with megakaryocytes: role of the c-kit ligand. *Blood* 1992;80:1679-84.
30. Avraham H, Vannier E, Cowley S y cols. Effects of the stem cell factor, c-kit ligand, on human megakaryocytic cells. *Blood* 1992;79:365-71.
31. Galli SJ, Tsai M, Wershil BK. Regulation of mast cell proliferation, maturation and function by stem cell factor, a ligand for the c-kit receptor. *Int Arch Allergy Immunol* 1992;99:234-7.
32. Ratajezac MZ, Luger SM, Gewirtz AM. The c-kit proto-oncogene in normal and malignant human hematopoiesis. *Int J Cell Cloning* 1992;10:205-14.
33. Abboud MR, Xu F, Payne A, Laver J. Effects of recombinant human Steel factor (c-kit ligand) on early cord blood hematopoietic precursors. *Exp Hematol* 1994;22:388-92.
34. Verfaillie C, Hurley R, Bhatia R, McCarthy JB. Role of bone marrow matrix in normal and abnormal hematopoiesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 1994;16:201-24.
35. Keller JR, Ortiz M, Ruscetti FW. Steel factor (c-kit ligand) promotes the survival of hematopoietic stem/progenitor cells in the absence of cell division. *Blood* 1995;86:1757-64.
36. Ishizaka K, Ishizaka T. Immunoglobulin E. Biosynthesis and immunological mechanism of IgE-mediated hypersensitivity. En: Cellular, molecular and clinical aspects of allergic disorders. Gupta L, Good M, eds. New York: Plenum Press, 1979;153-78.
37. Galli SJ. New concepts about the mast cell. *N Engl J Med* 1993;328:257-65.
38. Escribano LM, Villa E, Gabriel L y cols. The fine structural localization of endogenous and exogenous peroxidase activity in human bone marrow mast cells under pathological conditions. *Histochemistry* 1990;93:279-85.
39. Dvorak AM, Klebanoff SJ, Henderson WR, Monahan RA, Pyne K, Galli SJ. Vesicular uptake of eosinophil peroxidase by guinea pig basophils and by cloned mouse mast cells and granule-containing lymphoid cells. *Am J Pathol* 1985;118:425-38.
40. Longley J. Is mastocytosis a mast cell neoplasia or a reactive hyperplasia? Clues from the study of mast cell growth factor. *Ann Med* 1994;26:115-6.
41. Longley J, Duffy TP, Kohn S. The mast cell and mast cell disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:545-61.
42. Longley BJ, Jr., Morganroth GS, Tyrrell L y cols. Altered metabolism of mast-cell growth factor (c-kit ligand) in cutaneous mastocytosis. *N Engl J Med* 1993;328:1302-7.
43. Longley BJ, Tyrrell L, Lu SZ y cols. Somatic c-KIT activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis: Establishment of clonality in a human mast cell neoplasm. *Nature Genet* 1996;12:312-4.
44. Piao XH, Bernstein A. A point mutation in the catalytic domain of c-kit induces growth factor independence, tumorigenicity, and differentiation of mast cells. *Blood* 1996;87:3117-23.
45. Nagata H, Okada T, Worobec AS, Semere T, Metcalfe DD. c-kit mutation in a population of patients with mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:184-6.

46. Pignon JM, Giraudier S, Duquesnoy P y cols. A new c-kit mutation in a case of aggressive mast cell disease. *Br J Haematol* 1997;96:374-6.
47. Pignon JM. C-kit mutations and mast cell disorders. A model of activating mutations of growth factor receptors. *Hematol Cell Ther* 1997;39:114-6.
48. Nagata H, Worobec AS, Semere T, Metcalfe DD. Elevated expression of the proto-oncogene c-kit in patients with mastocytosis. *Leukemia* 1998;12:175-81.
49. Horny HP, Ruck P, Kröber S, Kaiserling E. Systemic mast cell disease (mastocytosis). General aspects and histopathological diagnosis. *Histol Histopathol* 1997;12:1081-9.
50. Kröber SM, Horny HP, Ruck P y cols. Mastocytosis: Reactive or neoplastic? *J Clin Pathol* 1997;50:525-7.
51. Longley BJ, Tyrrell L, Lu S, Ma Y, Klump V, Murphy GF. Chronically KIT-stimulated clonally-derived human mast cells show heterogeneity in different tissue microenvironments. *J Invest Dermatol* 1997;108:792-6.
52. Henz BM. SCF and c-kit in mastocytosis—a Pandora's box holding more theories than proven facts—. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 186-186.
53. Longley BJ. SCF and c-kit in mastocytosis—a Pandora's box holding more theories than proven facts— Reply. *J Invest Dermatol* 1998;110:186-7.
54. Roberts LJ, II, Oates JA. Biochemical diagnosis of systemic mast cell disorders. *J Invest Dermatol* 1991;96:19S-25S.
55. Travis WD, Li CY, Su WP. Adult-onset urticaria pigmentosa and systemic mast cell disease. *Am J Clin Pathol* 1985;84:710-4.
56. Katsuda S, Okada Y, Oda Y, Tanimoto K, Takabatake S. Systemic mastocytosis without cutaneous involvement. *Acta Pathol Jpn* 1987;37:167-77.
57. Tharp MD, Glass MJ, Seelig LL. Ultrastructural morphometric analysis of lesional skin: mast cells from patients with systemic and nonsystemic mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:298-306.
58. Kirshenbaum AS, Kettelhut BV, Metcalfe DD, Garriga MM. Mastocytosis in infants and children: recognition of patterns of skin disease. *Allergy Proc* 1989;10:17-21.
59. Irani AA, Garriga MM, Metcalfe DD, Schwartz LB. Mast cells in cutaneous mastocytosis: Accumulation of the MCTC type. *Clin Exp Allergy* 1990;20:53-8.
60. Soter NA. The skin in mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991;96:32S-8S.
61. Mackey S, Pride HB, Tyler WB. Diffuse cutaneous mastocytosis. Treatment with oral psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1996;132:1429-30.
62. Parker RI, Metcalfe DD. Systemic mastocytosis. En: *Hematology*. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, eds. New York: Churchill Livingstone, 1995;1399-414.
63. Golkar L, Bernhard JD. Mastocytosis. *Lancet* 1997;349:1379-85.
64. Escribano L, Orfao A, Villarrubia J y cols. Expression of lymphoid-associated antigens in mast cells: Report of a case of systemic mast cell disease. *Br J Haematol* 1995;91:941-3.
65. Horny HP, Parwaresch MR, Lennert AK. Bone marrow findings in systemic mastocytosis. *Hum Pathol* 1985;16:808-14.
66. Ridell B, Olafsson JH, Roupe G y cols. The bone marrow in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. Cell composition and mast cell density in relation to urinary excretion of tele-methylimidazoleacetic acid. *Arch Dermatol* 1986;122:422-7.
67. Horny HP, Kaiserling E. Lymphoid cells and tissue mast cells of bone marrow lesions in systemic mastocytosis: a histological and immunohistological study. *Br J Haematol* 1988;69:449-55.
68. Parker RI. Hematologic aspects of mastocytosis: I: Bone marrow pathology in adult and pediatric systemic mast cell disease. *J Invest Dermatol* 1991;96:47S-51S.
69. Brunning RD, McKenna RW. Lesions simulating lymphoma and miscellaneous tumor-like lesions in the bone marrow. En: *Tumors of the bone marrow*. Rosai J, Sobin LH, eds. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1994;409-37.
70. Webb TA, Li CY, Yam LT. Systemic mast cell disease: A clinical and hematopathologic study of 26 cases. *Cancer* 1982;49:927-38.
71. Escribano L, Villarrubia J, Cerveró C, Bellas C. Mastocytosis sistémica. Clasificación, clínica, diagnóstico y tratamiento. *Medicine* 1996;7:1367-72.
72. Travis WD, Li CY, Hoagl HC, Travis LB, Banks PM. Mast cell leukemia: report of a case and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 1986;61:957-66.
73. Escribano L, Orfao A, Villarrubia J y cols. Sequential immunophenotypic analysis of mast cells in a case of systemic mast cell disease evolving to a mast cell leukemia. *Cytometry* 1997;30:98-102.
74. Parwaresch MR, Horny HP, Lennert K. Tissue mast cells in health and disease. *Pathol Res Pract* 1985;179:439-61.
75. Travis WD, Li CY, Bergstralh EJ, Yam LT, Sweet RG. Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review. *Medicine* 1988;67:345-68.
76. Topar G, Staudacher C, Geisen F y cols. Urticaria pigmentosa: a clinical, hematopathologic, and serologic study of 30 adults. *Am J Clin Pathol* 1998;109:279-85.
77. Orfao A, Escribano L, Villarrubia J y cols. Flow cytometric analysis of mast cells from normal and pathological human bone marrow samples. Identification and enumeration. *Am J Pathol* 1996;149:1493-9.
78. Escribano L, Orfao A, Villarrubia J y cols. Immunophenotypic characterization of human bone marrow mast cells. A flow cytometric study of normal and pathological bone marrow samples. *An Cell Pathol* 1998;16:151-9.
79. Escribano L, Orfao A, Díaz Agustín B y cols. Indolent systemic mast cell disease in adults. immunophenotypic characterization and its diagnostic implications. *Blood* 1997; 91:2731-6.
80. Haney K, Russell W, Raila FA, Brewer AC, Harrison RB. MRI characteristics of systemic mastocytosis of the lumbosacral spine. *Skeletal Radiol* 1996;25:171-3.
81. McKenna MJ, Frame B. The mast cell and bone. *Clin Orthop* 1985;226-33.
82. Gardel B, Hardouin P. Mastocytosis and bone manifestations. Results of the survey of the bone and phosphorus-calcium metabolism section of the French Society of Rheumatology) Mastocytose et manifestations osseuses. Resultat de l'enquete de la section os et metabolisme phospho-calcique de la Societe Francaise de Rhumatologie. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992;59:57-63.

83. Andrew SM, Freemont AJ. Skeletal mastocytosis. *J Clin Pathol* 1993;46:1033-5.
84. Delsignore JL, Dvoretzky PM, Hicks DG, O'Keefe RJ, Rosier RN. Mastocytosis presenting as a skeletal disorder. *Iowa Orthop J* 1996;16:126-34.
85. Johansson C, Roupe G, Lindstedt G, Mellstrom D. Bone density, bone markers and bone radiological features in mastocytosis. *Age Ageing* 1996;25:1-7.
86. Biarese V, Raviolo P, Cesarani F, Lobetti L. (Systemic mastocytosis: a case with diffuse bone involvement) Mastocitosi sistemica: un caso con diffuso coinvolgimento osseo. *Minerva Med* 1996;87:33-9.
87. Rafii M, Firooznia H, Golimbu C, Balthazar E. Pathologic fracture in systemic mastocytosis. Radiographic spectrum and review of the literature. *Clin Orthop* 1983;260:7.
88. Schoenaers P, De Clerck LS, Timmermans U, Stevens WJ. Systemic mastocytosis, an unusual cause of osteoporosis. *Clin Rheumatol* 1987;6:458-62.
89. Harvey JA, Anderson HC, Borek D, Morris D, Lukert BP. Osteoporosis associated with mastocytosis confined to bone: report of two cases. *Bone* 1989;10:237-41.
90. Lidor C, Frisch B, Gazit D, Gepstein R, Hallel T, Mekori YA. Osteoporosis as the sole presentation of bone marrow mastocytosis. *J Bone Miner Res* 1990;5:871-6.
91. Chines A, Pacifici R, Avioli LV, Teitelbaum SL, Korenblat PE. Systemic mastocytosis presenting as osteoporosis: a clinical and histomorphometric study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:140-4.
92. Floman Y, Amir G. Systemic mastocytosis presenting with severe spinal osteopenia and multiple compression fractures. *J Spinal Disord* 1991;4:369-73.
93. McKenna MJ. Histomorphometric study of mast cells in normal bone, osteoporosis, and mastocytosis using a new stain. *Calcif Tissue Int* 1994;55:257-9.
94. Teramoto S, Matsuse T, Ouchi Y. Increased production of TNF- $\alpha$  may play a role in osteoporosis in cystic fibrosis patients. *Chest* 1997;112:574-574.
95. Church MK, Levi-Schaffer F. The human mast cell. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:155-60.
96. Horny H-P, Kaiserling E, Parwaresch MR, Lennert K. Lymph node findings in generalized mastocytosis. *Histopathology* 1992;21:439-46.
97. Mican JM, Di Bisceglie AM, Fong TL y cols. Hepatic involvement in mastocytosis: Clinicopathologic correlations in 41 cases. *Hepatology* 1995;22:1163-70.
98. Horny H-P, Ruck MT, Kaiserling E. Spleen findings in generalized mastocytosis: A clinicopathologic study. *Cancer* 1992;70:459-68.
99. Miner PB, Jr. The role of the mast cell in clinical gastrointestinal disease with special reference to systemic mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991;96:40S-4S.
100. Cherner JA, Jensen RT, Dubois A, O'Dorisio TM, Gardner JD, Metcalfe DD. Gastrointestinal dysfunction in systemic mastocytosis. A prospective study. *Gastroenterology* 1988;95:657-67.
101. 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;96:5S-13S.
102. Austen KF. Systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1992;326:639-40.
103. Tharp MD. Mast cell disease and its diagnosis. *J Invest Dermatol* 1995;104:885-6.
104. Mutter RD, Tannenbaum M, Ultman JE. Systemic mast cell disease. *Ann Intern Med* 1963;59:887-906.
105. Metcalfe DD. Clinical advances in mastocytosis: an interdisciplinary roundtable discussion. *J Invest Dermatol* 1991;96:supl. 1S-65S.
106. Travis WD, Li CY, Yam LT, Bergstralh EJ, Swee RG. Significance of systemic mast cell disease with associated hematologic disorders. *Cancer* 1988;62:965-72.
107. Yoo D, Lessin LS, Jensen WN. Bone-marrow mast cells in lymphoproliferative disorders. *Ann Intern Med* 1978;88: 753-7.
108. Prokocimer M, Polliack A. Increased bone marrow mast cells in preleukemic syndromes, acute leukemia, and lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 1981;75:34-8.
109. Yoo D, Lessin LS. Bone marrow mast cell content in preleukemic syndrome. *Am J Med* 1982;73:539-42.
110. Eberlein-König B, Ullmann S, Thomas P, Przybilla B. Tryptase and histamine release due to a sting challenge in bee venom allergic patients treated successfully or unsuccessfully with hyposensitization. *Clin Exp Allergy* 1995;25:704-12.
111. Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, Vieluf D, Berger J, Ring J. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:458-63.
112. Elberink JNGO, De Monchy JGR, Kors JW, Van Doormaal JJ, Dubois AEJ. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:153-4.
113. Greenblatt EP, Chen L. Urticaria pigmentosa: An anesthetic challenge. *J Clin Anesth* 1990;2:108-15.
114. Stellato C, De Paulis A, Cirillo R, Mastronardi P, Mazzarella B, Marone G. Heterogeneity of human mast cells and basophils in response to muscle relaxants. *Anesthesiology* 1991;74:1078-86.
115. Marone G, Stellato C. Activation of human mast cells and basophils by general anaesthetic drugs. *Monogr Allergy* 1992;30:54-73.
116. Stellato C, Marone G. Mast cells and basophils in adverse reactions to drugs used during general anesthesia. *Chem Immunol* 1995;62:108-31.
117. Genovese A, Stellato C, Marsella CV, Adt M, Marone G. Role of mast cells, basophils and their mediators in adverse reactions to general anesthetics and radiocontrast media. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;110:13-22.
118. Fisher MM, Baldo BA. Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactoid reactions. *Br J Anaesth* 1998;80:26-9.
119. Ojeda A, Crespo A, Crespo V, Sánchez F, Sanz A, Vera A. Telangiectasia maculosa eruptiva persistente con afectación sistémica y evolución postoperatoria fatal. *Actas Dermosifiliogr* 1996;87:539-42.
120. Rankin AC. Non-sedating antihistamines and cardiac arrhythmia. *Lancet* 1997;350:1115-6.
121. Zhang MQ. Chemistry underlying the cardiotoxicity of antihistamines. *Curr Med Chem* 1997;4:171-84.
122. Coulie P, Delaere A, De Vos C, Donnelly F, Rihoux JP. Non-sedating antihistamines and cardiac arrhythmias. *Lancet* 1998;351:451-451.

123. Delgado LF, Pferferman A, Solé D, Naspitz CK. Evaluation of the potential cardiotoxicity of the antihistamines terfenadine, astemizole, loratadine, and cetirizine in atopic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:333-7.
124. Godt O, Proksch E, Streit V, Christophers E. Short-and long-term effectiveness of oral and bath PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *Dermatology* 1997;195:35-9.
125. Friedman B, Darling G, Norton J, Hamby L, Metcalfe D. Splenectomy in the management of systemic mast cell disease. *Surgery* 1990;107:94-100.
126. Kluin-Nelemans HC, Jansen JH, Breukelman H y cols. Response to interferon ALFA-2b in a patient with systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1992;326:619-23.
127. Czarnetzki BM, Algermissen B, Jeep S y cols. Interferon treatment of patients with chronic urticaria and mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:500-1.
128. Harrison BD, Ashford RA, Hatton CSR. Case report: Systemic mastocytosis—A case treated with interferon  $\alpha$  and radiotherapy. *Clin Lab Haematol* 1994;16:291-4.
129. Delaporte E, Piérard E, Wolthers BG y cols. Interferon- $\alpha$  in combination with corticosteroids improves systemic mast cell disease. *Br J Dermatol* 1995;132:479-82.
130. Fiehn C, Prümmer O, Gallati H, Heilig B, Hunstein W. Treatment of systemic mastocytosis with interferon-gamma: Failure after appearance of anti-IFN-gamma antibodies. *Eur J Clin Invest* 1995;25:615-8.
131. Granerus G, Lönnqvist B, Roupe G. Histamine metabolism in mastocytosis patients treated with interferon  $\alpha$ -2b. *Inflamm Res* 1996;45:S41-S3.
132. Kolde G. Long-term effect of interferon alpha treatment in mastocytosis. Reply *Br J Dermatol* 1996;134:1165-1165.
133. Lippert U, Henz BM. Long-term effect of interferon alpha treatment in mastocytosis. *Br J Dermatol* 1996;134: 1164-5.
134. Worobec AS, Kirshenbaum AS, Schwartz LB, Metcalfe DD. Treatment of three patients with systemic mastocytosis with interferon alpha-2b. *Leuk Lymphoma* 1996;22:501-8.
135. Hübner C, Wedding U, Strater J, Limberg B, Stremmel W. Clinical stable systemic mastocytosis with interferon alpha-2b therapy. *J Intern Med* 1997;241:529-33.
136. Butterfield JH. Response of severe systemic mastocytosis to interferon alpha. *Br J Dermatol* 1998;138:489-95.
137. Pardini S, Bosincu L, Bonfigli S, Dore F, Longinotti M. Anaphylactic-like syndrome in systemic mastocytosis treated with alfa-2-Interferon. *Acta Haematol* 1995;85:220-220.
138. Prümmer O, Fiehn C, Gallati H. Anti-interferon-gamma antibodies in a patient undergoing interferon-gamma treatment for systemic mastocytosis. *J Interferon Cytokine Res* 1996;16:519-22.
139. Galli SJ, Dvorak HF. Basophils and mast cells. Structure, function, and role in hypersensitivity. En: Cellular, molecular and clinical aspects of allergic diseases. Gupta L, Good M, eds. New York: Plenum Press, 1979;1-53.
140. Oertel HL, Kaliner M. The biologic activity of mast cell granules. III. Purification of inflammatory factors of anaphylaxis (IF-A) responsible for causing late-phase reactions. *J Immunol* 1981;127:1398-402.
141. Galli SJ, Dvorak AM. What do mast cells have to do with delayed hypersensitivity. *Lab Invest* 1984;50:365-8.
142. Nadel JA. Roles of mast cell proteases in airways. *Drugs* 1989;37 Supl: 1:51-5.
143. Gordon JR, Galli SJ. Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF- $\alpha$ /cachectin. *Nature* 1990;346:274-6.
144. Peters SP. Mast cells and histamine in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86 Supl: 642-6.
145. Nadel JA. Biologic effects of mast cell enzymes. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145 Supl: S37-S41.
146. Galli SJ. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: New concepts about the mast cell. *N Engl J Med* 1993;328:257-65.
147. Marshall JS, Bienenstock J. The role of mast cells in inflammatory reactions of the airways, skin and intestine. *Curr Opin Immunol* 1994;6:853-9.
148. Schwartz LB. Mast cells: Function and contents. *Curr Opin Immunol* 1994;6:91-7.
149. Galli SJ, Wershil BK. Immunology the two faces of the mast cell. *Nature* 1996;381:21-2.