

Mastocitosis del adulto. Descripción de 9 casos clinicopatológicos

Jorge Angulo^a, Ana Ruiz de la Parte^b, Elena González-Guerra^a, Inmaculada Vargas-Machuca^a, María C. Fariña^a, Lucía Martín^a y Luis Requena^a

^aServicio de Dermatología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid. España.

^bServicio de Anatomía Patología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid. España.

Resumen.—*Introducción.* La mastocitosis es un proceso hiperplásico caracterizado por la infiltración de diversos órganos y tejidos por mastocitos maduros. Se trata de una enfermedad que es más frecuente en la infancia, aunque también se dan casos en los adultos. Existen notables diferencias entre las formas de presentación de la mastocitosis del adulto y de la infancia, así como en su evolución y pronóstico.

Material y métodos. En este trabajo describimos los hallazgos clinicopatológicos de 9 pacientes adultos con mastocitosis. Se comparan las características clínicas, evolutivas y genéticas de la mastocitosis del adulto con la mastocitosis infantil.

Resultados. En contraste con la mastocitosis infantil, las lesiones cutáneas de la mastocitosis en adultos son muy monomorfas, y consisten en máculas y pápulas de menos de 1 cm de diámetro y coloración pardo-rojiza. La sintomatología es escasa y lo más habitual suele ser un discreto prurito. El signo de Darier es con gran frecuencia negativo. Además, las lesiones cutáneas no tienden a la regresión espontánea, que es lo habitual en el niño. Por último, la afectación sistémica en el adulto es prácticamente constante, con infiltración mastocitaria de la médula ósea en más del 90% de los casos y afectación ósea en más del 50% de los casos, mientras que en los niños la afectación sistémica es más rara. De todas formas, a pesar de que exista infiltración de órganos sistémicos en la mastocitosis de adultos, no suele existir sintomatología acompañante. La mutación del protooncogén c-kit consistente en la sustitución de Asp por Val en el codón 816, se encuentra casi constantemente en las mastocitosis del adulto y es menos frecuente en la mastocitosis infantil.

Conclusiones. Todos estos hallazgos permiten separar la mastocitosis del adulto como una entidad clinicopatológica diferente de las mastocitosis infantiles.

Palabras clave: mastocitosis del adulto, mastocitosis sistémica, mutaciones en el protooncogén c-kit.

MASTOCYTOSIS IN ADULTS

Abstract.—*Introduction.* Mastocytosis is a hyperplastic process characterized by the infiltration of different organs and tissues by mature mastocytes. It is more frequent in childhood, although cases also occur in adults. There are significant differences between the ways mastocytosis presents in adults and children, as well as in its development and prognosis.

Material and methods. In this work, we describe the clinicopathological findings for 9 adult patients with mastocytosis. The clinical, evolutionary and genetic characteristics of mastocytosis in adults are also compared to those of childhood mastocytosis.

Results. In contrast with childhood mastocytosis, the skin lesions of adult mastocytosis are very monomorphous, and consist of macules and papules of less than 1 cm in diameter, brownish-red in color. There are few symptoms, and there is usually discrete pruritus. Darier's sign is very often negative. Furthermore, the skin lesions do not tend to spontaneously regress, which is what usually occurs in children. Finally, systemic involvement in adults is practically a constant, with mastocyte infiltration of the bone marrow in over 90% of cases, and bone involvement in over 50% of cases, while systemic involvement is rarer in children. In any case, even if there is infiltration of systemic organs in adult mastocytosis, there are usually no accompanying clinical symptoms. The mutation of the c-kit proto-oncogene consists of the replacement of Asp with Val at codon 816, and this is nearly always found in adult mastocytosis. It is less frequent in childhood mastocytosis.

Conclusions. All of these findings make it possible to classify adult mastocytosis as a separate clinicopathological entity from mastocytoses in children.

Key words: mastocytosis in adults, systemic mastocytosis, mutations in the c-kit proto-oncogene.

INTRODUCCIÓN

La mastocitosis es un proceso hiperplásico que se caracteriza por infiltración de diversos órganos y tejidos por mastocitos maduros. Existe una mayor incidencia de esta enfermedad en pacientes jóvenes, siendo más del 65 % de los pacientes menos de 15 años¹.

Correspondencia:

Jorge Angulo. Servicio de Dermatología. Fundación Jiménez Díaz. Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España. jangulo@hotmail.com

Recibido el 21 de enero de 2004.
Aceptado el 3 de febrero de 2005.

La sintomatología típica de la mastocitosis varía según los órganos afectados y la densidad del infiltrado en cada órgano. Así, pueden presentarse síntomas debidos a la liberación de sustancias vasoactivas como histamina, heparina o leucotrienos contenidos en los mastocitos y síntomas debidos a la infiltración de diversos órganos por mastocitos (tabla 1). Los síntomas principales debidos a la desgranulación mastocitaria serían el prurito y el *flushing*, que consiste en un enrojecimiento facial y de la parte superior del tronco sin sudoración. Además, también estarían en relación con la liberación de mediadores mastocitarios la osteoporosis por liberación de heparina, las náuseas y

TABLA 1. PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA MASTOCITOSIS

<i>Síntomas por desgranulación mastocitaria</i>
Prurito
Flushing
Osteoporosis (liberación heparina)
Náuseas, vómitos
Diarrea
Dolor abdominal
Síncope
Taquicardia
Choque anafiláctico
<i>Síntomas por infiltración mastocitaria</i>
Alteraciones hematológicas (anemia, trombocitopenia, leucopenia, basofilia, etc.)
Hepatoesplenomegalia
Osteoporosis (por disminución en la absorción del calcio)
Osteosclerosis

los vómitos, la diarrea y el dolor abdominal y cuadros de taquicardia y síncope. Esta desgranulación mastocitaria puede estar provocada por diversos estímulos como el calor, la menstruación, el estrés, el ejercicio físico y diversos medicamentos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y anestésicos. Ante determinados estímulos, la desgranulación mastocitaria puede ser tan intensa que provoque un choque anafiláctico. Entre los síntomas debidos a la infiltración mastocitaria se encuentran las alteraciones hematológicas por la infiltración de la médula ósea, como anemia, leucotrombocitopenia, leucocitosis o eosinofilia, hepatoesplenomegalia, cuadros de malabsorción por infiltración de la mucosa digestiva, osteoporosis por disminución en la absorción de calcio y osteosclerosis por infiltración ósea por los mastocitos.

La mastocitosis en el adulto es un proceso raro y tiene un curso clínico y biológico distinto al de la mastocitosis infantil. Se presentan 9 casos de mastocitosis en pacientes adultos y se analizan las diferencias fundamentales entre la mastocitosis infantil y la del adulto.

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS 9 PACIENTES CON MASTOCITOSIS SISTÉMICA DEL ADULTO

Caso	Edad	Sexo	Síntomas	Darier	Síntomas cutáneos	Afectación sistémica	Análítica	Evolución y tratamiento
1	37	Mujer	Prurito	+	Máculas parduscas con telangiectasias	∅	Triptasa 20,1	Buena Cetirizina
2	36	Mujer	Prurito, flushing, alt. ritmo intestinal, dolor abdominal	+	Pequeñas máculas pigmentadas con telangiectasias finas	Infiltración médula ósea	Trombocitosis	Estable Ketotifeno
3	46	Mujer	∅	-	Máculas parduscas de < 0,25 cm de diámetro y telangiectasias	Osteoporosis	∅	Buena Sin tratamiento
4	25	Mujer	∅	-	Urticaria pigmentosa	No estudiada	∅	Buena PUVA
5	55	Mujer	∅	-	Pequeñas pápulas parduscas	No estudiada	∅	Buena Sin tratamiento
6	51	Mujer	∅	-	Maculopápulas eritematosas parduscas ovaladas de < 1 cm	No estudiada	Triptasa 85,9	Estable Cetirizina
7	75	Hombre	Prurito	-	Maculopápulas eritematosas parduscas de < 1 cm	Infiltración médula ósea Osteoporosis	Leucotrombocitopenia Triptasa > 200 ↑ Fosfatasa alcalina ↑ Metilhistamina en orina	Buena Cetirizina
8	60	Hombre	∅	-	Máculas parduscas ovaladas	No estudiada	∅	Estable Sin tratamiento
9	60	Mujer	∅	-	Maculopápulas pardo-rojizas de pequeño tamaño	No estudiada	∅	Buena Sin tratamiento

PUVA: psoraleno y luz ultravioleta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas y las biopsias cutáneas de los pacientes con el diagnóstico clínico de mastocitosis del adulto atendidos en nuestro servicio durante los últimos 10 años. De cada paciente se recogieron los siguientes parámetros: edad, sexo, fecha de comienzo de las lesiones cutáneas, morfología y distribución de las mismas, presencia del signo de Darier, hallazgos de la biopsia cutánea, anomalías analíticas y radiológicas, tratamiento administrado y respuesta del mismo. En 3 pacientes se investigaron las concentraciones séricas de triptasa.

RESULTADOS

En la tabla 2 se resumen las características clínicas de nuestros 9 pacientes. Brevemente, se trataba de 7 mujeres y 2 hombres. La edad de los pacientes variaba entre 25 y 75 años, con una edad media de 49,4 años. Tres pacientes referían sintomatología cutánea consistente en prurito o *flushing*, mientras que en los otros seis las lesiones cutáneas eran asintomáticas. En el paciente 2 existía, además de sintomatología cutánea, alteración del ritmo intestinal y episodios de dolor abdominal.

Desde el punto de vista dermatológico, la edad de comienzo de las lesiones cutáneas variaba entre 20 y 75 años, con una edad media de presentación de 39,83 años. Las lesiones cutáneas en todos los pacientes eran bastante similares, variando únicamente en su número y distribución (figs. 1 y 2). Todos los pacientes presentaban máculas y pápulas de coloración marrón o parduscas y en algunas de ellas se observaban finas telangiectasias superficiales. El signo de Darier era positivo en los primeros 2 casos y negativo en el resto de los pacientes. Las lesiones se distribuían por el tronco y extremidades, con una distribución centrípeta y mayor intensidad en el tronco. En uno de los pacientes existía afectación de la cara. Las palmas y las plantas estaban respetadas en todos los casos.

En todos los pacientes se realizaron biopsias cutáneas que mostraron hallazgos similares. Se identificaba un infiltrado intersticial en la dermis papilar y media por unas células muy monomorfas, de citoplasma redondo, con unos gránulos en su interior metacromáticos con la tinción de Giemsa (fig. 3). Estas células se identificaron como mastocitos (fig. 4).

Se demostró afectación sistémica, confirmada por biopsia de médula ósea, en 2 pacientes. En esta se identificaban mastocitos maduros agrupados en hileras rodeados de una estroma fibrosa y desestructuración arquitectural de la médula ósea. No se observaban lesiones MEL (zonas donde se agrupan mastocitos, eosinófilos y linfocitos) en la biopsia de la médula ósea. También se pusieron de manifiesto radiológicamente lesiones óseas de aspecto osteoporótico en 3 pacientes.



Fig. 1.—Caso 7. Múltiples pápulas hiperpigmentadas en la espalda.



Fig. 2.—Caso 6. Múltiples lesiones papulosas hiperpigmentadas en la espalda.

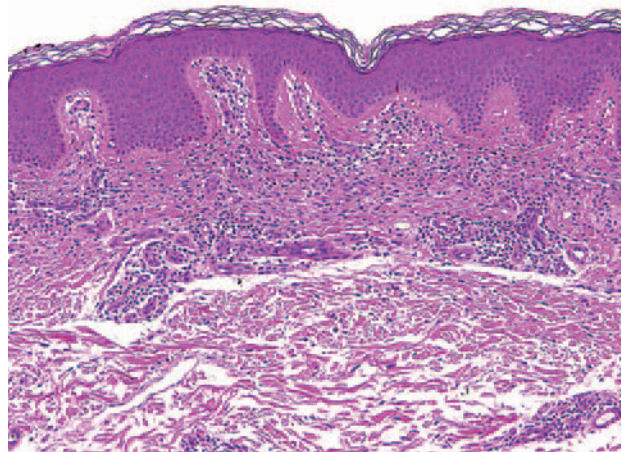


Fig. 3.—Detalle del infiltrado de disposición liquenoide. Obsérvese la ausencia de epidermotropismo. (Hematoxilina-eosina, x40.)

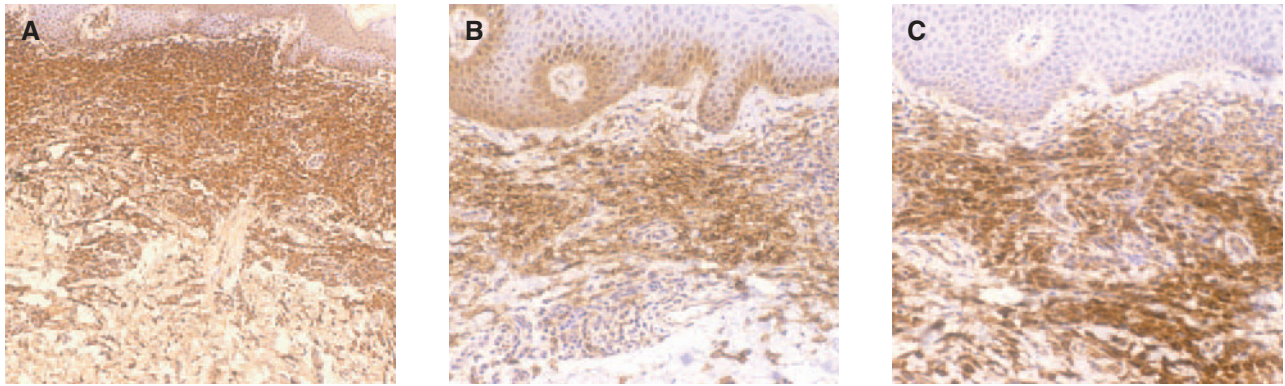


Fig. 4.—Características inmunohistoquímicas del infiltrado del paciente 7. La mayoría de las células del infiltrado expresan vimentina (A), CD 117 (B) y CD 68 (C).

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LAS MASTOCITOSIS

Mastocitosis cutánea
Urticaria pigmentosa/Mastocitosis maculopapular cutánea (variante típica, en placa, nodular y telangiectasia <i>macularis eruptiva perstans</i>)
Mastocitosis cutánea difusa
Mastocitoma cutáneo
Mastocitosis sistémica indolente
Mastocitosis sistémica con enfermedad clonal hematológica no mastocitaria asociada (síndrome mielodisplásico, síndrome mieloproliferativo, leucemia mieloide aguda y linfoma no hodgkiniano)
Mastocitosis sistémica agresiva (subvariante linfadenopática con eosinofilia)
Leucemia - Mastocitosis
Sarcoma de células mastocitarias
Mastocitoma extracutáneo

Desde el punto de vista hematológico, las anomalías más comunes consistían en trombocitosis en un paciente y leucotrombocitopenia en otro. Las concentraciones de triptasa sérica estaban elevadas en los 3 pacientes en que se investigaron (casos 1, 6 y 7), que presentaban unas concentraciones de 20,1; 85,9 y mayor de 200 µg/l, respectivamente (valores normales < 13,5 µg/l).

El tratamiento administrado consistió en antihistamínicos por vía oral. Los fármacos administrados fueron cetirizina en los casos 1, 6 y 7 y ketotifeno en el caso 2, con buena respuesta y control de la sintomatología. En la paciente 4 se administró además psoraleno y luz ultravioleta (PUVA), con una dosis total de 294,42 J/cm², obteniéndose una buena respuesta clínica.

COMENTARIO

Existen numerosas clasificaciones de las mastocitosis. En la tabla 3 se presenta la clasificación más reciente de las mastocitosis².

La mastocitosis del adulto muestra una serie de diferencias respecto a la mastocitosis de edad infantil. Estas diferencias se encuentran fundamentalmente en la patogenia, clínica y curso biológico de ambas entidades. La clínica cutánea en el adulto es muy monomorfa y se caracteriza por la presencia de máculas y pápulas de menos de 1 cm de diámetro y coloración pardo-rojiza. Los bordes son discretamente difusos y la morfología ovalada. Esta sintomatología cutánea contrasta con la forma de presentación característica en los niños en forma de urticaria pigmentosa, con lesiones más polimorfas, o de mastocitoma. Además, las lesiones en el adulto tienden a la cronicidad, con regresión espontánea de las lesiones cutáneas en menos del 10 % de los casos³, mientras que en niño la regresión espontánea es más frecuente, pues puede darse en el 50 % de los casos y casi en el 100 % en el caso concreto del mastocitoma⁴. La sintomatología sistémica en los pacientes que hemos descrito nosotros es muy poco frecuente, si bien diversos estudios sobre mastocitosis en el adulto revelan que estos síntomas debidos a la infiltración y liberación de sustancias por mastocitos no es tan inusual y es similar en frecuencia a la mastocitosis infantil⁵. Lo más habitual suele ser un discreto prurito y el signo de Darier es con gran frecuencia negativo. Por último, la afectación sistémica en el adulto es prácticamente constante, con infiltración mastocitaria de la médula ósea en más del 90 % de los casos y afectación ósea en más del 50 %¹, mientras que en los niños la afectación sistémica es mucho menor, existiendo infiltración de médula ósea por mastocitos en aproximadamente el 50 % de los casos, si bien en aquellos casos en los que aparece afectada la médula en los niños, suele ser en forma de pequeños agregados mastocitarios perivasculares focales⁶. Este último punto permite presuponer de entrada que en todos los casos de mastocitosis del adulto existe afectación sistémica. Pese a esto, la mayoría de los autores recomienda realizar estudios de extensión y controles anuales o bianuales rutinarios para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, ya que estos pacientes parecen tener un mayor riesgo de desarrollar neoplasias

hematológicas^{2,4}. De todas maneras, el comportamiento biológico de la enfermedad suele ser indolente tanto si existe afectación sistémica como si no⁵. Algunos autores sostienen que existe una relación directa entre la intensidad y extensión de lesiones cutáneas y una mayor probabilidad de afectación sistémica⁷. La existencia de osteoporosis en estos pacientes no confirma la existencia de afectación sistémica porque puede deberse a la liberación de heparina por los mastocitos sin que esto suponga una infiltración ósea, ya que la heparina tiene acción osteoclástica¹. También se postula que la osteoporosis pueda deberse al déficit de absorción de calcio por la infiltración de la mucosa digestiva y liberación de sustancias como la histamina y prostaglandinas¹. Además, la osteoporosis puede ser debida únicamente a la descalcificación ósea asociada a la edad avanzada, independiente de la enfermedad de base.

Se han descrito en los últimos años varias mutaciones en el protooncogén c-kit relacionadas con la patogenia de las mastocitosis⁸. Este protooncogén codifica una proteína tirosina cinasa, que se encuentra en la membrana citoplasmática de los mastocitos y actúa a modo de receptor del denominado SCF (*stem cell factor*). Este SCF estimula la proliferación de los mastocitos y otras células hematopoyéticas, así como de los melanocitos, explicándose de esta manera los procesos hematológicos y la hiperpigmentación de las lesiones cutáneas que se observan en los pacientes con mastocitosis⁹. En concreto, una mutación, la que sustituye un Asp por Val en el codón 816, se encuentra casi constantemente en las mastocitosis del adulto y es menos frecuente en la mastocitosis infantil^{1,10}. Otros autores, sin embargo, postulan que esta mutación en el codón 816 no es tan infrecuente en la mastocitosis pediátrica, pues se produce la sustitución de Asp por Val hasta en el 27 % de los casos¹¹. En el 42 % de los casos analizados en dicho estudio se observaron mutaciones en el codón 815 y 816¹¹. Estas mutaciones producirían una hiperactivación del receptor del SCF y una proliferación excesiva de mastocitos.

El tratamiento de la mastocitosis del niño y del adulto es similar. Deben evitarse los factores desgranuladores de mastocitos como el alcohol y múltiples fármacos como AINE o anestésicos generales. Existen protocolos bien establecidos de anestesia general para pacientes que deben ser intervenidos quirúrgicamente¹². Además, los pacientes deben ser adiestrados en la autoadministración de adrenalina subcutánea para el hipotético caso de que sufrieran una picadura de insecto que podría resultar fatal. También se puede instaurar un tratamiento profiláctico con antihistamínicos si se cree conveniente. En general, los antihistamínicos anti-H₁ son eficaces a la hora de reducir el prurito, el *flushing* y la taquicardia. Si estos no controlan totalmente la sintomatología, se pueden añadir antihistamínicos anti-H₂. También se pueden usar otros fármacos como cromoglicato disódico que mejora fundamentalmente los síntomas gastrointestinales^{13,14}, corticoides tópicos

o sistémicos y PUVA. Algunos autores emplean el cromoglicato disódico como tratamiento de primera elección, en forma de crema en pacientes pediátricos y por vía oral en pacientes adultos¹⁵. La terapia con PUVA, en 4 dosis semanales, mejora los síntomas de prurito e urticarización tras 1 o 2 meses de tratamiento^{16,17}, aunque el efecto es pasajero en aproximadamente 6 meses. Todos los pacientes con mastocitosis deberían portar una dosis de adrenalina para poder administrársela subcutánea en caso de choque anafiláctico secundario a estímulos más intensos (aunque también puede aparecer de manera espontánea). Por último, en pacientes con enfermedad más grave, se pueden usar fármacos como el interferón α_{2b} o la cladribina¹, con diversos resultados, y radioterapia para aliviar los dolores óseos⁹. El interferón también se usa en casos de osteoporosis grave y mastocitosis indolentes que no responden al tratamiento convencional¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bologna JL, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology*. Saint Louis: Mosby; 2003. p. 1899-906.
2. Valent P, Horny H-P, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001;25:603-25.
3. Brockow K, Scott LM, Worobec AS, et al. Regression of urticaria pigmentosa in adult patients with systemic mastocytosis: correlation with clinical patterns of disease. *Arch Dermatol*. 2002;138:785-90.
4. Escribano L, Akin C, Castells M, et al. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol*. 2002;81:677-90.
5. Tebbe B, Stavropoulos PG, Krasagakis K, Orfanos CE. Cutaneous mastocytosis in adults, evaluation of 14 patients with respect to systemic disease manifestations. *Dermatology*. 1998;197:101-8.
6. Metcalfe DD. The liver, spleen and lymph nodes in mastocytosis. *J Invest Dermatol*. 1991;96:455-65.
7. Brockow K, Akin C, Huber M, Metcalfe DD. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and in adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase levels and bone marrow pathology. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:508-16.
8. Longley BJ, Metcalfe DD, Tharp MD, et al. Activating and dominant inactivating c-kit catalytic domain mutations in distinct forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:1609-14.
9. Metcalfe DD. The mastocytosis syndrome. En: Freedberg I, Eisen AZ, Wolff K, et al, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 1902-8.
10. Longley BJ, Metcalfe DD. A proposed classification of mastocytosis incorporating molecular genetics. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14:697-700.
11. Sotlar K, Escribano L, Landt O, et al. One-step detection of c-kit point mutations using peptide nucleic acid-mediated polymerase chain reaction clamping and hybridization probes. *AJP* 2003;162:737-46.

12. Torrelo A, Navarro L, Escribano L. Diagnóstico, tratamiento y clasificación de la mastocitosis pediátrica. Estudio de 172 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 1998;89:461-76.
13. Frieri M, Alling DW, Metcalfe DD. Comparison of the therapeutic efficacy of cromolyn sodium with that of combined chlorpheniramine and cimetidine in systemic mastocytosis. Results of a double-blind clinical trial. *Am J Med.* 1985;78:9-14.
14. Horan RF, Sheffer AL, Austen KF. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85:852-5.
15. Escribano L, Bravo P, Cantalapedra A, et al. Aspectos prácticos sobre el diagnóstico y tratamiento de las mastocitosis del adulto. *Actas Dermosifiliogr.* 1999;99:211-23.
16. Czarnetzki BM, Rosenbach T, Kolde G, Frosch PJ. Phototherapy of urticaria pigmentosa: clinical response and changes of cutaneous reactivity, histamine and chemotactic leukotrienes. *Arch Dermatol Res.* 1985;277:105-13.
17. Vella Briffa D, Eady RA, James MP, Gatti S, Bleehen SS. Photochemotherapy (PUVA) in the treatment of urticaria pigmentosa. *Br J Dermatol.* 1983;109:67-75.