

④ 2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

''MASTOCITOSIS''

Presentación de diez casos
y revisión de la literatura

**TESIS DE POST GRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
P R E S E N T A**

DR. BELKIS DE LOS ANGELES MARTINEZ

A S E S O R :

DR. ELOY MARIO GOMEZ ALVAREZ



MEXICO, D. F.

*Vo Pos
Cursos Maestría
8-05-86*

[Handwritten signature]

**TESIS CON
FALTA DE ORIGEN 1986**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

| | PAG. |
|--|------|
| Introducción: Objetivos..... | 1 |
| Mastocitosis: Definición..... | 4 |
| Historia..... | 5 |
| El Mastocito..... | 6 |
| Origen del Mastocito..... | 6 |
| Activación y Desgranulación de los Mastocitos..... | 7 |
| Lista de las Sustancias Liberadas por los Mastocitos y sus funciones..... | 8 |
| Causa y Patogenia de la Mastocitosis..... | 11 |
| Síndrome Clínico Producidos por la Afección Orgánica..... | 12 |
| Cuadro Clínico..... | 13 |
| Urticaria Pigmentosa..... | 14 |
| Telangiectasia Macular Eruptiva Perstans..... | 15 |
| Mastocitosis Eritrodérmica..... | 15 |
| Mastocitosis Sistémica..... | 15 |
| Mastocitosis y Neoplasias..... | 18 |
| Histopatología..... | 18 |
| Diagnóstico y Diagnóstico Diferencial..... | 20 |
| Tratamiento..... | 22 |
| Pronóstico..... | 24 |

| | |
|--|----|
| Presentación de Diez Casos de Urticaria Pigmentosa | 25 |
| Tabla de Edad y Sexo | 27 |
| Tabla de Historia Clínica No. I | 29 |
| Tabla de Historia Clínica No. II | 32 |
| Tabla de Historia Clínica No. III | 35 |
| Tabla de Historia Clínica No. IV | 37 |
| Conclusiones | 39 |
| Bibliografía | 43 |

MASTOCITOSIS

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es el de presentar diez casos de Urticaria Pigmentosa o Mastocitosis cutánea - que han sido vistos en el servicio de Dermatología Pediátrica - del Hospital General del Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Ciudad de México, en el curso de los cinco años que lleva laborando este servicio, y conociendo lo poco frecuente que es esta patología, llama la atención - que se hayan presentado diez casos en tan corto tiempo.

Lewis, médico norteamericano que se ha dedicado al estudio de la Mastocitosis, reporta que hasta 1984 habían sido -- publicados poco menos de 1,000 casos y según este mismo autor - la incidencia real de la enfermedad es de un caso por cada mil a ocho mil pacientes dermatológicos (8 y 9). Otros autores como Sagher y Even-Paz creen que el escaso número de casos reportados puede deberse a la falta de publicación y no a la ausencia de los mismos, puesto que el curso de la enfermedad en la - mayoría de los casos es benigno y solo un pequeño número de - ellos presentan sistematización o malignización en los que peli gra la vida del paciente (11).

En este trabajo presentamos diez niños de 1 a 11 años con Urticaria Pigmentosa, estudiados y diagnósticados en el Servicio de Dermatología Pediátrica y a los cuales se les ha seguido la evolución de la enfermedad. Este es un servicio joven -- donde se habrán atendido un promedio de 10,000 casos de niños -- con problemas dermatológicos, con lo cual caemos dentro de la -- más alta incidencia publicada en los Estados Unidos de Norte -- América.

Otro de los objetivos que pretendemos cumplir es presentar una revisión actualizada de la literatura, conocer los -- últimos avances de las investigaciones realizadas sobre esta en -- fermedad, porque aunque fué descrita por primera vez a mediados del siglo pasado hay todavía muchas preguntas sin respuestas, -- como son la causa de la enfermedad, el por qué su transformación neoplásica en algunos casos publicados, el por qué unos casos -- se sistematizan y otros siguen un curso benigno, entre otras. -- Los nuevos tratamientos utilizados en la Mastocitosis, más espe -- cíficos que los usados anteriormente y con menos efectos secun -- darios y riesgo para el paciente como eran la Mostaza nitroge -- nada, leucotrienos, clorambucil, corticoesteroides y otras dro -- gas citotóxicas.

Los estudios de microscopía electrónica han ayudado -- mucho al conocimiento del mastocito antes llamado célula cebada -- y de cuyo origen solo tenemos teorías, unas más aceptadas que --

otras, pero ninguna demostrada a ciencia cierta. Hay grandes avances en el conocimiento de las funciones de las variadas sustancias liberadas por los gránulos de los mastocitos y sobre -- los diferentes mecanismos de estimulación de estas células.

La mastocitosis es una enfermedad conocida desde 1869, cuando Nettleship y Tay la describieron por primera vez y consideraron las lesiones cutáneas como variedad de urticaria, por el hecho de tornarse urticarianas al ser estimuladas (signo de Darier) (11).

Ehrlich, siendo tan solo un estudiante de medicina, -- descubrió los gránulos metacromáticos de los mastocitos, pero -- fué Unna en 1887 el que relacionó los mastocitos con la Mastocitosis (4). Desde entonces un gran número de investigaciones y estudios sobre estas células y sus funciones han aclarado --- parte de las muchas incognitas que existían con respecto a la enfermedad. Aun así quedan un gran número de preguntas cuyas -- respuestas no han sido conocidas y que probablemente en un futuro no muy lejano podamos contestar.

MASTOCITOSIS

DEFINICION

El término mastocitosis abarca una variedad de enfermedades localizadas y sistémicas en las cuales el denominador común es desde la hiperplasia hasta la neoplasia de los mastocitos (8).

El sitio más frecuente de afección es la piel, en la cual pueden ser vistas una variedad de expresiones clínicas. La urticaria pigmentosa se refiere a la afección cutánea solamente y comprende tanto la lesión solitaria (mastocitoma), como a las lesiones múltiples (urticaria pigmentosa) (4).

La mastocitosis sistémica es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por un curso crónico, muchos de sus signos y síntomas son atribuidos a la liberación de histamina de los mastocitos. En estos pacientes los niveles de histamina en suero y orina suele presentarse elevados (1). En la mastocitosis sistémica, los mastocitos infiltran huesos, aparato gastrointestinal, hígado, bazo y ganglios linfáticos (4). En los cortes histológicos de las lesiones, los mastocitos generalmente son identificados por sus gránulos metacromáticos cuando los cortes son teñidos con azul de toluidina (8).

HISTORIA

La historia de la mastocitosis puede ser dividida en cuatro períodos:

1.- La descripción de la mastocitosis cutánea fué hecha por Nettleship y Tay en el 1869, quienes la consideraron una forma más de urticaria. Sangster en 1878 le dió el término de Urticaria Pigmentosa (11).

2.- La demostración de los gránulos metacromáticos de los mastocitos fué hecha por Ehrlich, siendo este solo un estudiante de medicina, pero fué Unna el primero en hacer la asociación de los mastocitos a las lesiones de piel (11).

3.- La descripción de la afección sistémica la hizo Ellis al hacer la biopsia de un niño con lesiones en piel y en el que además encontraron afección a hígado, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos y pancreas (11).

4.- La presencia de histamina en los mastocitos fué reportada por Riley y West en 1953 (11).

Desde entonces numerosos estudios e investigaciones han ampliado el conocimiento de esta enfermedad.

Según Lewis (8) 1984, hasta esa fecha solo se habían - publicado un poco menos de mil casos de mastocitosis. Según es te mismo autor (9) la incidencia real de la mastocitosis es de un caso por cada mil a ocho mil pacientes dermatológicos.

EL MASTOCITO

Los mastocitos son células del tejido conjuntivo que - aparecen con ubicuidad en el tejido conectivo de casi todos los órganos incluso el sistema reticuloendotelial (6). Son de tama ño variable de 8 a 15 micras de diámetro (4). Con la tinción - de hematoxilina y eosina se observa su núcleo central, ovalado- o redondo, el nucleolo generalmente no es evidente y el cito- - plasma contiene numerosos gránulos que se tiñen metacromática- - mente (4). La membrana de los mastocitos es doble y arrugada y posee receptores para la porción Fc del IgE y C3b y un receptor que funciona para C3a y C5a (12). Los mastocitos pueden ser - desgranulados por diferentes estímulos, liberando potentes me- - diadores biológicos. Además los gránulos poseen alta capacidad para regenerarse (12).

ORIGEN DE LOS MASTOCITOS

Han sido postuladas varias teorías para explicar su - origen:

Por encontrarse los mastocitos en el tejido conectivo de muchos órganos y sistemas se cree que se desarrollan a partir de células mesenquimatosas indiferenciadas. Okum, identifica una célula intermedia en la epidermis humana cuyos organelos citoplasmáticos se parecen a los de los mastocitos y a los de los melanosomas por lo que propone pudieran derivarse de la cresta neural (4). La teoría más convincente es la que propone el origen en la médula ósea, ya que los mastocitos muestran grandes semejanzas con los basófilos, células éstas cuyo origen es con certeza la médula ósea (4).

Zucker y Franklin describen una "Célula Intermedia" -- que comparte características ultraestructurales tanto para los mastocitos como para los basófilos, pero ha sido bien establecida la diferencia entre ambas (4).

ACTIVACION Y DESGRANULACION DE LOS MASTOCITOS

La desgranulación de los mastocitos es dependiente del IgE unido a las células. Cuando un antígeno une moléculas de IgE, la membrana celular se altera, lo cual hace que entre calcio a la célula con aumento del AMP cíclico y hace que haya alteraciones de los fosfolípidos de la membrana, lo cual ocasiona una reorganización en el citoesqueleto. Cuando este proceso se completa, las membranas perigranulares se funden entre sí con la membrana celular y de este modo los gránulos son expulsados (12).

La desgranulación puede ser modulada por agentes endógenos y exógenos que afectan los niveles de nucleótidos simples en los mastocitos así las elevaciones en los niveles intracelulares de APM cíclico que pueden ser inducidas por prostaglandinas, histaminas y agentes Beta adrenérgico, inhiben la desgranulación; mientras que las caídas de AMP cíclico inducidas por agentes Alfa adrenérgicos o prostaglandinas aumentan la desgranulación (12).

LISTA DE LAS SUSTANCIAS LIBERADAS POR LOS MASTOCITOS Y SUS FUNCIONES.

A. Propiedades vasoactivas y que facilitan la contracción muscular:

- Histamina
- Leucotrienos (sustancias de anafilaxis que reaccionan -- lentamente)
- Activador del factor plaquetario
- Prostaglandinas D2
- Serotonina (roedores)

B. Factores quimiotácticos:

- Factor quimiotáctico eosinofílico (FFC-E)
- Factor quimiotáctico de neutrófilos

C. Enzimas:

- Triptasa (humana)
- Quimasa (roedores)
- Hidrolasa ácida (humana y roedores)

D. Heparina Protolítica

FUNCIONES

Histamina

Todos los tejidos de mamíferos que contienen histamina son capaces de sintetizarla a partir de la histidina y de almacenarla principalmente en los mastocitos de los tejidos y en los basófilos de la sangre. Su concentración es más elevada en la piel, mucosa intestinal y pulmones. Tiene diversas funciones: contrae músculos como bronquiales e intestinales y relajan los vasos sanguíneos finos, estimula la secreción de ácido gástrico y otras secreciones exócrinas. Estas células poseen receptores H1 que son broncoconstrictores y H2 que actúan sobre la secreción gástrica (7).

Leucotrienos (SRS-A)

Sustancia de anafilaxis que reacciona lentamente. Los leucotrienos producen contracción del músculo liso, aumento de permeabilidad vascular, hacen sinergismo con la histamina y ayu-

dan a la generación de prostaglandinas (7).

Activador del Factor Plaquetario

Produce agregación plaquetaria y secreción de los mastocitos.

Prostaglandina D2

Produce vasodilatación, aumento del gasto cardíaco, relaja el músculo liso y los músculos bronquiales, vasculares y -- traqueales. También producen contracción y relajación del músculo uterino (7).

Serotonina

Produce sobre todo contracción de algunos músculos lisos y aumento de la permeabilidad vascular (4).

Factor Quimiotactico Eosinofílico (ECF-E)

Produce quimiotaxis de atracción y desactivación de los eosinófilos (4).

Factor Quimiotactico de Neutrofilos

Produce quimiotaxis de atracción y desactivación de -

los neutrófilos (4).

Triptasa

Produce proteólisis de algunas especies de tripsina -
(8).

Quimasa

Produce proteólisis con la quiniotripsina (12).

Hidrolasa Acida

Puede producir fibrosis hepática en áreas y lesiones -
óseas (12).

Heparina

Tienen el efecto anticoagulante conocido, interactúa -
con el factor antitrombínico III y produce inhibición de la ac-
tivación del complemento (9).

CAUSA Y PATOGENIA DE LA MASTOCITOSIS

Aunque hay mucha información sobre la mastocitosis, --
las teorías sobre sus causas no están bien documentadas. La --

atopia con niveles altos de IgE, no parece predisponer a la enfermedad y los factores hereditarios no parecen jugar un papel importante (4). Estudios recientes han ligado a los mastocitos con sistemas humorales que involucran la cresta neural y la médula ósea. Esta interrelación podría proveer la clave de la causa (4).

La alta concentración de mastocitos provoca efectos locales por infiltración en los tejidos, así; intervienen en la función del órgano afectado y generan efectos farmacológicos -- por su activación (de los mastocitos). Estos efectos químicos no solo son mediadores de hipersensibilidad inmediata sino que pueden tener efectos sistémicos de daño a los tejidos. De estas sustancias, algunas aumentan la permeabilidad vascular, producen contracción del músculo liso, afectan la migración plaquetaria, etc. Todo ello parece ser responsable de la mayor parte de los síntomas de la mastocitosis (4).

SINDROMES CLINICOS PRODUCIDOS POR AFECCION ORGANICA

- I. Piel
- II. Piel y hueso
- III. Mastocitosis sistémica sin afección a piel.
- IV. Mastocitosis sistémica con afección a piel
- V. Mastocitosis y leucemia (4).

CUADRO CLINICO

La mastocitosis puede ser clasificada en las siguientes entidades clínicas:

A. Cutáneas:

1. Urticaria pigmentosa
2. Telangiectasia macular eruptiva perstans
3. Mastocitosis nodular (mastocitoma)
4. Mastocitosis eritrodérmica
5. Infiltración mastocítica difusa

B. Mastocitosis sistémica**C. Mastocitosis neoplasia**

1. Leucemias
 - a. mielógena
 - b. monocítica
 - c. mastocítica
2. Linfomas
3. Sarcoma mastocítico
4. Otros

URTICARIA PIGMENTOSA

La afección de la piel por los mastocitos es conocida con el nombre de urticaria pigmentosa y dentro de esta clasificación hay varias formas clínicas. La forma más común es la --erupción generalizada que consiste en múltiples pápulas y máculas marrón-rojizas, principalmente en tronco y en ocasiones en extremidades y piel cabelluda. También se pueden presentar las formas vesiculares, nodulares, liquenoides y en placas (4).

Las lesiones se vuelven urticarianas al friccionarlas o golpearlas suavemente, este signo es conocido como signo de --Darier. Las lesiones no son pruriginosas y cuando lo son, son solo moderadamente pruriginosas. El prurito puede aumentar con los cambios de temperatura, la ingestión de bebidas calientes o comidas muy condimentadas, la ingestión de etanol, la administración de ciertas drogas o la fricción de la piel. El dermografismo es frecuente en la piel no afectada (9).

El número de lesiones, generalmente monoformas, puede ir de unas pocas a varios cientos. Cuando la afección es extensa puede dar la apariencia de "piel de leopardo". La variedad--bulbosa generalizada es común en lactantes pequeños y rara vez se asocia a mal pronóstico. No obstante la formación de ampollas--no es rara acompañando la variedad nodular o macular en los niños y se cree que es un fenómeno de la piel frágil de los jove--

nes (4).

TELANGIECTASIA MACULAR ERUPTIVA PERSTANS

Este término está reservado para las lesiones nodulares generalmente solitarias, de color marrón-rojizas, rosadas o amarillentas en las extremidades o el tronco. Esta tiende a -- ser de mayor tamaño que las lesiones de la forma múltiple, que son más comunes, y casi siempre está presente al nacimiento o -- aparece temprano en la infancia (4). Los mastocitomas aislados de la infancia frecuentemente involucionan espontáneamente. -- Cuando esto no ocurre, la lesión puede ser extirpada quirúrgicamente (8).

MASTOCITOSIS ERITRODERMICA

También conocida como la forma difusa de la mastocitosis. Es menos común que las formas anteriores, aquí la piel se torna roja y gruesa, liquinificada y puede tener consistencia -- engrosada (4). Es un eritema fijo y constante, lo cual lo distingue del rubor episódico asociado a la mastocitosis sistémica (9).

MASTOCITOSIS SISTEMICA

Esta variedad puede presentarse con o sin lesiones cu-

táneas, afecta de forma importante órganos como huesos, médula ósea, ganglios linfáticos, hígado, bazo e intestino delgado (9).

Esta enfermedad es difícil de reconocer porque sigue un curso relativamente benigno y su sintomatología es poco específica y puede haber lesiones viscerales sin afección a piel -- (4). La mastocitosis puede afectar el sistema gastrointestinal por infiltración de mastocitos en la mucosa intestinal. La úlcera péptica aparece en el 5% de los pacientes, pero debemos -- aclarar que ésta es la misma incidencia que para la población -- en general. Puede haber náuseas, vómitos, dolores abdominales, hemorragias gastrointestinales, diarreas con esteatorreas. --- También puede acompañarse de malabsorción intestinal lo cual en niños es excepcional (4). Con frecuencia hay afección de hígado y del bazo, donde en los cortes histológicos se observan un gran número de mastocitos y clínicamente se manifiestan con hepato-esplenomegalia. Se han reportado hepatomegalia o esplenomegalias aisladas, con o sin fibrosis e hipertensión portal. - Las pruebas de funcionamiento hepático son frecuentemente normales, la infiltración de mastocitos, mononucleares y eosinófilos ocurre en las áreas periportales y casi siempre con fibrosis -- (9). El bazo puede tener infiltración de mastocitos, los folículos linfoides esplénicos pueden ser parcialmente reemplazados por los mastocitos produciendo hiperesplenismo, anemia moderada y trombocitopenia leve (9).

Los ganglios linfáticos afectados con mayor frecuencia son los abdominales que contienen infiltrado de mastocitos y eosinófilos en las áreas paracorticales (9).

Los estudios radiológicos pueden mostrar lesiones de lisis quísticas y escleróticas, así como osteoporosis generalizada (4). Los huesos largos son generalmente los más afectados en su porción proximal. En ellos se puede observar grados variables de desmielinización y de osteoporosis, que a veces pueden dar la apariencia de una enfermedad de Paget. Los dolores óseos no son raros, pero sí lo son las fracturas patológicas (9).

Los síntomas de mastocitosis sistémica son probablemente menos indicadores de la enfermedad cuando las lesiones de piel están ausentes. La combinación de episodios de rubor cutáneo o hipotensión y menos frecuentemente síncope y más raramente shock han sido reportado en un gran porcentaje de estos pacientes. Por estos datos debe hacerse diagnóstico diferencial con un síndrome carcinoide. La ingesta de pequeñas cantidades de etanol, la administración de desgranuladores clásicos de mastocitos como codeína y la morfina o en algunos individuos el uso de aspirina está frecuentemente asociado con la respuesta rubor-hipotensión, así como los calambres abdominales y diarreas (4).

MASTOCITOSIS Y NEOPLASIA

Las neoplasias estan asociadas solo a un pequeño porcentaje de los casos de mastocitosis, sin embargo no está claro que el riesgo de neoplasias sea mayor en los casos de mastocitosis sistémica en adultos (9). Lannert y Parwarych revisaron el curso de 43 casos de mastocitosis y neoplasias y notaron que 16 desarrollaron la fase leucémica, 6 la mastocítica, 5 leucemia - mielóide y los 16 restantes la leucemia monocítica. Los autores especularon que la leucemia monocítica observada en las etapas de una mastocitosis neoplásica corresponden a una crisis de los blastocitos en casos de leucemia granulocítica bien diferenciada (3). Cooper y Winkelman reportaron seis casos de neoplasias hematológicas en pacientes con Urticaria Pigmentosa, desarrollando leucemia mielomonocítica dos casos, linfosarcoma un caso, leucemia linfocítica uno, enfermedad de Hodgkin otro y el último presentó aumento moderado de mastocitos solamente (3).

HISTOPATOLOGIA

Es común para todas las formas de mastocitosis la acumulación y aumento de mastocitos de apariencia normal en varios tipos de tejidos, excepto para la forma leucémica (4).

En la urticaria Pigmentosa hay un infiltrado de mastocitos en la dermis superior y cerca de la unión dermo-epidérmica.

ca, con acúmulos perivasculares ocasionales, pocas veces se observan cúmulos celulares de forma nodular que se extienden hacia el tejido celular subcutáneo. Los eosinófilos se observan dispersos en el infiltrado. Ocasionalmente hay edema y formación de ampollas subepidérmicas. Los mastocitos tienen apariencia normal, uniforme, dispuestos en hileras, en forma oval o en huso y algo muy importante, sin atipia celular (4).

Un patrón diferente se observa en la telangiectasia macular eruptiva perstans, representada solo por un aumento en el número de mastocitos dispuestos alrededor de los capilares venosos del plexo superficial (4).

En el Mastocitoma se encuentran masas de mastocitos -- que desplazan el tejido conectivo de la dermis papilar (6).

En general podríamos decir que en todos los cuadros de mastocitosis el denominador común histopatológicamente es el -- cúmulo exagerado de mastocitos de características normales, y éstos son puestos en evidencia sobre todo cuando son teñidos metacrónicamente con el azul de toluidina.

DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La sospecha de mastocitosis sistémica en un individuo aumenta con el número de signos y síntomas de presentación. -- Este sería evidente en un paciente con:

- 1) Lesiones de Urticaria Pigmentosa
- 2) Signo de Darier
- 3) Dermografismo fuerte en piel no afectada
- 4) Episodios de rubor e hipotensión acentuada con la ingestión de alcohol y acompañada de diarrea-esteatorrea.
- 5) Ulceras pépticas
- 6) Hepato-esplenomegalia con pruebas de funcionamiento hepático normales
- 7) Eosinofilia
- 8) Evidencia de desmielinización y osteoporosis en la porción proximal de los huesos largos en los estudios radiográficos y a veces acompañado de dolores óseos (9).

Puede haber problema diagnóstico cuando el cuadro se presenta incompleto, es decir sin lesiones de piel, en esos casos se debe tener un alto índice de sospecha de la enfermedad -

para delimitar los síntomas y hacer un buen diagnóstico diferencial. El encuentro de hiperplasia de mastocitos en los tejidos mediante estudio histopatológico es una prueba irrefutable del diagnóstico (9).

La biopsia de médula ósea por aspiración demuestra aumento en el número de mastocitos, pero ésta solo se hace cuando hay sospecha de afección medular (4).

En los adultos debe hacerse el diagnóstico diferencial entre mastocitosis y síndrome carcinoide, pues ambos presentan episodios espontáneos de rubor, molestias gastrointestinales no específicas, taquicardia, hipotensión y hepatoesplenomegalia. Las lesiones de Urticaria pigmentosa no se observan en el síndrome carcinoide, en el cual es común encontrar telangiectasias y lesiones de tipo pelagroides. La elevación de histamina y ácido 5-hidroxi-indoleacético puede usarse en el diagnóstico diferencial (4).

Las lesiones de urticaria pigmentosa deben diferenciarse de las lesiones pigmentadas de otras enfermedades como nevos pigmentados o lentiginides múltiples, pero en éstas el signo de Darier es negativo (4).

El mastocitoma puede parecerse a veces a un xantogramuloma juvenil o un nevo pigmentado. La telangiectasia macular

eruptiva puede confundirse con telangiectasias hemorrágicas. - Las lesiones antiguas de xantomas eruptivos pueden semejar a -- las de urticaria pigmentosa, así como ocasionalmente a las le-- siones de neurofibromatosis. La presencia del signo de Darier-- es el signo clínico diagnóstico más frecuentemente asociado con la sospecha clínica inicial del diagnóstico de mastocitosis (4).

TRATAMIENTO

Históricamente el tratamiento de la mastocitosis ha si-- do la mejoría de los síntomas; los antihistamínicos han sido y-- continuarán siendo la piedra angular del tratamiento. En la -- mastocitosis sistémica el tratamiento con antihistamínicos inhi-- bidores de los receptores H1 y H2 combinados es el recomendado, pero existe un notable número de casos en los que ha fallado es-- ta combinación (4). En pacientes con mastocitosis intestinal - sintomática el tratamiento con cromoglicato disódico (100 mgs - 4 veces al día) ha dado buen resultado en estudios efectuados - a doble ciego, su modo de acción no está completamente definido, se considera que evita la desgranulación de los mastocitos por-- interferencia al flujo de calcio hacia la célula (8).

Businco (1) y Welch (13) reportaron buenos resultados-- del cromoglicato en niños con mastocitosis que no habían respon-- dido al tratamiento con antihistamínicos. Fieri y cols. en es-- tudios a doble ciego con 8 pacientes de mastocitosis sistémica--

tratados unos con cromoglicato y los otros con la combinación de antihistamínicos H1 y H2, tuvieron resultados indistinguibles en su respuesta con mejoría de los síntomas y ninguno de los regímenes alteró los niveles de histamina en orina (5).

Las drogas conocidas como causantes de desgranulación de los mastocitos deben ser prohibidas en estos pacientes, tales como alcohol, morfina, codeína, aspirinas y otras. Además de los medicamentos muchos de estos pacientes necesitan un buen control de su medio ambiente como frío, calor, alimentos específicos y otros (9).

El tratamiento de los pacientes con lesiones cutáneas-asintomáticas puede ser innecesario o limitado al uso de clorfeniramina en caso de prurito y formación de ronchas. Los mastocitomas aislados de la infancia tienden a desaparecer espontáneamente, cuando esto no ocurre pueden ser extirpados quirúrgicamente (8).

La mastocitosis maligna es muy rara, tiene alta mortalidad a los dos años después de establecido el diagnóstico, esta puede aparecer tanto en una mastocitosis cutánea como en una sistémica por transformación maligna sobre todo en la sistémica. Para esto aún no se ha establecido un protocolo de drogas citotóxicas (8).

PRONOSTICO

El Pronóstico de la urticaria pigmentosa de la infancia es favorable, tiende a mejorar con el tiempo llegando en muchos casos a desaparecer. El tipo nodular de la infancia involuciona más rápidamente que el tipo máculo papular. La aparición de urticaria pigmentosa en adolescentes y adultos jóvenes está asociado con lesiones persistentes. El mastocitoma solitario generalmente desaparece en 2-3 años. La afección cutánea -- sería parece relacionarse con la edad de inicio, con lesiones extensas tardías y con la forma eritrodérmica difusa. Se ha sugerido que el riesgo de desarrollo de afección sistémica es de 8 a 9 veces mayor si la enfermedad se inicia en el adulto (4).

PRESENTACION DE DIEZ CASOS DE URTICARIA PIGMENTOSA

Como mencionábamos al principio de éste trabajo, uno de sus principales objetivos es la presentación de diez casos de Urticaria Pigmentosa que han sido vistos entre los niños con problemas dermatológicos atendidos en el servicio de dermatología pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de México, Distrito Federal, en el curso de solo cinco años que lleva de creado al servicio.

Estos niños llegaron al servicio referidos de otros servicios de Medicina Interna Pediátrica, de medicina familiar o vistos directamente y por primera vez en el mismo servicio. Sus edades, en el momento de la primera consulta dermatológica variaba de uno a once años, a la mayoría se les realizó historia clínica, se les solicitaron los estudios necesarios para llegar o comprobar el diagnóstico, a todos se les realizó biopsia de una lesión de piel y desde el momento en que se estableció el diagnóstico de Urticaria Pigmentosa se han mantenido en vigilancia estrecha y periódica. Algunos niños han sido tratados ocasionalmente por prurito, aumento de las lesiones de piel o por diarreas, en las cuales después de descartar las causas más frecuentes como las de etiología infecciosa, parasitarias u osmóticas han presentado buena respuesta al tratamiento con an-

tihistamínico del tipo de la clorfeniramina, lo que podría comprobar que se deba a una tormenta histamínica, la cual es causada por la desgranulación de mastocitos por algún estímulo y que se manifiesta por cefales, diarreas, náuseas, dolor abdominal y urticarización de las lesiones de la piel.

Para no hacer muy extensa la presentación de los casos y no caer en errores de repetición de los mismos, lo presentaremos en forma de cuadros y con los datos en el orden de las historias clínicas, haciendo un breve comentario al pie de cada tabla. Al final se expondrán las conclusiones.

TABLA DE EDAD Y SEXO

| CASO | EDAD | SEXO |
|------|------------|-----------|
| 1 | 4 años | Femenino |
| 2 | 3 1/2 años | masculino |
| 3 | 11 años | masculino |
| 4 | 1 1/2 años | femenino |
| 5 | 5 años | femenino |
| 6 | 10 años | femenino |
| 7 | 1 año | masculino |
| 8 | 6 años | femenino |
| 9 | 3 años | masculino |
| 10 | 9 años | femenino |

Esta tabla muestra las edades y el sexo de cada uno de los casos de Urticaria Pigmentosa vistos en el servicio de Dermatología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La-Raza. En cuanto a las edades estas oscilaron entre uno y once-años, presentándose el predominio de niños menores de cinco - - años, en un 70% de los casos. En el sexo hubo predominio del - - femenino en un 60% de los casos.

En la literatura no se describe predominio de ninguno de los sexos, ya que se han visto en igual proporción tanto en femenino como en masculino. El predominio en edad sí está descrito, pues la enfermedad es más frecuente en niños que en adultos en más de un 60% de los casos.

La edad a la cual nos referimos en la tabla es la de los pacientes en el momento de ser captados en el servicio.

TABLA DE HISTORIA CLINICA No. 1

| NUMERO DE CASO | ANTECEDENTES FAMILIARES | EDAD DE APARICION | ORGANOS AFECTADOS | TOPOGRAFIA | MORFOLOGIA |
|----------------|---------------------------------------|-------------------|-------------------|---|--|
| 1 | negativos | al nac. | piel | cara, tronco, miembros y -- palmas | manchas hiper-- crónicas |
| 2 | abuelo cirrótico | 3 meses | piel | piel cabellu-- da y tronco | manchas pigmen-- tadas |
| 3 | negativos | al nac. | piel | piel cabellu-- da, cara, cue-- llo, tronco y miembros | máculas pigmen-- tadas y vesicu-- las |
| 4 | abuela diabética | 3 meses | piel | cuello, tron-- co y miem-- bros | nódulos y mácu-- las pigmen-- tas. |
| 5 | prima mater na con man-- chas en piel | 3 meses | piel | tronco | máculas pig-- mentadas y ama-- rillentas |
| 6 | sin datos | 4 meses | piel | tronco | manchas café |
| 7 | negativos | 3 meses | piel | tronco y miembros | pápulas, vesf-- culas y manchas café |
| 8 | sin datos | al nacimiento | piel | cara, cuello-- tronco, abdo-- men y miem-- bros | máculas erite-- matosa y pigmen-- tadas |
| 9 | negativos | 2 meses | piel | tronco y miem-- bros proxima-- les | pápulas y man-- chas pigmen-- tas |
| 10 | negativa | 2 meses | piel | tronco y miem-- bros | máculas eritema-- tosas y pigmen-- tadas |

El cuadro anterior resume los datos de las historias-clínicas de los diez pacientes, en él se destaca que solo el caso 5 presentaba historia familiar de manchas pigmentadas en piel, pero no podemos asegurar que ambos se traten de la misma patología, porque éste familiar no fué estudiado en el servicio y podría tratarse de otra patología cutánea con esta morfología, como son las manchas café con leche de la neurofibromatosis múltiple, los xantogranulomas juveniles y los nevos múltiples entre otros.

En todos los casos la edad de aparición de la enfermedad, fué antes de los 4 meses, con predominio del nacimiento al tercer mes en un 90% de los casos. La literatura reporta que un 60% de los casos aparecen antes de los seis meses. En nuestro pequeño grupo el 100% las presentó antes del quinto mes.

Los diez casos también presentaron afección exclusiva de la piel, sin signos ni síntomas que indicaran lesiones a nivel de otros órganos. La afección del tronco se presentó en todos los niños, lo que está de acuerdo con la literatura, en ocho casos había lesiones en tronco y miembros, tres casos presentaron lesiones generalizadas que abarcaban cara, cuello, tronco y miembros y solo un caso presentó afección de los sitios mencionados y además en palmas de las manos.

En todos los pacientes el tipo principal de lesión fueron las manchas pigmentadas, café-amarillentas o hipercrómicas y en tres casos se describieron manchas eritematosas, que bien pueden haber sido lesiones iniciales o antiguas estimuladas por algún mecanismo, presentando el signo de Darier.

Llaman la atención dos casos que se iniciaron al nacimiento y presentaron vesiculación; éste fenómeno se ha descrito en pacientes muy jóvenes y lo cual al parecer se debe a una inmadurez de la piel.

TABLA DE HISTORIA CLINICA No. 11

| CASOS | SINTOMAS GENERALES | SINTOMAS GASTROINT. | SINTOMAS CARDIORRESP. | SINTOMAS OSEOS | HEPATO-ES- PLENOMEGA LIA | SIGNO DE DADIER |
|-------|-----------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| 1 | - | - | rinorrea hialina | - | - | + |
| 2 | - | diarrea ocasional | - | - | - | + |
| 3 | - | - | quiste broncogénico | - | - | + |
| 4 | prurito ocasional | - | rinorrea hialina | - | - | + |
| 5 | - | - | - | - | - | + |
| 6 | - | - | - | trastorno de la marcha | - | + |
| 7 | prurito importante | - | - | - | - | + |
| 8 | prurito ocasional | - | - | - | - | + |
| 9 | prurito importante | - | - | - | - | + |
| 10 | - | - | - * | - | - | + |

Esta tabla nos demuestra que solo dos pacientes cursaron totalmente asintomáticos o sea un 20%, pero también demuestra que la mayoría de pacientes presentaban signos y síntomas banales como son la rinorrea hialina, que si bien puede deberse a la enfermedad en estudio, también puede ser causada por un -- sin número de trastornos desde virales, alérgicos, ambientales y otros. El prurito ocasional se presentó en dos casos y en -- uno de los casos éste se debía a la fricción o roce de las lesiones y en el otro probablemente por ligera actividad de la enfermedad. Dos pacientes también cursaron con prurito importante, cabe destacar que éste síntoma se describió cuando los pacientes se presentaron por primera vez al servicio y que una -- vez iniciado el tratamiento presentaron mejoría lenta hasta desaparición del prurito en la actualidad.

Entre los signos y síntomas gastrointestinales, tres -- de los pacientes presentaron episodios de diarreas, éstas después de descartar las causas más comunes, fueron controladas -- con dieta libre de irritantes y antihistamínicos. Probablemente se relacionaban con tormentas histamínicas descritas en estos pacientes.

El paciente tres, presentó tumoración en bronquios, -- que fué catalogado como quiste broncogénico y extirpado. El resultado del estudio histopatológico nunca se corroboró, probablemente porque nunca se realizó. Está descrito que éste tipo de

pacientes pueden presentar mastocitomas a varios niveles, incluso a nivel bronquial, pero carecemos de bases para decir que es te pudo haber sido uno de esos casos.

Otro de los pacientes presentó trastorno de la marcha, acompañado de desviación hacia afuera del pié derecho y diastasis de los rectos abdominales, también se le detectó trastornos de la conducta, en él no se pudo comprobar que estas anomalías fueran parte de la enfermedad, pero las lesiones de piel en este paciente tendieron a la mayoría y siempre se reportaron asintomáticas.

En ninguno de los pacientes al exámen físico inicial - ni en los subsecuentes se detectó hepato-esplenomegalia.

El signo de Darier buscado intencionalmente en todos - los casos fué positivo en todos como se pudo comprobar en la -- tabla.

TABLA DE HISTORIA CLINICA No. III

| CASOS | BIOPSIA DE PIEL | TINCION CON HEMATOCILINA/EOSINA | TINCION METACROMATICA | EOSINOFILIA |
|-------|------------------------|------------------------------------|--------------------------|-------------|
| 1 | compatible con U.P. | + | - | - |
| 2 | compatible con U.P. | + | - | 0 |
| 3 | compatible con U.P. | + | - | 6-10 |
| 4 | compatible con U.P. | + | - | - |
| 5 | compatible con U.P. | - | + | - |
| 6 | compatible con U.P. | - | + | - |
| 7 | compatible con U.P. | + | - | 3 |
| 8 | compatible con U.P. | + | - | - |
| 9 | compatible con U.P. | + | - | - |
| 10 | compatible con U.P. | + | - | - |

A todos los pacientes se les tomó biopsia de una lesión de piel. En todos los pacientes el estudio histopatológico fué reportado como compatible con Urticaria Pigmentosa, en ocho reportes solo se realizó la tinción con hematoxilina y -- eosina, pues muchos patólogos experimentados son capaces de reconocer los mastocitos sin necesidad de realizar tinciones especiales, como en éste caso la tinción metacromática. Solo -- dos casos fueron reportados positivos a la tinción metacromática con azul de toluidina.

De los diez pacientes, ocho tenían reportes de biometría hemática, pero solo tres de ellos tenían diferencial de células blancas, en el caso 3, la eosinofilia fué significativa de 6 a 10 células por campo, en el caso 7 fué solo de tres por campo y en el caso 3 se reportó 0 célula por campo.

La eosinofilia no se encuentra en todos los casos de Mastocitosis como hallazgo frecuente, este podría ser, más -- bien, indicador de una Mastocitosis sistémica, puesto que Lewis (9), dice que puede ser encontrado de un 10 a un 20% de -- los pacientes con Mastocitosis Sistémica, pero no hace mención en cuanto a las cifras encontradas.

TABLA DE HISTORIA CLINICA No. IV

| CASOS | TRATAMIENTO UTILIZADO | RESPUESTA AL TRATAMIENTO | EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD |
|-------|------------------------------|--------------------------|---|
| 1 | ninguno | - | sin cambios |
| 2 | clorfeniramina cold cream | buena | disminución gradual de las lesiones. |
| 3 | ninguno | - | disminución lenta de las lesiones. |
| 4 | clorfeniramina cold cream | buena | disminución lenta de las lesiones |
| 5 | ninguno | - | aparición de <u>nue</u> vas lesiones |
| 6 | clorfeniramina | buena | disminución lenta de las lesiones |
| 7 | clorfeniramina cold cream | buena | mejoría lenta de las lesiones |
| 8 | clorfeniramina cold cream | buena | mejoría lenta de las lesiones |
| 9 | clorfeniramina cold cream | buena | mejoría lenta de las lesiones |
| 10 | ninguno | - | sin cambios |

Este cuadro nos presenta datos muy interesantes, como el hecho de que los pacientes que fueron sometidos al tratamiento con clorfeniramina en suspección oral, calculado a las dosis mínimas, de acuerdo al peso y sintomatología del paciente, y combinado o no con lubricantes inertes del tipo del cold cream, evolucionaron a la disminución y desaparición de los síntomas y a la mejoría lenta de las lesiones de piel, mientras que los tres pacientes que no fueron sometidos a ningún tipo de tratamiento, no presentaron ningún cambio y uno de los casos presentó lesiones nuevas. Es importante aclarar que éstos tres pacientes eran los de más reciente ingreso al servicio y por lo tanto se encontraban en la etapa de estudio.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES.

Después de conocer más a fondo el tema de la Mastocitosis y haciendo las comparaciones con nuestros diez casos, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

La incidencia de Urticaria Pigmentosa en el servicio de Dermatología del Hospital General del Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, es elevada, según las estadísticas norteamericanas de un caso por cada mil a ocho mil pacientes dermatológicos, y según la Clínica Mayo es de uno por cada 2,500 pacientes dermatológicos. Esta elevada incidencia podría deberse a que el servicio donde se realizó el estudio se le da atención a pacientes pediátricos y es sabido que el inicio de la enfermedad es más frecuente en los niños en más de un 60% de los casos. También debemos de resaltar que es una consulta de tercer nivel, o sea que la gran mayoría de los pacientes han sido vistos en otros centros y referidos a un tercer nivel de atención donde se pueden concentrar más fácilmente.

La edad de inicio de la Urticaria Pigmentosa fué significativamente elevada en los menores de cuatro meses en un 90% de los casos. La literatura reporta que un 60% de la enfermedad aparece en niños y que de éstos más de la mitad de los casos la inician antes de los seis meses de edad. En cuanto al -

sexo, no se ha publicado predominio en ninguno, sin embargo en nuestro grupo la incidencia en niñas fué de un 60%, ésta cifra no es muy significativa pero debe mencionarse.

Se ha discutido mucho la posibilidad de un patrón hereditario en la mastocitosis, se ha propuesto la de un gen autosómico dominante con penetrancia incompleta. En nuestro grupo de estudio solo en un caso hubo historia de una prima materna con manchas pigmentadas en piel, pero no pudimos comprobar que éstas lesiones se trataran de la misma patología en estudio.

Todos los pacientes presentaron afección exclusiva de la piel, la topografía y morfologías predominantes coincidieron con las reportadas en la literatura, de manchas café, hiperpigmentadas, amarillentas o eritematosas y en algunos casos la presencia de nódulos y vesículas, principalmente en los niños más jóvenes. La topografía fué predominantemente en tronco en todos los casos, se presentaron además y por orden de frecuencia en miembros, cuello, piel cabelluda y cara, y un caso también presentó lesiones en palmas de las manos, datos todos que coinciden con los reportados hasta el momento.

En la mayoría de los pacientes las lesiones eran asintomáticas, cuatro niños se quejaron de prurito, dos de ellos leve y dos intenso, en ambos casos hubo desaparición del prurito cuando fueron sometidos al tratamiento con clorfeniramina en --

suspensión oral.

La eosinofilia moderada fué reportada en dos de tres - casos en los que se pudo obtener el dato de diferencial de células blancas, ésta eosinofilia no suele presentarse en todos los casos de mastocitosis, pero es mayormente vista en la mastocitosis sistémica. Nuestros pacientes en ningún momento presentaron datos que nos hiciera sospechar ésta posibilidad.

A todos los niños estudiados se les realizó biopsia de una lesión de piel, sólo dos reportes histopatológicos daban datos a la tinción metacromática en la que se observaron los gránulos metacromáticos, pero todos los estudios fueron reportados compatibles con Urticaria Pigmentosa, pues muchos patólogos expertos pueden diferenciar los mastocitos sin necesidad de las - tinciones especiales.

De los pacientes no todos fueron sometidos a tratamiento con antihistamínicos del tipo de la clorfeniramina, solo los que en determinado momento lo ameritaron para calmar los síntomas. Todos los tratados presentaron buena respuesta al mismo.

Todos los pacientes en el momento del estudio presentan una evolución lenta hacia la mejoría de las lesiones de - - piel y desaparición de los síntomas. En ninguno de los casos - se detectaron signos o síntomas que nos hicieran sospechar en -

la posibilidad de generalización de la enfermedad ni de cambios neoplásicos de la misma, pero desgraciadamente no podemos asegurar que esta conversión no se realice y es por ello que éstos - pacientes siempre ameritarán de una vigilancia estrecha por parte de un médico especializado con amplios conocimientos de la enfermedad, pues ya que se han reportado varios casos de Urticaria Pigmentosa que han evolucionado a mastocitosis sistémica y lo que es peor unos pocos han evolucionado a leucemias de diferentes tipos.

Dentro de la misma Urticaria Pigmentosa se han descrito las llamadas "tormentas histamínicas" que ocurren cuando por alguna causa hay mayor desgranulación de los mastocitos, aumentando así la histamina en sangre y produciendo síntomas como cefalea, náuseas, vómitos, diarreas, hipotensión y otros, en estos casos los familiares del paciente deben estar bien enterados por parte de su médico tratante para recurrir a ayuda profesional para tratar de prevenir a tiempo problemas mayores como deshidratación, desequilibrio hidroelectrolitos y otros.

BIBLIOGRAFIA

1. Businco L, Cantani A., Businco E. y Pepys J.: Sistemic - - Mastocytosis in a 5 year-old Child: Successful Treatment - - with Disodium Cromoglycate. Clinical Allergy 14: 147-152, 1984.
2. Caiñelli T., Marchesi L., Pascuali F. y Rozzoni M.: Mono--zygotic Twins Discordant for Cutaneous Mastocytosis. Arch-Dermatol 119: 1021-1022, 1983.
3. Cooper A., Winkelmann R. y Wiltsie J: Hematology Malignancies Occurring in Patients with Urticarie Pigmentosa. J Am Acad Dermatol 7:215-220, 1982.
4. DiBacco R. y DeLeo V: Mastocytosis and the Mast Cell. J Am Acad Dermatol 7:709-722, 1982.
5. Frieri M., Alling D. y Metcalfe D: Comparison of the Efficacy of cromolyn Sodium with that of Combined Chlorpheniramine and Cimetidiene in Systemic Mastocytosis. The American Journal of Medicine 78: 9-14, 1984.

6. Parker F. y Odland G.: The Mastocytosis Syndrome. chap 87- in *Dermatology in General Medicine*, U.M. Fitzpatrick Ed. 821-831, 1979.
7. Goodman y Gilman. *Las Bases de la Terapeutica Farmacológica*, sexta edición. Editorial Panamericana, 1980.
8. Robert A. Lewis y Frank Austen: Mastocytosis Chemical Mediators and Therapeutic Interventions. *Up Date*, Fitzpatrick Ed. 297-204, 1984.
9. Robert A. Lewis: Mastocytosis. *The Journal of Allergy Clinical Immunology* 74 (6), 755-765, 1984.
10. Muller U., Horat W., Wuthrich B., Conroy M. y Reisman E.: Anaphylaxis after Hymenoptera Stings in Three Patients -- with Urticaria Pigmentosa. *J Allergy Clin Immunol* 72: 685-689, 1983.
11. Sangher y Even-Paz: *Mastocytosis and the Mast Cell*. Year-Book Medical publisher inc. 1967.
12. Wasserman S.: The Mast Cell: Its Diversity of Chemical Mediators. *International Society of Tropical Dermatology* 19: 7-17, 1980.

13. Welch E., Alper J., Bogaars H. y Farrell D.: Treatment of Bullous Mastocytosis with Disodium Cromoglycate. J. Am - Acad Dermatol 9: 349-353, 1983.