

112422



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA



1  
2ej

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

CIUDAD DE MEXICO

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA  
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
DERMATOLOGIA

MASTOCITOSIS  
EN LA CLINICA DE DERMATOLOGIA PEDIATRICA  
DEL CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA  
ANALISIS RETROSPECTIVO  
DE LOS CASOS ATENDIDOS DE 1991-1998

PRESENTADO POR: DRA. MARIA ANTONIETA DOMINGUEZ GOMEZ  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA:

DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.

ASESOR:

DRA. ANGELICA BEIRANA PALENCIA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MEXICO

1999

276661



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



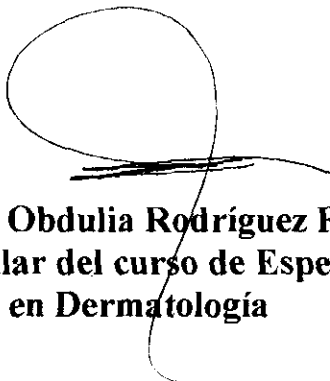
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

Vo. Bo.



**Dra. Obdulia Rodríguez R.**  
**Profesora titular del curso de Especialización**  
**en Dermatología**



**CIUDAD DE MEXICO**

**SECRETARIA DE SALUD**  
*Secretaría de Salud Pública del Distrito Federal*  
**CENTRO DERMATOLÓGICO**  
**"DR. LADISLAO DE LA PASCUA"**  
**DIRECCION**



**Vo. Bo.**

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, somewhat abstract scribble with a long horizontal line extending to the right.

**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz**  
**Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto**

## *Agradecimientos*

*A Dios por dar sentido y valor a la vida del hombre.*

*A mis padres por su apoyo incansable en todo momento*

*A mis hermanos por su cariño y comprensión*

*A Jesús por su amor y aliento incondicional.*

*A la Dra. Obdulia Rodríguez y al Dr. Fermín Jurado*

*Por todas sus enseñanzas*

*En especial a la Dra. Angelica Beirana y a Elsy*

*Por la bella amistad que nos une y de la cual me*

*siento afortunada.*

*Al Ing. Jose Luis Angeles y al Sr. Raymundo Rangel*

*Por su apoyo para la realización de este trabajo.*



*A ti elevo mis ojos,  
A ti que habitas en los cielos.  
Sal. 123,1-2.*



## INDICE

<b>Definición</b>	3
<b>Incidencia</b>	3
<b>Antecedentes Historicos</b>	4
<b>Etiología</b>	5
<b>Mastocito</b>	6
<i>Mastocitos cutáneos</i>	7
<i>Morfología y heterogeneidad</i>	11
<i>Origen</i>	12
<i>Fisiopatología</i>	15
<b>Activación de los mastocitos</b>	16
<b>Liberación de histamina por drogas, péptidos, venenos y otros agentes</b>	18
<b>Características estructurales y funcionales de los productos derivados de los</b>	19
<b>Histamina</b>	21
<b>Papel del mastocito en los estados de salud y enfermedad</b>	24
<b>Mastocitosis</b>	26
<b>Clasificación</b>	26
<b>Mastocitosis Cutáneas</b>	27
<i>Mastocitoma</i>	28
<i>Urticaria Pigmentosa</i>	30
<i>Mastocitosis nodular</i>	33
<i>Mastocitosis ampollosa</i>	35
<i>Mastocitosis cutánea congénita bulosa</i>	38
<i>Telangiectasia macular eruptiva perstans</i>	40
<i>Mastocitosis xantelasmoide</i>	41

<b>Mastocitosis Sistémica</b>	<b>44</b>
Alteraciones óseas	44
Alteraciones hematológicas	45
Alteraciones digestivas	46
Alteraciones neurológicas	48
<b>Diagnóstico diferencial</b>	<b>49</b>
<b>Mastocitosis maligna</b>	<b>49</b>
<b>Leucemia de mastocitos</b>	<b>50</b>
<b>Diagnóstico</b>	<b>50</b>
<b>Asociaciones</b>	<b>55</b>
<b>Pronóstico</b>	<b>60</b>
<b>Tratamiento</b>	<b>62</b>
<b>Protocolo de investigación</b>	<b>75</b>
<b>Resultados</b>	<b>83</b>
<b>Discusión</b>	<b>99</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>102</b>



## **MASTOCITOSIS**

Existen escasos reportes sobre la frecuencia de estos padecimiento en nuestro medio, 1968 el Dr. García, realizó un estudio sobre los aspectos clínicos de la mastositocis en los servicios de dermatología del Hospital General México y del Centro Dermatológico Pascua; desde entonces hasta la fecha solo se han reportado casos aislados y/o variedades del padecimiento.

Por lo que el presente trabajo constituye una revisión de la información publicada sobre la enfermedad y un análisis de los casos de mastocitosis atendidos en la clínica de dermatología pediátrica, para determinar cuales y con que frecuencia aparecen las manifestaciones clínicas de la misma.

## **MASTOCITOSIS**

### **DEFINICION:**

Se define como mastocitosis al incremento en el número de mastocitos en la piel y se emplea para designar tanto variedades locales como para la enfermedad sistémica.<sup>1</sup>

Las mastocitosis representan un espectro de desordenes clínicos, caracterizados por un infiltrado de mastocitos en la piel, el proceso proliferativo puede ser extenso involucrando múltiples órganos, su presentación es más frecuente en la infancia y en general el pronóstico de estos pacientes es favorable en cerca del 80% o pueden progresar marcadamente a un estado libre de enfermedad en la vida adulta; en otros casos, los pacientes pueden desarrollar mastocitosis en la vida adulta; generalmente la enfermedad persiste a través de la vida y estos pacientes parecen tener mayor riesgo que los niños de desarrollar mastocitosis sistémica. No hay datos diagnósticos ni se han descrito parámetros en los mastocitos que permitan la detección de pacientes con mastocitosis o con riesgo para el desarrollo de enfermedad sistémica.<sup>2</sup>

### **INCIDENCIA:**

La verdadera incidencia de las mastocitosis en la piel es desconocida;<sup>1</sup> determinar la prevalencia de la mastocitosis en la población general constituye un problema, ya que los pacientes con lesiones cutáneas pueden ser diagnosticados incorrectamente ya que la mayor parte de los casos son de evolución limitada y no son reportados. No obstante se ha estimado que entre 1 en 1000 y 1 en 8000 nuevos pacientes acuden con el dermatólogo por presentar alguna forma clínica de mastocitosis. Las mastocitosis cutáneas se presentan en todas las razas. El análisis de varias revisiones y reportes sugieren que no hay predilección en el sexo y que muchos pacientes son niños, más de la mitad de las lesiones se presentan

en los primeros 6 meses de edad; presentándose un segundo pico de incidencia en la 2ª década de la vida. Los casos familiares son raros;<sup>3,7</sup> pero se han documentado afección hasta en 3 generaciones; lo cual sugiere un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta.<sup>8,9</sup> La mastocitosis pueden iniciar entre el nacimiento y los dos años de edad hasta en un 50% de los pacientes; antes de la pubertad en el 40% y en el 10% restante se observa después de los 15 años de edad.<sup>10,11</sup>

## **ANTECEDENTES HISTORICOS**

La mastocitosis es una enfermedad de importancia histórica fascinante. En 1869, Nettleship fue el primero en describir las manifestaciones cutáneas de la mastocitosis, incluyendo el desarrollo de una pequeña mancha eritematosa al frotar las lesiones. fenómeno que más tarde fue conocido como signo de Darier.<sup>5</sup> Nettleship describió las lesiones típicas de la mastocitosis, usando el término de urticaria pigmentosa en el reporte de un caso de urticaria poco frecuente en un niño de dos años.

No fue sino hasta 8 años después de la publicación de Nettleship, que Ehrlich descubrió el contenido histoquímico de los mastocitos y describió su localización en la piel y otros órganos, al demostrar los gránulos metacromáticos. Unna fue el primero en asociar el incremento en el número de mastocitos con las alteraciones clínicas de la mastocitosis cutánea. El término de mastocitoma fue utilizado para designar a los tumores de células de mastocitos múltiples o solitarios en animales. Sézary y cols fueron los primeros en utilizar el término de mastocitoma para las neoformaciones en humanos cuando en 1936 describieron las lesiones individuales de la urticaria pigmentosa, este reporte también incluyó por primera vez el uso del término mastocitosis.<sup>5</sup>

En 1921 Prausnitz y Kustner transfirieron suero de un paciente atópico a uno normal. induciendo una reacción alérgica en el paciente normal, este fenómeno es conocido como transferencia pasiva; 55 años más tarde este factor sérico fue descrito como IgE.<sup>12</sup> En 1946 Bloom usó el mismo término al describir tumores de mastocitos en perros citando otros ejemplos de tumores en el tejido conectivo designándolos como "plasmocitoma" e

“histiocitoma”. La afección generalizada de este padecimiento en humanos fue descrita por Ellis en 1949 tras realizar la autopsia en un niño menor de un año, que presentaba infiltración mastocitaria a piel, hígado, bazo, timo, médula ósea, ganglios linfáticos y páncreas. Es hasta 1953 cuando Riley y West reportaron la presencia de histamina en los mastocitos.<sup>13</sup>

Las manifestaciones cutáneas de las mastocitosis han sido reconocidas desde hace más de 100 años, sin embargo durante la década pasada se incrementó el interés por su estudio en parte por el aumento en los conocimientos y la importancia de los mastocitos en la salud y la enfermedad.

## **ETIOLOGIA**

El curso clínico de algunos casos de mastocitosis y los hallazgos histológicos en relación con el incremento del número de mastocitos en sitios de distribución diferentes a los normales sugiere que la mastocitosis puede representar una respuesta de hiperplasia a estímulos anormales más que un verdadero proceso neoplásico de mastocitos. Adicionalmente este concepto se sustenta con base a los hallazgos de que al aplicar citoquinas, aumentan los factores de crecimiento de los mastocitos (MGF), induciendo la hiperplasia de células mastocitarias en la piel en animales de experimentación similar a la mastocitosis humana. El MGF puede ser producido localmente en la piel por los queratinocitos y por los fibroblastos y está presente en la circulación. Aunque esta elevación del MGF no se ha identificado en los pacientes con mastocitosis sistémica hay un incremento en la concentración local del MGF en las lesiones de mastocitosis cutánea humana.

El MGF no solo estimula la proliferación de mastocitos sino que también estimula la proliferación de melanocitos y la producción de pigmento melánico *in vitro*. Estas alteraciones en el metabolismo local del MGF en la piel de los pacientes con mastocitosis cutánea pueden explicar la proliferación de los mastocitos y la hiperpigmentación característica de las lesiones.<sup>5,14</sup> El factor de crecimiento de los mastocitos es una

citoquina, ligando de la proteína del proto oncogen c-Kit, también conocido como factor de células madre, factor determinante y ligando Kit<sub>1,5</sub>; es un factor quimiotáctico, cuyos receptores pueden conducir señales para incrementar la proliferación celular, la motilidad celular dirigida, modular el crecimiento y diferenciación de los mastocitos así como de progenitores hematopoyéticos;<sup>16</sup> lo cual puede ser realizado por la activación de las diferentes isoformas de la proteinquinasa C.<sup>17</sup>

El MGF puede encontrarse en forma soluble en cantidad limitada cerca de la membrana celular y puede tener actividades biológicas diferentes in vitro. La alteración en la distribución de este factor en la piel de los pacientes con mastocitosis cutánea está en relación con la producción anormal del mismo.<sup>15</sup>

Entre las sustancias quimiotácticas del mastocito se incluyen a la laminina, al factor de células madre, a la interleucina 3 y recientes estudios han incluido también al factor de crecimiento y transformación B1 (TGF-B) este último juega además un papel importante en la angiogénesis y tiene la capacidad de estimular a los fibroblastos y sintetizar matriz del tejido conectivo.<sup>18,19</sup>

### **MASTOCITO:**

Representa la célula centinela en las reacciones de hipersensibilidad inmediata y también puede actuar como la principal célula efectora en otros tipos de reacciones inmunológicas e inflamatorias. Posee receptores para la porción Fc de la IgE, para las anafilotoxinas C3a y C5a derivadas del sistema del complemento, para ciertas hormonas y péptidos opiáceos endógenos. Las reacciones tisulares producidas después de la activación inmunológica del mastocito son bifásicas y consisten en una fase temprana (aguda) y una tardía. Las reacciones tempranas incluyendo las producidas en la piel, son consecuencia de la liberación de mediadores de los gránulos citoplasmáticos, la generación de mediadores de las membranas y las respuestas de las células blanco. Las reacciones tardías incluyen la infiltración de células inflamatorias (leucocitos, PMN, células mononucleares).<sup>20</sup>

citoquina, ligando de la proteína del proto oncogen c-Kit, también conocido como factor de células madre, factor determinante y ligando Kit<sub>15</sub>; es un factor quimiotáctico, cuyos receptores pueden conducir señales para incrementar la proliferación celular, la motilidad celular dirigida, modular el crecimiento y diferenciación de los mastocitos así como de progenitores hematopoyéticos;<sup>16</sup> lo cual puede ser realizado por la activación de las diferentes isoformas de la proteinquinasa C.<sup>17</sup>

El MGF puede encontrarse en forma soluble en cantidad limitada cerca de la membrana celular y puede tener actividades biológicas diferentes in vitro. La alteración en la distribución de este factor en la piel de los pacientes con mastocitosis cutánea está en relación con la producción anormal del mismo.<sup>15</sup>

Entre las sustancias quimiotácticas del mastocito se incluyen a la laminina, al factor de células madre, a la interleucina 3 y recientes estudios han incluido también al factor de crecimiento y transformación B1 (TGF-B) este último juega además un papel importante en la angiogénesis y tiene la capacidad de estimular a los fibroblastos y sintetizar matriz del tejido conectivo.<sup>18,19</sup>

## **MASTOCITO:**

Representa la célula centinela en las reacciones de hipersensibilidad inmediata y también puede actuar como la principal célula efectora en otros tipos de reacciones inmunológicas e inflamatorias. Posee receptores para la porción Fc de la IgE, para las anafilotóxicas C3a y C5a derivadas del sistema del complemento, para ciertas hormonas y péptidos opiáceos endógenos. Las reacciones tisulares producidas después de la activación inmunológica del mastocito son bifásicas y consisten en una fase temprana (aguda) y una tardía. Las reacciones tempranas incluyendo las producidas en la piel, son consecuencia de la liberación de mediadores de los gránulos citoplasmáticos, la generación de mediadores de las membranas y las respuestas de las células blanco. Las reacciones tardías incluyen la infiltración de células inflamatorias (leucocitos, PMN, células mononucleares).<sup>20</sup>

Los mastocitos tienen una importante función inmunorreguladora en la interfase del cuerpo y el medio ambiente. La activación de los mastocitos por estímulos inmunológicos y no inmunológicos, influye en la respuesta inmunitaria citotóxica (directamente a través del factor de necrosis tumoral e indirectamente a través de la función de macrófagos y eosinófilos), en eventos vasculares, inmunorregulación y los procesos de reparación y fibrosis. Su exposición a una gran variedad de sustancias en la superficie del tracto gastrointestinal sugiere que el mastocito juega un papel importante en la función gastrointestinal normal.

### **Mastocitos cutáneos:**

En la piel humana los mastocitos se distribuyen alrededor de los vasos sanguíneos en la dermis, el tejido celular subcutáneo y el aparato pilosebáceo y están ausentes en la epidermis normal. El número promedio de mastocitos en la piel humana normal varía entre 7 - 20,000 células por milímetro cúbico. La distribución de los mastocitos en la dermis ha sido determinada mediante técnicas de mapeo, encontrándose poblaciones de mastocitos con una distribución y tamaño similar, con una densidad máxima por debajo de la unión dermoepidérmica y una densidad mínima debajo de la dermis.<sup>21</sup> También se ha determinado mediante técnicas morfométricas de punto continuo el número de mastocitos por mm<sup>2</sup>, por unidad de área, por unidad de volumen y en %/volumen; demostrándose un incremento de mastocitos en las mastocitosis, en comparación con la urticaria y la dermatitis crónica.<sup>26</sup>

Las observaciones estructurales y funcionales sugieren diferencias entre los mastocitos cutáneos y pulmonares; los mastocitos cutáneos poseen mayor número de proyecciones microvelocitarias de la membrana plasmática y microfilamentos citoplasmáticos en comparación con los mastocitos pulmonares. Los mastocitos de piel son más sensibles a la activación por morfina, sustancia P y otros neuropéptidos.<sup>15</sup>

El tamaño de los mastocitos varía entre 8-15 micras de diámetro, es ovoide en el tejido conectivo y fusiforme en el tejido fibroso, generalmente están confinados a la adventicia

vascular.<sup>20</sup> La distribución perivascular de los mastocitos es también común en otras alteraciones inflamatorias como urticaria y reacciones de hipersensibilidad dérmica.<sup>22</sup>

La característica histológica más importante de los mastocitos es la presencia de gránulos electrodensos a nivel citoplásmico (aproximadamente de 50-200/célula de 0.2-0.5 $\mu$ m de diámetro), bajo algún estímulo pierden su estructura cristalina y se tornan amorfos, se funden formando extensas lagunas con canales hacia el exterior de la célula. Los mastocitos también contienen numerosos cuerpos lipídicos citoplasmáticos, organelos libres de membrana, involucrados en el metabolismo del ácido araquidónico. En preparaciones tisulares de rutina teñidas con HE los núcleos son centrales, redondos u ovales generalmente el nucleolo no es evidente. El citoplasma contiene numerosos gránulos que requieren tinciones con Giemsa o azul de toluidina para evidenciar su calidad metacromática.

Estudios ultraestructurales han mostrado la morfología de los mastocitos y sus gránulos; los cuales están constituidos por una matriz de glicosaminoglicanos sulfatados, responsables de la metacromasia característica.

Los mastocitos de la piel humana, presentan largas vellosidades, extensiones de la membrana plasmática y microfilamentos citoplasmáticos prominentes, los gránulos circundan la membrana y están compuestos de un componente subgranular característico constituido por estructuras laminares densas dispuestas en rollos y por un material granular fino.

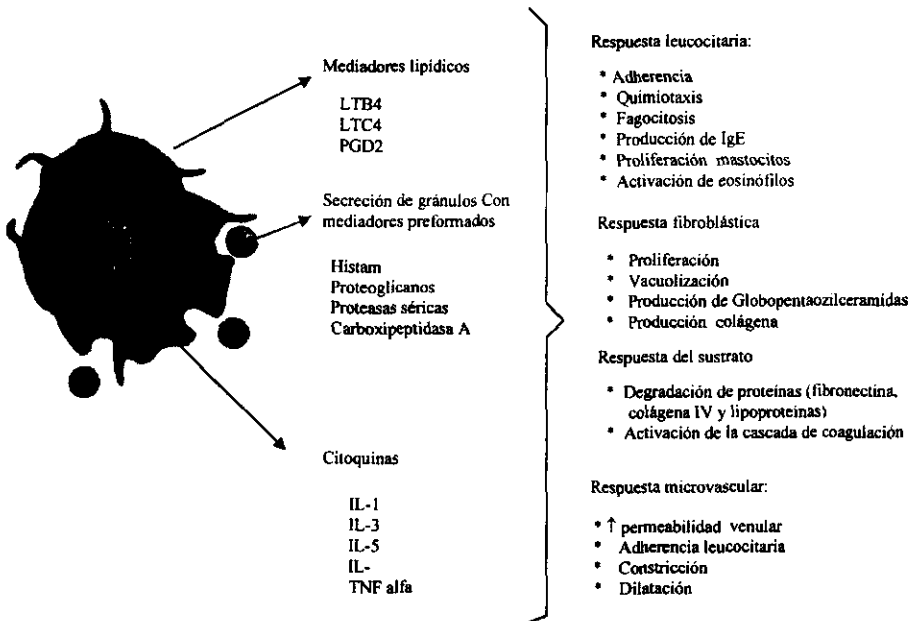
En los órganos parenquimatosos, los mastocitos están distribuidos en forma uniforme, sin embargo se han encontrado en gran número en los sacos alveolares, en mucosas conjuntival, nasal e intestinal y en la piel, dependiendo del sitio anatómico y la edad, se localizan en la dermis superficial, alrededor de los vasos sanguíneos y nervios. Solo bajo ciertas condiciones como las dermatitis o la psoriasis se detectan en la epidermis. En general, los mastocitos se localizan principalmente en sitios anatómicos donde sustancias potencialmente nocivas tienen acceso al cuerpo como la piel, aparato respiratorio, aparato gastrointestinal, vejiga, sistema linfático, sinovial, superficies serosas y útero.<sup>20,23</sup>



Tradicionalmente los mastocitos han sido reconocidos por su papel efector primar en la génesis de enfermedades alérgicas, ahora se conoce su participación en una gran variedad de procesos y la liberación de mediadores preformados, como histamina, proteasas y heparina, generación de sustancias derivadas de lípidos como leucotrienos, y el factor activador de plaquetas, síntesis de factores de crecimiento y citoquinas inflamatorias:

Esquema 1

Esquema 1 Mastocito activado



Fuente: J Invest Dermatol 1996;6: 1s.

Los mastocitos predominan en tejidos linfoides, alrededor de nervios, vasos sanguíneos y linfáticos, alrededor del tejido conectivo y de interfase (piel y tracto gastrointestinal incluyendo membranas mucosas orofaríngea y anal),<sup>11</sup> tienden a concentrarse en las superficies epiteliales adyacentes. Esta distribución anatómica es funcionalmente importante y facilita la respuesta de los mastocitos a estímulos nocivos.

La asociación con estructuras vasculares sugiere una importante interacción entre los mastocitos y las células endoteliales, dado que estas últimas producen factores de crecimiento; se ha propuesto que la maduración de los mastocitos esté bajo la influencia de dichos factores y que la mastocitosis este asociada con anomalías en la producción de los mismos dando una respuesta anormal de los mastocitos<sup>20</sup>, esta asociación también se ha observado con los nervios periféricos, histamina y otros mediadores inducen un reflejo axónico en los nervios sensitivos no mielinizados dirigiendo la liberación de neurotransmisores como la sustancia P (decapeptido encontrado en múltiples sitios: alrededor del SNC y periférico incluyendo las pequeñas fibras nerviosas cutáneas no mielinizadas *tipo C*).<sup>24</sup>

También se ha relacionado con el gen de la calcitonina y nucleótidos de adenina; neurotransmisores que tienen efectos directos sobre los vasos sanguíneos y en algunas instancias pueden actuar como estimuladores de los mastocitos. Estudios *in vitro* indican que los mastocitos también afectan el crecimiento de las células endoteliales y la formación de nuevos vasos sanguíneos.<sup>25</sup>

El crecimiento y diferenciación de los mastocitos está influenciado por citoquinas, algunas de las cuales pueden ser producidas localmente en la piel. Comúnmente los mastocitos proporcionan un mecanismo de defensa contra parásitos y tiene un papel regulador en la respuesta inflamatoria, incluyendo la ayuda en la regulación de las respuestas linfoides, la estimulación en la reparación del tejido conectivo y el mantenimiento de la vasculatura. Los mastocitos liberan sus mediadores en forma óptima a 30° C, temperatura apropiada para el funcionamiento de estas células y relativamente baja a nivel de la piel.<sup>5</sup>

## **Morfología y heterogeneidad de los mastocitos**

Subpoblaciones de mastocitos.

El tipo principal de mastocitos se denomina mastocito del tejido conectivo ( $MT_T$ ). En humanos esta célula posee un núcleo redondo, unilobulado y gránulos metacrómicos que contienen heparina y poseen una estructura cristalina con volutas y hélices. Un segundo tipo de mastocito se denomina mastocito de la mucosa ( $MT_{CT}$ ), se localiza en el aparato gastrointestinal; tienen un núcleo redondo y unilobulado y se tiñe con colorantes metacrómicos. A diferencia del mastocito del tejido conectivo que contiene el proteoglicano heparina, el mastocito mucoso murino contiene el proteoglicano condroitín sulfato E. Los mastocitos peritoneales de roedores liberan histamina en respuesta a los opiáceos endógenos como endorfinas, dinorfina, alfa neoendorfina y betaendorfina; mientras que los mastocitos mucosos no responden a estos agentes. Se cree que el mastocito de la mucosa desempeña un papel en la respuesta inmune a las infecciones helmínticas.

La heterogenicidad de los mastocitos humanos ha sido definida en los intestinos delgado y grueso sobre la base de las características de fijación y en el pulmón según las diferencias en el tamaño celular y la función.<sup>20</sup>

Se han denominado mastocitos  $T$  ( $MC_T$ ) a los que predominan en pulmón y mucosa intestinal, mientras a los que predominan en submucosa y piel se denominan mastocitos  $TC$  ( $MC_{TC}$ ).<sup>10,26</sup> Así también se han determinado las características de sus mediadores en comparación con los basófilos:<sup>26</sup> Cuadro 1

**Cuadro 1** Características y Mediadores de los basófilos, MC<sub>TC</sub> y MC<sub>T</sub>

Características	MC <sub>TC</sub>	MC <sub>T</sub>	Basófilos
Distribución en los tejidos	Piel y submucosa gastrointestinal	Pulmón, mucosa gastrointestinal	Circulación
Contenido de proteasas	Triptasa, quimasa, catepsina G-like y carboxipeptidasa	Triptasa	Enzima generadora de Bradiquina
Dependiente de LT	No	Si	-
Morfología granular	Celosía	Discreto enrollado	Amorfo, particulado
Aminas biógenas Proteasas neutras	Histamina Triptasa, quimasa, catepsinasa G-like y carboxipeptidasa	Histamina Triptasa	Histamina -
Proteoglicanos	Heparina, condroitin sulfato E	Heparina, Condroitin sulfato E	Condroitin sulfato A
Prostaglandinas	PGD <sub>2</sub>	PGD <sub>2</sub>	--
Leucotrienos	LTC <sub>4</sub> , LTB <sub>4</sub>	--	LTC <sub>4</sub>
PAF	Sintetizado, no liberado		-
Citoquinas	Probable		TNF

Fuente: J Am Acad Dermatol 1991;25:190-204

MC<sub>TC</sub>: Mastocitos de las mucosas y piel

MC<sub>T</sub>: Mastocito del tejido conectivo

### Origen:

Se considera que los mastocitos, surgen de las células mesenquimales indiferenciadas, ya que el mastocito se ha encontrado en el tejido conectivo de muchos órganos y sistemas. Recientemente se han propuesto teorías sobre los posibles sitios de origen, y muchos estudios están aún en controversia, Okun identificó una célula intermedia en la epidermis humana, la cual contenía organelos citoplasmáticos combinada con melanosomas y gránulos de mastocitos, proponiéndose la posibilidad de que los mastocitos se originaran de la cresta neural. Sin embargo las evidencias más convincentes, tanto en roedores como en humanos, es que los mastocitos se originan de la médula ósea de las células hematopoyéticas pluripotenciales.<sup>13,27,28</sup> Estudios in vitro muestran que los mastocitos humanos y una población de células madre de la médula ósea CD34<sup>+</sup><sup>17,29</sup> presentan gránulos metacromáticos característicos que contienen histamina y ambas pueden unirse a receptores de membrana específicos para IgE produciendo degranulación y secreción de sus constituyentes granulares.<sup>13,30</sup>

Estudios realizados en embriones y fetos humanos los mastocitos se han identificado entre la 14<sup>a</sup>-21<sup>a</sup> semanas de gestación.<sup>31</sup>

Aún no está claro si los mastocitos se desarrollan directamente de las células hematopoyéticas, si son de un linaje aparte o si la vía de diferenciación es parcialmente paralela con los monocitos y macrófagos existentes. ésta es una posibilidad para poder explicar la presencia de marcadores de monocitos / macrófagos en la superficie de los mastocitos y las similitudes en el patrón de producción de citocinas entre estos tipos de células; se ha visto que la diferenciación final no ocurre en la médula ósea, por ejemplo, los basófilos, son morfológicamente indistinguibles de las células precursoras circulantes en sangre y los tejidos invadidos, donde el desarrollo y maduración de los mastocitos esta bajo la influencia de factores locales. Sin embargo la proliferación y diferenciación de los mastocitos contribuye a este proceso y puede explicar la presencia de numerosas células en las enfermedades inflamatorias incluyendo las mastocitosis.<sup>23</sup>

#### Moléculas de superficie en los mastocitos humanos.

Los mastocitos humanos expresan un gran número de estructuras en su superficie que son blanco de varios ligandos inmunomoduladores. El paso inicial para la liberación de los mediadores está asociado con las reacciones de las moléculas de superficie. La característica de estas moléculas es su alta afinidad por receptores para IgE. Existen otras estructuras funcionales en la superficie de los mastocitos, como los gangliósidos, enzimas receptoras de citoquinas, moléculas del MHC y moléculas de mastocitos.

Receptores de inmunoglobulinas: los mastocitos tienen una gran cantidad de receptores para IgE en sus membranas y han sido estudiados en forma exhaustiva por su papel central en las reacciones de anafilaxia. El receptor esta constituido por una cadena alfa que reacciona con la fracción Fc de IgE, una cadena beta transmembrana y dos cadenas alfa transmembrana. Durante la activación de los mastocitos vía receptores de IgE, el antígeno se une a dos moléculas de IgE, esta reacción es seguida por una señal para iniciar la cascada de transducción y liberación de los mediadores. En individuos sanos; solo cerca del 10% tienen receptores de alta afinidad para ser ocupados por IgE, en pacientes atópicos

el número total de receptores ocupados por IgE es elevado, mientras que en los linfocitos, eosinófilos y monocitos se han identificado receptores IgE de baja afinidad. De acuerdo con Valent y cols, los mastocitos humanos carecen de receptores para IgG. Guo y cols, recientemente describieron CD32 en mastocitos uterinos humanos, desconociéndose aún la significancia clínica de estos hallazgos.<sup>23</sup>

#### Receptores de citoquinas:

El crecimiento y diferenciación de los mastocitos esta regulada por numerosas citoquinas pero solo se han detectado receptores para SCF (C-KIT) e IL4. En contraste, los basófilos que expresan un gran número de receptores para varias interleucinas e interferon.<sup>20</sup>

#### Moléculas de adhesión:

Las moléculas de adhesión celular son glicoproteínas expresadas en la superficie de la célula que permiten su contacto con otra célula; los mastocitos humanos expresan receptores para fibronectina y moléculas de adhesión celular vascular. Los mastocitos son conocidos por su papel principal en los procesos inflamatorios y en las reacciones alérgicas, durante los últimos años la función de los mastocitos se ha extendido en relación de los procesos inmunológicos.

La detección de moléculas de clase II del CMH fue reportada por primera vez por Tertian y confirmados más tarde por otros investigadores. En recientes estudios Frandji y cols, describieron un nuevo papel de los mastocitos, principalmente como presentadores de antígenos de las células inmunes.<sup>23</sup>

#### Reacciones mediadas por IgE:

Los mastocitos se unen a IgE mediando procesos alérgicos que constituyen una respuesta inmunológica benéfica exagerada durante las infecciones parasitarias. La liberación de mediadores durante las reacciones dependientes de IgE es mediada por una señal de la cascada de transducción, cuando los receptores son saturados con IgE específica y los receptores adyacentes son unidos a los antígenos multivalentes correspondientes, es activada la fosforilación de la tirosina intracelular que favorece la movilización intracelular

de calcio, incrementa la hidrólisis de fosfoinosítoles y activa la fosfolipasa. Como resultado de estos eventos ocurre una rápida liberación de los mediadores histamínicos preformados seguido pocos minutos después por la liberación de leucotrienos ( $LTC_4$  y  $LTB_4$ ) y prostaglandinas (principalmente  $PGD_2$ ). En mastocitos humanos el patrón en la liberación de eicosanoides depende del sitio anatómico; en pulmón producen una proporción igual de  $PGD_2$  y  $LTC_4$  (cerca de  $60 \text{ ng}/10 \times 10^6$  células), mientras que los mastocitos de piel producen una cantidad similar de  $PGD_2$ , pero solo cerca de  $5 \text{ ng}$  de  $LTC_4/10 \times 10^6$  células. Comparado con los basófilos, los mastocitos liberan histamina en una menor cantidad (menos del 20%). La liberación máxima de histamina al igual que los basófilos muestra diferencias y es dependiente del número total de receptores de IgE. Los factores reguladores internos son de gran importancia para la actividad de la proteincinasa A y C así como la posibilidad de contener glicolípidos en la membrana celular.<sup>20</sup>

### **Fisiopatología de los mastocitos:**

Tradicionalmente los mastocitos han sido considerados como las células efectoras de las reacciones alérgicas agudas; la liberación masiva, generalizada y súbita de mediadores de mastocitos y basófilos ocurridas durante las reacciones anafilácticas a alimentos, veneno de insectos o drogas, pueden producir la muerte del huésped como una respuesta adaptativa, más aún la anafilaxia puede ser considerada como una respuesta exagerada del patrón de activación de mastocitos o basófilos que se localizan en la piel y que regulan apropiadamente las respuestas en beneficio del huésped. Por ejemplo la infección con parásitos se ha asociado con un incremento en los niveles de IgE, basofilia periférica o infiltración de los sitios de infección con basófilos y la proliferación y activación de mastocitos en los tejidos parasitados. En pacientes atópicos los mismos elementos efectores celulares y humorales pueden ser movilizados en respuesta a la sensibilización con polen, desechos animales y otras sustancias inocuas intrínsecamente; dando como resultado alteraciones alérgicas.

Hace algunos años se hizo evidente que los mastocitos podían generar y liberar citoquinas que podrían conducir el desarrollo de reacciones de fase tardía e influir en la persistencia de otras respuestas inflamatorias.

Las citoquinas derivadas de mastocitos pueden ser responsables de respuestas biológicas y clínicas de la activación de los mastocitos, también han sido implicadas en respuestas biológicas diversas como la angiogénesis y cicatrización de heridas, remodelación ósea, enfermedad ácido péptica, aterosclerosis, reacción a neoplasias y muchas condiciones inflamatorias crónicas importantes, incluyendo esclerodermia, artritis reumatoide, fibrosis pulmonar y enfermedad injerto contra huésped.<sup>15,23</sup>

### **Activación de los mastocitos Esquema 2**

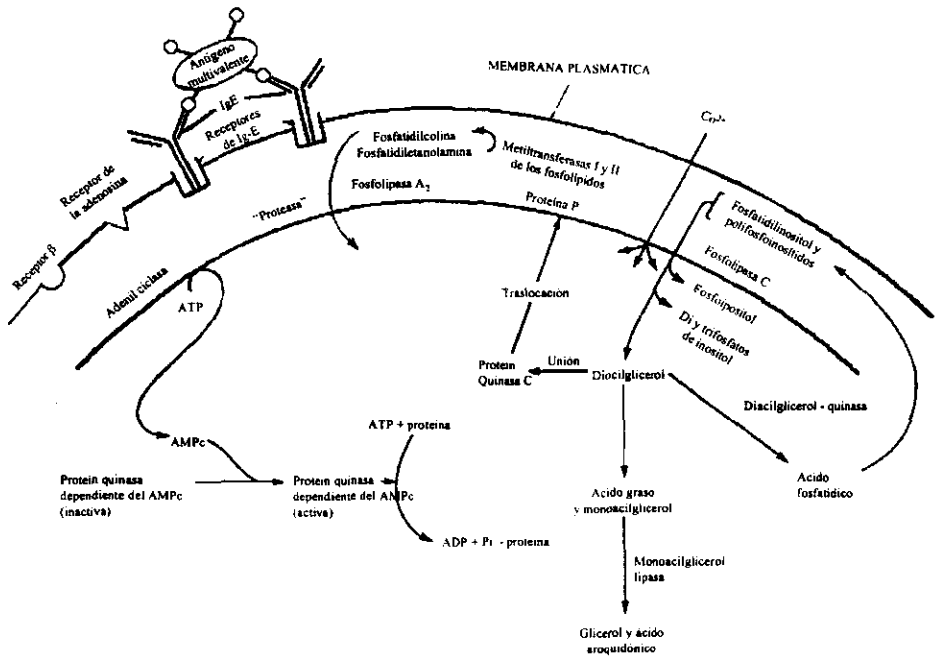
La unión cruzada dependiente del antígeno de la IgE que se encuentra unida a los receptores de la membrana celular a través de su región Fc, es el mecanismo para la activación inmunológica del mastocito, el cual también es activado por mecanismos no inmunológicos, que alteran el flujo de calcio a través de las membranas plasmáticas y de la laminina componente principal de las membranas basales, que constituye un quimioatrayente para numerosas células, promoviendo la migración de células tumorales, epiteliales, neurales y leucocitos.<sup>32</sup> Las anafilotoxinas C3a y C5a desencadenan la formación de ronchas y eritema en la piel humana. Medios de contraste radiológico, venenos de insectos, ciertos estímulos físicos y agentes diagnósticos y terapéuticos pueden degranular los mastocitos en el ser humano. Después de su activación por un estímulo inmunológico, se producen alteraciones en la membrana celular que incluyen a una proteína de acople transmembrana ligada a la adenilato ciclasa, activación de una esterasa de la serina, unión del fosfatidil inositol a fosfoinositol y diacilglicerol, formación de inositol difosfato y trifosfato, flujo de iones de calcio y metilación de fosfolípidos. En el citosol se produce utilización de ATP para generar AMP cíclico, activación de la proteína quinasa dependiente del AMP cíclico con fosforilación catalizada por la proteína quinasa, unión del diacilglicerol por la diacilglicerol lipasa para generar ácido fosfatídico y ácido araquidónico y posiblemente activación de la proteína quinasa C por el diacilglicerol con fosforilación ulterior del sustrato. Es posible que se produzca ácido araquidónico adicional por la activación secundaria de la fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a la membrana con unión de la fosfatidilcolina. La exocitosis incluye la fusión entre la membrana celular y la membrana de los gránulos que permiten la liberación del contenido de algunos de ellos.<sup>20</sup>



Las citoquinas derivadas de mastocitos pueden ser responsables de respuestas biológicas y clínicas de la activación de los mastocitos, también han sido implicadas en respuestas biológicas diversas como la angiogénesis y cicatrización de heridas, remodelación ósea, enfermedad ácido péptica, aterosclerosis, reacción a neoplasias y muchas condiciones inflamatorias crónicas importantes, incluyendo esclerodermia, artritis reumatoide, fibrosis pulmonar y enfermedad injerto contra huésped.<sup>15,23</sup>

### **Activación de los mastocitos Esquema 2**

La unión cruzada dependiente del antígeno de la IgE que se encuentra unida a los receptores de la membrana celular a través de su región Fc, es el mecanismo para la activación inmunológica del mastocito, el cual también es activado por mecanismos no inmunológicos, que alteran el flujo de calcio a través de las membranas plasmáticas y de la laminina componente principal de las membranas basales, que constituye un quimioatrayente para numerosas células, promoviendo la migración de células tumorales, epiteliales, neurales y leucocitos.<sup>32</sup> Las anafilotoxinas C3a y C5a desencadenan la formación de ronchas y eritema en la piel humana. Medios de contraste radiológico, venenos de insectos, ciertos estímulos físicos y agentes diagnósticos y terapéuticos pueden degranular los mastocitos en el ser humano. Después de su activación por un estímulo inmunológico, se producen alteraciones en la membrana celular que incluyen a una proteína de acople transmembrana ligada a la adenilato ciclasa, activación de una esterasa de la serina, unión del fosfatidil inositol a fosfoinositol y diacilglicerol, formación de inositol difosfato y trifosfato, flujo de iones de calcio y metilación de fosfolípidos. En el citosol se produce utilización de ATP para generar AMP cíclico, activación de la proteína quinasa dependiente del AMP cíclico con fosforilación catalizada por la proteína quinasa, unión del diacilglicerol por la diacilglicerol lipasa para generar ácido fosfatídico y ácido araquidónico y posiblemente activación de la proteína quinasa C por el diacilglicerol con fosforilación ulterior del sustrato. Es posible que se produzca ácido araquidónico adicional por la activación secundaria de la fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a la membrana con unión de la fosfatidilcolina. La exocitosis incluye la fusión entre la membrana celular y la membrana de los gránulos que permiten la liberación del contenido de algunos de ellos.<sup>20</sup>



**Fig. 2 Representación esquemática de la activación de los mastocitos**  
 Fuente: Fitzpatrick "Dermatología en Medicina General" 1987.

En los mastocitos del pulmón humano activados por anti IgE se produce solubilización de los gránulos secretorios condicionando edema celular y la transformación de una estructura cristalina en una amorfa.

La regulación farmacológica de la liberación de histamina en los tejidos se ha relacionado con la elevación de los niveles de los nucleótidos cíclicos. Los agentes capaces de estimular la adenilato ciclasa como los agonistas beta adrenérgicos y las prostaglandinas de la serie E; reducen la liberación de mediadores dependiente de la IgE; el estímulo de la liberación de histamina por prostaglandina F<sub>2</sub> alfa y agonistas colinérgicos se ha atribuido a elevaciones en los niveles de GMP cíclico. Los inhibidores de la fosfodiesterasa, como la aminofilina, también bloquean la liberación del mediador y desarrollan efectos sinérgicos con los agonistas beta adrenérgicos.

Cuando los mastocitos son activados, diversos mediadores son liberados o generados y liberados nuevamente, los mediadores en el mastocito existen en un estado preformado en el gránulo o pueden ser generados a partir de precursores de la membrana lipídica. Los mediadores preformados incluyen histamina, quimioatrayentes peptídicos y enzimas como las hidrolasas ácidas y proteasas neutras. El mastocito pulmonar humano contiene heparina y la principal proteasa neutra es la triptasa tetramérica ( $\alpha_2$   $\beta_2$ ), los mediadores no almacenados, como los leucotrienos ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ), derivan del ácido araquidónico liberado mientras que el factor activador de las plaquetas (FAP) se forma por acetilación de la segunda posición de un fosfolípido de membrana después de su unión para liberar un ácido graso por la fosfolipasa  $A_2$ .<sup>20</sup>

#### **Liberación de histamina por drogas, péptidos, venenos y otros agentes.**

Numerosas drogas y otras sustancias de uso clínico, tienen actividad antigénica y con subsecuentes exposiciones pueden desencadenar la liberación de histamina y otros autacoides desde los mastocitos y basófilos desarrollando una reacción de hipersensibilidad inmediata. Muchos compuestos incluyendo un gran número de agentes terapéuticos, pueden estimular directamente la liberación de histamina, sin sensibilización previa, los medios de contraste y ciertos expansores plasmáticos también pueden provocar estas respuestas. Los polipéptidos básicos son efectivos liberadores de histamina y en general su potencia aumenta con el número de grupos básicos en un espectro limitado, la polimixina B es muy activa y es la que se ha estudiado mejor; otras incluyen bradiquinina, sustancia P, neurotensina, protamina y somatostatina; de la misma forma deben considerarse las anafilotóxicas ( $C_3$  y  $C_5$ ) que son péptidos de bajo peso molecular formados a partir del sistema de complemento, algunas enzimas, como la fosfolipasa  $A_2$  y la quimiotripsina también tienen una importante actividad reguladora de histamina. Algunas lecitinas de interés experimental con actividad liberadora de histamina son la concanavalina A y los ionóforos de calcio. Algunas condiciones clínicas en las cuales se produce liberación de histamina en respuesta a otras formas de estimulación incluyen urticaria por frío, urticaria colinérgica, y urticaria solar.<sup>20,26,33</sup>

### **Características estructurales y funcionales de los productos derivados de los mastocitos.**

Los mastocitos generan un gran número de moléculas capaces de potenciar y modular farmacológicamente eventos fisiológicos e inmunológicos. Se han identificado tres categorías generales de los mediadores de mastocitos, el primer grupo consiste en mediadores preformados localizados en los gránulos citoplasmáticos (incluyendo a la histamina, proteoglicanos como la heparina, el condroitin sulfato E y las proteasas neutras), un segundo grupo está constituido por los nuevos mediadores formados durante la activación del mastocito (prostaglandinas, leucotrienos y citoquinas).<sup>26</sup> Y el tercer grupo formado por los factores quimiotácticos.

El efecto de los mediadores preformados sobre la microvasculatura dérmica han sido intensamente investigados y se ha detectado un incremento de los niveles de histamina en la circulación periférica y en el microambiente cuando los mastocitos son estimulados.<sup>25</sup>

Las acciones mediadas por los receptores H<sub>1</sub> en los seres humanos incluyen aumento de la permeabilidad venular, contracción del músculo liso bronquial e intestinal, inducción de la vasoconstricción pulmonar, aumento de la locomoción de eosinófilos y neutrófilos, estimula la concentración de los niveles intracelulares de GMP cíclico, estimula la secreción de la mucosa nasal y de la producción de PGI<sub>2</sub> diversas prostaglandinas y tromboxano A<sub>2</sub> en fragmentos de pulmón. Las asociaciones mediadas por los receptores H<sub>2</sub> incluyen aumento de la permeabilidad venular, aumento de la secreción ácida gástrica, aumento de la producción de moco de las vías aéreas, niveles aumentados de AMP cíclico, inhibición de la linfocitotoxicidad, inhibición de la liberación de basófilos mediada por IgE y de mediadores del mastocito cutáneo, broncodilatación, estimulación de las funciones de los linfocitos T supresores, depresión de la quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos y aumento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción. La vasculatura cutánea contiene receptores histamínicos H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> y el aumento de la permeabilidad venular depende de ambos. En el Cuadro 2. Se resumen las características y funciones de los productos derivados de los mastocitos.

CUADRO 2 PRODUCTOS DE LOS MASTOCITOS HUMANOS

Mediador	Características Estructurales	Funciones
<b>Actividades vasoactivas y de contracción del músculo liso</b>		
Histamina	$\beta$ -imidazolil-etilamin	H <sub>1</sub> : ↑ de la permeabilidad venular, contracción del músculo liso, estimulación de la quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos, estimulación de la secreción mucosa nasal. H <sub>2</sub> : ↑ de la permeabilidad venular, de la secreción ácida gástrica, de la producción de moco en las vías aéreas, de la FC y de contracción, inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos, estimulación de los LT supresores. H <sub>3</sub> localizados unicamente en tejido neural.
Prostaglandina D <sub>2</sub>	Prostaglandina / Lípido polar PM 306	Vasodilatación, vasopermeabilidad, contracción del músculo liso, quimioquinesia de neutrófilos, inhibición de la agregación plaquetaria.
Leucotrieno C <sub>4</sub>	Peptido-lípido PM 625	Vasoconstricción, vasopermeabilidad, contracción del musculo liso
Leucotrieno D <sub>4</sub>	Peptido lípido PM 630	
Leucotrieno E <sub>4</sub>	Peptidolípido PM 439	
Factor activador de plaquetas FAP	Eter lipídico	Vasoconstricción, vasopermeabilidad, broncoconstricción, agregación y quimioquinesia de neutrófilos, agregación y secreción plaquetaria.
<b>Factores quimiotácticos</b>		
FQE-A Factor quimiotáctico anafilaxi	Val/Ala-Gli-Ser-Glu PM 360-390	Quimiotaxis y desactivación de eosinófilos y neutrófilos.
FQE- Oligopéptidos	Péptidos	Atracción quimiotáctica y desactivación de eosinófilos y neutrófilos.
EMP - FQN	PM 1,500-3,000 Proteína neutra PM > 750,000	Atracción quimiotáctica y desactivación de neutrófilos
<b>Enzimas</b>		
Triptasa	Proteína PM 144,000	Proteólisis, generación de C3a, inactivación del quininógeno de elevado peso molecular.
Proteasa similar a la quimiotripsina	Proteína PM 30,000	Proteólisis, conversión de la angiotensina.
Arilsulfatasas	Proteína A PM 116,000 B PM 50,000	Unión de sulfatos aromáticos y sulfonas.
N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminidasa	Proteína PM 158,000	Unión de residuos glucosamino.
$\beta$ -glucuronidasa	Proteína PM 300,000	Unión de residuos glucurónido
<b>Proteoglucano</b>		
Heparina	Proteoglucano PM 60,000-200,000	Anticoagulación, interacción con la antitrombina III, inhibición de la activación del complemento aumento de la actividad de la histaminasa, unión de otros mediadores.

Fuente: Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. 1987

### HISTAMINA:

La histamina fue una de las primeras sustancias descubiertas en el hombre. Best, Dale y Dudley-Thorpe en 1927, aislaron la histamina de muestras frescas de pulmón e hígado, estableciendo así que esta amina es un constituyente normal del organismo, demostrándose posteriormente en diferentes tejidos de donde se le da el nombre de histamina (griego: histos, tejido). Al mismo tiempo Lewis evidenció que la histamina, al ser liberada de la piel lesionada era un importante mediador de la inflamación; en 1976 Bentley-Phillips, Black y Greaves encontraron un incremento en las concentraciones de histamina en sangre venosa en pacientes con urticaria al frío.<sup>34</sup> En la actualidad; se sabe que la histamina endógena participa en diferentes procesos fisiológicos que nada tienen que ver con las reacciones alérgicas y traumáticas; la histamina participa en la regulación fisiológica de la secreción gástrica y también hay evidencias de su función como transmisor o modulador químico a nivel encefálico.<sup>33</sup>

### Química:

La histamina es una 2-(4-imidazolil) etilamina (o betaaminoetilimidazol), molécula hidrófila compuesta por un anillo imidazólico y un grupo amino unido por dos grupos metilo. La forma farmacológicamente activa, es el tautómero monocatiónico N gamma -H.<sup>33</sup>

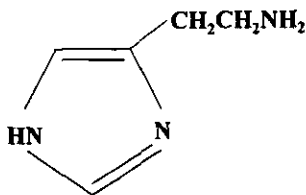


Fig. 2 Formula de la Histamina

Los mastocitos son la principal fuente de histamina tisular; el pulmón y el prepucio contienen aproximadamente 4 microgramos/10<sup>6</sup> mastocitos. La histamina también se encuentra en basófilos y plaquetas, se forma a partir de la histidina por la histidin decarboxilasa, es almacenada en gránulos secretorios y se asocia por uniones iónicas al proteoglicano heparina o a proteínas, es metabolizada por la diamino oxidasa (histaminasa)

y una ribósido transferasa o por N-metiltransferasa y la monoaminoxidasa, produciendo la excreción renal de ácido imidazol acético metil conjugado o conjugado con ribósido-N-3.<sup>34</sup> En los tejidos humanos se encuentra presente en neutrófilos, eosinófilos y la metiltransferasa en las células mononucleares. La histamina ejerce sus efectos sobre células y tejidos a través de receptores que han sido denominados H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> y H<sub>3</sub>; aunque los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> se encuentran en numerosas y diferentes células, los receptores H<sub>3</sub> parecen estar localizados únicamente en el tejido neural.<sup>25</sup>

### **Productos metabólicos del ácido araquidónico.**

La liberación de ácido araquidónico a partir de substratos de fosfolípidos en las membranas, se produce en asociación con la activación de los mastocitos. Se han implicado dos vías enzimáticas en la generación del ácido araquidónico: la fosfolipasa A<sub>2</sub> y la fosfolipasa C. El ácido araquidónico es metabolizado en los mastocitos por la ciclooxigenasa para producir PGD<sub>2</sub> o por la 5-lipooxigenasa para producir los leucotrienos. Los mastocitos del pulmón humano generan PGD<sub>2</sub> y LTC<sub>4</sub> después de la activación inmunológica. Los sitios vasculares dérmicos afectados por la PGD<sub>2</sub> incluyen capilares, vénulas superficiales y profundas y en menor medida arteriolas.<sup>35</sup>

### **Factor activador de plaquetas. (FAP)**

Es un producto fosfolipídico generado por mecanismos dependientes de la IgE en varias células humanas incluyendo los mastocitos, altera la permeabilidad vascular induciendo la secreción de histamina y serotonina en las plaquetas; otras funciones adicionales incluyen la agregación plaquetaria in vitro, acumulación local de plaquetas in vivo y agregación de monocitos y neutrófilos.<sup>20,26</sup>

### **Factores quimiotácticos**

Los factores quimiotácticos con especificidad para eosinófilos y neutrófilos derivan de los gránulos de los mastocitos, el factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxia (FQE-A) es una molécula que consiste en dos tetrapéptidos ácidos de bajo peso molecular con diferentes aminoácidos N-terminales, Val-Gli-Ser-Glu y Ala-Gli-Ser-Glu, los quimioatrayentes de los eosinófilos median la quimiotaxis de los eosinófilos en la piel

humana y de animales de experimentación y poseen especificidad secundaria para los neutrófilos. Se han identificado péptidos quimiotácticos de bajo peso molecular similares en el afluyente venoso de extremidades probadas en forma experimental de pacientes con diversas formas de urticaria física. Los tetrapéptidos aumentan el número de receptores funcionales de C3b en los eosinófilos facilitando la adherencia inmunológica dependiente del complemento y la fagocitosis.<sup>20</sup>

### **Proteasas:**

Se han identificado diversas enzimas en los gránulos de mastocitos de roedores y humanos por métodos histoquímicos y de fraccionamiento subcelular. El mastocito humano es la fuente principal de actividad de proteasas neutras en la piel y el aparato respiratorio, los gránulos del mastocito también contienen hidrolasas ácidas: N-acetil-beta-glucosaminidasa, beta-glucuronidasa y arilsulfatasa A; la triptasa, que es liberada del mastocito por reacciones mediadas por IgE, tienen la capacidad de degradar el quininógeno y unirse al C3 para producir C3a. La enzima quimiotróptica puede convertir la angiotensina I en angiotensina II revelando un papel potencial en la permeabilidad vascular y en la contracción del músculo liso.<sup>23, 24.</sup>

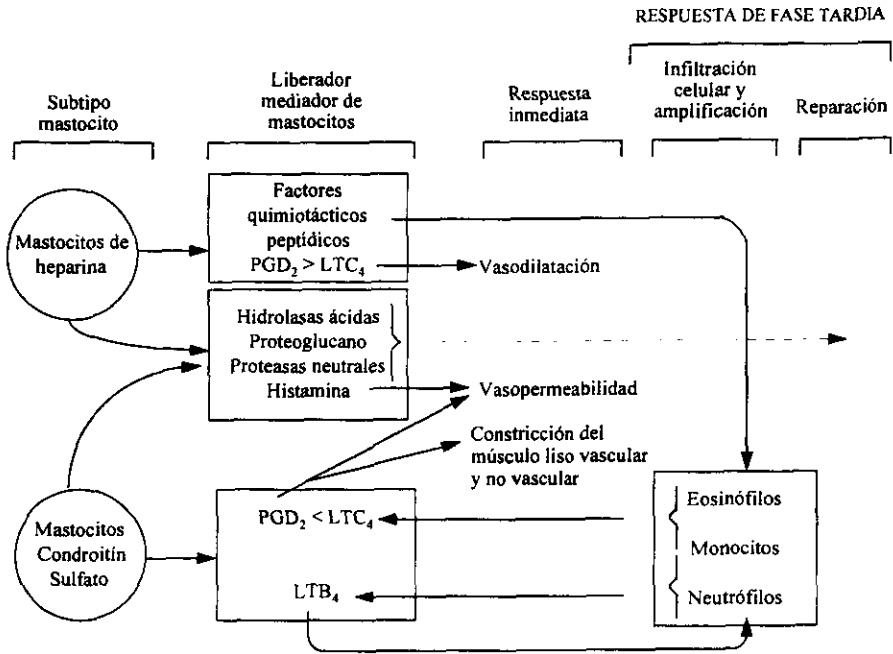
### **Proteoglucanos**

La heparina es un proteoglucano del mastocito de tejido conectivo que forma la matriz del gránulo a la cual se unen los mediadores por ligaduras iónicas. En el humano se ha identificado heparina en la piel, en el pulmón y en las lesiones de la mastocitosis, la heparina tiene diversas propiedades farmacológicas extracelulares como anticoagulación y actividad anticomplementaria, estas acciones, junto con el aumento de la actividad de la histaminasa por la heparina sugieren un papel antiinflamatorio extracelular de la heparina, los proteoglucanos se unen a la histamina, a las proteasas neutras y a las hidrolasas ácidas, dentro de los gránulos de los mastocitos y pueden facilitar su empaquetamiento, también pueden regular la estabilidad y las actividades de muchas enzimas presentes, después de que el mastocito ha liberado sus productos, los proteoglucanos pueden continuar su efecto, al asociarse con proteasas neutras.<sup>26</sup>



## **PAPEL DEL MASTOCITO EN LOS ESTADOS DE SALUD Y ENFERMEDAD**

Como los mastocitos se encuentran en el tejido y no en la circulación, su función fisiológica en la defensa del huésped es el reclutamiento de proteínas sanguíneas y células. La fase temprana o humoral de la defensa del huésped está mediada por los productos capaces de alterar la permeabilidad vascular local, la fase celular incluye la participación de los quimioatrayentes para eosinófilos y neutrófilos. Las moléculas con actividad quimiocinética mantienen el flujo de células independientemente de los productos quimiotácticos, mientras que aquellas con actividad quimiotáctica atraen a las células y las retienen en un sitio tisular local. La falta de limitación de la respuesta de los mastocitos puede ocasionar enfermedad. En las reacciones de hipersensibilidad inmediata los mediadores que alteran la permeabilidad vascular y el tono del músculo liso probablemente son los responsables de las reacciones farmacológicas alteradas que incluyen la anafilaxia sistémica y la urticaria/angioedema. Los factores quimiotácticos y quimiocinéticos de la fase celular las fases subaguda y crónica que incluyen a la vasculitis necrotizante. **Fig 3**



**Fig. 3** Representación esquemática del mastocito en estados de salud y enfermedad

**Fuente** Fitzpatrick "Dermatología en Medicina General" 1987:549-455.

La urticaria física constituye un modelo experimental para el mastocito en la producción de enfermedad cutánea aguda desencadenando un complejo sintomático clínico similar al producido durante un ataque natural. Estos estudios han permitido observar la evolución de las manifestaciones clínicas, analizar las alteraciones tisulares en muestras de biopsias cutáneas, medir los mediadores liberados hacia la circulación y evaluar ciertas funciones de los leucocitos en sangre periférica.<sup>20</sup>

## **MASTOCITOSIS**

### **CLASIFICACION**

No es de sorprender que en la descripción de las mastocitosis, varios autores hallan tenido problemas con la clasificación de esta heterogénea enfermedad por ejemplo; la mastocitosis cutánea generalmente se ha separado de la mastocitosis sistémica. Las mastocitosis cutáneas se describen de acuerdo a la distribución de las lesiones como "solitaria" o "diseminada" con base a la morfología de las lesiones en "macular, papular, nodular, bulosa, telangiectasico, difuso y eritodérmico". Las mastocitosis cutáneas también han sido referidas como sintomáticas y asintomáticas.

La clasificación de la mastocitosis sistémica se basa en la distribución de las lesiones con una gran lista de órganos involucrados como hígado, bazo, médula ósea o tracto gastrointestinal, mientras que en relación con la naturaleza del proceso puede ser "benigna o maligna".

El desarrollo de la enfermedad es poco entendido, sin embargo los investigadores reconocen que la mastocitosis puede estar asociada con condiciones clínicas específicas, como por ejemplo con desordenes proliferativos y leucemias de mastocitos.

Reuniendo las diversas formas clínicas descritas en las publicaciones, la mastocitosis puede ser clasificada de la siguiente forma: 51

## CLASIFICACION DE LAS MASTOCITOSIS

### *Formas cutáneas:*

- I. Mastocitoma
- II Urticaria pigmentosa (mastocitosis maculo-papular)
- III Generalizadas:
  - (a) Macular
  - (b) Papular
  - (c) Nodular
  - (d) Ampollosa
  - (e) Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP)
  - (f) Cutánea difusa
  - (g) Xantelasmoide

### *Formas sistémicas:*

- I. Mastocitosis sistémica: c/s afectación cutánea y de comportamiento benigno o maligno.
- II. Formas hematopoyéticas: alteraciones dismielopoyéticas, alteraciones mieloproliferativas, leucemia aguda no linfocítica, linfoma maligno y neutropenia crónica
- III. Leucemia de mastocitos
- IV. Mastocitosis linfadenopática con eosinófilos

## MASTOCITOSIS CUTANEAS

Pueden tener presentaciones muy variadas, con evolución y pronóstico diferente, la liberación de mediadores químicos ante determinados estímulos enriquece el cortejo sintomático de sus manifestaciones; cuando las lesiones son traumatizadas o rascadas aparecen sobre ellas eritema y edema y aveces formación de ampollas, constituyendo el signo de Darier, que aunque es patognomónico de la enfermedad no siempre está presente.<sup>20</sup>

Las mastocitosis se presenta desde el nacimiento hasta los dos años de edad en el 55% de los casos. Adicionalmente 10% de los casos se pueden desarrollar después de los 15 años de edad. La mastocitosis en este grupo de edad difiere en muchos aspectos con relación a

las mastocitosis del adulto. La presentación típica de las mastocitosis en la edad pediátrica consiste en manifestaciones únicamente cutáneas, como el mastocitoma solitario, la urticaria pigmentosa y menos común la mastocitosis cutánea difusa; particularmente en niños pueden presentarse erupciones bulosas hasta en un 30%. Las mastocitosis en niños pueden involucrar órganos como médula ósea y tracto gastrointestinal, aunque son menos comunes que en los adultos y los niveles séricos de histamina pueden estar elevados. El prurito es el síntoma de presentación primario en niños con mastocitosis, éste puede ser intermitente o mínimo. Adicionalmente los síntomas incluyen eritema facial, molestias gastrointestinales (vómito, dolor tipo cólico, diarrea) y ampollas en niños menores de dos años.

El pronóstico de los niños con mastocitosis es favorable, aproximadamente la mitad de los niños con urticaria pigmentosa pueden experimentar resolución de las lesiones y síntomas durante la adolescencia.

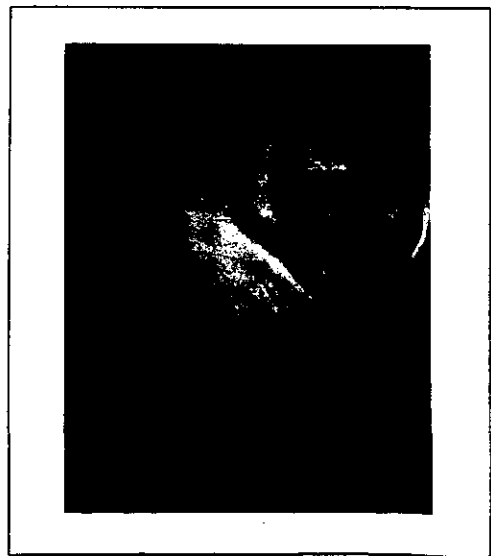
Los niños con mastocitosis parecen no tener mayor riesgo que otros niños en el desarrollo de alergias, no se han reportado incremento de atopias y los niveles sericos de IgE se encuentran dentro de límites normales.

## MASTOCITOMA

Este tipo de mastocitosis también ha sido referido como "nevo de mastocitos".<sup>36</sup> Es la forma localizada de la mastocitosis; constituye el 5-16% de todas las formas cutáneas según diversas fuentes. Pueden estar presentes desde el nacimiento o aparecer antes de los seis meses de edad y en pocos casos después de la pubertad; en circunstancias inusuales puede aparecer en el adulto.<sup>37,40</sup> Los sitios de presentación más frecuentes son cara, tronco y extremidades, no se presenta en palmas ni plantas. Esta constituida por una placa solitaria de 1 o más cm de diámetro color café marrón, ligeramente elevada de la superficie, el signo de Darier es positivo, en algunos casos puede presentar vesículas y ampollas.<sup>41,42</sup> *Fig. 4,5,6.* En la biopsia puede observarse una ampolla subepidérmica que puede contener mastocitos, eosinófilos, o puede ser hemorrágico si la lesión ha sido traumatizada, además de presentar un denso infiltrado de mastocitos en la dermis.<sup>39</sup>



**Fig 4** Lactante de sexo masculino de 4 meses de edad que presentaba desde el nacimiento una neoformación, localizada en el tercio inferior y posterior de la pierna izquierda, ovalada, pigmentada, color marrón, de superficie antractuosa de 2.3 x 1.3 cm que en ocasiones presentaba una ampolla sobre la superficie. Cortesía. Dra. Beirana.



**Fig 5** Lactante masculino de 4 meses de edad que presenta una placa infiltrada, elevada de 1.5 x 2 cm en el escroto.  
Foto: Cortesía. Dra Beirana.

Pueden presentar aumento de volumen cuando se presionan, con los cambios de temperatura o con los traumatismos. El pronóstico es bueno y la resolución es espontánea

en la mayoría de los casos en 2 o 3 años, pocos pacientes presentan manifestaciones sistémicas como prurito, eritema facial y convulsiones, cuando se presentan estos casos su manejo suele ser la extirpación quirúrgica. El diagnóstico diferencial se hace con dermatofibroma, xantogranuloma juvenil, nevo de Spitz,<sup>37</sup> nevo melanocítico y leucemia cutis.<sup>43</sup>



Fig 6 Escolar de 8 años de edad con dermatosis localizada a mejilla izquierda, constituida por una neoformación de color café, crónica y asintomática.

## URTICARIA PIGMENTOSA

Mejor conocida como **Mastocitosis máculo papular**, es la forma más frecuente de presentación cutánea, 72% de los casos inician en la infancia, frecuentemente entre los 3 y 6 meses de edad, *Fig 7*, algunos pacientes inician desde el nacimiento, 10% de los casos con este tipo de mastocitosis aparecen inicialmente como un mastocitoma solitario<sup>39</sup>. Las lesiones desaparecen en un 80% antes de la pubertad y sólo el 10% tienen alteraciones sistémicas.

**Fig 7.**  
Lactante masculino que presenta múltiples manchas hiperpigmentadas de color café desde unos cuantos mm hasta 2-3 cm  
Cortesía Dra Beirana.



Es una dermatosis generalizada constituida por múltiples manchas y placas hiperpigmentadas color café marrón, desde unos cuantos mm. hasta 2-3 cm. de diámetro que pueden confluir, son de forma circular u oval y el signo de Darier es positivo. *Fig 8,9.*



**Fig 8.**  
Signo de Darier positivo.  
Cortesía. Dra Beirana





Fig 9.  
Escolar de 8 años de edad con numerosas  
manchas hiperpigmentadas, ovaladas de 1-2  
cm de diámetro. Signo de Darier positivo.  
Cortesía. Dra. Beirana

Pueden presentar ampollas en el transcurso de su evolución y a veces se acompañan de síntomas sistémicos como eritema facial, prurito, náuseas, anorexia, diarrea, taquicardia, etc., sin repercusiones importantes. Los casos que no involucionan antes de la pubertad deben ser vigilados por el riesgo de presentar infiltración de mastocitos a otros órganos. Las formas maculares y papulares son variantes de la mastocitosis máculo papular.<sup>44</sup> Su pronóstico es bueno ya que la resolución espontánea ocurre casi en todos los casos.

Su incidencia o asociación con lesiones extracutáneas es relativamente baja y se han reportado casos de pacientes con urticaria pigmentosa (sin mastocitosis sistémica) asociado con leucemia mieloblástica aguda y preleucemia.<sup>45</sup> En estos casos se ha concluido que la urticaria pigmentosa es un proceso reactivo más que una expansión monoclonal de una neoplasia subyacente.

## MASTOCITOSIS NODULAR.

Es una variedad clínica rara, diseminada a cabeza, tronco y extremidades. Constituida por "nódulos" de 2-3 cm. de diámetro, color café-amarillo, de consistencia suave, que con frecuencia presentan formación de ampollas de contenido sero-hemático y signo de Darier positivo. Son más frecuentes en niños y tienen una historia natural parecida a las mastocitosis máculo papulares.<sup>46</sup> *Fig 10,11,12.*

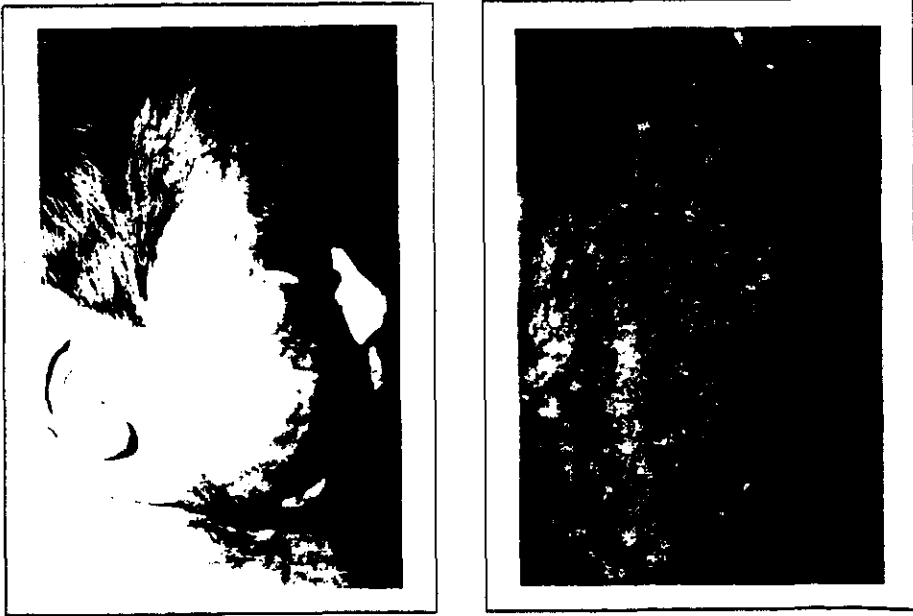


Fig 10,11

Lactante masculino de 3 meses de edad con lesiones diseminadas a cabeza tronco, extremidades superiores y genitales externos constituidas por múltiples manchas hipo e hiperpigmentadas, nódulos de superficie con aspecto de "piel de naranja". Cortesía. Dra. Beirana

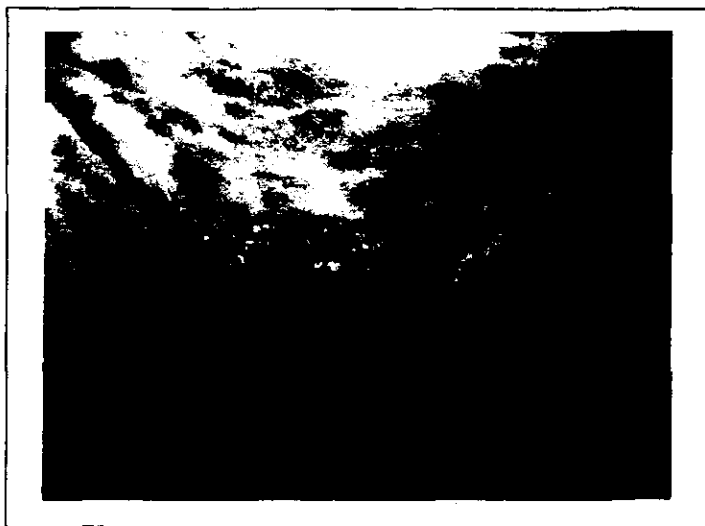


Fig 12  
Lesiones nodulares en genitales externos con aspecto  
de "piel de naranja".  
Cortesía Dra Beirana.

### MASTOCITOSIS AMPOLLOSA.

Al nacimiento la piel de los niños se muestra normal, las ampollas se desarrollan en los primeros días de vida y pueden aparecer en cualquier sitio incluyendo piel cabelluda. Se caracteriza por la aparición de vesículas y ampollas sobre lesiones de mastocitos, 70 % de los casos se reportan en niños mayores de 2 años de edad con lesiones vesiculares, *Fig 13*.

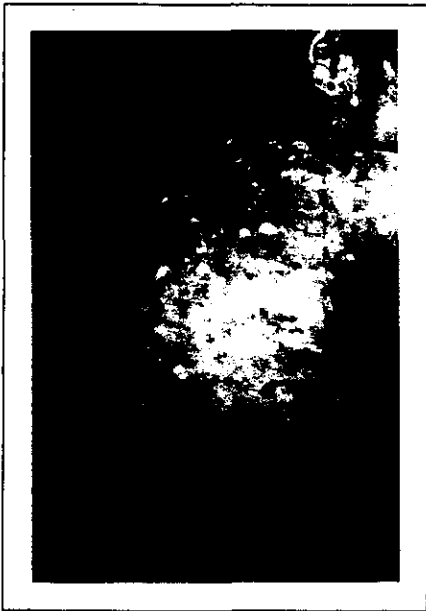


Fig 13. Lactante femenina de 11 meses de edad, con múltiples manchas residuales hipo o hiperpigmentadas, exulceraciones, ampollas de contenido seroso, signo de Darier positivo. Cortesia. Dra Beirana.

Las erupciones bulosas pueden ser moderadas o extremadamente severas; se caracteriza por ampollas tensas de contenido claro generalmente desaparecen con los días sin dejar cicatrices, lo cual se ha considerado secundario a la extravasación capilar inducida por la histamina en pacientes.<sup>6, 47</sup>

Los cuadros de exacerbación se caracterizan por brotes de ampollas en intervalos variables precedidos de eritema facial, apnea, en algunos pacientes puede haber cianosis, hipertermia y dolor abdominal. El dermatografismo es persistente, la pigmentación difusa puede sufrir regresión y puede observarse liquenificación en áreas intertriginosas.

En casos severos puede presentarse adenomegalias en cuello y región axilar, así como hepatomegalia y esplenomegalia, con el tiempo tiende a la regresión y puede haber persistencia de los cambios cutáneos difusos. Se han reportado casos extensos asociados a la ingesta de dextrometorfán.<sup>48</sup>

Histológicamente, la mastocitosis bulosa se caracteriza por la formación ampollas subepidérmicas y un denso infiltrado de mastocitos en la dermis superficial. *Fig 14,15*

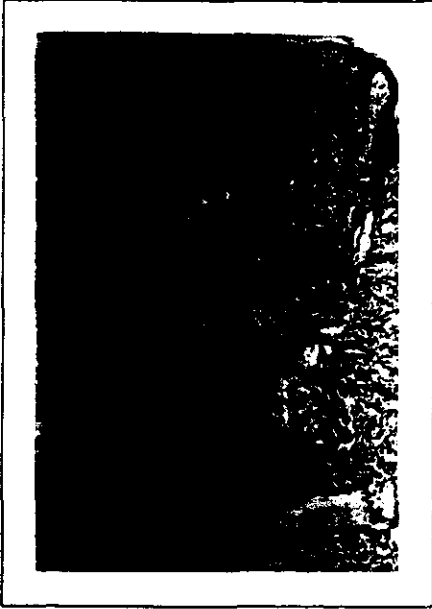


Fig 14 Se observa una epidermis atrofica, con algunos procesos interpapilares y la presencia de ampollas subepidérmicas.

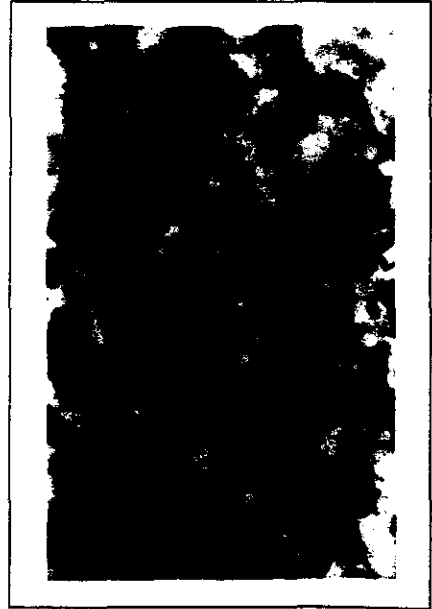


Fig 15 La dermis superficial y media muestra denso infiltrado de células poligonales de citoplasma granuloso. La tinción de Gallego muestra numerosos mastócitos.

Otros pacientes pueden presentar diarreas, hemorragia gastrointestinal, infección secundaria de las lesiones. El pronóstico parece depender de si la enfermedad se presenta inicialmente o no como un proceso ampollosa, en este caso, el desarrollo hacia enfermedad sistémica es más probable que si las ampollas aparecen una vez establecida la infiltración difusa. Los estudios de laboratorio y gabinete solo deberan efectuarse en pacientes con evidencia de afección sistémica.<sup>10</sup>

Dentro del diagnóstico diferencial deberán considerarse patologías como la dermatitis herpetiforme, impetigo buloso, pénfigo, dermatitis venenata, eritema multiforme buloso, epidermolisis bulosa e incontinencia pigmenti, síndrome de la piel escaldada estafilocócica y dermatosis IgA lineal.<sup>47,49</sup>

### **MASTOCITOSIS CUTANEA CONGENITA BULOSA**

Existen nueve casos hasta la revisión de 1985 realizada por Frenske (de 1869 a 1983). Se presenta desde el nacimiento con ampollas grandes, tensas, de contenido seroso o serohemático, generalizadas y se pueden acompañar de síntomas sistémicos. La evolución es por brotes y tiende a desaparecer con la edad <sup>50,51</sup> Fig. 16,17.



**Fig 16** Lactante masculino de un 1 año 4 meses con múltiples manchas residuales hiperpigmentadas, grandes ampollas tensas de contenido seroso y hemorrágico, que evolucionaba por brotes.

**Fig 17** Detalle de las lesiones.  
Cortesía Dra. Beirana

No existe un tratamiento específico para esta forma de mastocitosis, el tratamiento de las ampollas es similar a las lesiones de la piel escaldada con cuidados locales y prevención de infecciones, las bulas no dejan cicatrices, solo áreas de hiperpigmentación. *Fig 18,19*



**Fig. 18,19**

**Mastocitosis congenita bulosa en control. Se puede observar la mejoría de las lesiones y las múltiples áreas de hiperpigmentación.**

**Cortesía. Dra Beirana.**



## **TELANGIECTASIA MACULAR ERUPTIVA PERSTANS.**

*Forma rara de mastocitosis cutánea difusa se observa en adultos en forma de manchas eritematosas e hiperpigmentadas y múltiples telangiectasias, el prurito es común, el dermatografismo y el signo de Darier son positivos pero de forma inconstante, lo cual puede dificultar el diagnóstico.*

Generalmente aparece de forma diseminada y son excepcionales las formas localizadas; aparecen en el tronco y cuando se presentan en la cara no suelen asociarse con manchas. La fisiopatología de las telangiectasias es incierta, puede depender de la vasodilatación permanente debida a la liberación crónica de mediadores de la histamina. La existencia de manifestaciones sistémicas como shock anafiláctico, pérdida de la conciencia, cefaleas, diarreas y ulcera péptica, se presenta sobre todo en las formas severas de la enfermedad y es debida a la infiltración de mastocitos en los tejidos viscerales y a la acción general de los mediadores de la inflamación liberados por los mastocitos, la enfermedad tiende a ser persistente y resistente al tratamiento.<sup>51</sup>

El diagnóstico diferencial se efectúa con otras patologías en los que la alteración morfológica son las telangiectasias: nevo telangiectásico unilateral o síndrome telangiectásico nevoide unilateral y la telangiectasia esencial generalizada.<sup>45,52</sup>

## **MASTOCITOSIS CUTANEA DIFUSA**

Fue descrita por primera vez por Degos en 1951, como una dermatosis constituida por eritema y pigmentación amarillo café que respetaba palmas y plantas y aveces la cara; la piel tiene aspecto de "piel de naranja". Esta variedad se presenta tanto en niños como en adultos y se manifiesta como una infiltración cutánea difusa con engrosamiento secundario de la piel y acentuación de los pliegues (pseudoliqúenificación) con color "amarillo sucio" o "marfil viejo". El curso clínico es variable y está determinado por la edad de inicio del padecimiento; cuando se inicia a edades tempranas tienden a disminuir o a desaparecer con la edad.

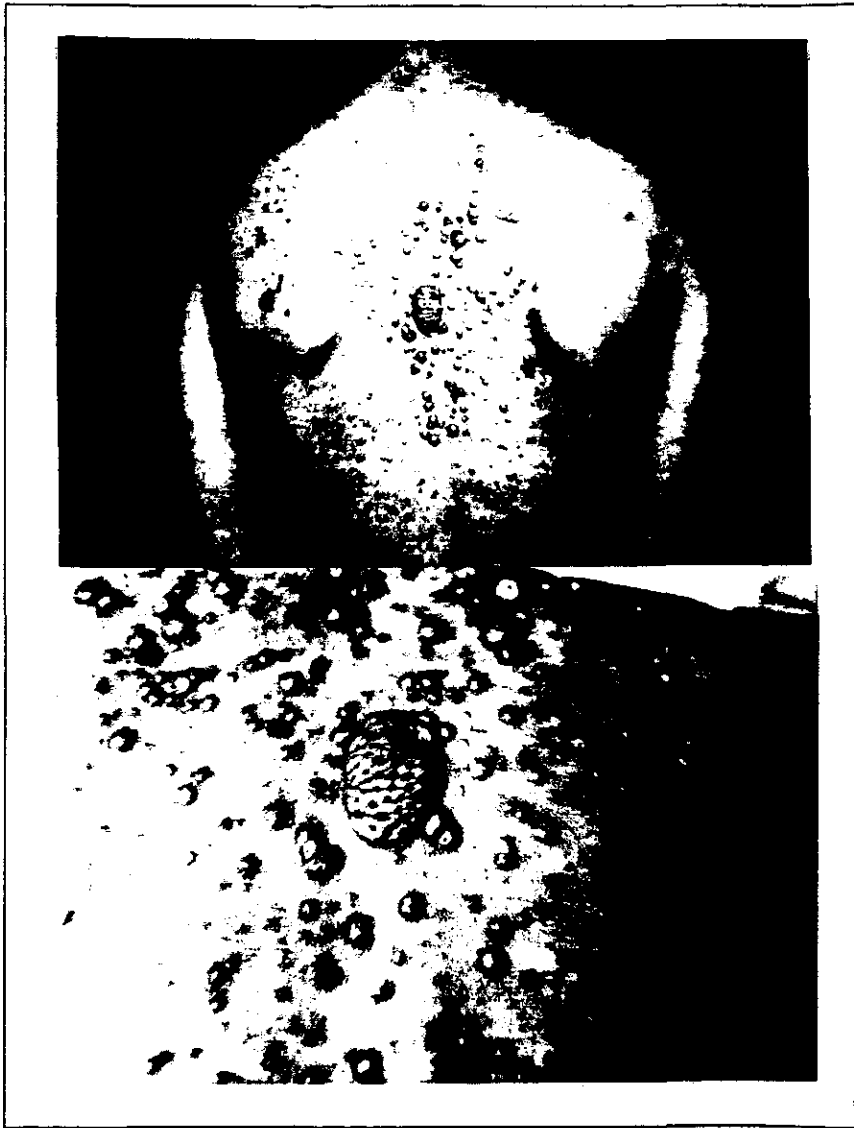
El cuadro puede ir acompañado de episodios de cefalea, disnea, sibilancias, diarreas, síncope, sintomatología dependiente de la presencia de mediadores liberados por el mastocito bajo estímulos fisiológicos o no dependientes de IgE.<sup>20</sup>

Por los sitios de afección los diagnósticos diferenciales más importantes son la acantosis nigricans y el pseudoxantoma elástico, el dermatografismo en estos pacientes es muy acentuado y con prurito intenso; aparecen grandes ampollas al mínimo traumatismo; a esta forma se le conoce como forma eritodérmica, existe la posibilidad de afección sistémica con hepatoesplenomegalia, infiltración a tracto gastrointestinal, médula ósea, sangre y hueso con un pronóstico reservado, aunque también hay casos con recuperación espontánea total, si el padecimiento inicia después de la pubertad no desaparecen las lesiones.<sup>53</sup>

Las complicaciones más frecuentes son: shock, hemorragias gastrointestinales, infección secundaria de las lesiones cutáneas que pueden llevar a sepsis y desarrollo de leucemia mastocítica y alteraciones de la coagulación por el déficit del sistema calcireina y el factor de Hageman.<sup>52</sup>

## **MASTOCITOSIS XANTELASMOIDE**

Es una rara variedad de mastocitosis, descrita por primera vez en 1875 por Tilbury, denominándola mastocitosis xantelasmoidea o pseudoxantomatosa, por estar constituida por pequeños nódulos cutáneos de color amarillo. *Fig 18, 19*. En 1973, Stanoeva reportó el caso de una niña de seis meses de edad con numerosos nódulos color café amarillo en toda la piel, con prurito, dermatografismo, ampollas transitorias con mayor afección de tronco y extremidades. Esta variedad se puede acompañar de síntomas generales por liberación de los mediadores químicos del mastocito, así como de infiltración hepática, ganglionar, ósea y de otros órganos. Se han descrito formas familiares de este padecimiento.<sup>51</sup>



**Fig 18** Escolar femenino de 7 años de edad, con múltiples neoformaciones de aspecto nódular bien delimitadas, ovoides y redondas de 3 mm a 3 cm de diámetro, de color amarillo o ligeramente hiperpigmentadas con aspecto de "piel de naranja", de consistencia blanda.

**Fig 19.** Detalle de las lesiones nódulares. Cortesía Dra. Beirana

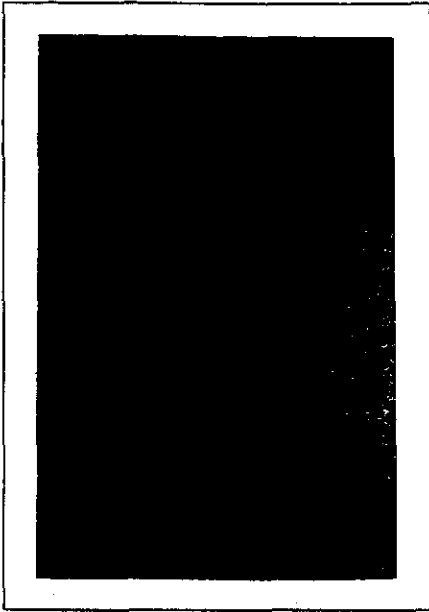


Fig. 20 Estudio histopatológico del caso anterior  
Infiltración de mastocitos en toda la dermis HE 4X  
Cortesía Dra Beirana

### Las mastocitosis cutáneas

Pueden tener manifestaciones sistémicas en ausencia de alteración de órganos internos; como el eritema facial posterior a la ingestión de alcohol o cualquier agente degranulador de mastocitos; este signo se puede acompañar de cefalea, disnea, rinorrea, diarrea y síncope por lo que debe hacerse diagnóstico diferencial con el síndrome carcinoide y rara vez hay alteraciones de la coagulación, a pesar de las grandes cantidades de heparina que se pueden detectar en estos pacientes.<sup>54</sup> y los síntomas gastrointestinales se reportan en 23% de los casos,

### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Dentro del diagnóstico diferencial de las mastocitosis cutáneas se incluyen: neurofibromas: neurofibromas, xantomas, xantogranuloma juvenil diseminado, lepra lepromatosa y pseudoxantoma elástico.<sup>55,56</sup>

## **MASTOCITOSIS SISTEMICA**

La verdadera incidencia de la mastocitosis sistémica sin lesiones en piel no ha sido establecida; representa el 10% de todas las mastocitosis; aunque probablemente su frecuencia esté subestimada, debido a que en un 20% de los casos se presentan sin sintomatología cutánea. Afecta por igual a ambos sexos de raza blanca,<sup>20</sup> principalmente adultos, con una incidencia máxima entre la 4ª y 6ª décadas de la vida, la mastocitosis sistémica se inicia en la adolescencia o en adultos en un 70 % de los casos, como urticaria pigmentosa o formas difusas; sin embargo se han reportado casos infantiles como el publicado por Ellis en 1949, en una niña de 11 meses con infiltración mastocitaria de piel, hígado, bazo, timo, hueso, ganglios linfáticos y pulmón; este fue el primer caso de mastocitosis sistémica confirmada por biopsia.<sup>57</sup>

La expresión clínica más frecuente de la infiltración cutánea de la mastocitosis sistémica son las formas maculopapulosas generalizadas, seguidas por la telangiectasia macular eruptiva pertrans;<sup>57</sup> se puede confundir con procesos mieloproliferativos. Las mastocitosis sistémicas sin afección cutánea ocurren del 1-20 % de los casos y puede manifestarse de múltiples formas, constituyendo un verdadero reto diagnóstico, como en el caso de los pacientes que solo presentan síncope.<sup>58-60</sup> Los hallazgos clínicos se deben a proliferación de mastocitos en los diferentes órganos y a la liberación de sus productos; los órganos más afectados después de la piel son: hueso, tracto gastrointestinal, hígado, bazo, ganglios linfáticos.<sup>54</sup> La fiebre es un síntoma raro en la mastocitosis y se han reportado casos de mastocitosis sistémica, donde la fiebre constituye el síntoma predominante.

### **Alteraciones óseas**

La afección extracutánea más frecuente es a nivel óseo en un 90% de los casos, pueden presentarse como lesiones circunscritas o difusas como osteolisis, osteoporosis, osteocondensación u osteoesclerosis; afecta principalmente el cráneo, la pelvis, la columna y los huesos largos proximales.<sup>1, 43, 57,61.</sup> De un 20-25% de los pacientes presentan

discretas lesiones osteoblásticas (radioopacas) u osteoclásticas (radiolúcidas), estas lesiones pueden ser en ocasiones confundidas con enfermedad metastásica.<sup>45, 61</sup> Los mastocitos pueden encontrarse en regiones perivasculares, peritrabeculares o a nivel intertrabecular y en muchas ocasiones reemplaza completamente regiones intratrabeculares de la médula ósea en contraste con las lesiones observadas en los niños con mastocitosis cutánea donde son uniformes, pequeños y localizados, con menor frecuencia a nivel perivascular. Los linfocitos, eosinófilos y elementos mieloides inmaduros pueden estar presentes en el infiltrado de estas lesiones.<sup>62</sup>

Se puede presentar dolor óseo, fracturas patológicas, deformidades y osteopenia difusa; también se han reportado casos de pacientes con mastocitosis sistémica que debutan solo con dolor torácico.<sup>60</sup> La liberación de heparina por los mastocitos puede ser responsable de la osteoporosis, la histamina y otras sustancias contenidas en los mastocitos pueden jugar un papel importante en la formación de lesiones escleróticas.<sup>63</sup>

En 1966 Nixon demostró el incremento de mastocitos en la médula ósea y su asociación con las enfermedades proliferativas.<sup>64</sup> En las mastocitosis sistémicas se ha notificado la afección pulmonar, renal, miocárdica y pericárdica.

### **Alteraciones hematológicas**

Entre las anormalidades en sangre periférica se encuentran cuentas anormales de plaquetas y leucocitos, anemia, la eosinofilia se puede presentar en el 15% de los casos, del 10 al 20% de los pacientes presentan hipocolesterolemia, como efecto secundario a los efectos de la heparina en el metabolismo de las lipoproteínas.<sup>13</sup>

Las anormalidades hematológicas y reticuloendoteliales incluyen policitemia vera, leucemia, enfermedad de Hodgkin, mielofibrosis.<sup>39</sup> La presencia de hemorragias no sólo es debida a la disminución de plaquetas, sino también a la acción de la heparina y ciertos factores anticoagulantes.<sup>65</sup> En el 20-30 % de los adultos con anormalidades hematológicas se han identificado cambios típicos de dismielopoyesis. También se ha podido mostrar que los mediadores secretados por los mastocitos son capaces de inducir la proliferación de otras células hematopoyéticas.<sup>66</sup>

En un 40% de los pacientes con mastocitosis sistémica se presentan adenomegalias; bien por la infiltración celular o como respuesta a un fenómeno reactivo. Se deben sospechar desordenes hematológicos en pacientes con mastocitosis sistémica cuando presentan anemia, leucocitosis, síntomas constitucionales, fracturas patológicas y en pacientes sin urticaria pigmentosa o síntomas cutáneos y hepatomegalia, datos que se han relacionado con un pronóstico poco favorable.<sup>67,68</sup>

### **Alteraciones digestivas**

Las alteraciones gastrointestinales asociadas con mastocitosis sistémica son muy variadas; la afección hepática generalmente está presente aunque raramente es sintomática.<sup>69</sup> Los signos y síntomas gastrointestinales se presentan en un 23% de los pacientes y mediante estudios endoscópicos se pueden observar ronchas, erosiones, úlceras, aumento de pliegues y edema de la mucosa. Las manifestaciones más frecuentes son anorexia, náuseas, vómito, diarrea, flatulencia, dolor abdominal, hematemesis e hiperclorhidria.<sup>70</sup> Poynard y cols, sugieren una relación entre la diarrea secretoria y la prostaglandina D<sub>2</sub> en la mastocitosis sistémica, aunque el mecanismo se desconoce;<sup>73</sup> se ha sugerido que los altos niveles de heparina puedan contribuir al sangrado al nivel de la mucosa gástrica.<sup>72</sup> Existen casos de mastocitosis sistémica con esteatorrea, y malabsorción secundaria a la elevada concentración de histamina, a la sobreproducción de prostaglandina D<sub>2</sub> a la infiltración directa de los mastocitos del tubo digestivo,<sup>73,74</sup> y a la atrofia de vellosidades aunque con frecuencia la concentración de histamina tanto en sangre como en orina no está elevada y sólo en raras ocasiones se puede demostrar la infiltración de la mucosa digestiva por mastocitos; lo cual podría ser un factor importante para la hiperclorhidria y la presencia de úlceras diatélicas en algunos pacientes con mastocitosis.<sup>75,76</sup>

Tanto los procesos infiltrativos como la proliferación de mastocitos en la submucosa intestinal pueden afectar el transporte de agua y electrólitos así como la absorción de nutrientes; además un número excesivo de mastocitos en la submucosa puede ser causa de erosiones y de otros fenómenos isquémicos. El aumento de la liberación de histamina tanto local como sistémica puede ser la explicación del incremento de la secreción y de la motilidad gástrica. La liberación de otros péptidos y proteasas y la generación excesiva de

otros mediadores como la prostaglandina D<sub>2</sub>, leucotrieno C<sub>4</sub> y el factor activador de plaquetas, pueden alterar la función gastrointestinal de diferentes formas.<sup>75</sup>

En 1962 Janower describió por primera vez el caso de mastocitosis con malabsorción y anomalías radiológicas en intestino delgado, caracterizadas por atrofia parcial de las vellosidades, prominencia de las válvulas conniventes, floculación y segmentación del bario, así como un patrón nodular en la mucosa del estómago y del intestino delgado. La biopsia intestinal mostró una arquitectura normal de las vellosidades pero con un extenso infiltrado de mastocitos en la lámina propia, muscularis mucosae y submucosa, a esta infiltración se han atribuido los defectos del llenado en las válvulas conniventes. El diagnóstico radiológico diferencial de la mastocitosis debe realizarse con la enfermedad de Whipple, amiloidosis, linfangiectasia intestinal, algunos casos de hipoproteinemia y algunos casos de infiltración intestinal asociados con disproteinemias.<sup>76,77,83</sup>

En una revisión de 26 pacientes Webb encontró hepatomegalia en un 45 %, esplenomegalia en un 50% de los casos, considerando a la hipertensión portal una rara complicación de la mastocitosis.<sup>78</sup> Se han reportado casos donde la hepatomegalia y la esplenomegalia son las únicas manifestaciones de la mastocitosis,<sup>81</sup> aunque en general no existe afección de la función hepática; algunos casos evolucionan hacia una cirrosis con hipertensión portal; en la patogénesis de estas condiciones se han incluido enzimas como la haptasa,  $\beta$ -glucuronidasa,  $\beta$ -hexosaminidasa y arilsulfatasa.<sup>65,76</sup>

En la mastocitosis sistémica, el hígado, el bazo, y los ganglios linfáticos, pueden estar infiltrados por mastocitos, con patrones de infiltración específicos para cada tejido **Cuadro 3.**

La infiltración hepática puede condicionar fibrosis, hipertensión portal y ascitis.<sup>75</sup> Se ha propuesto que los mastocitos quizá produzcan ciertos componentes del tejido conectivo, además de sintetizar otros agentes que pueden ser promotores de fibrosis.<sup>79</sup>



Cuadro 3. Distribución de los mastocitos y alteraciones de los órganos infiltrados

Ganglios linfáticos	Hígado	Bazo
Sinusoidal	Sinusoidal	Pulpa blanca: folicular,
Folicular	Portal	perifolicular, perivascular
Perifolicular	Otros: eosinofilia tisular	Pulpa roja: perivascular, difusa
Paracotical	fibrosis	Fibrosis: trabecular, paratrabecular

Fuente: Cancer 1982;49:927-983.

La hipertensión portal también puede ser agravada por los shunts arteriovenosos esplénicos favorecidos por la liberación de sustancias vasodilatadoras por los mastocitos,<sup>80</sup> la gamagrafía y la biopsia son de gran ayuda para confirmar este diagnóstico.

La sepsis puede acompañarse de sangrados gastrointestinales, pérdida de líquidos y electrolitos, shock inducido por la histamina, broncoespasmo e inclusive llevar a la muerte.

#### Alteraciones neurológicas

En la mastocitosis sistémica puede presentarse alteraciones neuropsiquiátricas que incluyen pérdida de la memoria reciente y cefalea de tipo migrañoso, o una cefalea frontal de carácter pulsátil secundaria a vasodilatación, pero a veces ocurren cuadros comiciales o paréticos de difícil interpretación. Los casos de más tiempo de evolución pueden presentar dificultad para la concentración, irritabilidad, depresión o incapacidad para desarrollar las actividades habituales.<sup>43</sup> Se ha asociado algún grado de neuropatía periférica con mastocitosis gastrointestinal severa, lo cual sugiere que la absorción insuficiente de algunas sustancias puede jugar un papel importante en el desarrollo de la neuropatía.

Las anomalías cognitivas específicas y afectivas, pueden ser el resultado de eventos similares al del etilismo crónico con cefaleas recurrentes. En el cerebro humano normal los mastocitos se encuentran en mayor número en el infundíbulo pineal, el área postrema, plexo coroides y las leptomeninges; las proteasas derivadas de los mastocitos pueden contribuir al daño de la mielina del sistema nervioso central y periférico. Se puede observar la presencia de anomalías inespecíficas en el EEG de pacientes con mastocitosis sistémica. Los estudios neurológicos que deben realizarse incluyen: potenciales evocados, mapeo eléctrico cerebral y tomografía axial computada con emisión de fotones.<sup>80</sup>

Entre otras manifestaciones producidas por la acción directa de los mediadores químicos se encuentran pérdida de peso, taquicardia, palpitaciones, hipotensión arterial, rinorrea, crisis asmáticas, cefaleas pulsátiles, crisis convulsivas e incluso cuadros de shock.<sup>13</sup> Muchos de estos síntomas pueden ser exacerbados por stress, drogas o alcohol,<sup>67</sup> los episodios impredecibles de hipotensión profunda han sido reconocidos como una alteración de esta enfermedad, provocados por la liberación de productos vasodepresores de los mastocitos, incluyendo la histamina y PGD<sub>2</sub>. Estos ataques pueden ser fatales a pesar del tratamiento con antihistamínicos, corticoesteroides y agentes presores. La similitud con los episodios del shock anafiláctico sugieren que el empleo de epinefrina es efectivo como terapia a corto plazo y se han reportado buenos resultados cuando se ha empleado en pacientes con mastocitosis e hipotensión severa que requirieron hospitalización.<sup>81</sup>

Las manifestaciones clínicas de la mastocitosis sistémica tienen una intensidad fluctuante en un mismo individuo; siendo los episodios de colapso vascular la alteración más dramática de las manifestaciones agudas.

### **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

Los diagnósticos diferenciales que deben considerarse son: Síndrome carcinoide (estos pacientes presentan una elevada excreción urinaria de 5 hidroxindol acético, 5-HIAA, pueden presentar episodios de eritema facial, hipotensión y trastornos gastrointestinales así como una alta incidencia de broncoespasmo.<sup>80</sup> a diferencia de la mastocitosis) tumores endócrinos secretores de péptidos vasoactivos y carcinoma medular de tiroides.<sup>82</sup>

### **MASTOCITOSIS MALIGNA**

Una tercera parte de las mastocitosis del adulto pueden desarrollar malignidad, sobre todo en la 6ª y 7ª décadas de la vida con deseso a los dos años de haberse realizado el diagnóstico; en el 40% de los casos se observan leucemias mielógenas, monocíticas y de mastocitos, las cuales se deben distinguir de las mastocitosis malignas no leucémicas con mastocitos atípicos circulantes, que son de mejor pronóstico que las primeras.<sup>54</sup>

## LEUCEMIA DE MASTOCITOS

Un 4-6% de las mastocitosis sistémicas evolucionan hacia formas rápidamente progresivas de curso fatal, en los que existe una marcada infiltración de la médula ósea por mastocitos, oscilando entre 60 y 70 000/ $\mu$ l., estos cuadros predominan en ancianos.

Muchos autores proponen que la proliferación celular se realiza a expensas de mastocitos maduros, otros han observado ciertas alteraciones histológicas como la presencia de grandes núcleos, atípias, menor número de gránulos intracitoplasmáticos<sup>88</sup> o metacromasia a un pH superior que los mastocitos normales; en raras ocasiones se han descrito sarcomas de mastocitos.<sup>45</sup>

## DIAGNOSTICO:

El diagnóstico se efectúa con base a los datos clínicos característicos ya mencionados para cada variedad,<sup>51</sup> adecuándose al siguiente protocolo de estudio.<sup>70,80</sup> (Cuadro 4 )

Cuadro 4. Protocolo de Estudio

<b>Diagnóstico presuntivo de Mastocitosis cutánea</b>
Rutina: Exámen de piel macro y microscopico
<b>Diagnóstico presuntivo de Mastocitosis Sistémica (Estudios adicionales):</b>
a) Biopsia y aspirado de médula ósea
b) Determinación de histamina y/o sus metabolitos en orina de 24 hrs
c) Exámen óseo radiológico
d) Estudio radiológico y endoscópico de tracto gastrointestinal
e) Estudio EEG y neuropsiquiátrico

Fuente: Actas Dermosifiliogr. 1998;80:759-63

### LEUCEMIA DE MASTOCITOS

Un 4-6% de las mastocitosis sistémicas evolucionan hacia formas rápidamente progresivas de curso fatal, en los que existe una marcada infiltración de la médula ósea por mastocitos, oscilando entre 60 y 70 000/  $\mu$ l., estos cuadros predominan en ancianos.

Muchos autores proponen que la proliferación celular se realiza a expensas de mastocitos maduros, otros han observado ciertas alteraciones histológicas como la presencia de grandes núcleos, atípicas, menor número de gránulos intracitoplasmáticos<sup>88</sup> o metacromasia a un pH superior que los mastocitos normales; en raras ocasiones se han descrito sarcomas de mastocitos.<sup>45</sup>

### DIAGNOSTICO:

El diagnóstico se efectúa con base a los datos clínicos característicos ya mencionados para cada variedad,<sup>51</sup> adecuándose al siguiente protocolo de estudio.<sup>70,80</sup> (Cuadro 4)

Cuadro 4. Protocolo de Estudio

<b>Diagnóstico presuntivo de Mastocitosis cutánea</b>
Rutina: Exámen de piel macro y microscopico
<b>Diagnóstico presuntivo de Mastocitosis Sistémica (Estudios adicionales):</b>
a) Biopsia y aspirado de médula ósea
b) Determinación de histamina y/o sus metabolitos en orina de 24 hrs
c) Exámen óseo radiológico
d) Estudio radiológico y endoscópico de tracto gastrointestinal
e) Estudio EEG y neuropsiquiátrico

Fuente: Actas Dermosifiliogr. 1998;80:759-63

El problema principal de un paciente con mastocitosis es el alto costo de las pruebas destinadas a diagnosticar y evaluar la extensión de la enfermedad. No existen datos diagnósticos, ni se han descrito parámetros en los mastocitos que permitan la detección temprana de pacientes con mastocitosis o con un riesgo en el desarrollo de mastocitosis sistémica.

## **BIOPSIA**

Se acepta que la presencia en la dermis de más de 6 mastocitos en un campo de gran aumento permite el diagnóstico histopatológico de mastocitosis cutánea.<sup>39</sup> Durante la infancia, los mastocitos se agrupan en pequeños agregados y se caracterizan por su forma irregular con algunas muescas, presentan numerosos gránulos de tamaño y forma variable en el citoplasma carentes de estructuras laminares, sugiriendo que deben tratarse de gránulos inmaduros. En la niñez, los mastocitos son cuboidales y uniformes con densos gránulos citoplasmáticos, de núcleo oval y las proyecciones vellosas están marcadamente reducidas en número, los gránulos citoplasmáticos son de varios diámetros, electrodensos y presentan estructuras lamelares enrolladas por lo que se consideran gránulos maduros. En el adulto, hay una marcada disminución en el número de gránulos y organelos, los gránulos citoplasmáticos son variables en su forma y tamaño, ocasionalmente presentan gránulos alargados y algunos mastocitos muestran degeneración y necrosis.<sup>6</sup>

En algunas lesiones de piel de pacientes con mastocitosis, los mastocitos presentan características morfológicas atípicas. Para detectar mejor las diferencias morfológicas aparentemente subjetivas, se han utilizado métodos de análisis morfométricos y la cuantificación por microscopía electrónica de los mastocitos en la piel afectada en pacientes con mastocitosis sistémica, mastocitosis no sistémica y los sujetos controles normales. Mediante estas técnicas se han podido medir los mastocitos de pacientes adultos con mastocitosis sistémicas, encontrándose un área citoplasmática promedio, significativamente mayor:  $53.3 \mu m^2$ , el tamaño del núcleo fue de  $20.4 \mu m^2$  y el diámetro de los gránulos  $0.81 \mu m$  en comparación con los mastocitos de adultos con mastocitosis no sistémica  $36.3 \mu m^2$ ,  $15.4 \mu m^2$  y  $0.67 \mu m$  respectivamente y los sujetos controles normales  $34.4 \mu m^2$ ,  $14.1 \mu m^2$  y  $0.67 \mu m$  respectivamente.<sup>2</sup> Cuadro 5

Cuadro 5 Análisis Morfométrico de los Mastocitos

	Promedio del área citoplasmática $\mu\text{m}^2$	Núcleo $\mu\text{m}^2$	Diámetro de los gránulos $\mu\text{m}$
Mastocitosis Sistémica	53.3	20.4	0.81
Mastocitosis no sistémica	36.3	15.4	0.67
Controles normales	34.4	14.1	0.67

Fuente: J Am Acad Dermatol 1988;18:298-306.

Se ha reportado también el análisis de imágenes de video computarizado como una técnica alternativa para cuantificar el número y tamaño de los mastocitos en adultos con casos de mastocitosis macular y otras dermatosis inflamatorias como dermatitis subaguda, eritema multiforme, liquen plano y granuloma anular.<sup>84</sup>

Los mastocitos de pacientes con mastocitosis sistémica, mostraron un aumento promedio del 50% en el tamaño del núcleo y el área citoplasmática, además de que estas células tenían gránulos significativamente más grandes en comparación con los mastocitos de lesiones y piel normal de pacientes con mastocitosis no sistémica. No se encontraron diferencias significativas en el número promedio de gránulos por mastocito en pacientes con mastocitosis sistémica y el grupo control. Las biopsias de piel afectada mostraron hiperplasia de mastocitos, así como eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas en áreas perianexiales y perivasculares, también se pudo observar un incremento de los melanocitos epidérmicos,<sup>63</sup> pero los procesos fisiológicos y patológicos han sido asociados con el desarrollo de hiperplasia e hipertrofia celular. Las anomalías en los mastocitos observadas en este estudio no son aún entendidas, pero el uso de esta técnica en el futuro, podría ser de utilidad en el diagnóstico e identificación de pacientes con mastocitosis sistémica.<sup>83</sup>

El número de mastocitos en pacientes con anafilaxia y urticaria muestran solo un incremento del doble o triple en el número de mastocitos,<sup>85</sup> los infiltrados de mastocitos patológicos en pacientes adultos con enfermedad sistémica no se han observado en la médula de niños con mastocitosis.<sup>86</sup>

Las biopsias realizadas en pacientes con mastocitosis sistémicas pueden mostrar un sangrado excesivo, lo cual podría ser secundario a las propiedades anticoagulantes de la heparina contenida en los mastocitos<sup>87</sup>. En general el diagnóstico e investigación de la mastocitosis sistémica puede ser complicado, siendo el examen histológico la clave del diagnóstico.

### **Estudios histopatológicos en médula ósea**

Horny y cols <sup>154</sup> distinguen tres categorías con relación a los hallazgos en la médula ósea de pacientes con mastocitosis sistémica:

Tipo 1: infiltrados de mastocitos focales, células adiposas y hematopoyesis normal.

Tipo 2: infiltrados de mastocitos focales, con marcada reducción en el contenido de células adiposas y un incremento en el número de células precursoras sanguíneas.

Tipo 3 infiltrado difuso de mastocitos con marcada reducción de células adiposas, células precursoras sanguíneas y correlación con la leucemia de mastocitos.

Reportandose un pronóstico favorable para el tipo 1 y un pronóstico desfavorable para los tipos 2 y 3.<sup>95</sup>

En biopsias de piel afectada de pacientes con urticaria pigmentosa con o sin mastocitosis sistémica, los mastocitos expresan CD45 (antígeno leucocitario común), un antígeno no identificado, reconocido como anticuerpo Dako-macrófago y HLA-DR. Los linfocitos T en sangre periférica muestran un incremento en la activación de los marcadores CD25 y HLA-DR, lo cual sugiere que los factores genéticos son importantes en este tipo de mastocitosis. <sup>27,97</sup>

### **Determinación de los metabolitos de Histamina en orina**

La excreción de histamina urinaria elevada en la mastocitosis fue observada por primera vez por Pernow y Waldenstrom en 1957 y desde entonces ha sido confirmada por otros investigadores.<sup>8,88</sup>

El incremento de la excreción urinaria de histamina: se puede correlacionar con los síntomas, atribuyéndose a los efectos ya conocidos de la histamina circulante sobre el músculo liso, sistemas cardiovascular y gastrointestinal.<sup>37</sup> Se ha reportado el decremento de los valores de N-metilhistamina urinaria con la edad, además de que sus valores se pueden correlacionar con la extensión y actividad de la enfermedad. Valores mayores de N-metilhistamina sugieren mayor extensión de la enfermedad.<sup>89,155</sup>

Recientemente se han encontrado niveles elevados de los metabolitos de la prostaglandina D<sub>2</sub> en pacientes con mastocitosis sistémica.<sup>35</sup> El incremento de la excreción urinaria de (PGD-M); metabolito principal de la prostaglandina D<sub>2</sub>, y mediante estudios de laboratorio se ha corroborado que es más sensible que la determinación de N<sup>T</sup> - metilhistamina; también se ha determinado en suero y orina de voluntarios normales después de la ingestión de niacina.<sup>89</sup> Los niveles séricos de triptasa se han encontrado elevados tanto en pacientes con mastocitosis como en pacientes con anafilaxia<sup>90</sup> y pueden encontrarse resultados falsos positivos en desordenes mieloproliferativos y en el síndrome carcinoide.<sup>8,91</sup> Los mucopolisacáridos urinarios ácido hialurónico /condroitin sulfato ácido también se pueden encontrar elevados.

El fosfato de brocresine inhibidor específico de la histidina decarboxilasa sérica, reduce las concentraciones de histamina urinaria en personas normales y en pacientes con mastocitosis sistémica.<sup>92</sup>

### **Estudios de gabinete**

Se recomienda practicar un exámen radiológico y una gamagrafía ósea en todos aquellos pacientes que presentan síntomas óseos dolor o fracturas patológicas o manifestaciones de afección medular en sangre periférica.<sup>38</sup> También se recomienda realizar un estudio radiológico básico en los pacientes con una afección cutánea extensa, aunque no presenten sintomatología alguna.<sup>93</sup>

El número de mastocitos en la médula ósea puede encontrarse aumentado en enfermedades hematológicas y no hematológicas. Por lo que un incremento de mastocitos en médula ósea no se considera per se diagnóstico de mastocitosis sistémica, solo que se encuentre además un incremento en la excreción urinaria de los metabolitos de la histamina.<sup>94</sup>



### **Endoscopia**

El estudio endoscópico está indicado en pacientes con mastocitosis sistémica que refieren síntomas digestivos, estudio mediante el cual es posible visualizar el engrosamiento de los pliegues, erosiones y ulceraciones con tendencia al sangrado.<sup>96</sup> Las determinaciones de gastrina sérica son normales y se ha postulado que la hiperclorhidria sea secundaria a una marcada elevación de la histamina.

### **ASOCIACIONES**

Ehrlich fue el primero en asociar el incremento en el número de mastocitos con la inflamación crónica lo cual ha sido corroborado por otros investigadores en una gran variedad de condiciones locales o sistémicas como neoplasias, cicatrices hipertroóficas,<sup>120</sup> queloides, infestaciones parasitarias, artritis,<sup>128</sup> paroniquia, gingivitis crónica, porfiria cutánea tarda, fascitis eosinofílica.<sup>98,99</sup> y en el síndrome tóxico por la ingestión de aceite de colza adulterado.<sup>100</sup> La acumulación de mastocitos puede presentarse en una variedad de condiciones que incluyen las siguientes patologías:

**Dermatitis atópica:** enfermedad de causa multifactorial en la que se ha evidenciado que los mastocitos pueden ser importantes en la etiología y se ha podido corroborar la presencia de un incremento en el número de los mismos en la piel liquenificada.<sup>101</sup> Así como un incremento en los niveles cutáneos de histamina.<sup>102</sup>

En las **dermatitis de contacto alérgicas** se ha documentado su participación en las fases iniciales y tardías, pero su papel aún se encuentra en controversia.<sup>103</sup>

### **Penfigoide**

En el Penfigoide los mastocitos observan degranulación en las lesiones iniciales del padecimiento,<sup>116</sup> mientras que los neutrófilos y los eosinófilos predominan en las lesiones inflamatorias en respuesta a las potentes sustancias quimioatrayentes producidos por los mastocitos.<sup>117</sup>

### **Endoscopia**

El estudio endoscópico está indicado en pacientes con mastocitosis sistémica que refieren síntomas digestivos, estudio mediante el cual es posible visualizar el engrosamiento de los pliegues, erosiones y ulceraciones con tendencia al sangrado.<sup>96</sup> Las determinaciones de gastrina sérica son normales y se ha postulado que la hiperclorhidria sea secundaria a una marcada elevación de la histamina.

### **ASOCIACIONES**

Ehrlich fue el primero en asociar el incremento en el número de mastocitos con la inflamación crónica lo cual ha sido corroborado por otros investigadores en una gran variedad de condiciones locales o sistémicas como neoplasias, cicatrices hipertróficas,<sup>120</sup> queloides, infestaciones parasitarias, artritis,<sup>128</sup> paroniquia, gingivitis crónica, porfiria cutánea tarda, fascitis eosinofílica,<sup>98,99</sup> y en el síndrome tóxico por la ingestión de aceite de colza adulterado.<sup>100</sup> La acumulación de mastocitos puede presentarse en una variedad de condiciones que incluyen las siguientes patologías:

**Dermatitis atópica:** enfermedad de causa multifactorial en la que se ha evidenciado que los mastocitos pueden ser importantes en la etiología y se ha podido corroborar la presencia de un incremento en el número de los mismos en la piel liquenificada<sup>101</sup> Así como un incremento en los niveles cutáneos de histamina.<sup>102</sup>

En las **dermatitis de contacto alérgicas** se ha documentado su participación en las fases iniciales y tardías, pero su papel aún se encuentra en controversia.<sup>103</sup>

### **Penfigoide**

En el Penfigoide los mastocitos observan degranulación en las lesiones iniciales del padecimiento,<sup>116</sup> mientras que los neutrófilos y los eosinófilos predominan en las lesiones inflamatorias en respuesta a las potentes sustancias quimioatrayentes producidos por los mastocitos.<sup>117</sup>

### **Neoplasias:**

Los mastocitos se han encontrado en una gran variedad de tumores de piel tanto malignos como benignos,<sup>105</sup> pudiéndose corroborar un incremento en el número de mastocitos en la región peritumoral y un infiltrado de linfocitos en los carcinomas basocelulares; Los mastocitos son promotores de la proliferación de las células tumorales in vitro. Se ha reportado la participación de los mastocitos del tejido conectivo sobre la progresión tumoral, ya que se concentran alrededor de los tumores, incluyendo los melanomas y son importantes en la formación de vasos sanguíneos por la presencia mediadores químicos, incluyendo el factor de crecimiento de los fibroblastos conocido también por sus efectos angiogénicos y mitógenos.<sup>106-108.</sup>

### **Esclerodermia**

Se ha estudiado el papel de los mastocitos en la esclerodermia y es probable que el incremento en el número de los mismos sea secundario a las interleucinas IL-3 y/o IL4, liberadas por activación de las células T cooperadoras en la fase temprana de la enfermedad. La histamina y otros factores liberados por los mastocitos pueden estimular la proliferación de los fibroblastos e incrementar la síntesis de colágena.<sup>128</sup> Estas observaciones sugieren que los inhibidores de la degranulación de mastocitos pueden ser útiles en el tratamiento de la esclerodermia.

Claman demostró los cambios ultraestructurales de los mastocitos en la piel de pacientes con prurito severo y esclerosis sistémica rápidamente progresiva;<sup>125</sup> proponiendo 3 mecanismos básicos en la patogénesis de la esclerodermia: anomalías inmunológicas, alteraciones vasculares e incremento en la síntesis de colágena por los fibroblastos.<sup>109,156</sup>

### **Fibrosis**

Aunque la fibrosis dérmica no se presenta en la mastocitosis, la fibrosis puede afectar el hígado; se sabe que los productos de los mastocitos, particularmente la histamina, puede ser capaz de estimular la proliferación celular hepática y la fibrosis, de la misma forma puede afectar al bazo y el miocardio.<sup>82,112</sup>

### **Neurofibromatosis**

En la neurofibromatosis se observan gran cantidad de fibroblastos, células endoteliales, células de Schwann y células perineurales en respuesta a los efectos estimuladores de los mastocitos. Ricardi propuso que los mediadores de los mastocitos pueden contribuir tanto al crecimiento de los neurofibromas como al prurito que presentan estos pacientes.<sup>19,113</sup>

### **Psoriasis:**

Entre las múltiples hipótesis propuestas para explicar el desarrollo de psoriasis, está la alteración vascular mediada por los mastocitos, dado que las lesiones psoriáticas contienen capilares tortuosos, dilatados y con proliferación de las células endoteliales, estos cambios vasculares se han asociado con la degranulación de los mastocitos en la psoriasis gutata. El número de mastocitos en las lesiones de psoriasis crónica es significativamente menor que en las lesiones iniciales y las lesiones producidas por el fenómeno de Koebner están asociadas con un incremento en el número de mastocitos. Mediante estudios histoquímicos se ha demostrado la actividad de la triptasa y la inactividad de la quimasa en las lesiones psoriáticas, lo cual es capaz de funcionar como mediador en el mantenimiento y probablemente también en la iniciación de la reacción inflamatoria en la piel psoriática.<sup>114,115</sup>

### **Alteraciones hematológicas**

En una gran variedad de desordenes hematológicos y no hematológicos, se ha observado el aumento en el número de mastocitos; entre los que se encuentran: leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia aguda, anemia aplásica, anemia refractaria, mielofibrosis y policitemia vera; en estos últimos el prurito se ha asociado a un incremento en el número de mastocitos tanto en áreas de piel pruriginosa y no pruriginosa comparada con sujetos normales. Dado el difícil control del prurito por los antihistamínicos se ha postulado que las prostaglandinas son en parte causa del mismo.<sup>116,117</sup>

Una mastocitosis secundaria puede ser encontrada en muchas alteraciones hematológicas asociadas con estados preleucémicos, incluyendo anemia sideroblástica y megaloblástica refractaria (con o sin exceso de blastos).<sup>118</sup>

### **Enfermedad Inflamatoria crónica y malabsorción**

La etiología de la malabsorción se desconoce y se ha postulado que sea secundaria a la hipersecreción ácida, cambios morfológicos de la mucosa, urticaria de la mucosa y cambios en el tránsito intestinal. Los mastocitos pueden influir en el curso de la enfermedad inflamatoria crónica a través de varios mecanismos:

- a) Respuesta inmunológica anormal
- b) Incremento en la permeabilidad intestinal (reconocido en la enfermedad de Crohn)
- c) Quimioatracción de eosinófilos
- d) Incremento de la respuesta vascular a través de la liberación de mediadores vasoactivos.
- e) Incremento de la lesión colónica a través de las altas concentraciones de superóxido de dismutasa.

Los hallazgos físicos no específicos de la mastocitosis sistémica también están presentes en pacientes con enfermedad de Crohn, la tuberculosis ileocecal y la adenitis mesentérica.<sup>69</sup> Otras condiciones asociadas a estos fenómenos son: insuficiencia renal crónica, cirrosis y enfermedad de Behcet. Los acúmulos locales de mastocitos también puede ocurrir en la porción dañada de los nervios periféricos en casos de diabetes mellitus y en algunos casos de leucodistrofia metacromática.

### **Estrias**

En los estadios iniciales de las estrias se han podido observar mastocitos degranulados y *elastolisis*, lo que sugiere que en la degeneración de las fibras elásticas, los mastocitos juegan un papel importante en etapas iniciales de las estrias por distensión.<sup>120</sup>

### **Tuberculosis**

Sylen demostró la presencia de mastocitos en casos de tuberculosis de piel. Gans y Steigleder describieron que los mastocitos se encuentran principalmente en infiltrados difusos de piel entre plasmocitos, linfocitos y fibroblastos, sugiriendo que los mastocitos juegan algún papel en los procesos de cicatrización de ciertas formas de tuberculosis cutánea. En la tuberculosis verrugosa puede observarse un importante número de mastocitos en la dermis papilar, algunos de los cuales muestran datos de degranulación.<sup>138</sup>

### **Escabiasis**

Amer y cols. demostraron un incremento en el número de mastocitos en las lesiones de escabiasis, por lo que se ha considerado un elemento importante en la patogénesis del cuadro clínico e histológico de esta infección. Con tinción con giemsa se observa el aumento de mastocitos en biopsias obtenidas durante el día y durante la noche. La liberación de los mediadores se produce en respuesta a estructuras antigénicas más potentes o irritantes como podrían ser los huevecillos, heces del parásito o alguna sustancia desconocida, lo que puede explicar por qué el prurito es más frecuente en la noche. Después del tratamiento, el examen histológico muestra una disminución en el número de mastocitos.<sup>122</sup>

## PRONOSTICO

En general el 50% de los pacientes con mastocitosis maculo-papular durante la infancia tienen una resolución completa durante la adolescencia.<sup>123</sup> En otros las lesiones maculo-papulares pueden permanecer hasta la vida adulta. *Fig 21*



Fig 21 Mastocitosis maculo-papular en un adulto. Cortesia Dra. Beirana.

Los mastocitomas son los que mejor pronóstico, ya que las lesiones desaparecen espontáneamente con la edad y raramente desarrollan una mastocitosis agresiva con infiltración sistémica. La presencia de mastocitos en la circulación no siempre implica una condición maligna o agresiva; este fenómeno se ha reportado en pacientes con urticaria pigmentosa que presentan curación.<sup>124</sup>

El pronóstico de las mastocitosis sistémicas sin leucemización habitualmente es bueno, su evolución depende de los órganos afectados, del grado de compromiso de los mismos y de la gravedad de los síntomas a distancia.<sup>125</sup>

La ausencia de manifestaciones cutáneas y la presencia de trombocitopenia, anemia, hiperplasia de la médula ósea, anomalías cualitativas en sangre periférica, niveles elevados de fosfatasa alcalina y la hepatoesplenomegalia se correlacionan con un pronóstico desfavorable.<sup>126</sup> La muerte en niños puede ser secundaria a hemorragia, leucemia y caquexia.<sup>79</sup> Aproximadamente el 33% de los casos con mastocitosis sistémica viran hacia la malignidad.<sup>70</sup> De éstos un 4-6% evolucionan a formas leucémicas rápidamente progresivas y de curso fatal, en las que existe marcada infiltración de la médula ósea y la presencia de mastocitos en sangre periférica en cifras de 60,000-70,000/mm<sup>3</sup>.<sup>13</sup> En las formas benignas la afección medular es focal, generalmente paratravecular y perivascular.<sup>62</sup>

Las observaciones clínicas durante los últimos 25 años han mostrado que la mastocitosis debe ser considerada como una enfermedad con manifestaciones y pronóstico heterogéneo, los pacientes con formas más benignas e indolentes de la enfermedad pueden tener relativamente una vida normal con un control médico apropiado de los síntomas. Los pacientes que presentan formas agresivas tienen un pronóstico menos optimista.<sup>151</sup> La complejidad de los procesos patológicos proporcionan un desafío para el internista, pediatra, alergólogo y dermatólogo.



## TRATAMIENTO

### CONSIDERACIONES GENERALES

Un aspecto importante en la terapia de las lesiones cutáneas de la mastocitosis es evitar los factores desencadenantes, incluyendo cambios de temperatura, fricción, ejercicio físico, ingesta de etanol y uso de antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos opiáceos.<sup>126,153</sup> El tratamiento está encaminado al alivio de los síntomas y la prevención de las complicaciones. **Cuadro 6**

<b>Cuadro 6 Tratamiento</b>	
Mastocitoma	Observación Tranilast Excisión quirúrgico
Urticaria Pigmentosa	Medidas generales Antihistaminicos H <sub>1</sub> Antihistaminicos H <sub>1</sub> ,H <sub>2</sub> Ketotifeno Fototerapia UVB PUVA (Psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy) Ciclosporina Estimulación eléctrica
Telangiectasia Macular eruptiva perstans	Desconocido
Mastocitosis Sistémica	Antihistamínicos H <sub>2</sub> Interferon alfa 2b Acido acetilsalicílico Citostáticos Esplenectomia

Fuente: Actas Dermosifiliogr. 1998; 80:759-763

Se debe también indicar una dieta baja en salicilatos y evitar alimentos histaminoliberadores<sup>91, 127</sup>. Cuadro 7:

Cuadro 7: Dieta para pacientes con Mastocitosis

Alimentos prohibidos en la dieta
1. Alimentos o bebidas que contengan colorante artificial de color amarillo: Sopas de sobre, mostaza, flan de sobre, bebidas refrescantes, gelatina, jamón York, goma de mascar, cremas de pasteles, helados, cualquier tipo de conservas. Queso parmesano, Roquefort. Carnes: hígado de pollo, hígado de res, pollo asado, salami.
2. Vinos rojos, vinagrs
3. Frutas: albaricoques, fresas, ciruelas, moras, cerezas, uvas, melocotón. Vegetales: espinacas, berenjena, tomates.

Fuente: Arch Inter Med 1983;143:2099-2102. Actas Dermosifiliogr 1998;80:759-763.

No existe hasta el momento ningún fármaco que reduzca eficazmente la infiltración mastocitaria aumentada en estos pacientes, aunque el control de los síntomas se consigue con facilidad en la mayor parte de los casos, evitar los estímulos de degranulación mastocítica es una de las bases del abordaje terapéutico de la enfermedad.

En cuanto a la terapia farmacológica es conveniente que vaya dirigida hacia los síntomas que en cada caso presente el paciente: el prurito puede ser aliviado con antihistamínicos  $H_1$ ; los betabloqueadores e inhibidores de los canales de calcio son útiles en el control de la sintomatología cardíaca (palpitaciones); los antagonistas  $H_2$  pueden ser de utilidad para disminuir los síntomas dependientes de la hiperclorhidria; el cromoglicato disódico o el PUVA pueden ser útiles en algunos pacientes.

## **ANTI-HISTAMINICOS**

En 1937 Bovet y Staub estudiaron la actividad bloqueadora de la histamina por una serie de aminas. Hacia comienzos de la década de 1950 se describieron muchos compuestos con actividad bloqueadora de histamina, respuesta dependiente de la interacción con receptores de histamina denominados receptores  $H_1$  por Ash y Schild en 1966. En 1972 Black y cols. describieron una nueva clase química diferente de drogas que bloqueaban en forma selectiva el efecto estimulante de la histamina sobre la secreción ácida gástrica, este descubrimiento estableció la existencia de una segunda población de receptores de histamina denominados receptores  $H_{2,34}$ . Dependiendo de los receptores con los cuales interactúan, los antagonistas de la histamina se clasifican como antagonistas (o bloqueadores)  $H_1$  y  $H_2$ .

### **Agentes bloqueadores $H_1$ .**

Poseen un grupo amino terciario constituido por una cadena de dos o tres átomos unidos a dos sustituyentes aromáticos, el elemento central da origen a los distintos grupos. Los antihistamínicos clásicos están constituidos por una estructura básica que puede considerarse una etilamina sustituida; químicamente similar a la cadena lateral de la histamina; siendo esta porción de la molécula la que compete con la histamina por los receptores celulares.

Los antihistamínicos se absorben rápidamente tras la administración oral o parenteral, y los síntomas disminuyen 15-30 min después de la dosis oral con una acción máxima de 1-2 hrs. Los antihistamínicos se distribuyen ampliamente en los tejidos, atraviesan la barrera hematoencefálica, la placenta y pasan a la leche materna. Su metabolismo se realiza en el hígado mediante hidroxilación, su excreción es por vía renal como metabolitos inactivos y se produce a las 24 hrs después de su administración.<sup>126</sup>

**Mecanismos de acción:** actúan en forma competitiva con la histamina y son más efectivos para prevenir las acciones de la histamina que para revertir los efectos que ya ocurrieron. Inhiben la respuesta del músculo liso a la histamina y sus efectos vasoconstrictores,

bloquean los receptores en terminaciones nerviosas, inhiben la secreción gástrica, suprimen las secreciones exócrinas, disminuyen el edema y prurito en reacciones de anafilaxia y alergia, tienen efecto antitusivo y anticinético, estimulan el SNC a dosis terapéuticas y a la vez puede causar depresión, lo cual se cree es debido al antagonismo de la histamina endógena liberada por neuronas histaminérgicas que se unen a receptores  $H_1$  en el cerebro. Usos terapéuticos: los bloqueadores  $H_1$ , ocupan un lugar seguro y valioso en el tratamiento sintomático de diversas enfermedades alérgicas.

Algunas dermatosis alérgicas responden favorablemente a los bloqueadores  $H_1$ , los beneficios son más notables en la urticaria aguda; en la urticaria crónica responden menos, pero puede obtenerse algún beneficio en cierta proporción de pacientes.

### **Clasificación de los bloqueadores $H_1$ .** <sup>128</sup>

**1. Etanolaminas:** son potentes bloqueadores  $H_1$ , su prototipo es la difenhidramina, a este grupo también pertenecen la bromodifenhidramina, carbinoxamina, clastina, doxilamina, feniltoloxamina, trimetobenzamina, piroxamina.

La dosis de la difenhidramina es de 5 mg/Kg/día vía oral. Dentro de sus efectos secundarios se encuentra la depresión del SNC, somnolencia, síntomas anticolinérgicos como boca seca y taquicardia y en niños excitación. Está contraindicada en glaucoma, desorden del tracto urinario, embarazo y lactancia, se debe evitar su uso con otros antihistamínicos o con inhibidores de la monoaminoxidasa, depresores del SNC, alcohol, tranquilizantes o sedantes.

**2. Etilendiaminas:** este grupo es el más antiguo, su prototipo es la pirlamina, cuya dosis media es de 40-80 mg/día, otros fármacos de este grupo son: mepiramina, tripetamina, histapirrodina, cloropiramina, fenbenzamina, metafenilina. Causan efectos secundarios leves al SNC y somnolencia importante.

**3. Fenotiacinas:** son sedantes con actividad colinérgica importante, su prototipo es la prometazina cuya dosis en niños varía de 6.25-12.5 mg 3 veces al día. Se ha asociado con el síndrome de muerte silenciosa del recién nacido y apnea del sueño.

**4. Alquilaminas:** causan depresión mínima del SNC son más potentes con dosis menores al día. El prototipo es la Clorfeniramina, utilizada a razón de 4-12 mg c/4-6 hrs. La dosis en niños de 6-11 años es de 2 mg c/4-6 hrs, como efectos secundarios: se han reportado el síndrome de Stevens Johnson, tolerancia y teratogénesis.

**5. Piperazinas:** la clorciclizina es el prototipo y el miembro más antiguo de este grupo, y tiene una acción prolongada. La hidroxicina se usa ampliamente en alergias cutáneas; su acción depresora central importante puede contribuir con su notable acción antipruriginosa, se utiliza a razón de 50-100 mg dividido en 2-3 dosis.

**6. Piperidinas:** el prototipo es la ciproheptadina, también pertenecen a este grupo la azatidina, clemisol, levocastina. La dosis de la ciproheptadina varía de 8-24 mg/Kg/día. Esta indicado en padecimientos dermatológicos como prurito, urticaria por frío, acantosis nigricans asociada a neoplasia interna, rinitis alérgica, mastocitosis bulosa, Síndrome carcinoide.

**7. Fenotiacinas:** el prototipo es la prometazina, fue utilizada a partir de 1946 para el tratamiento de estados alérgicos. Actualmente se utiliza por sus efectos antieméticos. Los efectos adversos de los antihistamínicos H<sub>1</sub> se resumen en el cuadro 8

#### Cuadro 8 EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIHISTAMINICOS H<sub>1</sub>

Sistema nervioso: somnolencia, sedación, visión borrosa, confusión, ataxia,

(menos frecuentes: excitación, insomnio, euforia, cefalea, temblores).

Aparato digestivo: anorexia, sequedad de boca, náuseas, vómito, estreñimiento o diarrea.

Apetito : Ketotifeno, oxatomida, aztemizol.

Aparato cardiovascular: palpitaciones, hipertensión arterial.

Aparato respiratorio Hiperpnea, palpitaciones, aumento de la presión arterial.

Aparato genitourinario: disuria, poliaquiuria, retención urinaria, impotencia.

Cutáneo: sensibilización, fotosensibilización

Hematológico: leucopenia, anemia, agranulocitosis (raros)

Fuente: Piel 1992;7:39-48.

### **Antihistamínicos de nueva generación no sedativos.**

Se caracterizan por la mayor selectividad de bloqueo sobre los receptores H<sub>1</sub> y mayor duración de acción, además no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que no producen somnolencia, carecen de efectos anticolinérgicos y antiserotonínicos, no bloquean los receptores alfa adrenérgicos a dosis terapéuticas.

### **Terfenadina**

Fue el primer antihistamínico de este grupo, sintetizado en 1973, contiene un anillo piperidínico en su estructura, tiene una vida media de 16-22 hrs, la dosis en adulto es de 120 mg/día, en niños de 3-6 años se usan 30 mg/día, de 7-12 años 60 mg/día. También se utiliza en padecimientos como asma bronquial, urticaria crónica idiopática y vejiga neurogénica. Esta contraindicado en niños menores de 3 meses debido a la inmadurez del sistema microsomal hepático y en pacientes con disfunción hepática; no debe administrarse con otros fármacos como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, ya que potencian su efecto.

Reacciones adversas: prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, torsade de pointes (taquicardia helicoidal), fibrilación ventricular, paro cardíaco, hipotensión, palpitaciones, síncope, cefalea, euforia, agitación. A nivel cutáneo se ha reportado urticaria, fotosensibilidad, eritema, alopecia, exacerbación de la psoriasis.<sup>128</sup>

### **Astemizol**

La dosis en adultos es de 10 mg/ día, en niños de 6-12 años es de 5 mg/día ó 0.2 mg/Kg/día, su administración con los alimentos disminuye su absorción. Su vida media plasmática es de 4-5 días y su inicio de acción se ha calculado en 15 hrs. Se metaboliza en hígado y se elimina en orina y heces.

Efectos adversos: se ha reportado muerte, paro cardíaco, arritmias ventriculares, torsade de pointes, bloqueo auriculo ventricular de 1° y 2° grado, síncope, convulsiones, dolor abdominal, flatulencia, diarrea, aumento de peso, retención urinaria, conjuntivitis, broncoespasmo. A nivel dermatológico se ha reportado eccema y eritema.

### **Loratadina**

Introducido en 1988, es un compuesto piperidínico de efectos antihistamínicos potentes, de acción prolongada, no tiene efectos sedantes ni anticolinérgicos, tiene escasa afinidad por los receptores cerebrales relacionados con la sedación. Se absorbe de 1-2 hrs, su vida media es de 8-24 hrs, se elimina en heces y orina. La dosis en adultos es de 10 mg /día y en niños menores de 30 Kg es de 10 mg/día; entre 15-30 Kg es de 5 mg/día y menores de 15 Kg de 2.5 mg/día.

Dentro de sus efectos adversos se ha reportado sedación, boca seca, fatiga. Esta contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

### **Cetirizina:**

Es el principal metabolito de la hidroxicina , posee actividad antihistaminica y escasos efectos centrales, inhibe la migración de eosinófilos y la presencia tardía de histamina. La dosis varía de 5-20 mg al día, sus efectos se observan 1-2 hrs después de su administración..

### **Ebastina:**

Procede de la combinación de una difenilpiralina anti H<sub>1</sub> clásico y una butirofenona anti H<sub>1</sub> de nueva generación. Sus efectos son rápidos duraderos y potentes, se utiliza a razón de 10 mg/día.

### **Agentes bloqueadores H<sub>2</sub>**

Los bloqueadores H<sub>2</sub> son antagonistas competitivos reversibles de las acciones de la histamina sobre los receptores H<sub>2</sub>, son altamente selectivos y casi no tienen efecto sobre los receptores H<sub>1</sub> . Son bases débiles muy hidrosolubles y poco liposolubles, por lo que su difusión al SNC es muy baja con escasos efectos centrales.

Los bloqueadores H<sub>2</sub> inhiben la secreción ácida gástrica provocada por la histamina y otros agonistas H<sub>2</sub> en una forma competitiva dependiente de la dosis; el grado de inhibición es equivalente a la concentración plasmática de la droga, tanto la cimetidina como la ranitidina son absorbidas rápidamente y en su totalidad por vía oral. La ranitidina es de 4-10 veces más potente que la cimetidina, se distribuyen en todo el organismo excepto en SNC, se metabolizan en el hígado y su excreción es a nivel renal.

La **Cimetidina** fue el primer bloqueador  $H_2$  que se introdujo en la práctica clínica general, aceptada para el tratamiento de la úlcera duodenal, actúa por antagonismo competitivo reversible de la acción de la histamina sobre los receptores  $H_2$ . Posee un efecto antiandrógeno por inhibición competitiva de la dehidrotestosterona, lo que explica su uso en la alopecia androgénica de la mujer y en el hirsutismo femenino. También se ha demostrado que disminuye la secreción sebácea. Dada su acción sobre el sistema inmunológico de alterar la actividad de los linfocitos T CD8, se ha empleado en el tratamiento de ciertos tumores y en déficits inmunológicos. 127

**Ranitidina:** su acción principal es sobre el estómago, reduce la secreción ácida y péptica. Se ha utilizado combinado con antihistamínicos  $H_1$  en el tratamiento de la urticaria crónica. Posee una potencia superior a la cimetidina con una mayor duración de acción y menos efectos secundarios.

Efectos secundarios de los Antihistamínicos  $H_2$

**Cimetidina:**

<b>Leves:</b>	<b>Severos:</b>
Impotencia	Ginecomastia, galactorrea (aumento de la prolactina)
Diarrea	Disminución de los granulocitos
Náuseas	SNC: confusión y delirio (ancianos)
Prurito y urticaria	Aumento de la respuesta mediada por la inmunidad celular
Vértigo	

**Ranitidina:**

<b>Leves:</b>
Diarrea:
Prurito y urticaria



## FARMACOS DE ACCION MIXTA:

Actúan sobre receptores  $H_1$  y estabilizan la membrana de los mastocitos, este grupo esta constituido por tres potentes y selectivos antihistamínicos  $H_1$ : el ketotifeno, la oxatomida y la mequitacina; así mismo tienen la capacidad de estabilizar la membrana de los mastocitos, impidiendo por tanto la degranulación de los mismos, bloquean los canales del calcio situados en la membrana de los mastocitos y los basófilos, impidiendo la liberación del calcio almacenado intracelularmente. Estos compuestos difieren de los antihistamínicos  $H_1$  clásicos por su mecanismo de acción competitivo y no competitivo.<sup>127</sup>

**Ketotifeno:** es un derivado tricíclico que inhibe la liberación de los mediadores alérgicos como histamina y leucotrienos, suprime la actividad de los eosinófilos por las citocinas recombinantes humanas y bloqueo secundario de la entrada de eosinófilos en los sitios de inflamación, inhibe el desarrollo de la hiperactividad de las vías aéreas asociada a activación de plaquetas por el factor activador de plaquetas (FAP) o causada por la activación neural secundario a la administración de fármacos. La dosis en adultos es de 1-2 mg al día y en niños de 0.05 mg/Kg c/12 hrs.<sup>127,129</sup> En estudios doble ciego en relación con la hidroxicina no se observaron ventajas en pacientes con mastocitosis cutánea.<sup>130</sup>

## PUVA (Psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy)

Puede ser efectiva en el control del prurito,<sup>39</sup> aunque con el inconveniente de asociarse con un incremento en el cáncer de piel.<sup>131,134</sup> La administración de 8-metoxipsoraleno y la aplicación de RUV en pacientes adultos con urticaria pigmentosa con o sin manifestaciones sistémicas, ha sido asociado con un decremento del prurito, disminución del signo de Darier y una considerable mejoría de las lesiones pigmentarias.<sup>132</sup>

## Ciclosporina

Estudios realizados en mastocitos de pulmón humano muestran que la ciclosporina puede inhibir irreversiblemente la liberación de histamina y prostaglandina  $D_2$ .

Para la secreción de histamina y leucotrienos es necesario un incremento del calcio intracelular, la ciclosporina parece interferir con la liberación de mediadores dependientes de calcio. A pesar de los efectos directos sobre los mastocitos, los mecanismos de acción de la ciclosporina pueden ser en parte relacionados a sus efectos sobre las células T, sin embargo aún no se cuenta con estudios adecuados que apoyen su utilidad en las enfermedades mediadas por mastocitos.<sup>135</sup>

### **Tranilast**

El ácido antranílico N-(3',4'-dimetoxicinamoyl) es extraída de la *Nandina* doméstica y se utiliza a razón de 5 mg/Kg/día, VO dividida en dos dosis es estabilizador de los mastocitos e inhibe la degranulación de los mismos, en Japón también se emplea en el tratamiento del asma bronquial, dermatitis atópica y rinitis alérgica, su eficacia se relaciona con la inhibición de la liberación de los mediadores químicos como la histamina y leucotrienos.

136,137

### **Estimulación eléctrica**

En diversos estudios se ha mostrado que la estimulación eléctrica tiene un efecto benéfico en el tratamiento de muchas alteraciones, ya que disminuye el número de mastocitos y previene la formación de cicatrices hipertróficas. Los mecanismos en la reducción de mastocitos mediante la estimulación eléctrica de las heridas son desconocidos, sin embargo se han propuesto dos posibles explicaciones. En primer lugar que la estimulación eléctrica positiva reduzca la vascularidad de las heridas y por lo tanto disminuya en el número de mastocitos. Y en segundo lugar que la estimulación eléctrica positiva cause cambios significativos en la concentración de ciertos iones importantes los cuales pueden afectar la proliferación de los mastocitos. Se ha propuesto que el mecanismo primario por el que la estimulación eléctrica afecta el sustrato tisular es por la transferencia iontoforética del material de conducción; los mastocitos son sensibles a la fluctuación de cationes, en particular a los altos niveles de calcio que inducen la proliferación y degranulación de los mismos. Por lo que se cree que un alto influjo de cationes de sodio podrían reducir la relativa concentración de calcio y retardar la proliferación o migración de mastocitos.

La estimulación eléctrica ha sido asociada con varios efectos colaterales: como

anormalidades cromosómicas, glaucoma y cambios en las proteínas séricas. Las implicaciones en la reducción del número de mastocitos con estimulación eléctrica son importantes; diversos estudios muestran una reducción en la formación de cicatrices hipertroficas por reducción en el número de mastocitos, por lo que la estimulación eléctrica puede ser valorada en el tratamiento de muchos desordenes cutáneos mediados por mastocitos.<sup>138</sup>

## **TRATAMIENTO DE LAS MASTOCITOSIS SISTEMICAS.**

### **Interferon alfa**

El interferon alfa se ha utilizado en forma sistémica con buenos resultados, en pacientes que no habían tenido mejoría con antihistamínicos u otros regímenes de tratamiento; sin embargo su uso se encuentra limitado por el alto costo del medicamento y se requieren de otros estudios para establecer la dosis mínima necesaria para lograr en beneficio sintomático.<sup>139,149</sup>

Para el tratamiento de las mastocitosis sistémicas se han reportado buenos resultados terapéuticos mediante el empleo de interferon alfa 2b. La administración a largo plazo de esta citoquina inmunorreguladora, puede reducir la producción de IgE y la proliferación de mastocitos,<sup>140</sup> favorece una marcada reducción del infiltrado de mastocitos en la médula ósea y también la regresión clínica de las lesiones de piel. El interferon alfa posee efectos antisecretorios y antiproliferativos en los mastocitos malignos.

### **Aspirina**

Los salicilatos son de utilidad en el control de las diarreas mediadas por PGD<sub>2</sub> y en pacientes con eritema facial o episodios de colapso vascular.<sup>35</sup> Sin embargo el efecto inhibitor benéfico de la prostaglandina PGD<sub>2</sub> se contrapone con la capacidad de los salicilatos de estimular la degranulación mastocítica,<sup>141</sup> y coadyuvar al desarrollo de shock. Se desconocen los mecanismos que favorecen las reacciones adversas con pequeñas dosis de inhibidores de la ciclooxigenasa en pacientes con mastocitosis sistémica. Crawhall y

Wilkinson efectuaron la desensibilización de la aspirina, en pacientes con mastocitosis sistémica, administrándola en forma continua, favoreciendo su tolerancia paulatina y en combinación con bloqueadores de los receptores  $H_1$  y  $H_2$  previenen los ataques de hipotensión. La desensibilización de la aspirina involucra, administración inicial de pequeñas dosis de aspirina 20 mg, intervalos de 3-6 hrs entre cada dosis, administración persistente de la aspirina, a pesar de necesitar una vigorosa terapia de las respuestas adversas y determinación adecuada de los niveles séricos de salicilatos.<sup>149</sup>

### **CROMOGLICATO DE SODIO**

Se sabe que el cromoglicato de sodio inhibe la secreción de histamina y otros autocoides del pulmón humano durante las respuestas alérgicas mediadas por IgE, reduciendo el estímulo para el broncoespasmo,<sup>34</sup> es útil en pacientes con urticaria pigmentosa y mastocitosis sistémica que presentan síntomas gastrointestinales.<sup>143,150</sup>

Frieri y cols. realizaron un estudio clínico doble ciego para evaluar la respuesta terapéutica del cromoglicato de sodio 800 mg/día comparado con el efecto terapéutico de la clorfeniramina 16 mg/día y cimetidina 1,200 mg/día para el alivio de la sintomatología en la mastocitosis sistémica, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en los beneficios proporcionados por éstas drogas.<sup>144</sup>

Los marcadores sintomáticos sugieren la posibilidad de que el cromoglicato de sodio es más efectivo en el alivio de las náuseas y que los antihistamínicos pueden ser más efectivos en aliviar el prurito y la urticaria. Los niveles urinarios y plasmáticos de histamina no se alteran tras la administración del cromoglicato sódico o de la combinación de clorfeniramina y cimetidina. Dado que el cromoglicato disódico impide la degranulación del mastocito, puede ser útil en el control de las manifestaciones digestivas, ya que su absorción por las mucosas es escasa.<sup>144,145,152.</sup>

El manejo de pacientes con mastocitosis sistémica que han desarrollado anomalías hematológicas es complicado y generalmente se utiliza la quimioterapia (Citocan, vincristina y prednisona), prolongando la supervivencia del paciente. En caso de síndromes hematológicos no malignos, el manejo es paliativo. La presencia de leucemia en pacientes

con mastocitosis generalmente indica un grave pronóstico, el control efectivo de la neoplasia maligna mediante la quimioterapia puede favorecer la regresión de la mastocitosis sistémica. En pacientes con linfoma no Hodgkin la respuesta a la quimioterapia es variable y quizás esta relacionada al subtipo histológico del mismo.<sup>146</sup> El tratamiento de la enfermedad agresiva es sintomático, pero algunos pacientes se ven beneficiados con la esplenectomía y el uso de agentes citotóxicos.<sup>147</sup>

En los pacientes con mastocitosis sistémica el riesgo quirúrgico se ve incrementado requiriendo de un equipo multidisciplinario constituido por anestesiólogos, cirujanos e internistas que tengan un amplio conocimiento del padecimiento ya que estos pacientes pueden presentar un episodio agudo en la degranulación de los mastocitos, con hipotensión profunda, shock refractario y defunción. Un manejo adecuado de estos pacientes disminuye el riesgo quirúrgico y asegura el resultado de la operación.<sup>127,148</sup>

Cuadro 7

Cuadro 7. Protocolo anestésico para pacientes con Mastocitosis

<b>Valoración preoperatoria</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Informe alergológico</li><li>• Informe dermatológico: sintomatología previa local/sistémica, infiltración cutánea y de médula ósea.</li><li>• Biometría hemática, Pruebas de coagulación.</li></ul>
<b>Premedicación anestésica:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Antihistamínicos anti H<sub>1</sub>, anti H<sub>2</sub></li><li>• Ansiolíticos Midazolam 0.5 mg/Kg (1 Hr antes de la intervención)</li></ul>
<b>Preoperatorio:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Inducción y mantenimiento de la anestesia con fármacos poco o nada histaminoliberadores: halogenados, propofol, etomidato, droperidol, fentanilo, vecuronio.</li><li>• Administración de fármacos en forma lenta y diluida</li></ul>
<b>Tratamiento de complicaciones:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fármaco de elección: adrenalina</li></ul>

Fuente: Actas Dermosifiliogr 1998;89:461-476.

## **PROTOCOLO DE INVESTIGACION**

### **TITULO:**

#### **MASTOCITOSIS EN LA CLINICA DE DERMATOLOGIA PEDIATRICA DEL CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA**

Análisis retrospectivo de los casos atendidos de 1991-1998.

### **1. PROBLEMA:**

- ¿Cuál es la prevalencia de la mastocitosis en el Centro Dermatológico Pascua?
- ¿Cuál es la incidencia por edad y sexo?
- ¿Cuales son las características clínicas de la mastocitosis en nuestro medio?
- ¿Cuáles son los órganos extracutáneos más afectados?
- ¿Cuál es la evolución de los casos tratados en el servicio de Dermatología Pediátrica?

### **2. ANTECEDENTES:**

La mastocitosis representa un grupo de trastornos clínicos caracterizados por la presencia de acúmulo tisular de mastocitos y liberación de sus mediadores químicos. Samter la define como una "hiperplasia o neoplasia de mastocitos local o sistémica". En la mayoría de los casos afecta únicamente la piel y en otros se acompaña de infiltración de mastocitos a otros órganos, de lo cual depende la gran variedad de síntomas que puede presentar este padecimiento.<sup>1,2</sup> Los mastocitos fueron identificados a finales del siglo pasado y son reconocidos por su importante papel en la secreción y generación de una gran variedad de mediadores inflamatorios, los cuales juegan un papel central en las reacciones de

hipersensibilidad inmediata, contribuyendo también en los eventos mediados por complemento y por linfocitos.

Los mastocitos se localizan principalmente en la dermis papilar y en el tejido celular subcutáneo, predominando alrededor de los vasos sanguíneos y anexos. También se encuentra en el tejido conectivo de algunos órganos de la economía como tracto gastrointestinal, aparato respiratorio, vejiga, útero, sinovia, sistema linfático y superficies serosas. La relativa abundancia de mastocitos en el huésped y su preferencia para localizarse alrededor de vasos y linfáticos sugiere un importante papel en la respuesta inicial inmune de defensa.

El principal producto del mastocito es la histamina, aunque también se ha descrito a la tripsina, quimasa, carboxipeptidasa, LTC<sub>4</sub>, PGD<sub>2</sub> entre otros. Los componentes estructurales del mastocito son la heparina y otros mucopolisacáridos ácidos, fosfolípidos, proteínas y peroxidasa. Existen factores inmunológicos, no inmunológicos y químicos que favorecen la degranulación del mastocito.

Las mastocitosis se pueden iniciar entre el nacimiento y los dos años de edad hasta en un 50% de los casos, afecta por igual a hombres y a mujeres y los casos familiares son raros. El origen de este padecimiento se desconoce, pero se han involucrado factores genéticos e inmunológicos como linfocinas sintetizadas por linfocitos T, se han descrito algunas citoquinas que promueven el crecimiento del mastocito como IL3, IL4 y GM-CSF. Graves la considera un desorden proliferativo del sistema reticuloendotelial y hace la comparación con la histiocitosis, ya que ambos padecimientos se deben al aumento de elementos de tejido conjuntivo maduro, tienden a desaparecer con la edad y rara vez se malignizan.

La mastocitosis es una enfermedad espectral con formas puramente cutáneas hasta las formas sistémicas con malignización, en la mayoría de los pacientes solo se involucra la piel, tomando en cuenta las diversas formas clínicas descritas, podemos clasificar a las mastocitosis en dos grandes grupos:

**Formas Cutáneas:**

- I. Localizadas: mastocitoma
- II. Urticaria Pigmentosa (variedad máculo papular)
- III. Generalizadas: macular, papular, nodular, ampollosa, telangiectásica macular eruptiva perstans (TMEP), cutánea difusa, xantelasmoide.

**Formas Sistémicas:**

- I. Mastocitosis sistémica c/s afección cutánea y de comportamiento benigno o maligno.
- II. Formas hematopoyéticas: alteraciones dismielopoyéticas, alteraciones mieloproliferativas, leucemia aguda no linfocítica, linfoma maligno y neutropenia crónica.
- III. Leucemia de mastocitos
- IV. Mastocitosis linfadenopática con eosinofilia.

**Por su comportamiento se pueden dividir en:**

- I. Benignas: cutáneas y sistémicas
- II. Malignas: primeramente cutáneas, sistémicas y leucemia de mastocitos.

Las manifestaciones clínicas se deben a dos mecanismos: al efecto de los mediadores químicos del mastocito y/o a la infiltración histica de los mismos. Los mediadores químicos tienen repercusión en piel, tubo digestivo, corazón y sistema respiratorio principalmente; los síntomas se observan con mayor frecuencia en las formas sistémicas, pero en los cuadros cutáneos puros también se describen. En piel pueden observarse los siguientes datos: el signo de Darier que es patognomónico, el prurito, el eritema facial (flushing), telangiectasias, dermatografismo y ampollas. A nivel del aparato digestivo: anorexia, náuseas, vómito, dolor abdominal, úlcera péptica y esteatorrea. A nivel del sistema cardiovascular: mareo, hipotensión taquicardia, palpitaciones y shock. A nivel del sistema respiratorio: rinorrea, disnea, sibilancias. A nivel neuropsiquiátrico: cefalea frontal pulsátil, dificultad para la concentración, irritabilidad, depresión, convulsiones y parestesias. En relación a las alteraciones hematológicas: eosinofilia, neutrofilia, trastornos de la coagulación y hemorragia.



Después de la piel los órganos más afectados son el hueso, hígado, bazo, ganglios linfáticos, tracto gastrointestinal y rara vez pulmón, riñón, músculo cardíaco y sistema nervioso central.

El diagnóstico se realiza en base al cuadro clínico y el signo de Darier positivo. Dentro de los hallazgos de laboratorio, se encuentra el aumento urinario de los principales metabolitos de la histamina (de mayor utilidad en las formas sistémicas). Determinación de histamina en orina y sangre elevación de ácido hialurónico, condroitín sulfato, PGD<sub>2</sub>, heparina, tromboxanos. Entre los estudios de gabinete que pueden realizarse se encuentran: la endoscopia, serie esófago gastro duodenal, aspirado de médula ósea. La biopsia es un elemento importante para el diagnóstico de la mastocitosis y puede realizarse en piel, hueso, hígado, bazo, médula ósea o de cualquier otro órgano que se sospeche este afectado.

En cuanto al tratamiento, las medidas generales son básicas en el manejo de estos pacientes además del empleo de antihistamínicos y estabilizadores de la membrana.

### **3. OBJETIVOS:**

- Determinar la prevalencia de las mastocitosis en la Clínica de Dermatología Pediátrica del Centro Dermatológico Pascua.
- Determinar la edad y sexo de presentación más frecuente
- Determinar las características clínicas de mastocitosis más frecuentes en nuestro medio.
- Establecer cuáles son las variedades clínicas de mastocitosis más frecuentes en nuestro medio.
- Establecer cuáles son los órganos extracutáneos más afectados
- Describir la evolución y respuesta de los casos tratados en la clínica de Dermatología Pediátrica.

#### 4.- JUSTIFICACION

Existen escasas publicaciones sobre la frecuencia de este padecimiento en nuestro medio. En 1968 García<sup>157</sup> efectuó un estudio sobre los aspectos clínicos de la mastocitosis en los servicios de Dermatología del Hospital General de México y del Centro Dermatológico Pascua y desde esa fecha hasta entonces solo se han reportado casos aislados y/o variedades del padecimiento.

Los conocimientos adquiridos en las dos últimas décadas en relación a la fisiología y bioquímica del mastocito se han incrementado en forma importante, tratando de dilucidar las causas que originan el padecimiento.

Tomando en cuenta que el conocimiento racional e integral de una patología constituye la base de su manejo y tratamiento y que el Centro Dermatológico Pascua es un centro de concentración por excelencia de los padecimientos que afectan a la piel, es importante establecer su casuística propia.

Por tal motivo el presente trabajo incluye una revisión de la información publicada sobre el padecimiento hasta la fecha y un análisis de los casos de mastocitosis atendidos en la Clínica de Dermatología Pediátrica, tratando de determinar cuáles y con qué frecuencia aparecen las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## **5.- DISEÑO DEL ESTUDIO**

### **a) Tipo de estudio:**

Retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional

### **b) Grupo de estudio:**

Criterios de Inclusión:

- 1.- Todos los expedientes de la Clínica de Dermatología Pediátrica del Centro Dermatológico Pascua con diagnóstico de mastocitosis de cualquier tipo.

Criterios de Exclusión:

- 1.- Expedientes incompletos.

### **c) Variables**

- Edad y sexo de los pacientes
- Topografía y morfología de la dermatosis
- Manifestaciones extracutáneas
- Tiempo de evolución de la enfermedad
- Tratamiento establecido
- Tiempo de seguimiento
- Tipo de Mastocitosis

**d) Cédula de Recolección de Datos**

**CLINICA DE DERMATOLOGIA PEDIATRICA  
MASTOCITOSIS**

Nombre \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_  
Fecha de Nacimiento \_\_\_\_\_ Fecha de registro \_\_\_\_\_  
No. Exp. Piel \_\_\_\_\_ No. Exp. Pediatría \_\_\_\_\_  
Lugar de origen \_\_\_\_\_ Lugar de Residencia: \_\_\_\_\_

Antecedentes Heredofamiliares:

---

Antecedentes personales patológicos

---

Cuadro Clínico:

Topografía: \_\_\_\_\_

Morfología: \_\_\_\_\_

Tratamiento previo:

Evolución: \_\_\_\_\_

Laboratorio: \_\_\_\_\_

Biopsia: \_\_\_\_\_

Diagnostico Inicial: \_\_\_\_\_ Diagnóstico final: \_\_\_\_\_

Control fotográfico \_\_\_\_\_

Tratamiento en la clínica de Pediatría \_\_\_\_\_

No de consultas: \_\_\_\_\_

---

***e) Cédula de Concentración de Datos:***

**CLINICA DE DERMATOLOGIA PEDIATRICA  
MASTOCITOSIS**

No. Prog., No exp. Pedia., F. Nacimiento, Edad, Sexo, Lugar de origen y residencia AHF, APP, Edad inicio, Topografía, Morfología, Tx. Previo, Evolución, Laboratorio, Biopsia, Dx. Inicial, Dx final, control fotográfico, Tx. Pediatría, No. Consultas.

***f) Descripción de la Investigación***

Se revisaron los expedientes de los pacientes, atendidos en la Clínica de Dermatología Pediátrica del Centro Dermatológico Pascua con diagnóstico clínico de mastocitosis, desde su fundación en 1991 hasta el año de 1998

De cada expediente se recabaron los puntos de interés para la investigación y se anotaron en la cédula de recolección de datos.

***g) Análisis de los datos:***

Se determinó la frecuencia de los casos detectados en los años mencionados, la edad y sexo de presentación más frecuente, las manifestaciones cutáneas y extracutáneas más comunes, la edad de inicio del padecimiento, el tiempo de evolución a su ingreso, la coexistencia con otros padecimientos, el tiempo de seguimiento, el tratamiento establecido y la respuesta terapéutica.

***h) Métodos matemáticos para el análisis de los datos***

Análisis porcentual: porcentajes y frecuencias.

**RESULTADOS:**

**FRECUENCIA DE LA MASTOCITOSIS**

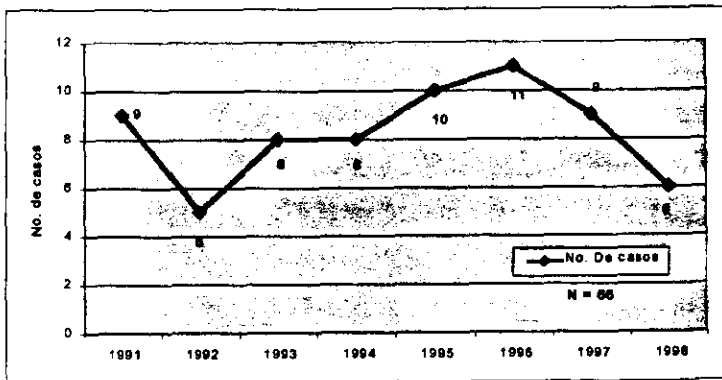
Durante el periodo comprendido de 1991 a 1998, se atendieron en el Centro Dermatológico Pascua un total de: 390,999 pacientes de primera vez. Durante este periodo se detectaron 66 pacientes con mastocitosis, que se registraron en la clínica de Dermatología Pediátrica. Representando una incidencia global de:1.69 por cada 10,000 pacientes de primera vez de la consulta dermatológica.

A continuación se consigna el número de casos registrados por año de estudio y el porcentaje que representan de la consulta externa dermatológica. Tabla 1

Tabla 1. Casos Registrados por año en relación a la Consulta Externa.

<b>Año</b>	<b>Consulta de 1ª vez</b>	<b>No. De casos</b>	<b>Incidencia</b>
1991	52391	9	1.72
1992	50585	5	0.99
1993	59449	8	1.35
1994	55557	8	1.44
1995	47550	10	2.10
1996	44211	11	2.49
1997	39448	9	2.28
1998	41808	6	1.44
<b>Total</b>	<b>390999</b>	<b>66</b>	<b>1.69</b>

Fuente: Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica. C.D.P.



Gráfica No. 1 No. De Casos Registrados por año en relación a la Consulta Externa

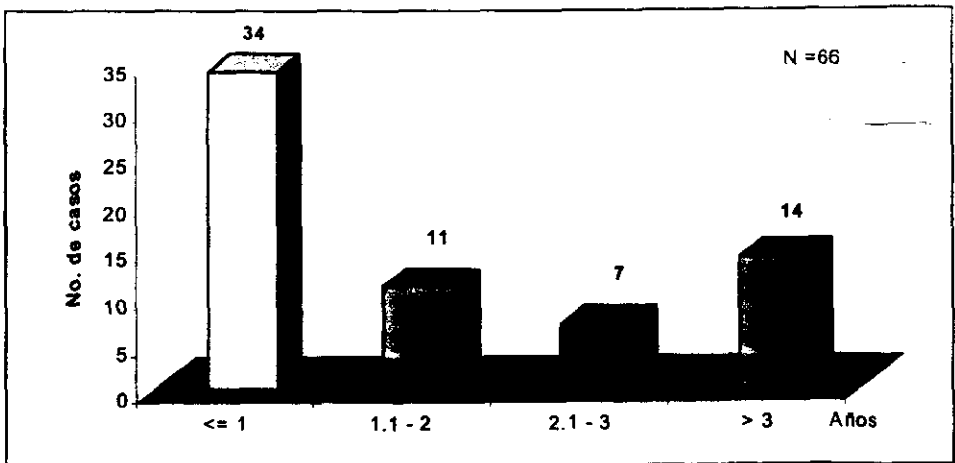
**EDAD:**

El rango de edad de los 66 pacientes estudiados fue de 0 meses a 11 años, los cuales se distribuyeron en la siguiente forma:

Tabla No. 2 Distribución por grupos de edad

Edad años	<= 1		1.1 - 2		2.1 - 3		> 3	
No. De casos	34	51.5%	11	16.7%	7	10.6%	14	21.2%

Fuente: Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica. C.D.P.



Gráfica No. 2 Distribución por grupos de edad

El grupo de edad más afectado fue el de los menores de un año con 34 pacientes (51.5%); seguido por el de los menores de 3 años con 14 pacientes (21.2%); el grupo de 1.1 - 2 años estuvo constituido por 11 pacientes (16.7%) y el de 2.1 - 3 años por 7 pacientes (10.6%)

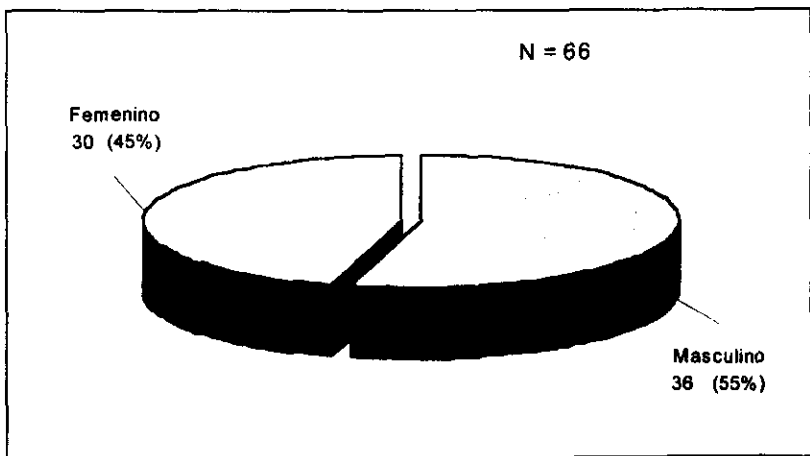
**SEXO:**

De los 66 pacientes registrados con diagnóstico de Mastocitosis, 36 pacientes (55%) fueron del sexo masculino y 30 pacientes (45%) fueron del sexo femenino.

Tabla No. 3 Distribución por sexo

<b>Sexo</b>	<b>Masculino</b>	<b>Femenino</b>	<b>Total</b>
No. Casos	36	30	66
%	54.5%	45.5%	100.0%

Fuente: Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica. C.D.P.



Gráfica No 3 Distribución por sexo

La distribución por sexos de los pacientes con mastocitosis mostró un ligero predominio de la enfermedad en los varones



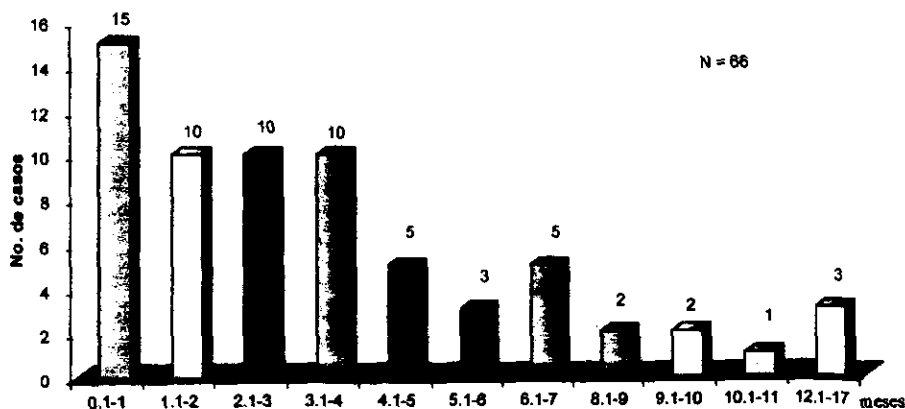
**EDAD DE INICIO:**

15 pacientes (22.7%) presentaron sus lesiones antes del mes de edad; 10 pacientes (15.2%) iniciaron su padecimiento durante el 2º, 3º y 4º mes respectivamente. Presentándose en el 68% de los casos antes de los 4 meses de edad y disminuyendo la frecuencia de aparición de las lesiones en los siguientes meses.

Tabla No. 4 Distribución de la edad de inicio de las lesiones

Edad en meses	Masculino	%	Femenino	%	Totales
0.1-1	7	10.6	8	12.1	15
1.1-2	5	7.6	5	7.6	10
2.1-3	5	7.6	5	7.6	10
3.1-4	7	10.6	3	4.5	10
4.1-5	5	7.6	0	0.0	5
5.1-6	0	0.0	3	4.5	3
6.1-7	2	3.0	3	4.5	5
7.1-8	0	0.0	0	0.0	0
8.1-9	2	3.0	0	0.0	2
9.1-10	0	0.0	2	3.0	2
10.1-11	1	1.5	0	0.0	1
11.1-12	0	0.0	0	0.0	0
12.1-17	2	3.0	1	1.5	3
<b>TOTALES</b>	<b>36</b>		<b>30</b>		<b>66</b>

Fuente: Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica. C.D.P.



Gráfica No. 4 Distribución de la edad de inicio de las lesiones

**TIEMPO DE EVOLUCION**

El tiempo de evolución que los pacientes presentaban a su ingreso a la clínica de Dermatología Pediátrica varió entre un mes (un paciente), hasta 9 años (un paciente), 50 pacientes (75%) tenían menos de un año de evolución con el padecimiento y 16 pacientes (25%) tenían de 1-9 años de evolución con el padecimiento.

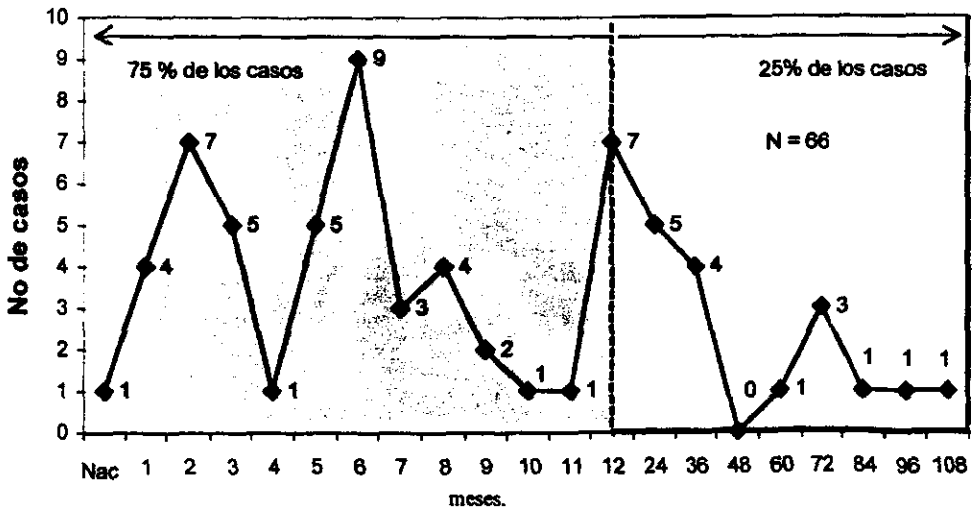
**Tiempo de evolución en meses en pacientes menores de un año de edad.**

< de un año	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°	11°	12°	Total
No. de casos	5	7	5	1	5	9	3	4	2	1	1	7	50

**Tiempo de evolución en años en pacientes mayores de año de edad.**

> de un año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	Total
No de casos	5	4	0	1	3	1	1	1	16

Fuente: Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica. C.D.P.



Gráfica 5 Tiempo de evolución del ingreso

**MANIFESTACIONES CLINICAS:**

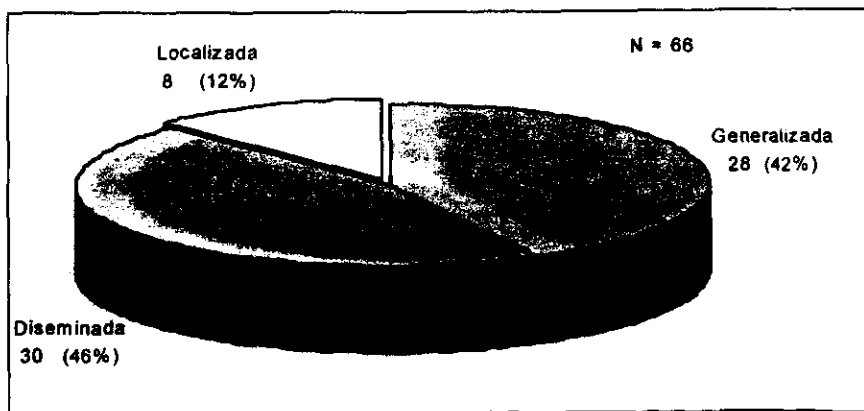
**TOPOGRAFIA:**

La forma de presentación más frecuente fue la diseminada en 30 pacientes (45.45%), seguida por la forma generalizada en 28 pacientes (42.42 %) y en 8 pacientes (12.12 %) la dermatosis se presentó en forma localizada

Tabla No. 6 Distribución de la topografía

<i>Topografía</i>	<i>Generalizada</i>	<i>Diseminada</i>	<i>Localizada</i>	<i>Total</i>
No. De casos	28	30	8	66
Porcentaje	42.4%	45.5%	12.1%	100

Fuente: Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica. C.D.P.



Gráfica 6 Topografía más frecuente

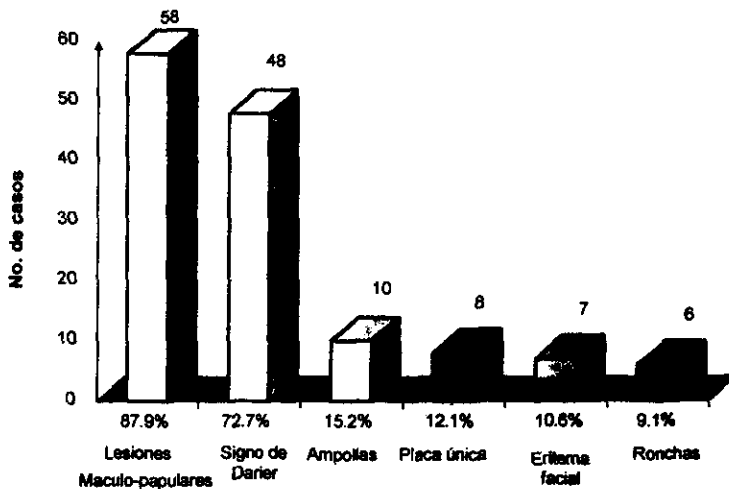
**MORFOLOGIA:**

Las manifestaciones cutáneas más frecuentes, fueron las lesiones maculo-papulares de color café en 54 pacientes (81.81 %), el signo de Darier se presento en 48 pacientes (35%), las ampollas en 10 pacientes (7.3 %), en 4 de los casos las ampollas se presentaron durante un corto periodo de su evolución. Lesiones constituidas por una placa única se presentaron en 8 pacientes (5.8 %), Eritema facial en 7 pacientes (5.1 %) y las ronchas en 6 pacientes (4.4 %),

Tabla No. 7 Manifestaciones cutáneas más frecuentes

<i>Tipo de lesión</i>	<i>No de casos</i>	<i>%</i>
Lesiones maculo-papulares	58	87.9
Signo de Darier	48	72.7
Ampollas	10	15.2
Placa única	8	12.1
Eritema facial	7	10.6
Ronchas	6	9.1

Fuente: Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica. C.D.P.



Gráfica No. 7 Manifestaciones cutáneas más frecuentes

Otras manifestaciones reportadas con menor frecuencia fueron: Dermografismo, ataque al estado general y taquicardia.

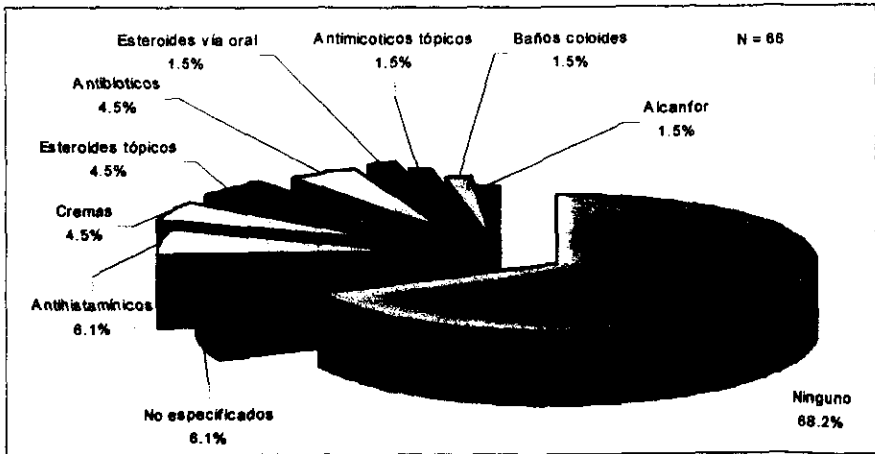
**TRATAMIENTOS PREVIOS**

Dentro de los tratamientos previos empleados con mayor frecuencia se encontraron: 45 pacientes (68.18 %) que no habían recibido ningún tratamiento. Dentro del rubro tratamientos no especificados y antihistamínicos: 4 pacientes en cada uno (6.06 %), cremas emolientes, esteroides tópicos y antibióticos VO: 3 pacientes en cada rubro (4.55 %), esteroides orales, antimicóticos tópicos, baños coloides y alcanfor: un paciente en cada rubro (1.52 %).

Tabla No. 8 Tratamientos empleados con mayor frecuencia

Tratamiento	Totales	%
Ninguno	45	68.2%
No especificados	4	6.1%
Antihistamínicos	4	6.1%
Cremas	3	4.5%
Esteroides tópicos	3	4.5%
Antibióticos	3	4.5%
Esteroides vía oral	1	1.5%
Antimicóticos tópicos	1	1.5%
Baños coloides	1	1.5%
Alcanfor	1	1.5%
Total	66	100.0%

Fuente: Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica. C.D.P.



Gráfica No. 8 Tratamientos empleados con mayor frecuencia

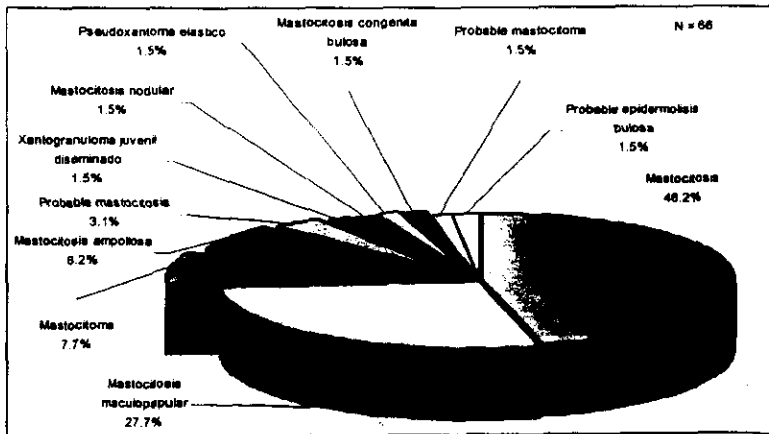
**DIAGNOSTICO CLINICO INICIAL**

El diagnóstico clínico inicial de envío a la clínica de Pediatría fue de mastocitosis en 30 pacientes (42.15%), de mastocitosis maculo-papular en 18 pacientes (27.7%), Mastocitoma en 5 pacientes (7.6%), Mastocitosis ampollosa en 4 pacientes (6.1%), Probable mastocitosis en dos casos.

Tabla No. 9 Diagnóstico clínico inicial

Diagnóstico clínico inicial	Pacientes	%
Mastocitosis	30	46.15
Mastocitosis maculopapular	18	27.69
Mastocitoma	5	7.69
Mastocitosis ampollosa	4	6.15
Probable mastocitosis	2	3.08
Xantogranuloma juvenil diseminado	1	1.54
Mastocitosis nodular	1	1.54
Pseudoxantoma elástico	1	1.54
Mastocitosis congénita bulosa	1	1.54
Probable mastocitoma	1	1.54
Probable epidermolisis bulosa	1	1.54
Total	66	100

Fuente: Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica. C.D.P.



Gráfica No. 9 Diagnóstico clínico inicial

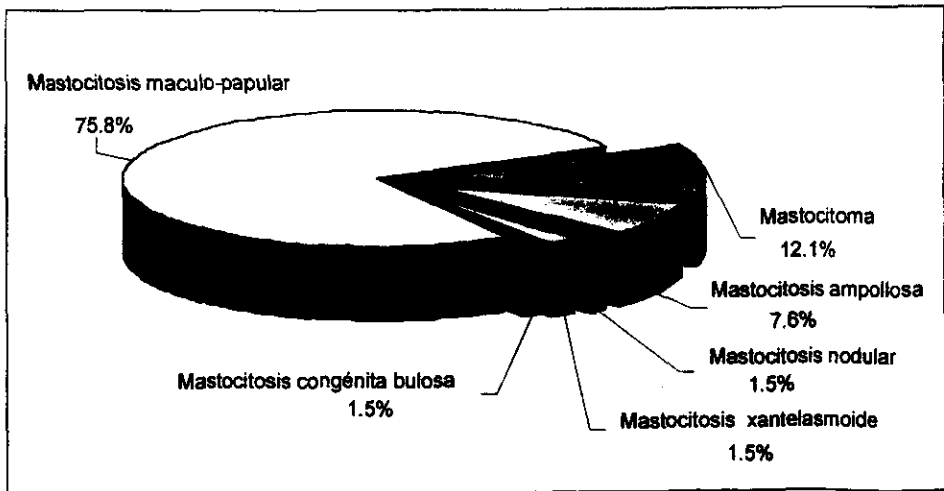
### DIAGNOSTICO DEFINITIVO

Con base a la clasificación propuesta en el presente trabajo, se emitieron los siguientes diagnósticos definitivos: Mastocitosis maculo-papular en 50 pacientes (75.8%), Mastocitoma en 8 pacientes (12.1%); Mastocitosis ampollosa en 5 pacientes (7.5%); Mastocitosis nodular, mastocitosis xantelasmaide y mastocitosis congénita bulosa un paciente de c/u.

Tabla No. 10 Diagnóstico definitivo

<b>Variantes clínicas</b>	<b>Pacientes</b>	<b>%</b>
Mastocitosis maculo-papular	50	75.8%
Mastocitoma	8	12.1%
Mastocitosis ampollosa	5	7.5%
Mastocitosis nodular	1	1.5%
Mastocitosis xantelasmaide	1	1.5%
Mastocitosis congénita bulosa	1	1.5%
Total	66	100.0%

Fuente: Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica. C.D.P.



Gráfica No. 10 Diagnóstico definitivo

**TRATAMIENTO EN LA CLINICA DE PEDIATRIA**

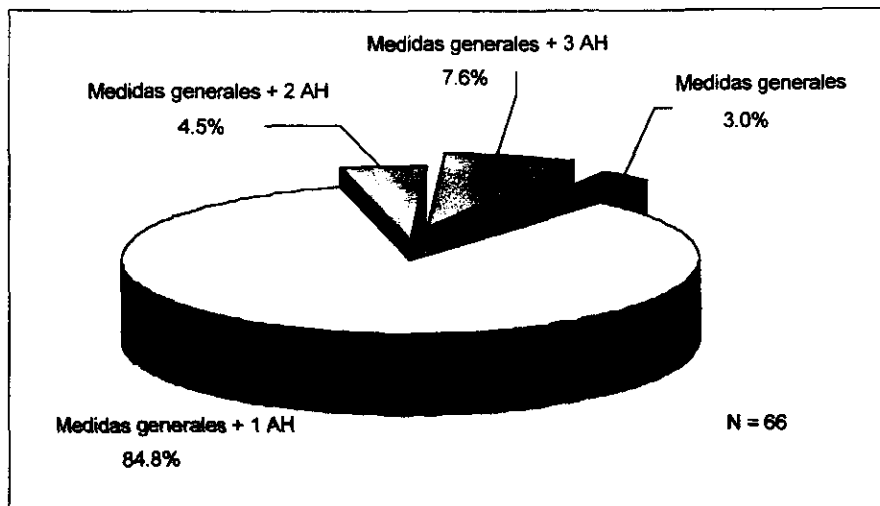
El tratamiento empleado en la clínica de Pediatría se dividió en 4 rubros:

Las medidas generales más 1 antihistamínico fueron empleados en 56 pacientes (84 %), las medidas generales más 2 antihistamínicos fueron empleados en 3 pacientes (5 %), y las medidas generales más 3 antihistamínicos en 5 pacientes (7.57 %) (Cabe mencionar que en estos dos últimos rubros los diferentes antihistamínicos fueron empleados en el curso de la enfermedad). Y solo dos pacientes requirieron de las medidas generales como único tratamiento.

Tabla No. 11 Tratamiento empleado en la clínica de pediatría

<b>Tratamiento</b>	<b>Pacientes</b>	<b>%</b>
Medidas generales	2	3.0%
Med. generales + 1 AH	56	84.8%
Med. generales + 2 AH	3	4.5%
Med. generales + 3 AH	5	7.6%
<b>Totales</b>	<b>66</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica. C.D.P.  
AH Antihistamínico



Gráfica No. 11 Tratamiento empleado en la clínica de pediatría



Las medidas generales empleadas con mayor frecuencia en la clínica de pediatría fueron: emolientes, sustitutos de jabón, fomentos, pasta al agua, dependiendo los requerimientos de cada caso.

Los antihistamínicos empleados con mayor frecuencia fueron:

Ketotifeno: 0.05 mg/kg/día, dividido en 2 dosis (H<sub>1</sub> de acción dual)

Hidroxicina: 1-2 mg/kg/día (H<sub>1</sub> clásico)

Terfenadina: 15-30 mg 2 veces al día, Astemizol: 10 mg/ día (H<sub>1</sub> no sedantes)

Cimetidina: 20 mg/Kg/día (antagonista H<sub>2</sub>).

**Cuadro 2 Valoración de la respuesta al tratamiento**

		<i>No Pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
Mejoría (M)	Mejoría de las lesiones cutáneas con el empleo de medidas generales y un antihist	56	84
Mejoría moderada (M/m)	Moderada mejoría de las lesiones cutáneas Requiriendo de medidas generales Y dos antihistamínicos	3	5
Mejoría con recidivas (M/r)	Curso con remisión y exacerbación de los sín requiriendo de medidas Generales y 3 antihistamínicos	5	7
Remisión (R)	Mejoría con desaparición de los síntomas permitiendo mantener solo medidas generale	2	4

Fuente: Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica. C.D.P.

En 84% de los pacientes estudiados se pudo observar mejoría de las lesiones, requiriendo únicamente el empleo de un antihistamínico de acción dual (Ketotifeno que bloquea la liberación de mediadores por el mastocito y es además un antihistamínico H<sub>1</sub>) y las medidas generales previamente enumeradas.

En el 5% de los pacientes se observó una mejoría moderada de las lesiones cutáneas, requiriendo para su control el empleo de la combinación de dos antihistamínicos (uno de acción dual y un H<sub>1</sub> clásico).

7% de los pacientes presentaron una evolución tórpida, con cuadros de remisión y exacerbación de las lesiones cutáneas, requiriendo además de las medidas generales el empleo de 3 antihistamínicos (antihistamínico dual, H<sub>1</sub> clásico, H<sub>1</sub> no sedante ó anti H<sub>2</sub>) durante el transcurso de la enfermedad.

Solo en el 4% de los pacientes se observó remisión de las lesiones, manteniéndose en vigilancia, y con el empleo únicamente de las medidas generales.

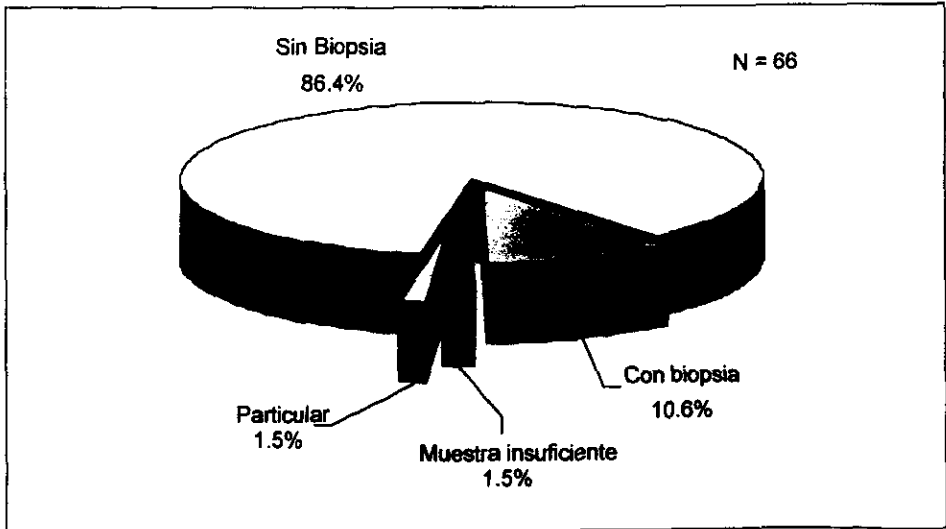
**BIOPSIA DE PIEL**

En la mayoría de los pacientes el diagnóstico básicamente fue clínico. Se efectuó la biopsia de piel en 7 casos (10.6 %), en un caso la muestra fue insuficiente y una biopsia fue realizada en forma particular.

Tabla No. 12 Biopsias

<b>Biopsias</b>	<b>Pacientes</b>	<b>%</b>
Sin Biopsia	57	86.36
Con biopsia	7	10.61
Muestra insuficiente	1	1.52
Particular	1	1.52
Total	66	100

Fuente: Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica. C.D.P.



Gráfica No. 12 Distribución de biopsias

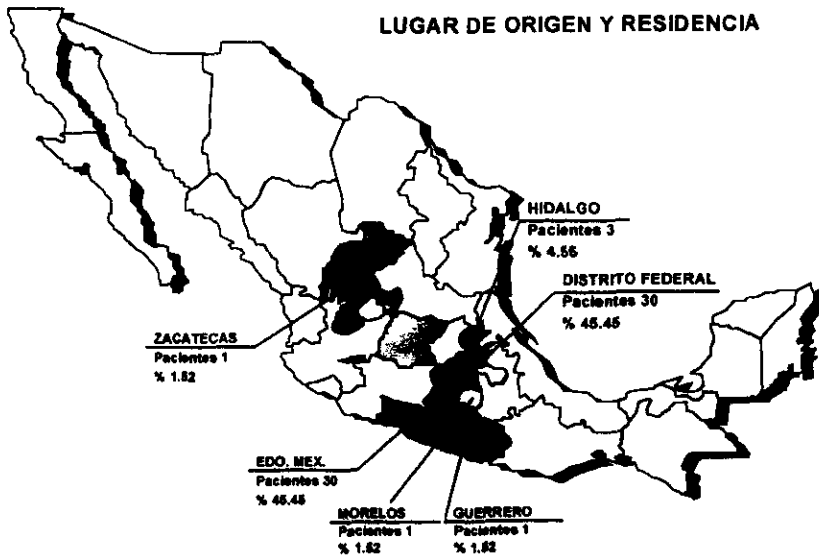
**LUGAR DE ORIGEN Y RESIDENCIA**

De los 66 pacientes estudiados 30 (45.45 %) fueron originarios y residentes del Estado de México, 30 (45.45 %) del D. F., 3 (4.55 %) del Estado de Hidalgo, 1 de Guerrero, 1 de Morelos, 1 de Zacatecas.

Tabla No. 14 Lugar de origen y residencia

Lugar de origen y residencia	Paciente	%
Distrito Federal	30	45.45
Estado de México	30	45.45
Hidalgo	3	4.55
Guerrero	1	1.52
Morelos	1	1.52
Zacatecas	1	1.52
Total	66	100

Fuente: Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica. C.D.P.



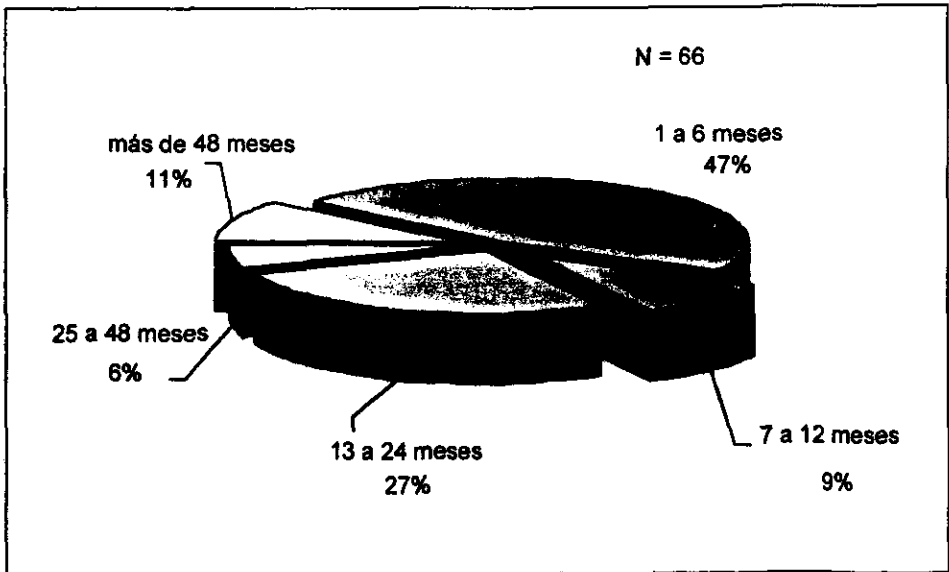
**TIEMPO DE SEGUIMIENTO**

De los 66 pacientes estudiados, el 47% acudieron para su atención y tratamiento durante 1 a 6 meses, 18 pacientes (27.3%) fueron atendidos de 13 a 24 meses; 7 pacientes (10.6%) se encontraron en control por más de 48 meses y 6 pacientes (9.1%) fueron atendidos de 7 a 12 meses.

Tabla No. 15 Tiempo de seguimiento (meses)

Seguimiento meses	Pacientes	%
1 a 6	31	47.0
7 a 12	6	9.1
13 a 24	18	27.3
25 a 48	4	6.1
más de 48	7	10.6

Fuente: Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica. C.D.P.



Gráfica No. 15 Tiempo de seguimiento en meses

**COEXISTENCIA CON OTROS PADECIMIENTOS**

Tabla No 16 Coexistencia con otros padecimientos

<b>Padecimientos</b>	<b>Pacientes</b>	<b>%</b>
Ninguno	57	86.36
Dermatitis seborreica de piel cabelluda	1	1.51
Crisis convulsivas tónico-clónicas	1	1.51
Dermatitis del área del pañal	1	1.51
Hiperreactividad bronquial	1	1.51
Alopecia por fricción	1	1.51
Prurigo por insectos	1	1.51
Hemangioma plano	1	1.51
Dermatitis atópica	1	1.51
Vitiligo	1	1.51
<b>Totales</b>	<b>66</b>	<b>100.00</b>

Fuente: Archivo de la clínica de Dermatología Pediátrica. C.D.P.

De los 66 pacientes estudiados, solo en 9 casos (13.63%) se encontró coexistencia con otros padecimientos.

## DISCUSION

El presente trabajo constituye una revisión de los casos de mastocitosis atendidos en la clínica de Dermatología Pediátrica del Centro Dermatológico Pascua de 1991 a 1998, para establecer su propia casuística.

La incidencia global de la mastocitosis en el Centro Dermatológico Pascua es de 1.69% por cada 10,000 pacientes de primera vez de la consulta dermatológica.

Hasta el momento no se ha podido determinar la prevalencia de la mastocitosis en la población general, ya que muchos casos no son reconocidos, otros se autolimitan o no son diagnosticados.

La mastocitosis pediátrica es un proceso generalmente benigno, de comportamiento poco agresivo, que responde adecuadamente al tratamiento sintomático y que requiere de medidas dietéticas restrictivas en pocos casos.

En cuanto a la distribución por sexos, se observo un ligero predominio en el sexo masculino con 36 pacientes (55%).

El grupo de edad más afectado fue el de los menores de un año en 34 casos (51.5%).

La edad de aparición de las lesiones cutáneas más frecuente fue entre el nacimiento y los primeros 4 meses de vida en 45 pacientes (68.18%); las lesiones estaban presentes al nacimiento en un 15% de los casos y antes del primer año de vida en el 95.45% de los casos.

50 pacientes (75%) tenían menos de un año de evolución con el padecimiento a su ingreso a la clínica de Dermatología Pediátrica.

La mastocitosis maculo-papular fue la forma clínica de presentación más frecuente (75.8%) de los casos, evolucionando como un proceso benigno con baja presentación en los cuadros de eritema facial. El número de las lesiones cutáneas fue variable presentándose en forma diseminada y generalizada, respetando en la mayor parte de los casos cabeza y cara.

Ningún paciente experimentó síntomas clínicos asociados a la enfermedad como síntomas digestivos, dolor torácico, náuseas, cefalea o pérdida de la conciencia.

En ningún caso de la mastocitosis máculo-papular se documento antecedentes familiares.

Con relación a los mastocitomas, las lesiones estuvieron presentes desde el nacimiento en el 50% de los casos, todos presentaron lesiones únicas, con localización predominante en extremidades superiores. Las palmas y las plantas no se encontraron afectadas en ningún caso. Todos los casos fueron manejados en forma conservadora, manteniéndose sin cambios durante el seguimiento.

Dado que las lesiones únicas son menos preocupantes, es posible que en muchos de estos casos no se busque la atención médica adecuada.

En general los mastocitomas evolucionan como lesiones benignas sin afección extracutánea y no se requiere la realización de exámenes complementarios. En la literatura se reporta que la evolución natural de los mastocitomas es hacia la resolución espontánea, sin embargo en el caso de nuestros 8 pacientes con mastocitomas se requiere de un mayor tiempo de seguimiento para observar su evolución y poder efectuar conclusiones.

En estudios previos no se han reportado alteraciones en los exámenes de laboratorio, por lo que no se efectuó como un examen de rutina en el protocolo de estudio de los pacientes estudiados.

En la presente revisión sólo se encontró un caso de Mastocitosis xantelasmoide con antecedentes familiares del padecimiento.

En cuanto a la evolución de los pacientes podemos considerar que el 4% presentaron remisión de las lesiones, 84% mostraron mejoría y un 7% de los casos cursaron con cuadros de remisión y exacerbación de los síntomas.

Del análisis de los pacientes estudiados se puede concluir que el comportamiento clínico de las mastocitosis pediátricas es benigno, con tendencia a la autoinvolución y con una baja incidencia de afección extracutánea. Lo cual concuerda con lo referido en la literatura. Por esta razón el abordaje terapéutico de la mastocitosis pediátrica es conservador, mediante el empleo de medidas generales (sustitutos de jabón, emolientes, pasta al agua), la administración de antihistamínicos H<sub>1</sub> clásico, H<sub>1</sub> de acción dual, H<sub>1</sub> no sedante ó un H<sub>2</sub>, evitando la ingestión de algunos medicamentos (ácido acetyl salicilico) y en algunos casos el uso de medidas dietéticas restrictivas.

De los 66 pacientes estudiados solo en 9 casos se encontró coexistencia con otros padecimientos (Dermatitis seborreica de piel cabelluda, Crisis convulsivas tónico clónicas, dermatitis del área del pañal entre otros).



---

## BIBLIOGRAFIA

1. Lewis RA. Mastocytosis J Allergy Clin Immunol 1984;74:755-765.
2. 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.
3. Caplan RM The Natural course of Urticaria pigmentosa Arch Derm 1963;87:146- 156.
4. Shaw HM, Wash T. Genetic Aspects of Urticaria Pigmentosa Arch Derm 1968;97:137-138.
5. Longley J, Duffy T, Kohn S. The mast cell and mast cell disease J Am Acad Dermatol 1995;32:545-61.
6. Oku T, Hashizume H, Yokote R, et al. The familial occurrence of Bullous Mastocytosis Arch Derm 1990;126:1478-1484.
7. Manzano Pablos R, Borbujo Martínez J, Echeverria C, et al. Urticaria pigmentosa familiar. Dos nuevos casos. Actas Dermo-sif 1992;10:539-42
8. Clark DP, Buescher L, Havey A. Familial Urticaria Pigmentosa. Ach Inter Med 1990;150:1742-1744.
9. Mascaro JM, Mascaro CG. Mastocitosis papulotuberosa y tumoral cutánea difusa familiar. Actas Dermosifgr 1971;61:53-62.
10. Kettelhut BV, Metcalfe DD, Pediatric mastocytosis. J Invest Dermatol 1991;96:158-189.
11. Fine JoDavid. Mastocytosis Int J Dermatol 1980; 19:117-123.
12. Melman SA. Mast cells and their mediators Int J Dermatol 1987;26:335-343.
13. Di Bacco RS and DeLeo VA. Mastocytosis and the mast cell J Am Acad Dermatol 1982;7:709-722.
14. Logley J. Is mastocytosis a mast cell neoplasia or a reactive hiperplasia? Clues from the study of mast cell growth factor. Ann Med 1994;26:115-116.
15. Longley BJ, Morganroth GS, Tyrrel L, et al. Altered metabolism of mast cell growth factor (c kit ligand) in cutaneous mastocytosis N Engl J Med 1993;328:1302-1307.

- 
16. Meininger CJ, Yano H, Rottapel R, et al. The c-kit receptor ligand functions as a mast cell chemoattractant *Blood* 1992;79:958-963.
  17. Nilsson G, Butterfield JH, Nilsson K, et al. Stem cell factor is a chemotactic for human mast cells. *J Immunol* 1994;153:3717-3723.
  18. Broide DH, Wasserman SI, Alvaro Gracia J, et al. Transforming growth factor B1 selectively inhibits IL-3 dependent mast cell proliferation without affecting mast cell function or differentiation *J Immunol* 1989;143:1591-1597.
  19. Gruber BL, Marchese MJ and Kew RR. Transforming growth factor B1 mediates mast cell chemotaxis. *J Immunol* 1994;152:5860-5867.
  20. Soter NA, Austen KF. Mastocitos. In Fitzpatrick "Dermatología en Medicina General". Editorial Panamericana. Buenos Aires 1987.:549-555.
  21. Cowen T, Trigg P, Eady RAJ. Distribution of mast cells in human dermis: development of a mapping technique *Br J Dermatol* 1979;100:635.
  22. Mikhail GR, Miller Milinska A, Mast cell population in human skin *J Invest Dermatol* 1964;43:249.
  23. Sweet W, Smoller BR. Perivascular mast cells in urticaria pigmentosa. *J Cutan Pathol* 1996;23:247-53.
  24. Ebertz JM, Hirshman CA, Kettelkamp NS, et al. Substance P-Induced histamine release in human cutaneous mast cells. *J Invest Dermatol* 1987;88:682-685.
  25. Tharp Michael D. The interaction between mast cell and endothelial cells. *J Invest Dermatol* 1989;93:107s-112s.
  26. Schwartz LB, Richmond PhD. Mast cells and their role in urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:190-204.
  27. Galli SK. New concepts about the mast cell. *N Engl J Med* 1993;328:257-265.
  28. Weber S, Kruger-Krasagakes S. Mast cells. *Int J Dermatol* 1995;34;1-10.
  29. Ormerod AD, Herriot R, Davidson RJL, et al. Adult mastocytosis: an immunophenotypic and flow-cytometric investigation *Br J Dermatol* 1990;122:737-744.
  30. Krislis SA, Warneford SG, Macpherson J, et al. 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.

- 
31. Kirshenbaum AS, Kessler SW, Goff JP, Metcalfe DD. Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells. *J Immunol* 1991;146:1410-15.
  32. Zucker Franklin D. Ultrastructural evidence for the common origin of human mast cells and basophils. *Blood* 1980;56:534-540.
  33. Breathnach AS. Development and differentiation of dermal cells in man. *J Invest Dermatol* 1978;71:2-8.
  34. William W. Douglas. Histamina y 5-Hidroxitriptamina (serotonina) y sus antagonistas. In Godman LS, Gildman A: *Las Bases farmacológicas de la Terapéutica*. 7ª. Edición. Buenos Aires, Argentina; Medica Panamericana. 1986, pp. 577-607.
  35. Dunhill H. Receptors for histamine in human skin blood vessels: a review. *Br J dermatol* 1977;97:225-227.
  36. Richman Tobi. Mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:152-153.
  37. Roberts LJ, Sweetman BJ, Lewis RA, et al. Increased production of prostaglandin D2 in patients with systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1980;303:1400-1404.
  38. Romani de Gabriel J, Puig Sanz L, De Moragas Viñas J Ma. Urticaria pigmentosa. Evaluación de una serie retrospectiva en un servicio de Dermatología. *Actas dermo-sif* 1996;87:533-538.
  39. Ashinoff R, Soter NA, Freedberg IM. Solitary Mastocytoma in an adult. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19:487-488.
  40. Baref CS, Shapiro L. Solitary mastocytoma. Case report in an adult. *Arch Dermatol* 1969;99:584-90.
  41. Fine JD. Mastocytosis. *Int J dermatol* 1980;19:117-123.
  42. Niizawa M, Masahashi T, Maie O, et al. A case of Solitary Mastocytoma Suggesting a divided form Mast Cell Nevus. *J Dermatol* 1989;16:402-404.
  43. Katoh N, Hirano S and Yasuno H. Solitary mastocytoma treated with tranilast. *J Dermatol* 1996;23:335-339.
  44. Willemze R, Ruiter DJ, Scheffer E, et al. Diffuse cutaneous mastocytosis with multiple cutaneous mastocytomas. *Br J Dermatol* 1980;102:601-607.
  45. Almagro M, Fonseca E. Mastocytosis. *Piel* 1987;2:444-456.

- 
46. Azaña JM, Torrelo A, Mediero IG, et al, Urticaria Pigmentosa: A review of 67 pediatric cases. *Pediatric Dermatology* 1994;11:102-106.
  47. Emmanuel PD, Barton JC, Gualtieri RJ. et al. Urticaria pigmentosa and preleukemia: Evidence for reactive mast cell proliferation. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:893-7.
  48. Stanoeva L and Konstantinov D. A case of systemic multinodular mastocytosis *Br J Dermatol* 1973;88:509-511.
  49. Ortuño Gil C. Moreno Gutiérrez JC. Lesiones ampollosas congenitas y familiares. *Piel* 1995;10:483-85.
  50. Fenske NA, Lober CW, Pautler SE Congenital bullous Urticaria Pigmentosa. *Arch Dermatol* 1985;121:115-118.
  51. Beirana Palencia A, Serpa Pérez M, Novales S.J. Mastocitosis nodular xantelasmoide. Comunicación de un caso familiar y breve revisión de la literatura. *Rev CDP* 1993;2:31-38.
  52. Escudero Ordoñez J., Menacho Fuentes MR, Moreno Gimenez JC. et al. Mastocitosis cutánea difusa. A proposito de dos casos familiares. *Med Cut ILA* 1987;15:71-74.
  53. Valencia Zavala MP, Izeta Gutiérrez I, Mercadillo Pérez P. et al. Mastocitosis cutánea difusa, presentación de un caso y revisión del tema. *Dermatología Rev Mex.* 1995;39:37-39.
  54. Greaves MW. Mastocytosis. In Rook et al. *Textbook of Dermatology*. Fifth Edition. Oxford. Blackwell Scientific Publications. 1992:2065-2070.
  55. Rasmussen JE. Xantelasmoidea. An unusual case of urticaria pigmentosa. *Arch Dermatol* 1976;112:1270-71.
  56. Griffiths WAD, Daneshbod K. Pseudoxanthomatous mastocytosis. *Br J Dermatol* 1975;93:91-95
  57. Korenblatt PE, Wender HJ, Whyte MP, et al. Systemic Mastocytosis. *Arch Intern Med* 1984;144:2249-2253.
  58. Forman MB, Oates JA, Robertson D, et al. Increased adventitial mast cells in a patient with coronary spasm. *N Engl J Med* 1985;313:1138-41.
  59. Dvorak AM. Mast cell degranulation in human hearts. *N Engl J Med* 1986;315:969-70.
  60. Duffy TP. Clinical Problem-Solving. *N Engl J Med* 1993;328:1333-36.

- 
61. Huang TY, Yam LT, Chin Yang. Radiological features of systemic mast cell disease. *Br J Radiol* 1987;60:765-70.
  62. 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.
  63. Orlow SJ, Wardky KL, Bologna JL. Skin and bones II. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:447-62.
  64. Nixon RK. The relation of mastocytosis and lymphomatous disease. *Ann Intern Med* 1966;64:856-60.
  65. Almagro M, Fonseca E, Sánchez A, et al. Mastocitosis sistémica. *Med Cut ILA* 1988;16:213-218.
  66. Horny HP, Wehrmann RM, Kaiserling E. Blood findings in generalised mastocytosis: evidence of frequent simultaneous occurrence of myeloproliferative disorders. *Br J Haematology* 1990;76:186-193.
  67. Travis WD, Li CY, Yam LT, et al. Significance of Systemic mast cell disease with associated hematologic disorders. *Cancer* 1988;62:965-972.
  68. Lawrence JB, Friedman BS, Travis WD. Hematologic manifestations of Systemic mast cell disease: A prospective study of laboratory and morphologic features and their relation to prognosis. *Am J Med* 1991;91:612-124.
  69. Ferguson J, Thompson RHP, Graves MW. Intestinal mucosal mast cells: enumeration in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *Br J Dermatol* 1988;119:573-8.
  70. Ammann W, Vetter D, Deyhle P, et al. Gastrointestinal involvement in systemic mastocytosis. *Gut* 1976;17:107-112.
  71. Poynard T, Nataf C, Mesing B. Secretory diarrhea and PGD2 overproduction in systemic mastocytosis. *N Eng J Med* 1982;229:186.
  72. Campbell EW, Hector D, Gossain V. Heparin activity in systemic mastocytosis. *Annals Int Med* 1979;90:940-1.
  73. Fishman RS, Fleming CR, Chin Yang Li. Systemic Mastocytosis with review of gastrointestinal manifestations. *Mayo Clin Proc* 1979;54:51-54.
  74. Clemett A, Fishbone G, Levine RJ, et al. Gastrointestinal lesions in Mastocytosis. *Am J Roentgenol* 1968;103:405-412.

- 
75. Reisberg IR, Oyakawa S. Mastocytosis with malabsorption, myelofibrosis, and massive ascites. *Am J Gastroenterol* 1987;82:54-60.
  76. Safyan EL, Veerabagu MP, Swerdlow SH, et al. Intrahepatic Cholestasis due to Systemic mastocytosis: A case report and Review of literature. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 1197-1202.
  77. Redondo Mateo J, Vaquero Pérez M, Guinea Esquedo L. Mastocytosis Sistemica. *Med Cut ILA* 1990;18:162-166.
  78. Webb TA, Li CY, Yam LT, Systemic mast cell disease: a clinical and hemopathologic study of 26 cases. *Cancer* 1982;49:927-983.
  79. Rothe MJ and Kerdel FA. The Mast Cell in Fibrosis. *Int J Dermatol* 1991;30:13-15.
  80. Horan RF, and 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-14s.
  81. Turk J, Oates JA, Roberts J. Intervention with epinephrine in hypotension associated with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:189-192.
  82. Roberts JL. and Oates JA. Biochemical diagnosis of systemic mast cell disorders. *J Invest Dermatol* 1991;96:19s-25s.
  83. Cherner Ja, Jensen RT, Dubois A, et al. Gastrointestinal dysfunction in Systemic mastocytosis. A prospective study. *Gastroenterology* 1988;95:556-667.
  84. Wilkinson B, Jones A, Kossard S. Mast cell quantitation by image analysis in adult mastocytosis and inflammatory skin disorders. *J Cutan Pathol* 1992;19:366-370.
  85. Garriga MM, Friedman MM, Metcalfe DO. A survey of the number and distribution of mast cells in the skin of patients with mast cell disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:425-32.
  86. Kettelhut BV, Parker RI, Travis WD, et al. Hematopathology of the Bone Marrow in Pediatric Cutaneous Mastocytosis. *Am J Clin Pathol* 1989;91:558-562.
  87. Metcalfe DD, Soter NA, Wasserman SI, et al. Identification of sulfated mucopolysaccharides including heparin in the lesional skin of a patient with mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1980;74:210-2
  88. Demis DJ, Walton MD, Higdon RS. Histaminuria in Urticaria Pigmentosa. *Arch Dermatol* 1961;83:127-138.

- 
89. Tharp MD. Mast cell disease and its diagnosis. *J Invest Dermatol* 1995;885.
  90. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, et al. Tryptase levels as an indicator of mast cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987;316:1622-6.
  91. Feldman JM. Histaminuria from Histamine Richs foods. *Arch Intern Med* 1983;143:2099-2102.
  92. Keller ET, and Roth HP. Hiperchlorhydria and Hiperhistaminemia in a patient with Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* 1970;283:1449-50.
  93. Kluin-Nelemans HC, Jansen JH, Breukelman H, et al. Response to interferon alfa 2b in a patient with systemic Mastocytosis *N Engl J Med* 1992;326:619-23.
  94. Ridell B, Olafsson JH, Roupe G, et al. The bone marrow in UP and systemic mastocytosis 1986;122:422-27.
  95. Austen KF. Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 1992; 326:639-640
  96. Soto de Delas J, Zozaya JM, Vazquez Doval J, et al. Mastocitosis sistemática. El signo de Darier en el tubo digestivo. *Actas Dermo-sif* 1988;79:677-680.
  97. Anstey A, Lowe DG, Kirby JD, et al. Familial mastocytosis: a clinical, immunophenotypic, light and electron microscopic study. *Br J Dermatol* 1991;125:583-587.
  98. Atkins FM and Clarck RA. Mast cells and fibrosis. *Arch Dermatol* 1987;123:191-192.
  99. Falanga V, Soter NA, Kerdel FA. Increased plasma histamine level in eosinophilic fasciitis. *Arch Dermatol* 1989;125:805-8.
  100. Fonseca E, Solís J. Mast Cells in the skin: Progressive systemic sclerosis and the toxic oil syndrome. *Annals Int Med* 1985;102:864-5
  101. Schaumburg-Lever G, Orfanos CE, Lever WF. Electron microscopic study of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1972;106:662-7.
  102. Johnson HH, De Oreo GA, Lascheid WP, et al. Skin histamine levels in chronic atopic dermatitis. *J invest Dermatol* 1960;34:237-8.
  103. Rothe MJ, Nowak M, Kerdel FA. The mast cell in health and disease *J Am Acad Dermatol* 1990;23:615-624.
  104. Wintroub BU, Mihm MC Jr, Goetzl Ej, ET AL. Morphologic and funcional evidence for release of mast cell products in bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 1978;298:417-21.

- 
105. Cawley E, Hoch Ligeti C. Association of tissue mast cells and skin tumors. *Arch Dermatol* 1961;83:146-149.
  106. Deng JS, Brod BA, Saito R, et al. Immune associated cells in basal cell carcinomas of skin. *J Cutan Pathol* 1996;23: 140-146.
  107. Burkhardt Pérez Ma.P, Naranjo Sintes R, Delgado Florencio V, et al. Urticaria pigmentada del adulto y adenoma hipofisiario. *Actas Dermo-sif* 1987;78:493-495.
  108. Reed JA, McNutt S, Bogdany JK, et al. Expression of the mast cell growth factor interleukin -3 in melanocytic lesions correlates with an increased number of mast cells in the perilesional stroma: implications for melanoma progression. *J Cutan Pathol* 1996;23:495-505.
  109. Claman HN, On scleroderma. Mast Cells, endothelial cells, and fibroblasts. *JAMA* 1989;262:1206-9.
  110. Leroy EC, Smith EA, Kahaleh MB, et al. A strategy for determining the pathogenesis of systemic sclerosis. *Arthritis and Rheum* 1989;32:817-25.
  111. Malone DG, Wilder RL, Saavedra Delgado AM, et al. Mast cell number rheumatoid synovial tissues: Correlations with quantitative, measures of lymphocytic infiltration by antiinflammatory therapy. *Arthritis Rheum* 1987;30:130-7.
  112. Wood C, Sina B, Webster CG et al. Fibrous mastocytoma in a patient with generalizad cutaneous mastocytosis. *J Cutan Pathol* 1992;19:128-33
  113. Riccardi VM. Mast cell stabilization to decrease neurofibroma growth. Preliminary experience with ketotifen. *Arch Dermatol* 1987;123:1011.
  114. Brody I. Dermal and epidermal involvement in the evolution of acute eruptive guttate psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 1984;82:465-70.
  115. Naukkarinen A, Harvima IT, Aalto ML, et al. Mast cell tryptase and chymase are potential regulators of neurogenic inflammation in psoriatic skin. *Int J Dermatol* 1994;33:361-66.
  116. Yoo D, Lessin LS, Jensen WN. Bone Marrow Mast cells in Lymphoproliferative disorders. *Ann Int Med* 1978;88:753-57.
  117. Jackson N, Burt D, Crocker J, et al. Skin mast cells in polycythaemia vera: relationship to The pathogenesis and treatment of pruritus. *Br J Dermatol* 1987;116:21-9.



- 
118. Prokocimer M, Polliack A. Increased Bone Marrow Mast Cells in Preleukemic Syndromes, Acute Leukemia, and Lymphoproliferative Disorders. *Am J Clin Pathol* 1981;75:34-38.
  119. Miner PB. The role of the mast cell in clinical gastrointestinal disease with special reference to systemic mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991;96:40s-44s.
  120. Sheu HM, YU HS, Chang CH. Mast cell degranulation and elastolysis in the early stage of *striae distensae*. *J Cutan Pathol* 1991;18:410-16.
  121. Michalowski R and Lesna P. Mast cells in Skin Tuberculosis. *Int J Dermatol* 1996;35:606.
  122. Mostafa FF, Nasr AN, Harras ME, The role of mast cells in treatment of scabies. *Int J Dermatol* 1995;34:186-189.
  123. Fattah HA, Abdel-Al YK, Al-Saleh QA. et al. Cutaneous Mastocytosis: A report of six paediatric cases from Kuwait. *J Kuwait Med Ass*;22:376-379.
  124. Delgado Vicente S, Borrego Pintado M. Oñate Cuchet JM, et al. Mastocytosis sistémica benigna. *Actas Dermo-sif* 1989;80:759-763.
  125. Soter NA. The skin in Mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991;96:32s-39s.
  126. Vizán de Uña C y Soto Melo J. Antihistamínicos en Dermatología I: farmacología. *Piel* 1992;7:39-48
  127. Torrelo Fernández A., Navarro Campoamor L, Escribano Mora L., et al diagnóstico, tratamiento y clasificación de la mastocitosis pediátrica. Estudio de 172 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 1998;89:461-476.
  128. Flores Cuadra F., Alonzo L. Antihistamínicos en Dermatología. *Rev. CDP* 1996;5:194-202.
  129. Ting Stanislaus. Ketotifen and systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:818
  130. Kettelhurt BV, Berkebile C, Bradley D, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of ketotifen versus hydroxyzine in the treatment of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:866-70.
  131. Kolde G, Frosch PJ, Czarnetzki BM: Response of cutaneous mast cells to PUVA patients with urticaria pigmentosa: histomorphometric, ultrastructural and biochemical investigations *J Invest Dermatol* 1984;83:75-78

- 
132. Christophers E, Honigsmann H, Wolff K: PUVA treatment of urticaria pigmentosa. *Br J Dermatol* 1978;98:701-2.
133. Granerus G, Roupe G, Swanbeck G: Decreased urinary histamine metabolite after successful PUVA treatment of urticaria pigmentosa. *J Invest Dermatol* 1981;76:1-3.
134. Vella Briffa D, Eady RAJ, James MP, et al. Photochemotherapy (PUVA) in the treatment of urticaria pigmentosa. *Br J Dermatol*; 1983;109: 67-75.
135. Fradin AS, Ellis CN, Goldfarb MT, Oral cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *JAAD* 1991;25:1065-7
136. Ashonoff R, Soter NA, Freedberg IM. Solitary Mastocytoma in an adult. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19:487-88.
137. Katoh Norito, Hirano Shinya and Yasumo Hirokazu. Solitary Mastocytoma Treated with Tranilast. *J Dermatol* 1996;23:335-39.
138. Reich J, Cazzaniga AL, Mertz PM. The effect of electrical stimulation on the number of mast cells in healing wounds. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:40-6.
139. Czarnetzki BM, Algermissen B, Jeep S, et al. Interferon treatment of patients with chronic urticaria and mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:501-2.
140. Petit A, Pulik M, Gaulier A, et al. Systemic mastocytosis associated with chronic myelomonocytic leukemia: Clinical features and response to interferon alfa therapy *J Am Acad Dermatol* 1995;32:850-3.
141. Demis DJ. The mastocytosis syndrome: clinical and biological studies. *Ann Inter Med* 1963;59:194-206.
142. Butterfield F, Kao PC, Klee GC, et al. Aspirin idiosyncrasy in systemic mast cell disease: a new look at mediator release during aspirin desensitization. *Mayo Clin Proc* 1995;70:485.
143. Cryer PE and Kissane JM. Systemic Mastocytosis. *Am J Med.* 1976; 61:671-680
144. Frieri M, Alling DW, Metcalfe D. Comparison of the therapeutic efficacy of cromolin sodium with that of combined chlorpheniramine and cimetidine in systemic mastocytosis. *Am J Med* 1985;78:9-15.
145. Hirschowitz BI, and Groarke MB. Effect of Cimetidine on Gastric Hypersecretion and diarrhea en systemic mastocytosis. *Annals Inter Med* 1979;90:769-771.

- 
146. Parker RI Hematologic aspects of mastocytosis: II Management of Hematologic disorders in association with systemic mast cell disease. *J Invest Dermatol* 1991;96:52s-54s.
  147. Friedman B, Darling Gail, Norton Jeffry, et al. Splenectomy in the management of systemic mast cell disease *Surgery* 1990;107:94-100.
  148. Scott HW, Parris W, Sandidge PC, et al. Hazards in operative Management of patients with Systemic Mastocytosis. *Ann Surg* 1983;197:507-512.
  149. Simon RA. Treatment of systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1980;302:231.
  150. Soter Na, Austen KF, Wasserman SI. Oral disodium cromoglycste in the treatmet of systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1979;301:465-69.
  151. Cooper AJ, Winkelman RK, Wiltsie JC. Hematologic malignancies occurring in patients with urticaria pigmentosa. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:215-20.
  152. Czarnetzi BM, Behrendt H: Urticaria pigmentosa: clinical picture and response to oral cromolyn sodium *Br J Dermatol* 1981;105:563-567.
  153. Metcalfe DD. The Treatment of Mastocytosis: An Overview. *J Invest Dermatol* 1991;96:55s-59s.
  154. Horny MP, Parqaresch MR, Lennert K. Bone Marrow findings in systemic mastocytosis. *Human Pathol* 1985;16:808-814.
  155. Gysel DV, Oranje AP, Vermeiden I, et al. Value of urinary N-methylhistamine measurements in childhood mastocytosis. *J Am Acad Med.* 1996;35:556-8.
  156. Claman HN, Mast ceell changes in a case of rapidly progressive scleroderma Ultrastructural analysis. *J Invest Dermatol* 1989;92:290-5.
  157. García García G. Mastocitosis. Aspectos clínicos e histopatológicos. Tesis de Pregrado. Mexico 1968.