



Universidad de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

**FACTORES CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS QUE PREDICEN EL
COMPORTAMIENTO CLÍNICO AL INICIO DE LA ENFERMEDAD.
ESTUDIO PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO DE 132 PACIENTES.**

SERGIO VAÑÓ-GALVÁN

Servicio de Dermatología.

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Director: Dr. Luis Escribano

Codirector: Dr. Pedro Jaén

Madrid, marzo 2010

Índice de contenidos

AGRADECIMIENTOS	1
ABREVIATURAS	3
INTRODUCCIÓN	7
1. Historia de las mastocitosis	7
2. Ontogenia, citología, histología, anatomía, función e inmunofenotipo del mastocito normal.....	8
3. Definición y clasificación de las mastocitosis	32
4. Epidemiología de las mastocitosis	40
5. Clínica de las mastocitosis pediátricas	41
6. Diagnóstico de las mastocitosis pediátricas	45
7. Tratamiento de mastocitosis pediátricas	56
8. Pronóstico de las mastocitosis	62
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	65

MATERIAL Y MÉTODOS	68
1. Diseño del estudio.....	68
2. Periodo del estudio.....	68
3. Sujetos del estudio	68
a) Criterios de inclusión.....	68
b) Variables estudiadas	69
c) Pruebas realizadas.....	73
d) Protocolo terapéutico.....	74
e) Severidad.....	76
4. Métodos estadísticos	77
RESULTADOS.....	79
1. Resultados descriptivos del estudio.....	79
2. Datos de las formas severas.....	90
3. Relación entre las variables estudiadas	95
a) Relación entre los síntomas y la forma clínica de la enfermedad	95
b) Relación entre los niveles de triptasa sérica, la forma clínica de la enfermedad y la severidad de los síntomas.....	97
c) Factores asociados a la severidad de los síntomas	100

DISCUSIÓN.....	106
1. Características epidemiológicas, clínicas y diagnósticas de las mastocitosis	109
a) Datos descriptivos del estudio	109
b) Datos de las formas severas	116
2. Factores clínicos y biológicos asociados a un comportamiento clínico más severo.	119
3. Protocolos terapéuticos indicados según factores de riesgo	121
CONCLUSIONES.....	131
RESUMEN	133
ABSTRACT	138
BIBLIOGRAFÍA	143
ANEXO: protocolos específicos empleados por la REMA en los pacientes con mastocitosis.....	172

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Eliseo y Carmen, por su interés en mi formación y apoyo constante.

A Paula, mi prometida, por su paciencia, por el tiempo que he dejado de dedicarle por la Tesis, así como por todo el apoyo incondicional.

A mi hermano, Eliseo, por toda su ayuda tanto informática como moral.

Al director de la Tesis, Luis Escribano, genio incansable que ha tenido la paciencia necesaria para llevar a buen puerto este trabajo.

A Iván, persona imprescindible en la realización del estudio, tanto por sus conocimientos científicos, como estadísticos.

Al codirector de la Tesis, mi jefe y amigo, Pedro Jaén, al que estaré siempre agradecido por la formación que me ha dado la oportunidad de recibir.

A Almudena y Laura, por su contribución a los datos de la Tesis.

A Nieves, por su supervisión de los métodos estadísticos del estudio, y la paciencia que ha demostrado en todo momento.

A Carmen Moreno, por la supervisión en las imágenes histológicas.

A Isabel Aldanondo, por su generosidad en la aportación de datos al principio del estudio.

A Montse, por sus consejos, que han sabido guiarme hasta la consecución de este trabajo.

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

A Rosa Núñez y Belén de la Hoz, por su apoyo en el Ramón y Cajal y sus ánimos para sacar adelante este estudio.

A todo el personal y a todos los colegas con los que he compartido mis años de residencia en el Servicio de Dermatología del hospital Ramón y Cajal de Madrid, que además de compañeros han sido apoyo y amigos a lo largo de este tiempo.

LISTA DE ABREVIATURAS

AA: ácido araquidónico

AEDP: Asociación Española de Pacientes con Mastocitosis

Ags: antígenos

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

CF: citometría de flujo

CLMast: Centro de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha

CPA: carboxipeptidasa A

CSF-1: factor de estimulación de macrófagos

ICQ: inmunocitoquímica

IF: inmunofenotipo

IHQ: inmunohistoquímica

IL: interlequinas

LAM: leucemia aguda mieloide

LT: leucotrienos

MC: mastocito

MCD: mastocitosis cutánea difusa

MCM: mastocitos de mucosa

MCMP: mastocitosis cutánea maculopapular

MCTC: mastocitos de tejido conectivo

MGG: May-Grunwald-Giemsa

MK: natural killer

MMP: metaloproteinasas

MO: médula ósea

MSA: mastocitosis sistémica agresiva

MSI: mastocitosis sistémica indolente

MSP: mastocitosis pediátricas

OMS: Organización Mundial de la Salud

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas

PG: prostaglandinas

REMA: Red Española de Mastocitosis

SCF: Stem Cell Factor

SMD: síndrome mielodisplásico

SMP: síndrome mieloproliferativo

SP: sangre periférica

TMEP: telangiectasia macular eruptiva perstans

TNF: factor de necrosis tumoral

UP: urticaria pigmentosa

UVA: ultravioleta A

VIP: péptido intestinal vasoactivo

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. HISTORIA DE LAS MASTOCITOSIS

El término mastocitosis engloba a una serie de trastornos muy poco frecuentes, caracterizados por una proliferación anormal y acumulación de mastocitos (MC), generalmente de baja intensidad, que puede afectar a uno o varios órganos.

Nettleship y Tay describieron por primera vez, en 1869 las características clínicas de la mastocitosis cutánea en un artículo sobre formas raras de urticaria;¹ en este trabajo describieron un exantema pigmentado que respondía al roce con la aparición de nuevas lesiones de urticaria localizada, peculiaridad que hoy se conoce como signo de Darier. Nueve años más tarde, en 1878, Sangster denominó a esta enfermedad “urticaria pigmentosa” (UP).²

Se atribuye a Paul Ehrlich la primera descripción del mastocito cuando este autor estudió, en 1877, unas células presentes en tejido conectivo humano a las que denominó “mastzellen” (célula cebada o “bien alimentada”) por la abundante granulación metacromática que les confiere su característica apariencia.^{3;4} Unna fue el primer autor que asoció las lesiones cutáneas de la urticaria pigmentosa a infiltrados mastocitarios, poco después de la descripción del mastocito por Ehrlich.⁴

En 1936 Sézary y colaboradores emplearon el término “mastocitoma”, que ya se utilizaba para denominar tumores, únicos o múltiples, de mastocitos en animales, para denominar las lesiones cutáneas de la urticaria pigmentosa en humanos. Estos autores fueron también los primeros en emplear el término “mastocitosis”.⁵ En 1949 Ellis publica el primer caso de urticaria pigmentosa con infiltración por mastocitos en tejidos

distintos de la piel documentada por histología, y así queda establecida la existencia de la mastocitosis sistémica.⁶ A partir de entonces comienzan a publicarse distintos casos con afectación de diversos tejidos y se establece que las mastocitosis pueden cursar con o sin afectación cutánea y pueden presentar una evolución indolente. Además, se evidenció que las mastocitosis pueden aparecer junto a otras hemopatías, principalmente síndromes mieloproliferativos o mielodisplásicos^{5;7} y también, aunque con menor frecuencia, con leucemias agudas mieloides y otras hemopatías clonales (revisada en la referencia⁸). Se describen además casos de leucemia de mastocitos.^{7;9} Actualmente se considera que el mastocito es una célula hematopoyética de estirpe mieloide¹⁰ y que las mastocitosis deberían encuadrarse dentro de los síndromes mieloproliferativos.⁹

En los últimos años se han acumulado múltiples evidencias que permiten considerar a las mastocitosis sistémicas del adulto como enfermedades clonales sobre la base de la identificación de mutaciones somáticas del *c-kit* en la inmensa mayoría de los casos¹¹ junto con el descubrimiento en la década de los 90 de un inmunofenotipo patognomónico de las mastocitosis sistémicas caracterizado por la expresión aberrante del antígeno CD25.¹²⁻¹⁵

2. ONTOGENIA, CITOLOGÍA, HISTOLOGÍA, ANATOMÍA, FUNCIÓN E INMUNOFENOTIPO DEL MASTOCITO NORMAL

I. ONTOGENIA Y DIFERENCIACIÓN DEL MASTOCITO

El MC es una célula hematopoyética, que deriva de la célula madre multipotencial,¹⁶⁻¹⁸ cuyo precursor está presente tanto en la médula ósea (MO) como la en sangre periférica y el cordón umbilical^{19;20} y expresa los antígenos (Ags) de superficie CD34, CD13 y CD117, pero no el receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI).²¹

Los precursores mastocitarios migran de la médula ósea a los tejidos, donde maduran y se diferencian adquiriendo las características morfológicas, inmunofenotípicas y funcionales típicas del tejido donde se localizan, a la vez que conservan su capacidad proliferativa;²² este hecho justifica la marcada heterogeneidad fenotípica de esta célula. Existen dos factores esenciales que regulan el crecimiento, la diferenciación, la migración y la supervivencia de los MC: el Stem Cell Factor (SCF) y su receptor, el *c-kit*. El SCF es sintetizado por las células del estroma y su forma activa se localiza tanto en superficie de las células del estroma como en forma soluble. El SCF es un citoprotector para los MC humanos y de ratón y tiene la capacidad de inducir desgranulación de los MC pulmonares humanos “in vitro” y de MC cutáneos “in situ” con elevación de mediadores mastocitarios en la circulación cuándo se administra por vía parenteral. Se ha comprobado que el *c-kit* juega un importante papel en la adhesión de los MCs y de otras células hematopoyéticas al estroma, a través de la unión del SCF presente en la membrana de las células estromales.²³

El gen *kit* fue caracterizado por primera vez por Besmer et al.²⁴ como un oncogen viral (*v-kit*) del virus del sarcoma felino H24-FeSV. Estudios posteriores de Yarden²⁵ demostraron que procedía del protooncogen *c-kit*. El protooncogen *c-kit* codifica una tirosinaquinasa tipo III denominada *c-kit*, relacionada por su estructura con el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y los factores de estimulación de macrófagos (CSF-1). En humanos se localiza en el brazo largo del cromosoma 4. El receptor *c-kit* ha sido adscrito al cluster de diferenciación CD117. Desde un punto de vista funcional, por tanto, el proto oncogen *c-kit* y su ligando, el SCF, están implicados en el crecimiento, diferenciación, migración y supervivencia de los MC y otras células hematopoyéticas; así cómo de los melanocitos y las células germinales (revisado en la referencia²⁶).

II. ASPECTOS ANATÓMICOS Y MORFOLOGÍA DEL MASTOCITO

Localización de los mastocitos en el tejido normal²⁷

Los mastocitos se localizan preferentemente en el tejido conectivo y en la interfase entre el medio externo y el interno donde es posible el contacto con antígenos, particularmente en la piel, también se encuentran en la mucosa y submucosa del tubo digestivo, la conjuntiva, los alvéolos pulmonares y las vías respiratorias, los ganglios linfáticos, la MO, la glándula mamaria, el útero y los testículos, entre otros.⁷ Están por tanto, en una localización ideal para desencadenar reacciones alérgicas y también para proteger al huésped frente a los patógenos parásitos o bacterias y los antígenos ambientales que se ponen en contacto con la piel y las superficies mucosas.

En la piel el número de mastocitos es superior en las capas más superficiales donde su número puede multiplicarse por 10 comparado con el del tejido celular subcutáneo. Atendiendo a la localización anatómica, el número de mastocitos es superior en las regiones más periféricas (cabeza, manos y pies), particularmente en la barbilla y en la nariz, y menor en las zonas más centrales, de forma que los recuentos mínimos se hallan en el abdomen. En síntesis, la piel sana tiene un gradiente mastocitario proximal-distal y central-periférico y el recuento de mastocitos puede variar según un factor superior a 20 según la capa de la piel y la localización anatómica que se estudia.²⁷

En la MO el número de MCs es escaso y, a veces, su visualización no resulta sencilla. En aspirados de MO se localizan inmersos en los grumos medulares junto con las células del estroma y las fibras. En cortes histológicos la distribución de los MCs es irregular, situándose la mayoría próximos al endostio y periostio, asociados con los

pequeños vasos sanguíneos y en la periferia de nódulos o agregados linfoides de la MO.²⁸

El empleo de inmunohistoquímica (IHQ) con anticuerpos anti triptasa²⁹ resulta el método más adecuado en histología, dada la gran especificidad de esta proteasa, para la identificación de los MC en diversos tejidos.

Morfología del mastocito

Con una tinción panóptica, como el May-Grünwald-Giemsa, los MCs humanos muestran una forma redonda u oval (dependiendo de su localización). Presentan un único núcleo sin segmentar, dispuesto de forma central. La cromatina es moderadamente condensada y no suele observarse nucleolo. El citoplasma está repleto de numerosos gránulos que dificultan la visualización del núcleo.³⁰

Los MCs de MO y otros tejidos son fácilmente identificables con la tinción de azul de toluidina realizada a pH ácido (1,5 a 3), por la coloración violácea de los gránulos. Los gránulos de los basófilos captan la misma coloración violeta, mientras el resto de las células se tiñen de color azul claro. Esta metacromasia de los gránulos mastocitarios se debe al alto contenido en proteasas y proteoglicanos, especialmente la heparina que interacciona con el colorante.³¹

Ultraestructura

El mastocito tiene un tamaño variable entre 10 y 25 micras. Su núcleo es redondo u oval con predominio de la heterocromatina y, por lo general, no se observa nucleolo. El citoplasma es amplio y posee múltiples prolongaciones finas y cortas. El aparato de Golgi está poco desarrollado, los ribosomas son escasos, así como los trayectos de retículo endoplásmico. Suelen ser abundantes los filamentos citoplásmicos

y, ocasionalmente, las inclusiones lipídicas.³² Al contrario de lo que sucede en el basófilo, el citoplasma del MC no posee acúmulos de glucógeno, característica que se considera importante para la distinción entre ambas células, aunque sí se pueden observar partículas dispersas tanto en MCs normales como en la leucemia mastocitaria. El mastocito posee una peroxidasa endógena que se localiza en la región perinuclear y el retículo endoplásmico, pero nunca en los gránulos.³³

Heterogeneidad

La heterogeneidad es una de sus características más llamativas. Los MCs presentan diferencias en cuanto a la función, morfología, ultraestructura, propiedades histológicas, contenido granular, dependencia de los linfocitos T y la respuesta a la estimulación por diversos secretagogos, entre otras (revisado en la referencia³⁴). En el hombre se ha demostrado la presencia de dos fenotipos diferentes de MCs, que se distinguen por el contenido de proteasas neutras en los gránulos citoplasmáticos; los MCs que contienen triptasa y quimasa, denominados (MC_{TC}) y los que presentan únicamente triptasa, denominados (MC_T).^{35,36} De forma práctica, se puede asumir que estos subtipos de MCs equivalen, respectivamente, a los MCs de mucosa (MCM) y a los de tejido conectivo (MCTC) descritos previamente en estudios de animales. Los MC_T predominan en el pulmón y en la mucosa del intestino delgado y los MC_{TC} en la piel y en la submucosa del intestino delgado, pero existen ambos subtipos en cualquier tejido.^{35,36} Las características fenotípicas de los MCs pueden cambiar como respuesta a alteraciones en el microambiente.³⁷

Además de en las mastocitosis, se ha descrito un aumento de MC en diversas enfermedades y en diversos tejidos como la piel en la dermatitis atópica, la psoriasis, la urticaria crónica idiopática, el pénfigo vulgar, la esclerodermia, el nevus melanocítico, y

los neurofibromas; en la sinovial de pacientes con artritis reumatoide; en las enfermedades inflamatorias del tubo digestivo cómo el colon irritable, la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn. Asimismo, se ha encontrado un aumento de MC en diversos tumores hematopoyéticos como la enfermedad de Hodgkin,³⁸ ciertos tipos de linfoma no Hodgkin y síndromes mielodisplásicos.³⁹

III. FUNCIÓN DEL MASTOCITO. MEDIADORES MASTOCITARIOS

El papel de los mastocitos y de sus productos en la alergia es indiscutible. Son fundamentales en las reacciones de hipersensibilidad inmediata (como el asma, la rinitis, la urticaria y la anafilaxia)⁴⁰ y en las respuestas retardadas a alérgenos.

Los mastocitos tienen algunas características que facilitan su contribución en procesos inflamatorios no alérgicos; se localizan alrededor de los vasos en los tejidos expuestos al medio externo, se encuentran físicamente muy próximos a las células T en los tejidos inflamados, pueden ser activados por varias señales distintas a IgE, expresan múltiples moléculas de superficie importantes en la coestimulación durante las respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas y además liberan un amplio abanico de mediadores con efectos inmunomoduladores.

Existe una creciente evidencia sobre la implicación de estas células en otros procesos como la reparación de heridas, la remodelación tisular, la angiogénesis,⁴¹ y en particular con la respuesta inmune innata frente a bacterias (revisado en la referencia⁴²) y parásitos (revisado en la referencia⁴³). Además, los estudios in vitro ha demostrado que los precursores de los mastocitos pueden ser infectados por el HIV y podrían servir como reservorios a largo plazo de virus infecciosos. También se han implicado en la fibrosis, el rechazo de injertos, la enfermedad injerto-contra-huésped y la vigilancia tumoral.^{40;44}

Su localización estratégica alrededor de los vasos sanguíneos y linfáticos en múltiples tejidos, particularmente en el tejido conectivo de la piel y los tractos respiratorio y gastrointestinal, hace que pueda tener un papel también en la regulación de procesos vasoactivos y en el control de la infiltración leucocitaria de los tejidos mediante la producción de citoquinas y otros mediadores. Existen datos bioquímicos y morfológicos en humanos que indican que se produce activación mastocitaria en la enfermedad cardiovascular y se cree que los leucotrienos derivados de los mastocitos tendrían un papel en la inflamación coronaria y el vasoespasmo. Los mastocitos también se disponen en asociación con las fibras nerviosas, lo que sugiere una conexión entre el sistema inmune y el neural.^{45;46}

Activación mastocitaria

La activación mastocitaria da lugar a la liberación de un gran número de potentes mediadores biológicamente activos, alguno de los cuáles se encuentran preformados en los gránulos, mientras que otros se generan como consecuencia de la activación y se liberan en una segunda fase (*tabla I*). Existen múltiples vías de activación mastocitaria, siendo la mejor conocida la mediada por la inmunoglobulina E y su receptor de alta afinidad FCεRI. Cuando existe un anticuerpo IgE específico frente a un alérgeno, dicho anticuerpo se fija a los receptores FCεRI dando lugar a la agregación de los mismos y a la liberación inmediata de mediadores inflamatorios preformados en los gránulos como la histamina, proteasas neutras, citoquinas preformadas y proteoglicanos;⁴⁷ así como a la síntesis y a la liberación rápida de mediadores lipídicos como la prostaglandina E (PG-D2), leucotrieno B4 (LT- B4), LT-C4 y la molécula precursora de los cisteinil leucotrienos LTC4, LTD4 y LTE4.⁴⁸ Al cabo de varios minutos u horas, los mastocitos activados sintetizan y secretan citoquinas inmunomoduladoras, promotoras del crecimiento, quimiotácticas y proinflamatorias.

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

Tabla I. Mediadores del mastocito humano y sus principales efectos biológicos (datos tomados de las referencias⁴⁹⁻⁵¹).

MEDIADORES	EFECTOS
PREFORMADOS	
<i>Histamina</i>	Contracción del músculo liso extravascular; vasodilatación; edema tisular; secreción mucosa; proliferación de fibroblastos; síntesis de colágeno; proliferación endotelial.
<i>Heparina</i>	Anticoagulante; matriz de almacenamiento de los mediadores mastocitarios; activación de fibroblastos; protector de la degradación de los factores de crecimiento y potenciación de su acción; migración de células endoteliales.
<i>Condroitín sulfatos</i>	Estabilizan y regulan secreción de proteasas granulares.
<i>Triptasa</i>	Contracción del músculo liso extravascular; anticoagulante; secreción mucosa; generación de C3a y bradiquinina; degradación de neuropéptidos; activador indirecto de la colagenasa; proliferación de fibroblastos; remodelación ósea.
<i>Quimasa</i>	Secreción mucosa; degradación de neuropéptidos; activa al precursor de la IL-1; conversor de angiotensina I en II.
<i>Carboxipeptidasa A</i>	Degradación de proteínas, conversor de angiotensina I en II.
<i>Catepsina G</i>	Degradación de proteínas.
DE NUEVA FORMACIÓN	
<i>PGD₂</i>	Contracción del músculo liso extravascular; edema tisular; secreción mucosa; inhibición de la agregación plaquetar; quimiotaxis de neutrófilos.
<i>LT(C₄,B₄,D₄)</i>	Contracción del músculo liso extravascular; edema tisular; secreción mucosa; quimiotaxis de neutrófilos.
<i>PAF</i>	Contracción del músculo liso extravascular; edema tisular; secreción mucosa; quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos.

Los MC están implicados en la inmunidad innata a través de múltiples vías como los receptores Toll-like, de mediadores inflamatorios producidos durante la infección, (particularmente mediante la fijación del complemento), mediante proteínas ligadoras de manosa asociadas a patógenos (*pathogen-associated mannose-binding proteins*), proteínas ligadoras de inmunoglobulinas y otros sistemas de receptores. Estas señales pueden activar el mastocito a través de los receptores para la inmunoglobulina G (Fc γ) como el Fc γ RI y Fc γ RIII, anafilotoxinas, pequeños péptidos como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*calcitonin gene related peptide*) y β -citoquinas⁵² y la adhesión heterotópica a células T activadas. Existen otras vías como el SCF, ciertas citocinas, los opiáceos, el calor, la presión y la vibración.^{51;53;54} Los MC humanos de pulmón liberan histamina en respuesta a las anafilotoxinas C3a y C5a sugiriendo que pueden ser activados por complejos inmunes o microbios a través de la vía clásica o de la vía alternativa del complemento.⁵⁵

MEDIADORES MASTOCITARIOS

Mediadores preformados y almacenados en los gránulos:

- i. Histamina.
- ii. Heparina.
- iii. Proteasas neutras.
 1. Triptasa.
 2. Quimasa.
 3. Carboxipeptidasa A.
 4. Proteoglicanos.
- iv. Mediadores lipídicos formados de novo.
- v. Citocinas y quimiocinas.

En la *tabla I* puede verse un resumen de los mediadores mastocitarios y sus acciones. A continuación se hace un breve resumen de aquellos mediadores mastocitarios relevantes en relación con los síntomas y signos más frecuentes de las mastocitosis.

HISTAMINA: la histamina es producida por los MC, los basófilos y las plaquetas y se almacena en los gránulos secretores. La histamina realiza sus efectos biológicos a través de la interacción con 4 receptores celulares específicos: H1, H2, H3 y el recientemente identificado H4.^{56;57} Los efectos derivados de la interacción de H1 incluyen la permeabilidad de las vénulas postcapilares, vasodilatación, contracción del músculo liso bronquial e intestinal y el aumento de la secreción mucosa.⁵⁶ Se requiere la interacción combinada de los receptores H1 y H2 para la acción vasoactiva completa. Por ejemplo, la triple respuesta originada por una inyección intradérmica de histamina, que origina eritema central en segundos (vasodilatación arteriolar), seguido de eritema circunferencial (vasodilatación mediada por neuropéptidos) y formación de un habón (permeabilidad vascular, edema), sólo se bloquea completamente con antihistamínicos anti-H1 y anti-H2.⁵⁸ La activación de los receptores H2 da lugar a aumento de la permeabilidad vascular, secreción ácida gástrica y producción del moco en la vía aérea junto con una inhibición del reclutamiento de neutrófilos y eosinófilos.^{59;60} Por el contrario, la función de los receptores H3, localizados en el cerebro, no está claramente establecida.⁶¹

HEPARINA: los gránulos del MC humano contienen proteoglicanos, responsables de su metacromasia al teñirse con el azul de toluidina, que contienen heparina y condroitín sulfato.⁶² La heparina es un potente anticoagulante,⁶³ e inhibe la cascada del complemento.⁶⁴

PROTEASAS

1. Triptasa: la actividad tripsina-like se describió por primera vez en los mastocitos en el año 1960 empleando técnicas histoenzimáticas.⁶⁵ En el año 1981, se demostró esta misma actividad en MC humanos del tejido pulmonar⁶⁶ y se aisló la enzima, con una pureza de alrededor del 90%, que se denominó triptasa.⁶⁷ Las triptasas son proteínas catiónicas tetraméricas que forman un complejo macromolecular con la heparina.⁶⁷

Se han identificado 4 genes que codifican las triptasas humanas.^{68;69} Dos de ellos, a y b, se localizan en el cromosoma 16 y son codificados por seis exones. Existen dos formas predominantes de α -triptasa (α I y α II) y tres de β -triptasa (β I, β II, y β III).⁷⁰ Los genes de las δ -triptasas y las γ -triptasas⁷¹ se localizan también en el cromosoma 16. El producto de los genes de la β -triptasa se autoprocasa in vitro, mediante un proceso autocatalítico a pH ácido y en presencia de heparina, pasando de la β -protriptasa a la β -pro'triptasa y finalmente a β -triptasa madura mediante una dipeptidasa.⁷² La β -triptasa madura se almacena en los gránulos secretores del MC como un tetrámero enzimáticamente activo formando un complejo con la heparina; tras la activación, la degranulación mastocitaria da lugar a la liberación del complejo triptasa/proteoglicano. Sin embargo, la generación in vitro de α -triptasa da lugar a la formación de tetrámeros que son enzimáticamente inactivos.⁷³

Existen dos técnicas de inmunoensayo para cuantificar la triptasa, una reconoce tanto los precursores como las formas maduras de α -triptasa y β -triptasa (triptasa total) (*Phadia Diagnostics*); mientras que el otro, no disponible comercialmente, reconoce sólo la triptasa madura. Los precursores (pro/pro') de α -triptasa y β -triptasa se secretan de forma espontánea por células

no estimuladas; por el contrario, la β -triptasa madura se libera tras la activación de MC y basófilos.⁷⁴ La β -triptasa es prácticamente indetectable en suero normal (<1 ng/ml) y se eleva de forma significativa en la sangre en la mayoría de los casos de anafilaxia con compromiso hemodinámico. Los niveles de β -triptasa en suero aumentan a los pocos minutos de una reacción anafiláctica y alcanzan su pico máximo entre y una y dos horas después. En la anafilaxia inducida por picadura de insectos se produce asimismo un aumento de la β -triptasa relacionada con la magnitud de la degranulación mastocitaria,^{75,76} su máximo nivel sérico se alcanza a los 15-120 minutos y su vida media es de 1,5-2,5 horas.⁷⁶

Por otra parte, la triptasa total se detecta en suero de sujetos normales a una concentración de 4.9 ± 2.3 ng/ml.⁷⁷ La triptasa total se eleva no sólo en la anafilaxia, también en la mayoría de los pacientes con mastocitosis sistémica y se ha sugerido que refleja la carga mastocitaria total⁷⁸ excepto en las mastocitosis con esclerosis ósea difusa en las que se puede encontrar valores de triptasa superiores a 200 ug/L con una carga mastocitaria baja sin que se conozca la causa,^{79;80} en episodios anafilácticos asociados, en un porcentaje alrededor del 30% de leucemias agudas mieloblásticas y síndromes mielodisplásicos⁸¹ y en algunos casos de síndromes hipereosinofílicos con mastocitos atípicos en su morfología y en su inmunofenotipo.⁸²

Entre las acciones de las triptasas in vitro se incluyen la inactivación del fibrinógeno y la inhibición de la fibrinogénesis, la activación de las metaloproteinasas (MMP) de la matriz tisular incluyendo la MMP-3 que activa la colagenasa de las células sinoviales, la inactivación de algunos neuropéptidos como el VIP con acción broncodilatadora,⁸³ la estimulación de la proliferación

de fibroblastos⁸⁴ y de la síntesis de mRNA para procolágeno en cultivo, la actividad quimiotáctica para eosinófilos y la sobreexpresión de la síntesis de IL-8 y expresión de ICAM-1 (CD54) en células del epitelio bronquial.⁸⁵

2. Quimasa: la población de MC humanos MCTC contiene una serina endopeptidasa-like, la quimasa y/o otro miembro de esta familia de genes, la catepsina G.⁸⁶ Entre las funciones de la quimasa mastocitaria cabe destacar que posee una eficacia 100 veces mayor que el enzima convertidor de la angiotensina para la conversión de la angiotensina I en angiotensina II,⁸⁷ inactiva la bradiquinina⁸⁸ y los neuropéptidos péptido intestinal vasoactivo (VIP) y sustancia P, degrada la laminina, el colágeno tipo IV y la fibronectina y, por lo tanto, la membrana basal y, finalmente, estimula la secreción de las células serosas de las vías respiratorias.⁸⁹
3. Carboxipeptidasa A: la carboxipeptidasa A (CPA) es una carboxipeptidasa específica de los MC que no se expresa en ninguna otra línea hematopoyética.⁹⁰ Se ha localizado en los MCTC de la submucosa del tubo digestivo y de la piel constituyendo uno de los marcadores más específicos que se conocen para este subtipo de MC.^{91;92} La CPA convierte la angiotensina I en angiotensina II⁹³ y degrada neuropéptidos.⁹⁴

Teóricamente, un aumento de la liberación de quimasa o carboxipeptidasa A podrían estar relacionados con los raros casos de mastocitosis asociadas a hipertensión.

MEDIADORES LIPÍDICOS: se originan a partir de ácido araquidónico (AA) el cual se sintetiza a partir de los fosfolípidos de la membrana a través de las fosfolipasas A2. El AA constituye la fuente para la síntesis de eicosanoides, prostaglandinas (PG) y leucotrienos (LT). Las ciclooxigenasas 1 y 2 transforman el AA en los intermediarios PG-G2 y PG-H2 que son ulteriormente procesados por las PG sintasas terminales.⁹⁵ La

PG-D sintasa mastocitaria convierte la PGH₂ en PGD₂. La 5-lipooxigenasa (5-LO) convierte el araquidonato en el intermediario 5-HPETE y este en LTA₄ que da origen al cisteinil leucotrieno LTC₄ por la acción de la LTC₄ sintasa o al dihidroxileucotrieno LTB₄ por la acción de la LTA₄ hidrolasa.⁹⁶

La PG-D₂ inhibe la agregación plaquetaria, ejerce una acción quimiotáctica sobre los neutrófilos y activa a los eosinófilos.⁹⁷ Se han detectado niveles elevados de PG-D₂ en la orina de pacientes con mastocitosis sistémica que sufren colapso vascular. Los MC humanos activados producen el cisteinil leucotrieno LTC₄.⁹⁸ El LTC₄ a origen a los metabolitos activos LTD₄ y LTE₄.⁹⁹ Estos mediadores aumentan la permeabilidad vascular y son potentes inductores de las respuestas de eritema y habón mantenidos.¹⁰⁰ En respuesta a su inhalación se produce una broncoconstricción 100 veces más potente que la inducida por la histamina y estas mismas diferencias relativas se mantienen en la respuesta de la vía aérea en los sujetos asmáticos.^{101;102}

CITOCINAS: el MC activado produce un gran número de citocinas que intervienen en el reclutamiento y activación celular en las zonas de inflamación.¹⁰³ perpetuando la respuesta alérgica a través de citocinas tipo Th2 (*tabla II*). El TNF- α fue la primera citocina localizada en los MC humanos.¹⁰⁴ El TNF- α puede ser almacenado en los gránulos de forma constitutiva, pero la mayoría se genera por activación inmunológica.¹⁰⁵ El TNF α mastocitario aumenta la expresión ciertas moléculas de adhesión como el ELAM-1 y del ICAM-1 (CD54)¹⁰⁶ en las células endoteliales facilitando la adhesión y el flujo de eosinófilos y linfocitos T al lugar de la inflamación.

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

Tabla II. Citoquinas producidas por los mastocitos humanos.

CITOQUINA	CÉLULA DIANA	EFECTOS BIOLÓGICOS
IL-4	Linfocito B	Producción de IgE e IL-6; CD25; proliferación.
	Linfocito T	Proliferación; inducción de linfocitos TH ₂ .
	Endotelio vascular	Proliferación; aumento de expresión de CD106 y disminución CD54.
	Mastocito	Regula expresión de FcεRI y sintetasa LTC ₄
	Fibroblastos	Aumenta producción de colágeno
IL-5	Eosinófilo	Crecimiento; adhesión; migración; quimiotaxis; aumento de la supervivencia.
	Basófilo	Quimiotaxis
IL-6	Linfocito B	Secreción de Igs.
	Linfocito T	Diferenciación, activación.
	Glándulas de la vía aérea	Secreción de moco.
	Mastocito	Modula desarrollo y crecimiento.
IL-8	Neutrófilo	Quimiotaxis.
	Eosinófilo	Quimiotaxis.
IL-13	Linfocito B	Producción de IgE
TNF-α	Monocito/macrófago	Aumento de actividad citotóxica; quimiotaxis; aumento de la supervivencia celular.
	Linfocito T	Expresión MHC clase II y CD25; proliferación.
	Neutrófilo	Quimiotaxis; fagocitosis; desgranulación.
	Mastocito	Secreción de histamina y triptasa.
	Fibroblastos	Crecimiento y quimiotaxis; Disminución de la síntesis de colágeno; aumento de la producción de colagenasa; síntesis de IL-6 e IL-8.

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

CITOQUINA	CÉLULA DIANA	EFFECTOS BIOLÓGICOS
<i>TGF-β</i>	Fibroblastos	Activación y proliferación
SCF*	Mastocito	Regula proliferación y diferenciación. Adhesión a matriz extracelular.

Tomado de las referencias.¹⁰⁷⁻¹¹³ MHC: complejo mayor de histocompatibilidad. *Ver texto

IV. INMUNOFENOTIPO

Estudios mediante citometría de flujo (CF) multiparamétrica han permitido poner a punto técnicas sensibles y específicas para la identificación, el recuento y el estudio del inmunofenotipo de los MC. El MC se identifica por CF sobre la base de sus propiedades de dispersión de luz (muy similar a los monocitos) y la fuerte expresión del Ag CD117. Además, los MCs expresan los Ags de membrana CD3, CD45 y FcεRI pero no los marcadores CD34, CD38 y CD138; estas características antigénicas permiten diferenciarlos de los precursores hematopoyéticos, de los basófilos y de las células plasmáticas.¹¹⁴ El porcentaje medio de MCs de MO por CF en sujetos normales es del 0,019% ± 0,024%.¹¹⁵

Los trabajos de la REMA^{114;116-118} han permitido demostrar que los MCs normales de la MO en adultos expresan de forma constante los Ags CD9, CD29, CD33, CD43, CD44, CD45, CD49d, CD49e, CD51, CD55, CD59, CD63, CD69, CD71, CD117, bcl-2 y FcεRI. Otros marcadores como CD11b, CD11c, CD13, CD18, CD22, beta 2-microglobulina (β2-MG), CD35, CD40, CD61 y CD88 se expresan en un porcentaje variable en los individuos sanos.

V. CARACTERÍSTICAS DEL MASTOCITO EN LAS MASTOCITOSIS

Morfología óptica

Dado que los MC son células unidas al estroma, las extensiones de MO deben contener un número suficiente de partículas medulares para permitir un examen morfológico adecuado. Los MCs de las mastocitosis se caracterizan morfológicamente por su forma alargada, citoplasma con una menor densidad granular que los MC normales, distribución anómala de los gránulos y fusión granular. El núcleo es oval y en ocasiones, especialmente en las forma más agresivas, binucleado (promastocitos); en esta formas pueden observarse blastos con granulación metacromática que corresponden a MCs inmaduros.¹¹⁹ El examen de la MO debe descartar la existencia de otros procesos hematológicos clonales asociados como las leucemias agudas mieloblásticas (LAM), los síndromes mielodisplásicos (SMD), los SMP, y más raramente las neoplasias linfoides.

Ultraestructura

En pacientes con mastocitosis sistémica, los MCs de la médula ósea son de mayor tamaño y presentan una forma muy heterogénea. El núcleo suele ser oval o fusiforme, con frecuencia indentado o hendido y a veces doble. Predomina la cromatina no condensada y es habitual la presencia de nucléolo. El citoplasma es muy abundante, la superficie presenta numerosas prolongaciones y pueden ver imágenes laberínticas en el citoplasma que en ocasiones parecen repliegues de la membrana celular y otra veces recuerdan los canales que se forman durante el proceso de desgranulación. El aparato de Golgi está bien desarrollado, se observan numerosas mitocondrias, vesículas rodeadas de membrana, haces de microfilamentos localizados preferentemente en la región perinuclear, vacuolas autofágicas e inclusiones lipídicas. Los granos son, por lo general,

menos numerosos que en los MCs normales y su estructura es muy heterogénea; en algunos el contenido es homogéneo, otros remedan un acuerda anudada y enrollada y un pequeño porcentaje posee estructuras en caracol (revisado en las referencias^{120;121}).

Histología e inmunohistoquímica

La lesión habitual en la MO son los infiltrados densos (>15 MCs) multifocales, de localización paratrabecular o perivascular, formados por MCs generalmente de forma alargada. Otros hallazgos son los acúmulos linfoides o agregados de eosinófilos próximos a los MC, la fibrosis reticulínica, focal en las formas indolentes y más extensa en las agresivas, y la esclerosis ósea. En los casos asociados a otras hemopatías se observan los cambios histológicos específicos asociados a cada una de ellas (revisado en las referencias^{122;123}).

Las lesiones cutáneas de los distintos tipos de mastocitosis muestran una infiltración de mastocitos maduros en la dermis de intensidad variable dependiendo de la forma clínica que se trate (*figuras 1 y 2*). Estos mastocitos se identifican por su estructura fusiforme y sus gránulos citoplasmáticos teñidos de forma metacromática con las tinciones de Giemsa o de azul de toluidina. Esta infiltración dérmica puede ser perivascular o mostrar una distribución nodular y también es frecuente encontrar eosinofilia. La epidermis presenta un aspecto normal, aunque con un aumento de la melanina (responsable de la hiperpigmentación de las lesiones).¹²⁴

En la forma maculopapular se observa un incremento en el número de mastocitos que se disponen alrededor de los vasos en el plexo vascular superficial de la dermis. Si las lesiones se han frotado suele observarse edema de la dermis papilar como consecuencia de la liberación de los mediadores de la inflamación contenidos en los gránulos de los mastocitos. La epidermis suprayacente aparece normal, aunque suele

existir hiperpigmentación de la hilera basal. En la mastocitosis telangiectásica las alteraciones histológicas son muy sutiles y el incremento en el número de mastocitos presentes en la dermis es muy discreto, lo que requiere un alto índice de sospecha para llegar al diagnóstico correcto. En el mastocitoma, la lesión es un auténtico tumor benigno de mastocitos, que en número incontable infiltran todo el espesor de la dermis. En la mastocitosis cutánea difusa también se observan densos infiltrados de mastocitos afectando a todo el espesor de la dermis (*figura 1*), que a veces se acompañan de fibrosis. En esta forma es frecuente la formación de ampollas subepidérmicas (*figura 3*). Las tinciones de Giemsa ponen en evidencia los gránulos metacromáticos en el citoplasma de los mastocitos y las técnicas de inmunohistoquímica, para triptasa (*figuras 4 y 5*) y *c-kit*, representan una gran ayuda por su mayor sensibilidad y especificidad.¹²⁵

Figura 1: biopsia cutánea (tinción de Hematoxilina-Eosina) de una niña con mastocitosis cutánea difusa. Se aprecia una dermis ocupada en su totalidad (A, vista panorámica) por un infiltrado denso de células monomorfas basófilas correspondientes a mastocitos maduros (B, detalle de infiltrado mastocitario en dermis).

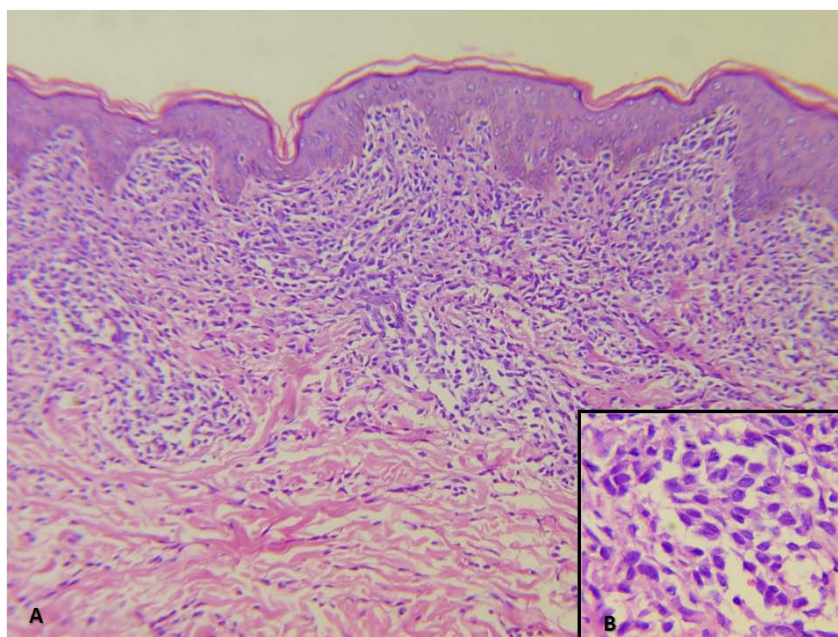


Figura 2: biopsia cutánea (tinción de Hematoxilina-Eosina) de un paciente pediátrico con mastocitosis nodular. Se observa un denso infiltrado mastocitario difuso en dermis superficial.

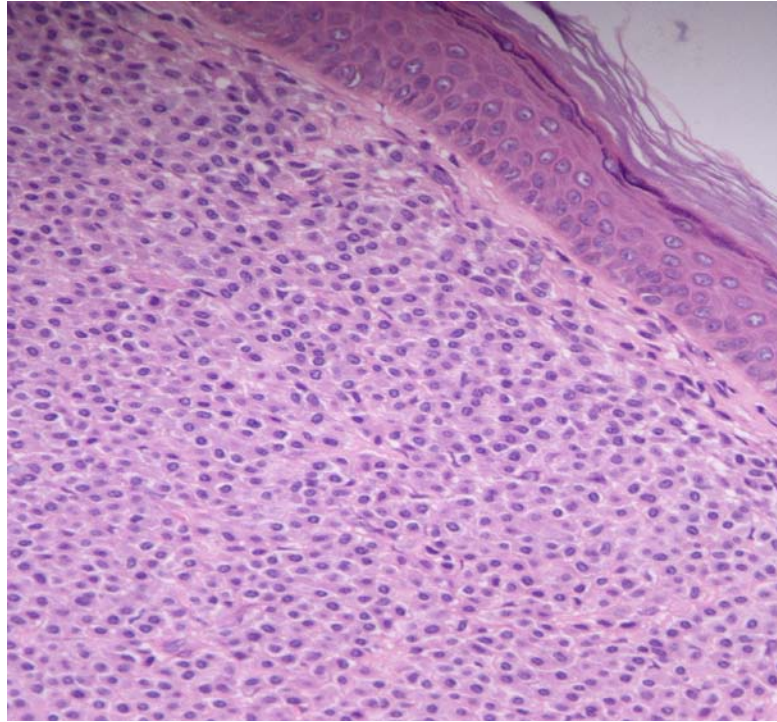


Figura 3: biopsia cutánea (azul de toluidina) de un niño con mastocitosis cutánea difusa durante un brote ampollosa, mostrando ampollas subepidérmicas con un denso infiltrado mastocitario extendiéndose hasta la región profunda de la dermis.

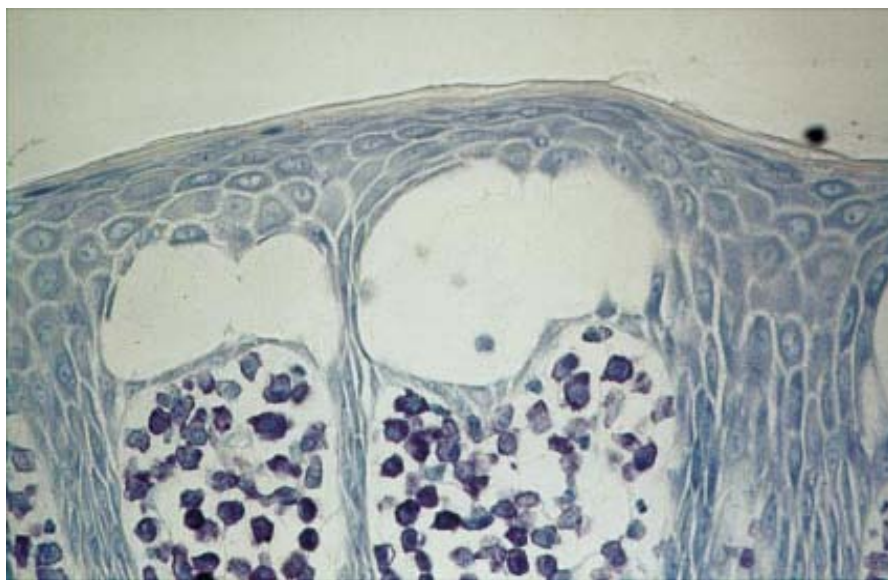


Figura 4: biopsia cutánea (IHQ triptasa) de un paciente pediátrico con mastocitosis cutánea difusa. Se objetiva una positividad para el marcador triptasa de forma intersticial en toda la dermis, indicando la infiltración mastocitaria difusa.

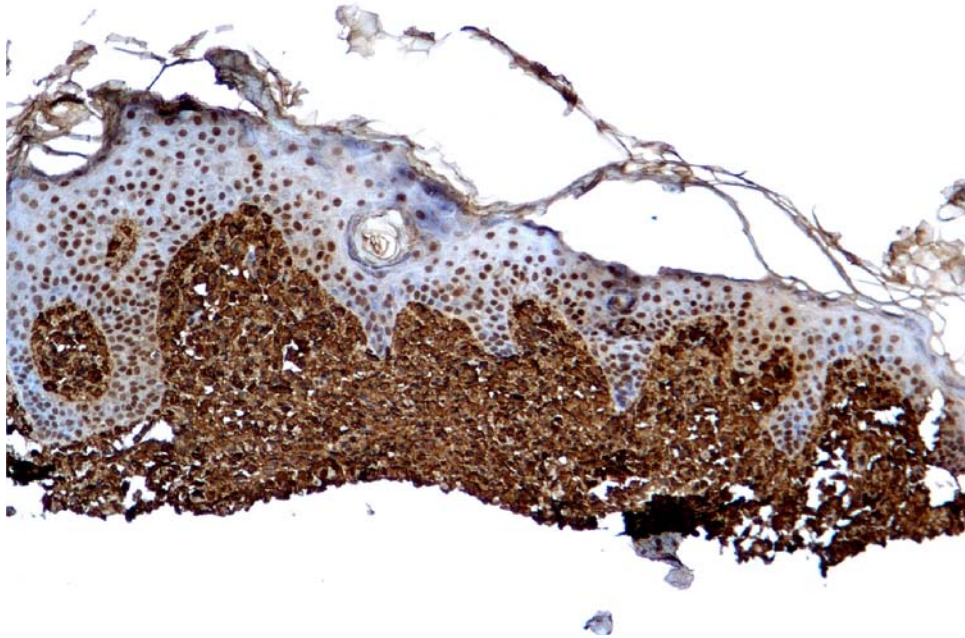
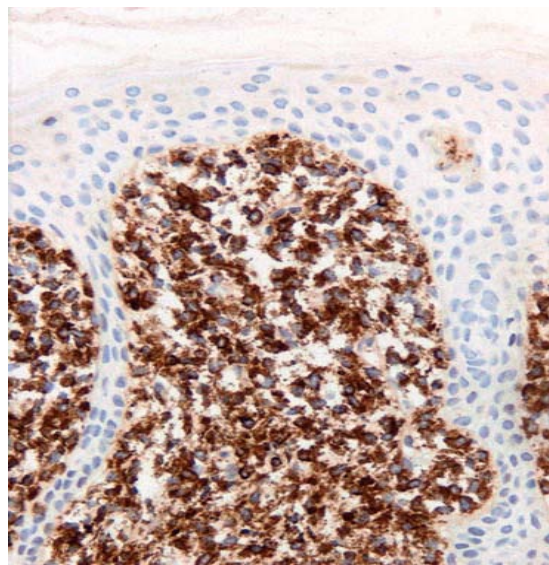


Figura 5: biopsia cutánea (IHQ triptasa) de un paciente pediátrico con mastocitosis cutánea en placas, demostrando la infiltración mastocitaria de dermis superficial.



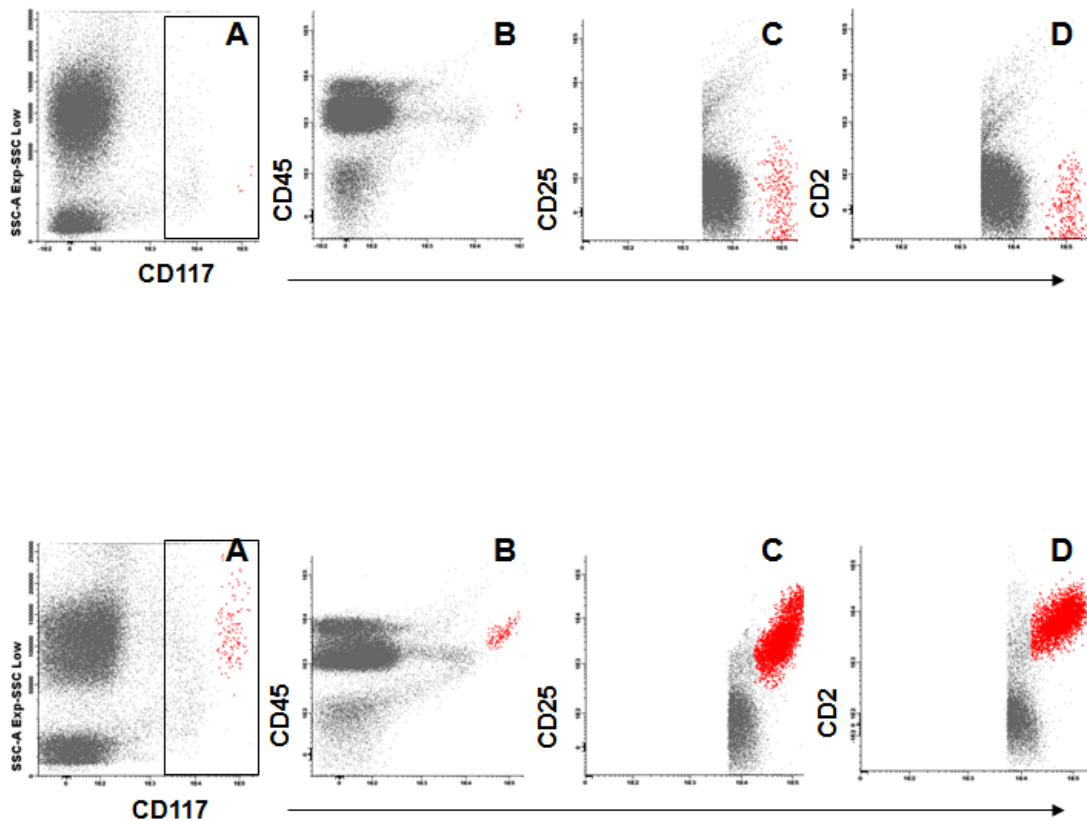
Inmunofenotipo

Los mastocitos de la médula ósea de los pacientes con mastocitosis sistémica presentan hallazgos inmunofenotípicos característicos (*figura 6*). El más relevante es la expresión aberrante del CD25. Además, habitualmente presentan otras alteraciones como la expresión de CD2 y la sobreexpresión de las moléculas activadoras CD63 y CD69, CD58 (un ligando de la proteína CD2-), CD33 y múltiples moléculas asociadas al complemento (CD11c, CD35, CD59 y CD88). En cambio, se ha demostrado una expresión anormalmente disminuida del kit (CD117), del CD71-receptor de la transferrina y de la integrina CD29 b1.^{12-15,118,126,127}

Recientemente se ha demostrado la existencia de tres patrones diferentes de expresión inmunofenotípica en las mastocitosis: A) Inmunofenotipo activado caracterizado por la expresión de CD25 junto con CD2 y la sobreexpresión de moléculas relacionadas con la activación del MC; se asocia con las formas de buen pronóstico como la ISM y habitualmente la mutación *c-kit* está presente sólo en el MC. B) Inmunofenotipo maduro, con patrón similar al de los MC normales y ausencia de expresión (o expresión débil) de CD2 y CD25 y que se asocia a la llamada mastocitosis sistémica bien diferenciada. C) Inmunofenotipo inmaduro con negatividad para el antígeno CD2 y asociado a las formas de mal pronóstico como la MSA y la leucemia de mastocitos y con mutación multilínea del *c-kit*¹²⁸

Figura 6: identificación de los mastocitos de médula ósea por citometría de flujo. A la izquierda, “dot plot” o representación biparamétrica de las características de granularidad (SSC) y expresión de CD117 (A), y de CD45/CD117 (B) que permite la correcta identificación de los mastocitos y el trazado de una ventana de análisis sobre la cual se realizarán los estudios posteriores. En los dos “dot-plots” de la derecha,

expresión de los antígenos CD25 (C) y CD2 (D) en la ventana de análisis de los mastocitos en una MO normal (imagen superior) y en una MO procedente de un paciente con mastocitosis (imagen inferior).



Mutaciones del *c-kit* en las mastocitosis

Desde la primera descripción de la mutación activante de *c-kit* en la línea HMC-1¹²⁹ se han identificado múltiples mutaciones de este gen, la mayor parte de las cuales están asociadas con dimerización y autofosforilación de *kit* y una activación de este receptor, independiente de SCF. Las mutaciones de *c-kit* se localizan sobre todo en los exones 11 y 17 dando lugar a cambios en aminoácidos de los dominios yuxtamembrana y TK2, respectivamente. En las MS del adulto, la mutación de *c-kit* se localiza sobre todo en el dominio de activación, siendo la mutación D816V la más frecuente de todas las descritas hasta la fecha.

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

Recientemente se ha descrito la frecuencia real de mutaciones de *c-kit* en mastocitosis del adulto y se ha visto que están presentes en la práctica totalidad exceptuando las llamadas mastocitosis bien diferenciadas.¹¹ Además, se ha comprobado que en un porcentaje variable de pacientes; 30% en las ISM con lesión cutánea, 5% en las MSI sin lesión cutánea, y en el 100% de las mastocitosis agresiva, la mutación *c-kit* es multilineal.¹¹ En relación con las mastocitosis pediátricas, existen dos publicaciones^{130;131} las que se ha estudiado la frecuencia de mutaciones *c-kit* en la piel en 38 y 50 casos, respectivamente. La frecuencia encontrada fue de 42% y 86% respectivamente. En la *tabla III* pueden verse los distintos tipos de mutación *c-kit* descritos hasta ahora en las mastocitosis tanto del adulto como pediátricas.^{130;131}

Tabla III. Mutaciones del *c-kit* descritas en las mastocitosis.

Dominio	Exón	Mutación	Consecuencia de la mutación	Frecuencia (%)	Referencia
Extracelular	8	del D419	Desconocida	<5	Hartmann et al (2005)
	9	K509I	Desconocida	<5	Zhang et al (2006)
Transmembrana	10	F522C	Activadora	<5	Akin et al (2004)
	10	A533D	Activadora	<5	Tang et al (2004)
Juxtamembrana	11	V559I	Activadora	<5	Nakagomi and Hirota (2007)
	11	V560G	Activadora	<5	Furitsu et al (1993)
Bucle activador	17	R815K	Desconocida	<5	Sotlar et al (2003)
	17	D816V	Activadora	>90	Garcia-Montero et al (2006)

	17	D816Y	Activadora	<5	Longley et al (1999)
	17	D816H	Desconocida	<5	Pullarkat et al (2003)
	17	D816F	Activadora	<5	Longley et al (1999)
	17	I817V	Desconocida	<5	Garcia-Montero et al (2006)
	17	iV815_I8 16	Desconocida	<5	Garcia-Montero et al (2006)
	17	D820G	Desconocida	<5	Pignon et al (1997)
	17	E839K	Inactivadora	<5	Longley et al (1999)

3. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE MASTOCITOSIS

Definición

Las mastocitosis sistémicas son enfermedades clonales, generalmente con una baja carga mastocitaria, que puede afectar a diversos órganos y sistemas; especialmente la piel, la médula ósea, el tubo digestivo y el hueso, entre otros.

En relación con la patogénesis de la enfermedad se han descrito dos hallazgos relevantes, las mutaciones somáticas, activadoras, en la molécula del *c-kit* y la existencia de alteraciones inmunofenóticas específicas en los MC.

Los síntomas y signos clínicos son muy variables y pueden estar en relación con la liberación de mediadores mastocitarios, lo más frecuente en las formas no agresivas, con el grado de infiltración orgánica, especialmente en las formas agresivas, o con ambos. Las mastocitosis difieren en cuanto a la edad de presentación (formas

pediátricas y del adulto), el número de órganos afectados (formas con afectación exclusivamente cutánea y formas sistémicas) y por su comportamiento clínico (indolente o agresivo). No siempre existe una correlación entre el grado de infiltración y los síntomas provocados por la desgranulación mastocitaria; así, pacientes con formas agresivas de la enfermedad y afectación multiorgánica pueden presentar un escaso número de episodios producidos por la liberación de mediadores, mientras que algunos pacientes con formas indolentes de la enfermedad sufren ataques repetidos y graves.

Clasificación:

a) **Organización Mundial de la Salud (OMS):** Sobre la base de criterios clínicos, histológicos, inmunohistoquímicos, citológicos y de laboratorio, un grupo de expertos reunidos en Viena (“Year 2000 Working Conference on Mastocitosis”)¹³² elaboró una nueva clasificación de las mastocitosis que posteriormente ha sido revisada¹³³ e incluida en la clasificación de la OMS¹³⁴. Dicha clasificación incluye una serie de criterios (*tabla IV*). Según la OMS, una mastocitosis se considera sistémica (MS) cuándo cumple un criterio mayor y uno menor o, en ausencia del criterio mayor, tres criterios menores.

Además, se han establecido diversos criterios de gravedad (*tabla V*)^{133;134} que, junto con los anteriormente citados, han permitido establecer la clasificación de las mastocitosis según la OMS (*tabla VI*).

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

Tabla IV: criterios diagnósticos de las mastocitosis según la OMS.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LAS MASTOCITOSIS SEGÚN LA OMS

Criterios diagnósticos según la OMS

Mayor

Presencia de agregados de mastocitos (MC) (>15 mastocitos) en la biopsia de médula ósea o en otros tejidos

Menores

>25 % MC con morfología anormal en la extensión de médula ósea

Expresión del antígeno CD25 por citometría de flujo^a

Triptasa sérica >20ng/ml (no válido si existe una hemopatía mieloide asociada)^b

Presencia de cualquier mutación del c-kit o demostración de clonalidad por otro método en los MC de médula ósea u otro tejido

Una mastocitosis se considera sistémica si se cumple 1 criterio mayor y 2 menores o 3 criterios menores

a) La presencia de un inmunofenotipo aberrante se considera un criterio mayor por la REMA

b) Es un punto de corte arbitrario y no está basado en estudios prospectivos

Tabla V: criterios de gravedad en las mastocitosis^{4;21;27;135}

CRITERIOS DE GRAVEDAD EN LAS MASTOCITOSIS

Signos B	Signos C Alteración de la función de órganos	Fallo orgánico
Carga mastocitaria elevada: Infiltración de MO > 30% y triptasa >200 ug/L		
Dismielopoyesis:	Cytopenias:	Pancitopenia severa
Hiperplasia de MO o signos de mielodisplasia o alteraciones de los recuentos en sp sin progresión	leucocitos < 1.000/ul; Hb < 10g/dl plaquetas < 100.000/ ul (uno o más)	
Hepato y/o esplenomegalia sin alteración funcional. Adenomegalias > 2 cm en ecografía o TAC	Hepatomegalia palpable con ascitis, test de función hepática anormal o hipertensión portal	Fallo hepático
	Bazo palpable con hiperesplenismo	
	Malabsorción intestinal con hipoalbuminemia y pérdida de peso	
	Lesión ósea con osteolisis y/o osteoporosis severa ^a con fracturas patológicas ^a	

a: No considerado como criterio B por la REMA debido a que las fracturas patológicas son secundarias a osteoporosis inducida por la liberación de mediadores y no a infiltración mastocitaria

Tabla VI: clasificación de las mastocitosis según la OMS

CLASIFICACIÓN DE LAS MASTOCITOSIS SEGÚN LA OMS

Clasificación

1. Mastocitosis cutánea
 - Urticaria pigmentosa (mastocitosis maculopapular)
 - Mastocitosis cutánea difusa
 - Mastocitoma cutáneo
2. Mastocitosis sistémica
 - Mastocitosis sistémica indolente (con lesión cutánea)
 - Mastocitosis asociada a otra hemopatía clonal
 - Mastocitosis sistémica agresiva
 - Leucemia de mastocitos y sarcoma de mastocitos
3. Mastocitoma extracutáneo

Clasificación de las mastocitosis del adulto (REMA, datos no publicados)

Sobre la base de estudios prospectivos y con un largo seguimiento de los pacientes, la REMA basa el diagnóstico de una mastocitosis sistémica en el uso racional y combinado de criterios clínicos, morfológicos, inmunofenotípicos y moleculares. Se hace un especial énfasis a la expresión de CD25, hecho nunca detectado en MC normales o de enfermedades distintas de las mastocitosis, y la demostración del carácter clonal de la enfermedad por la presencia de mutaciones del *c-kit* u otros métodos (ej: HUMARA). Asimismo, la REMA considera que la presencia de agregados multifocales en MO es un hecho tardío que puede hacerse evidente varios años después del inicio de la enfermedad. Además, es de especial relevancia eliminar la osteoporosis, las fracturas patológicas secundarias a osteoporosis o las osteolisis debidas a osteoporosis como síntomas “C” ya que ello hace clasificar como ASM a formas indolentes con osteoporosis severa sin otros datos de agresividad. Con las premisas citadas, la REMA utiliza la siguiente clasificación de las mastocitosis del adulto:

CLASIFICACIÓN DE LAS MASTOCITOSIS DE LA REMA:

1. Mastocitosis con afectación cutánea exclusiva
2. Formas localizadas en otros tejidos (ejemplo: mastocitoma óseo solitario)
3. Mastocitosis sistémicas
 - a) De buen pronóstico:
 - i. Mastocitosis sistémica indolente
 - a. Con lesión cutánea
 - b. Sin lesión cutánea (asociada a anafilaxia)
 - ii. Mastocitosis sistémica bien diferenciada
 - b) Pronóstico variable (según la forma de mastocitosis y de la hemopatía asociada):
 - i. Mastocitosis asociada a otra hemopatía clonal (mieloide o linfoide)
 - c) Formas de mal pronóstico:
 - i. Mastocitosis sistémica agresiva
 - ii. Leucemia de mastocitos y sarcoma de mastocitos

Las mastocitosis sistémicas engloban por tanto las siguientes entidades:

A) FORMAS DE BUEN PRONÓSTICO

1. Mastocitosis sistémica indolente:

1.1. MSI con lesión cutánea: además de la lesión cutánea, presentan síntomas variables asociados a liberación de mediadores, tal y como se ha descrito más arriba, y sin datos sugestivos de agresividad (ver síntomas “C”). Los valores de triptasa sérica pueden ser normales hasta en un 20% de los casos y en estos pacientes es indispensable la diferenciación con las formas cutáneas puras mediante el análisis sensible y específico de otros criterios diagnósticos como son el inmunofenotipo y las mutaciones del *c-kit*. En formas con larga evolución pueden aparecer hepatomegalia y esplenomegalia moderadas y valores de triptasa por encima de 200 ug/L. En aquellos pacientes con mutación multilineal de *c-kit* se debe hacer un seguimiento estricto para diagnosticar de forma precoz la posible progresión hacia una MSA, SM-AHNMD u otra hemopatía mieloide.⁷⁹

1.2. MSI sin lesión cutánea: el diagnóstico es más difícil que en el grupo anterior debido a la ausencia de lesión cutánea. Los pacientes presentan episodios agudos, con frecuencia variable, caracterizados por síntomas severos/anafilaxia con desencadenante conocido o no, con o sin IgE específica frente al desencadenante, con valores de triptasa basal elevados sólo en un 80% de los casos. Fuera de las crisis, los síntomas de liberación son similares a los descritos en la MSI con lesión cutánea excepto en los casos asociados a anafilaxia por picadura de himenópteros que suelen estar asintomáticos fuera de los episodios agudos.¹³⁶ El diagnóstico se confirma por el estudio de la MO, especialmente el IF y la biología molecular; la carga mastocitaria suele ser baja al inicio de la enfermedad, lo que justifica la ausencia de agregados de MC en MO en alrededor del 25% de los casos.

2. **Mastocitosis sistémica bien diferenciada:** caracterizada por su inicio pediátrico, en la mayoría de los casos, la presencia de lesión cutánea generalmente difusa nodular, en placas o mixta y síntomas cutáneos intensos con formación de ampollas. En los pocos casos en los que se ha realizado un estudio de MO al inicio de la enfermedad se ha podido comprobar un aumento marcado del porcentaje de MC redondeados, con tamaño aumentado con respecto a los normales, inmunofenotipo maduro y ausencia de mutación activante de *c-kit*. El porcentaje de MC disminuye de forma llamativa a lo largo de la evolución aún en los casos en los que persisten las lesiones cutáneas (Escribano, datos no publicados).

B) PRONÓSTICO VARIABLE

1. **Mastocitosis sistémica asociada a hemopatía clonal:** Son aquellos casos que además de una mastocitosis sistémica cumplen criterios de hemopatía según los criterios de las clasificaciones FAB/WHO para los SMD, SMP y LMA y los criterios de la clasificación REAL/WHO para LNH.^{132;137-139} Por lo general, en estas formas clínicas, cuando la forma de mastocitosis se corresponde con una MSI, el pronóstico viene dictado por la hemopatía asociada.

C) FORMAS DE MAL PRONÓSTICO

1. **Mastocitosis sistémica agresiva:** existen formas con y sin lesión cutánea; además, pueden ser “de novo” o evolucionar a partir de una MSI, generalmente con mutación multilineal del *c-kit*. Morfológicamente, en la MO se suele observar un porcentaje variable de mastocitos con núcleo bi o polilobulado (promastocitos) y, ocasionalmente blastos con granulación metacromática escasa en su citoplasma. En la biopsia de MO destaca una mayor infiltración por MC, no masiva y es habitual la fibrosis reticulínica intensa y la esclerosis ósea. Clínicamente se caracterizan por la

presencia de síntomas “C” (ver *tabla V*) y es frecuente la presencia de ascitis, a veces masiva, e hiperesplenismo.

2. **Leucemia de mastocitos**: es una forma muy poco frecuente que puede aparecer de novo o en el curso de la evolución de una MSI, generalmente con mutación multilínea de *c-kit*, o una MSA. Existen, al menos, dos formas clínicas diferentes en cuanto al grado de diferenciación de los MC: a) formas indiferenciadas con MC prácticamente agranulares y difíciles de distinguir morfológicamente de otras LAM, excepto por la presencia de un pequeño porcentaje de blastos con granulación metacromática y junto con unas características inmunofenotípicas que permiten su identificación como blastos mastocitarios y b) formas más diferenciadas en las cuales los blastos pueden ser fácilmente identificados como MC sobre la base de las características cromáticas de sus gránulos. En esta última variedad son frecuentes los síntomas severos, incluso con riesgo vital, asociados a la liberación masiva de mediadores que está directamente relacionada con la alta masa tumoral. El porcentaje de MC medulares es alto (>30%) y puede haber un porcentaje variable de MC circulantes.

Aunque se ha descrito el sarcoma de mastocitos como una forma maligna de alta agresividad y localizada, la experiencia de la REMA sugiere que en la mayoría de los sarcomas de MO, existe una población MC anormal en toda la MO aunque su porcentaje puede ser muy bajo (menor de 0,01%).

En resumen, las mastocitosis son un grupo heterogéneo de “enfermedades huérfanas” caracterizadas por una expansión anormal y una acumulación de mastocitos morfológicamente atípicos, funcionalmente alterados y fenotípicamente aberrantes, en

diferentes tejidos. Su naturaleza clonal se demuestra por la presencia de mutaciones activantes en el dominio tirosina cinasa de *c-kit* en MC de médula ósea u otros tejidos.

4. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS MASTOCITOSIS

No existen estudios epidemiológicos adecuados sobre la enfermedad. Se calcula, según las series, que uno de cada 1000 a 8000 pacientes que acuden al dermatólogo padece una mastocitosis cutánea.¹⁴⁰ No existen estudios precisos sobre su incidencia, pero ésta se estima en alrededor de 0,003 casos por 1.000 habitantes/año. En un Centro de Referencia para MSP se estimó que la prevalencia era de 5,4 casos al año de cada 1000 niños atendidos.¹⁴¹ Alrededor del 65% de las mastocitosis son de comienzo pediátrico mientras que el 35% restante comienzan en la edad adulta. Las lesiones pueden estar presentes en el nacimiento en alrededor de un 25% de los casos y en la mitad de los niños aparecen antes de los 6 meses de edad.^{142;143}

Hay trabajos que describen mayor incidencia en la raza blanca;^{142;144} si bien no están basados en estudios epidemiológicos adecuados. Las mastocitosis cutáneas pueden aparecer en todas las razas^{145;146} sin diferencias por sexo.^{145;147} Algunos estudios han encontrado un cierto predominio masculino en las mastocitosis pediátricas.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Aunque las mastocitosis pueden afectar a todas las edades, hay dos picos de incidencia. La mayoría de los casos son niños, de los cuáles más de la mitad ya presentan las lesiones cutáneas a los 6 meses^{145;146} El segundo pico de incidencia es en la tercera y cuarta décadas¹⁵¹ y los casos familiares son poco frecuentes aunque se han descrito.^{152,153}

Aunque se han descrito casos familiares de mastocitosis,^{152;154-161} no se ha encontrado un patrón de herencia determinada. La mayoría de los casos de MSP son esporádicos. Hasta el momento, se ha publicado la presencia de mastocitosis en 12

parejas de gemelos univitelinos, 2 parejas de gemelos no univitelinos y 1 caso de trillizos.^{154-157;162-165} En ocho de las parejas de gemelos univitelinos y en los trillizos había concordancia, mientras que cuatro parejas de univitelinos y las dos parejas de no univitelinos, eran discordantes. En algún caso se ha propuesto una herencia autosómica dominante.^{152;159} En los estudios familiares, existen casos de afectación por diferentes formas de mastocitosis en varios miembros de una familia, pero generalmente no hay asociación familiar.^{152;163}

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

Los síntomas en las mastocitosis pueden estar asociados a la liberación de mediadores mastocitarios, a la infiltración tisular por estas células o a ambos factores. En las MSP predominan los síntomas asociados a la liberación, lo mismo que en las formas no agresivas del adulto.

No siempre existe una relación directa entre la masa mastocitaria total y los síntomas de liberación; así, unos pacientes pueden permanecer asintomáticos mientras que otros, con la misma forma de la enfermedad y la misma carga mastocitaria, padecen síntomas graves relacionados con la liberación de mediadores (*tabla VII*). Por motivos prácticos no se incluyen en esta revisión los síntomas específicos de las formas del adulto (los lectores interesados pueden encontrar una revisión de los síntomas de las mastocitosis del adulto en las referencias^{49;166})

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

Tabla VII. Rasgos clinicopatológicos de la mastocitosis asociados con sus mediadores mastocitarios conocidos.^{167;168;168-170}

RASGOS CLÍNICOPATOLÓGICOS DE LA MASTOCITOSIS ASOCIADOS CON SUS MEDIADORES MASTOCITARIOS CONOCIDOS	
I. Sistémicos	
Inestabilidad vascular	Histamina, LTC ₄ , LTE ₄ , PGD ₂ , PAF, endotelina
Incremento permeabilidad vascular	Histamina, LTC ₄ , LTD ₄ , PAF
Fibrosis	TGF-β
Eosinofilia	IL-5
Infiltración linfocitaria	IL-16, linfotaxina
Anticoagulación local	Heparina
Hiperplasia mastocitaria	IL-3, IL-6, SCF
Caquexia	TNF-α, IL-6
II. Piel	
Prurito	Histamina
Urticaria	Histamina, LTC ₄ , PAF
III. Tracto Gastrointestinal	
Hipersecreción gástrica	Histamina
Dolor abdominal, retortijón	Histamina, LTC ₄ , LTD ₄ , PAF
IV. Pulmón	
Broncoconstricción	Histamina, PGD ₂ , LTC ₄ , LTD ₄ , PAF, endotelina
Secreción de moco	Histamina, proteasas, PGD ₂ , LTC ₄
Edema pulmonar	Histamina, LTC ₄ , PAF
V. Esqueleto	
Remodelado óseo	Triptasa, quimotripsina, IL-6
Osteoporosis	Heparina

Se ha descrito, y la experiencia clínica así lo demuestra, que los síntomas en las MSP van decreciendo a lo largo de los primeros 12 a 24 meses tras la aparición de las lesiones cutáneas. Existe una gran variabilidad en cuanto a la frecuencia e intensidad de los síntomas y es frecuente que estos aparezcan después de estímulos determinados como puede verse en la *tabla VIII*.

Tabla VIII. Factores que pueden dar lugar a la liberación de mediadores por el mastocito.¹⁷¹

FACTORES QUE PUEDEN DAR LUGAR A LA LIBERACION DE MEDIADORES POR EL MASTOCITO

1. Agentes físicos

Calor^a
Frío
Presión
Rozamiento de las lesiones cutáneas

2. Factores emocionales

Estrés
Ansiedad

3. Drogas y medicamentos

Ácido acetilsalicílico
Antiinflamatorios no esteroideos^b
Antitusígenos
Alcohol
Relajantes musculares empleados en la anestesia general
Inductores empleados en la anestesia general
Anestésicos locales
Contrastes yodados^c
Bloqueantes α -adrenérgicos, β adrenérgicos y antagonistas de los receptores colinérgicos
Interferón alfa^d
Clorodeoxiadenosina (2-CDA)*

No utilizar beta-bloqueantes durante la anestesia general o choque anafiláctico

4. Venenos

Himenópteros^e
Serpiente

5. Otros

Moléculas de alto peso molecular empleadas en casos de hipotensión o hipovolemia como el dextrano.

-
- a) El calor es el desencadenante de la liberación mastocitaria más frecuente en las mastocitosis pediátricas, tanto la temperatura ambiente como el agua del baño o la ducha
b) En pacientes no sensibles tanto la aspirina como otros AINES pueden ser eficaces para el tratamiento de ciertos síntomas. Si un paciente no ha recibido previamente estas drogas el tratamiento debe ser administrado bajo control médico estricto.
c) En el caso de que sea imprescindible un estudio radiológico con contraste los pacientes recibirán premedicación con bloqueantes H1 y H2 de la histamina y antileucotrienos. Se emplearán contrastes de bajo peso molecular y la exploración se realizará bajo estricto control y con el paciente monitorizado.
d) Bloqueo del efecto de la epinefrina
e) La inmunoterapia se ha empleado en pacientes con mastocitosis y estaría indicada únicamente en aquellos casos en los que se identifican títulos significativos de anticuerpos IgE específicos frente al veneno. Aún así, el procedimiento debe considerarse como de alto riesgo y llevarse a cabo bajo estricto control médico.

*Javed Sheik, comunicación personal, Septiembre 2002.

La piel es el órgano que se afecta con mayor frecuencia; ocurre en prácticamente el 100% de las formas pediátricas y en alrededor de un 85% de las mastocitosis del adulto.⁴⁹

El síntoma más frecuente es el prurito que puede estar restringido a las lesiones cutáneas o ser generalizado y acompañarse de la formación de pápulas en las zonas de piel aparentemente normal. Mención aparte merecen la MCD no pigmentada y un porcentaje variable de las formas en placas y nodulares. En estas formas es frecuente la formación de vesículas y ampollas que pueden ser generalizadas y, a veces, hemorrágicas. La pérdida de la integridad de la piel en las zonas con ampollas se asocia con frecuencia a infecciones, a veces severas, que pueden a su vez activar aun más a los MC tanto de forma local como sistémica.⁴⁹ Se ha comprobado que en el líquido de estas ampollas los niveles de triptasa son muy elevados.¹⁷²

El enrojecimiento facial y de la parte superior del tronco o, incluso generalizado, con sensación de calor y sin sudoración es también frecuente y en los casos severos puede ir acompañado de malestar general y raramente, de palpitations, opresión torácica y cefalea. Es frecuente que los niños con cuadros de enrojecimiento generalizado se encuentren cansados durante horas una vez que el cuadro cede.

Los síntomas pépticos y el dolor abdominal recurrente de tipo cólico, generalmente asociado a diarrea, están presente en un porcentaje significativo de casos, tanto en los adultos como en las formas de comienzo pediátrico. Los síntomas neuropsiquiátricos más habituales son la falta de atención, la dificultad de concentración y la irritabilidad; en los niños, esto se traduce por problemas en la relación con los padres, en la escuela y con fracaso escolar. La malabsorción grave es prácticamente exclusiva de las formas agresivas; sin embargo, en las formas indolentes es frecuente

encontrar una malabsorción subclínica caracterizada por un descenso moderado de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.^{173;174}

Los cuadros anafilácticos o el colapso vascular con riesgo vital se dan en un porcentaje muy elevado en los adultos, significativamente mayor que en la población sin mastocitosis; el porcentaje descrito en series largas varía entre 49% y 22% en adultos^{175,136} y entre 9% y 6 % en los niños.^{175,136} En muchas ocasiones no se descubre un desencadenante claro para estos cuadros, mientras que en otras existe el antecedente de un fármaco, como la aspirina y otros AINEs, inductores usados en anestesia general, relajantes musculares, morfina y todos sus derivados, medios de contraste yodados de alto peso molecular y las picaduras de insectos. En series largas^{175,136} la anafilaxia en niños fue idiopática en ambos estudios en 2 de cada 3 pacientes. Otras causas fueron la toma de alimentos, la vacunación y la sumersión brusca en agua fría.

En cuanto a la frecuencia de enfermedades alérgicas asociadas a la mastocitosis, su frecuencia es similar a la encontrada en la población general y se ha estimado en un 24% en adultos y 17% en niños.¹³⁶ Este dato es relevante en cuanto que puede agravar los síntomas de liberación en niños con ambas enfermedades.

6. DIAGNÓSTICO DE LAS MASTOCITOSIS

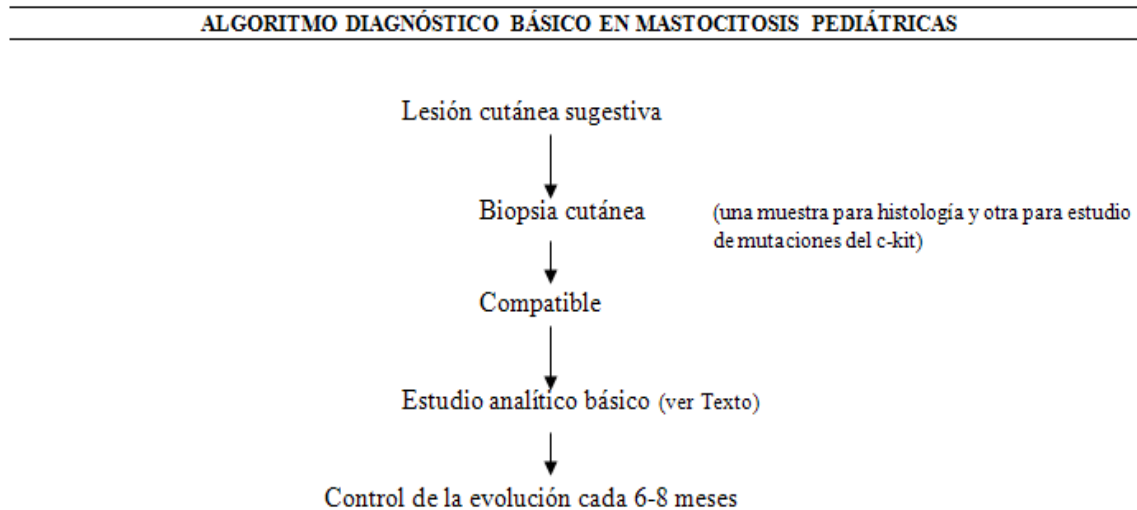
El diagnóstico de sospecha de las mastocitosis pediátricas se basa en la presencia de lesiones cutáneas compatibles con o sin síntomas de liberación de mediadores del MC. Ante una sospecha clínica de mastocitosis pediátrica se recomienda realizar una biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico,¹⁷⁶ excepto en mastocitomas típicos, en que no suele ser necesaria la confirmación histológica.

El procedimiento diagnóstico en las mastocitosis pediátricas (*tabla IX* y *tabla X*) es completamente diferente del establecido en las formas del adulto, por lo que no

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

siempre se podrán aplicar los criterios diagnósticos vigentes para las mastocitosis del adulto.

Tabla IX. Algoritmo diagnóstico en mastocitosis pediátricas.



a) No se debe hacer estudio de médula ósea excepto si: 1) el paciente es sometido a una anestesia general, 2) las lesiones no regresan pasada la pubertad y 3) si aparecen cambios llamativos clínicos o analíticos que sugieran la evolución hacia una forma agresiva

Tabla X. Relación de pruebas a realizar en las mastocitosis pediátricas.

LABORATORIO	1. Hemograma, bioquímica (perfil hepático, lipídico, ferritina), coagulación e IgE 2. Triptasa sérica basal y mínimo cada 12 meses
PRUEBAS DE IMAGEN	Ecografía abdominal
BIOPSIA CUTÁNEA	2 biopsias cutáneas (histología y estudio de mutación c-kit)
BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA	Solamente en siguientes casos <ul style="list-style-type: none"> i. Anestesia general por otra causa ii. Síntomas severos que vayan a requerir tratamiento citorreductor iii. Lesiones cutáneas persistan tras la pubertad iv. Cambios clínicos o analíticos que sugieran la evolución hacia una forma agresiva

1. TIPO DE LESIÓN CUTÁNEA: las mastocitosis pediátricas destacan por su gran heterogenicidad clínica. Diferenciamos 5 formas clínicas de mastocitosis pediátricas según el tipo de lesión cutánea:¹⁷⁷

▪ *Forma maculopapular*

Es la forma más frecuente (59-65% de las MSP)^{141;146;178;179} y se caracteriza por la presencia de máculas y pápulas de color marrón o rojizo, de < 1cm con límites difusos y no confluentes (*figura 7*). Las lesiones iniciales suelen aparecer en el tronco para extenderse de forma centrífuga hacia las extremidades. Con menor frecuencia se afecta la cara, el cuero cabelludo, las plantas de los pies y las palmas de las manos. En los primeros meses de evolución puede aparecer edema, eritema y vesículas y más raramente ampollas. Estas manifestaciones suelen ser autolimitadas y disminuyen de forma espontánea al cabo de unas semanas o meses.

Figura 7: maculo-pápulas eritematomarronáceas no confluentes y no descamativas de distribución troncular correspondientes a una mastocitosis maculopapular.



▪ *Mastocitoma solitario o múltiple*

Es una forma casi exclusivamente pediátrica y con una frecuencia algo inferior a la UP.¹⁴³ La mayoría aparecen en los primeros 3 meses de edad. Con frecuencia se trata de una lesión única¹⁴¹ en forma de nódulos, máculas o placas anaranjada-marrón, que pueden ser de varios centímetros de diámetro y de superficie rugosa (*figura 8*). Son frecuentes en las extremidades,¹⁸⁰ y no en palmas ni plantas.¹⁴¹

Figura 8: nódulo único de coloración amarillenta y superficie rugosa en el hombro de un niño, correspondiente a un mastocitoma solitario.



▪ *Forma nodular*

Variante de la forma maculopapular típica de la infancia. Aparecen lesiones tuberosas y nodulares, infiltradas, de coloración amarillo-anaranjada o marronácea, dispersas, de entre 0,5 y 2 cm de diámetro (*figura 9*). Es relativamente frecuente la aparición de vesículas y ampollas, a veces hemorrágicas, sobre todos en los primeros meses de evolución.

Figura 9: múltiples lesiones nodulares eritemato-anaranjadas, infiltradas, no confluentes, localizadas en la espalda de un niño con mastocitosis nodular.



▪ *Forma en placas*

Variante de la forma maculopapular que se da sobretodo en niños, consistente en la presencia de múltiples lesiones marronáceas de mayor tamaño, que suelen confluir en grandes placas (*figura 10*).

Figura 10: múltiples placas eritematomarronáceas con moderada tendencia a confluir, sin descamación, de distribución troncular, correspondientes a una mastocitosis en placas.



▪ *Mastocitosis cutánea difusa*

Es la forma más infrecuente y la más severa de las MSP. Suele presentarse antes de los 3 años de edad^{146;181} y se caracteriza por una afectación cutánea difusa. La piel puede estar adelgazada, con un aspecto en piel de naranja y coloración rojiza o con distintos tonos marrones.¹⁴⁴ A veces, las vesículas y las ampollas aparecen desde el inicio de la enfermedad, especialmente en las zonas de roce (*figura 11*).

Figura 11: placas eritemato-ampollosas de contenido hemorrágico localizadas en el tronco de un lactante con mastocitosis cutánea difusa.



2. DATOS DE LABORATORIO

Los estudios de sangre periférica, hematimetría, fórmula leucocitaria, bioquímica completa (incluyendo perfil hepático, estudio lipídico, folato, vitamina B12, ferritina), IgE y la coagulación, sirven para descartar citopenias, alteraciones de las enzimas hepáticas y LDH, hipoalbuminemia, y alteraciones de los parámetros de coagulación, sobre todo en las mastocitosis cutáneas difusas.

En segundo lugar, el estudio de laboratorio debe incluir la determinación de diversos mediadores relacionados con la activación mastocitaria, con la carga mastocitaria total o con ambos. La determinación de triptasa total en plasma o suero, con la técnica actualmente disponible (*Phadia, Spain*), constituye uno de los mayores apoyos para el diagnóstico, el diagnóstico diferencial y el seguimiento de las mastocitosis.¹⁸² En ausencia de liberación mastocitaria masiva, como sucede en la anafilaxia, u otras enfermedades asociadas a un aumento de esta proteína.^{183;184} La triptasa sérica total refleja en cierta medida la carga mastocitaria total. Los valores normales de triptasa sérica varían entre 1 y 12 ng/ml. La triptasa es normal en las mastocitosis cutáneas puras de los adultos y se encuentra elevada en la mayor parte de las MSI, suele ser superior a 200 ng/ml en las Mastocitosis Sistémicas Agresivas (MSA) y en las leucemias de MCs.¹³³

3. PRUEBAS DE IMAGEN

La única prueba de imagen recomendada en las mastocitosis pediátricas es la ecografía abdominal. Sin embargo, en las mastocitosis del adulto estudios como la radiología ósea, la densitometría ósea y la ecografía abdominal deben emplearse de forma sistemática para un correcto estudio de extensión. En adultos seleccionados sobre

la base de la situación clínica puede ser necesaria la tomografía axial computerizada (TAC), la resonancia magnética o el estudio endoscópico del tracto gastrointestinal.

4. BIOPSIA CUTÁNEA

Excepto en casos de mastocitoma con clínica típica, es aconsejable la realización de una biopsia cutánea. Esta prueba deberá ser realizada bajo premedicación con antihistamínicos H1 y H2, a veces junto con sedación en niños con antecedentes de síntomas de liberación en situaciones de estrés, y utilizando anestesia local de tipo lidocaína o mepivacaína para evitar reacciones de liberación mastocitaria. Se debe sospechar una mastocitosis cuando estén presentes más de 20 mastocitos por campo de gran aumento al microscopio óptico (x40).¹⁷⁶

5. BIOPSIA DE LA MÉDULA ÓSEA

La biopsia de MO está indicada en todos los adultos; sin embargo en los niños debe considerarse como un procedimiento excepcional que debería limitarse a las siguientes circunstancias: a) niños sometidos a anestesia general por otra causa, b) en lactantes que presenten síntomas severos con compromiso vital sin respuesta al tratamiento intensivo para frenar la liberación de mediadores y en los que se plantee la posibilidad de un tratamiento citorreductor (un solo caso entre más de 600 niños controlados por la REMA) c) cuándo las lesiones cutáneas no remitan pasada la pubertad, d) si aparecen cambios llamativos clínicos o analíticos que sugieran la evolución hacia una forma agresiva; lo que, en nuestra experiencia, es excepcional antes de los 25 años (REMA, datos no publicados).

El estudio de médula ósea debe incluir las siguientes técnicas: a) estudio morfológico en las extensiones de MO (*figuras 12 y 13*), b) estudio histológico e inmunohistoquímico (*figura 14*), c) estudio inmunofenotípico mediante citometría de

flujo (figura 6) y d) estudio de las mutaciones del *c-kit* en el mastocito y las demás líneas hematopoyéticas.

Figura 12: citología de MO (tinción de MGG). Se observa un mastocito (flecha larga) con núcleo oval y excéntrico, citoplasma amplio con alteración en la distribución de los gránulos y fusión granular. Pueden verse eosinófilos (flechas cortas) y linfocitos (dobles flechas). Aumento original x40.

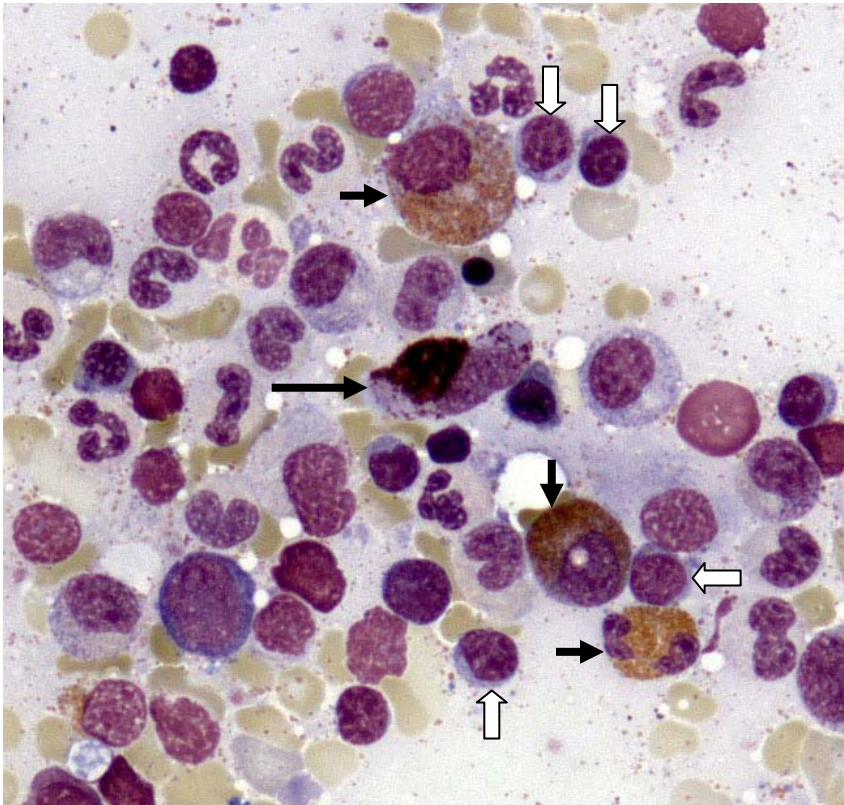


Figura 13: aspirado de médula ósea (IHQ) mostrando agregados perivascularres mastocitarios.

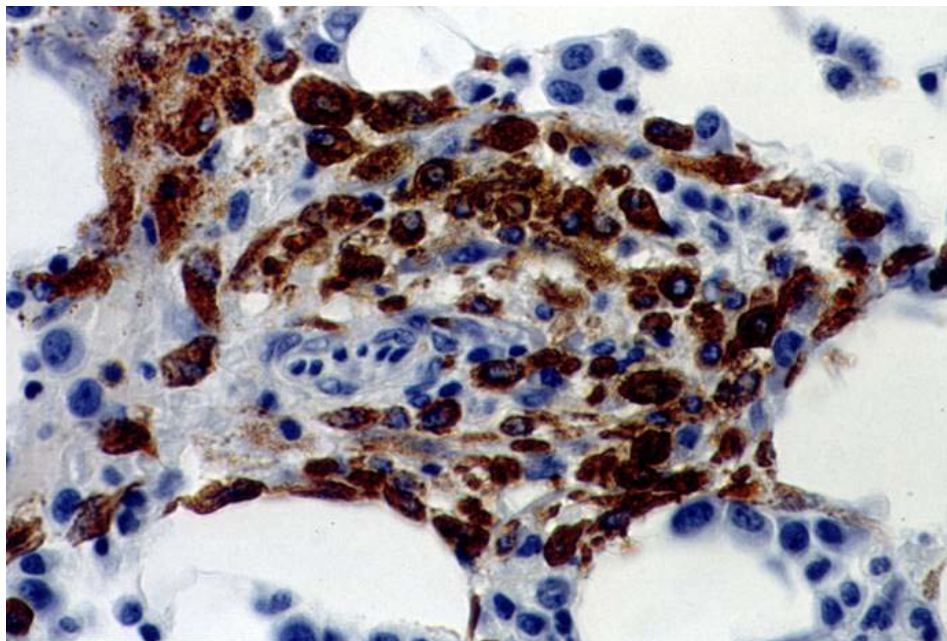
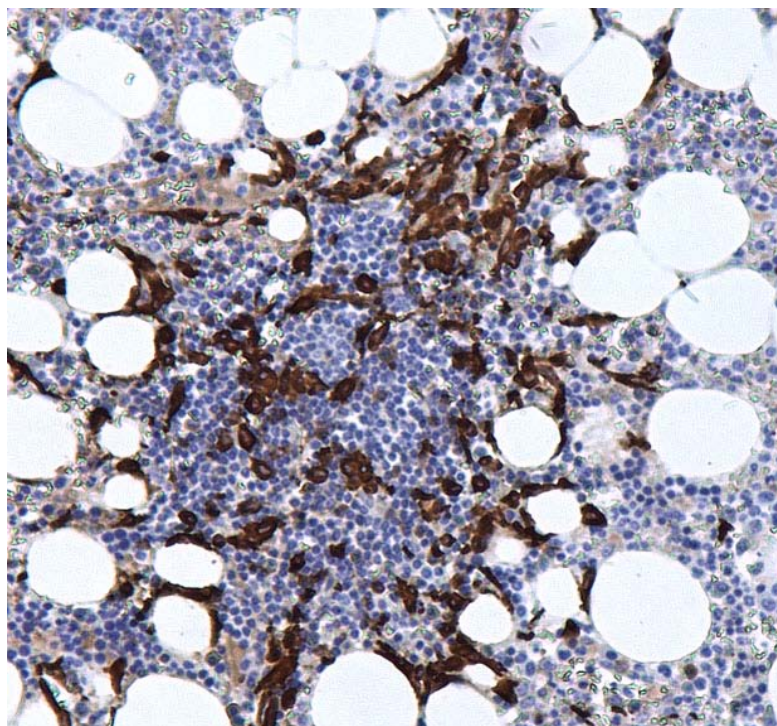


Figura 14: histología de MO en un paciente con mastocitosis sistémica indolente. Tinción inmunohistoquímica para triptasa. Mastocitos de forma alargada formando agregados, junto con un agregado linfoide. Aumento original x20.



7. TRATAMIENTO DE LAS MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

Actualmente no existen tratamientos curativos para esta enfermedad y cualquier tratamiento citorreductor sólo debe ser considerado después de un cuidadoso estudio del riesgo y el beneficio sobre la base del pronóstico específico de cada categoría de la enfermedad;⁷⁹ por lo tanto, excepto en circunstancias excepcionales, el tratamiento con citostáticos o moduladores de la respuesta biológica como el interferón están formalmente contraindicados en las formas pediátricas.

El tratamiento de las mastocitosis debe ser enfocado de una forma integral incluyendo: a) la información exhaustiva, por escrito y oral, a los pacientes (a los padres en el caso de las mastocitosis pediátricas) y a todos los médicos responsables; b) la prevención de todos aquellos factores que pueden dar lugar a la desgranulación mastocitaria masiva y c) el tratamiento de los síntomas asociados a la liberación de mediadores tanto crónica como episódica.¹⁶⁷

a) La información a los pacientes y a los médicos responsables

Los pacientes deben conocer con exactitud todos aquellos agentes capaces de inducir la liberación masiva de mediadores, en ocasiones con riesgo para su vida (tabla VIII). Entre estos se encuentran agentes físicos como el calor y el frío; medicamentos como la aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos y, muy especialmente, los opiáceos. Las picaduras de abejas y avispas pueden ser causa de complicaciones graves e incluso mortales, aunque excepcionales en los niños, sin haberse registrado ningún caso entre las MSP controladas por la REMA.

Globalmente, el riesgo de liberación de mediadores en las MSP es mínimo tras la toma de medicamentos, tras la anestesia local o general y tras los contrastes

radiológicos.¹³⁶ Sin embargo, en las MSP cobran importancia desencadenantes como los agentes físicos (roce, calor), las infecciones, la dentición y el estrés.¹³⁶

b) Medidas preventivas generales

Si el paciente va a ser sometido a anestesia general debe emplearse una premedicación con prednisona, junto con antagonistas frente a los receptores H1 y H2 de la histamina. El etomidato y el vecuronio son las drogas de elección como inductor y relajante muscular, respectivamente, y en la postanestesia está formalmente contraindicado el empleo de mórnicos. Una premedicación similar debe ser usada en caso de estudios radiológicos con contraste. No obstante, el riesgo de reacciones a la anestesia general en las mastocitosis pediátricas es mínimo. Un estudio de 22 pacientes con mastocitosis pediátricas sometidos a anestesia general no reveló ningún efecto adverso relevante.¹⁸⁵

Es habitual que las Unidades especializadas en el tratamiento de esta enfermedad dispongan de protocolos específicos para cualquiera de las situaciones citadas. Los pacientes deben llevar consigo dichos protocolos y presentarlos en cualquier visita hospitalaria. Hay que tener en cuenta que, lógicamente, no todos los médicos están entrenados para tratar estos episodios y que disponer de la información citada será de una gran utilidad para el manejo del paciente. El protocolo propuesto por la REMA se ha mostrado eficaz en una amplia serie de pacientes sometidos a anestesia local o general.

ANEXO 1: protocolos específicos que deben ser usados en los pacientes con mastocitosis.

c) Tratamiento de los síntomas asociados a la liberación de mediadores mastocitarios^{56;174}

En las formas cutáneas o en las mastocitosis indolentes asintomáticas basta con las medidas generales expuestas en el apartado anterior. En las formas sintomáticas el tratamiento dependerá de la intensidad y frecuencia de los síntomas. Los casos leves pueden ser tratados inicialmente sólo con antihistamínicos anti-H1 (dexclorfeniramina, hidroxicina, cetirizina u otro), asociados o no a cromoglicato sódico por vía tópica. En casos con mayor intensidad clínica, estará indicado añadir antihistamínicos anti-H2 (ranitidina o cimetidina).

El tratamiento de los ataques agudos sistémicos se basa en la administración de fluidos para asegurar una perfusión vascular adecuada, la adrenalina con dosis estrictamente ajustadas al peso y medicamentos encaminados a frenar la desgranulación mastocitaria masiva, entre los que se incluyen los antihistamínicos anti-H1 y anti-H2, el cromoglicato disódico oral y los corticoesteroides. Con frecuencia es necesaria la sedación con una intensidad variable según los síntomas y la evolución.

Los antihistamínicos anti-H1 funcionan como antagonistas competitivos con la histamina en los receptores H1 impidiendo que ésta se una a su receptor. Los antihistamínicos anti-H1, tanto sedantes como no sedantes, han demostrado ser eficaces en la disminución del prurito, *flushing*, urticaria y taquicardia.¹⁴⁸

La dexclorfeniramina, hidroxicina y cetirizina entre otros han demostrado ser útiles en niños con mastocitosis (revisado en la referencia¹⁸⁶). Los antihistamínicos anti-H2 como la ranitidina, cimetidina o famotidina pueden estar indicados para controlar la hipersecreción gástrica y úlcera péptica asociadas a las mastocitosis.¹⁸⁷ En caso de falta de control de los síntomas pépticos, deben administrarse los inhibidores de la bomba de protones.¹⁸⁶ El tratamiento combinado con antihistamínicos anti-H1 y anti-

H2 esta indicado en niños con síntomas severos que no responden al tratamiento con antihistamínicos anti-H1 y se ha demostrado eficaz para el control de pacientes con prurito severo y formación de ampollas.¹⁸⁸

El cromoglicato disódico bloquea la membrana del mastocito limitando su degranulación. Su mecanismo de acción exacto no está del todo aclarado;⁵⁶ se ha descrito que inhibe la secreción inducida por GTP-gamma-S por un mecanismo independiente de NDPK.¹³⁵ Administrado vía tópica al 0,21% en base acuosa puede ser eficaz en la disminución del picor e inflamación de las lesiones cutáneas (Escribano, comunicación personal). Administrado vía oral es efectivo en algunos niños en controlar la diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos^{189;190} A pesar de su baja absorción intestinal (alrededor del 1%), puede ser útil asimismo para el tratamiento de los síntomas cutáneos como el picor^{190;191} y en los síntomas neuropsiquiátricos. Los efectos adversos, más frecuentes si se administra a dosis altas, incluyen cefalea, somnolencia, dolor abdominal y diarrea.^{50;167}

En la *tabla XI* se pueden ver los esquemas terapéuticos en las mastocitosis pediátricas. En todos los casos se emplean pautas escalonadas dependiendo del tipo de síntomas, la intensidad de los mismos y la respuesta al tratamiento previo.

Terapia PUVA (fotoquimioterapia con psoralenos e irradiación UVA)

La terapia con PUVA ha resultado útil para el tratamiento de las lesiones cutáneas en algunos pacientes, con respuestas totales o parciales y una duración variable de dicha respuesta. Este tratamiento mejora las lesiones de mastocitosis maculopapular y las formas difusas bullosas. Disminuye el prurito y posee efectos beneficiosos sobre otros órganos.^{192;193} El mecanismo de acción no está del todo claro, aunque se han documentado tanto una disminución transitoria del número de mastocitos en la dermis como una disminución de los niveles de histamina en sangre y en orina.¹⁹²⁻¹⁹⁵ La terapia

PUVA debe aplicarse al menos 1-2 meses, a veces hasta 6 meses o un año, y a pesar de las mejorías, las lesiones vuelven a aparecer en un porcentaje importante de casos a los 3-6 meses sin tratamiento.^{194;196;197} Los efectos secundarios del PUVA incluyen cataratas y cáncer de piel¹⁹⁸ y aunque no se han publicado casos en pacientes con mastocitosis, la posibilidad de aparición de complicaciones serias considerando además el efecto transitorio de este tratamiento, explica que actualmente sólo se recomiende para casos con afectación cutánea extensa que no respondan a otros tratamientos.¹⁹⁹ Algunos pacientes refieren mejoría del aspecto de sus lesiones tras la exposición al sol.

Las lesiones tipo mastocitosis telangiectásica no responden al PUVA (ni a corticoides), pero se han descrito casos (3) con respuesta a láser^{200;201} posiblemente porque el láser, aunque no varía el número de mastocitos, sí disminuye la vascularización.

Tabla XI. Tratamiento de las mastocitosis pediátricas.

TRATAMIENTO DE LAS MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

Medidas comunes

Evitar los desencadenantes (ver tabla VII)

Medidas locales

Baño o ducha con agua fresca siempre que exista prurito o crisis de enrojecimiento

Crema de cromoglicato disódico.

Aplicar varias veces al día sobre las lesiones cuando exista picor, vesículas o ampollas excepto si la piel está denudada (en ese caso aplicar pomada de antibióticos como mupirocina).

Corticoides tópicos. Aplicados en ciclos cortos (una o dos semanas).

1. Mastocitoma

Medidas comunes

2. Forma maculopapular, nodular y en placas

Medidas comunes

El tratamiento dependerá de los síntomas y debe ser individualizado en cada caso.

Tratamiento sistémico:

- Antihistamínicos H1 no sedantes + anti-H1 sedantes si fuera necesario de forma reglada o a demanda.
- Antihistamínicos H2
- Cromoglicato disódico oral si no ceden los síntomas o si el paciente presenta dolor abdominal con o sin diarrea, irritabilidad o trastornos del sueño o descenso de los valores de colesterol, ferritina, vitamina B12 o folatos no debidos a otra causa.
- Antileucotrienos en casos con síntomas persistentes.
- UVA + oxoralenos en casos excepcionales con cuadros repetidos y severos de formación de ampollas que no ceden al tratamiento anterior.

3. Mastocitosis cutánea difusa

Medidas comunes

Esta forma poco frecuente de la enfermedad debe ser considerada como una emergencia médica, con ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos si fuera necesario. Es aconsejable el ingreso en una Unidad especializada con experiencia en su tratamiento. Es aconsejable la sedación del paciente para disminuir la liberación de mediadores.

Estricto control cutáneo: paños estériles, fomentos con sulfato de zinc al 1/1000 sobre las ampollas.

Mupirocina tópica 3 veces al día sobre las erosiones o en caso de sobreinfección.

Dosis plenas de:

- Cromoglicato disódico oral
- Antihistamínicos H1 no sedantes + anti-H1 sedantes.
- Antihistamínicos H2
- Antileucotrienos en casos con síntomas persistentes.

Si persisten los episodios severos de liberación y la formación de ampollas:

Fotoquimioterapia^a con oxoralenos y UV-A

-
- a) Este tratamiento es necesario, de forma excepcional, en algunos niños con UP y afectación cutánea masiva con cuadros severos y repetidos de formación de ampollas y otros síntomas de liberación masiva de mediadores.
-

8. PRONÓSTICO DE LAS MASTOCITOSIS

En relación con las mastocitosis del adulto, recientemente se han publicado dos estudios; el estudio de la Clínica Mayo²⁰² es retrospectivo y analiza de forma global 342 adultos, incluyendo todas las categorías de mastocitosis sistémicas, como es lógico encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la esperanza de vida entre las MSI y las demás formas clínicas de la enfermedad, pero no identifican subgrupos dentro de las MSI. En el análisis multivariante identifican como factores independientes asociados al pronóstico la edad avanzada, la pérdida de peso la anemia, la trombopenia, la hipoalbuminemia y el exceso de blastos en la médula ósea. Recientemente la REMA ha establecido, por primera vez, el pronóstico de las MSI del adulto en un grupo de 145 pacientes seguidos de forma prospectiva;⁷⁹ se han identificado como factores independientes asociados la progresión de la enfermedad la presencia de mutación multilínea mieloide y linfóide de *c-kit* y los niveles elevados de beta 2 microglobulina; la probabilidad acumulada de progresión se estimó en $1.7\% \pm 1.2$ a 5 y 10 años y $8.4\% \pm 5.0\%$ a 20 y 25 años. En cuanto a la supervivencia global, los factores identificados fueron la edad superior a 60 años y el desarrollo de una hemopatía clonal con una probabilidad acumulada de muerte del $2.2\% \pm 1.3\%$ a 5 años y del $11\% \pm 5.9\%$ a 25 años.

Excepto para el mastocitoma solitario que se resuelve espontáneamente durante la infancia,^{141;142;144;203} no existen en mastocitosis pediátricas estudios prospectivos a largo plazo y con un suficiente número de casos que permitan conocer con certeza el porcentaje de casos que se curan ni los que evolucionan hacia una forma del adulto.

Se ha descrito que alrededor del 50% de las UP se resuelven espontáneamente en la adolescencia.^{141,146} Las lesiones cutáneas se resuelven completamente en un 10% de

los casos y se observa una clara mejoría de las lesiones en aproximadamente un 70% de los casos con tiempo de evolución superior a los 10 años.¹⁴³ El porcentaje de casos en los que se ha descrito la persistencia de la UP varía entre el 25% y el 57% en dos series publicadas;^{178,204} diferencias que podrían ser debidas a un seguimiento insuficiente de los pacientes. Tampoco se conoce el pronóstico real de la MCD; en algunos casos se resuelve espontáneamente entre los 15 meses y los 5 años de edad, aunque otros casos pueden evolucionar hacia formas sistémicas del adulto.^{124;179} Al igual que en la UP, la falta de estudios prospectivos y de un tiempo de seguimiento adecuado hace imposible conocer el pronóstico exacto de esta forma clínica. La experiencia de la REMA sugiere que el porcentaje real de curaciones no supera el 50% y destaca que en el 10% de los pacientes adultos de este grupo la enfermedad se inició en la infancia.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las mastocitosis pediátricas constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedades en relación con su edad de comienzo, tipo y extensión de las lesiones cutáneas, síntomas clínicos al inicio de la enfermedad y pronóstico.

La intensidad de las manifestaciones clínicas en las mastocitosis pediátricas es sustancialmente mayor en los primeros meses de la enfermedad, mejorando espontáneamente a medida que avanza el tiempo. El comportamiento clínico varía desde aquellos casos en los que aparecen síntomas de liberación de mediadores mastocitarios casi exclusivamente tras la exposición a desencadenantes como el calor, la fiebre o el estrés, hasta aquellos niños que presentan síntomas continuos, incluso con riesgo para la vida del paciente. En estos últimos casos es imprescindible un tratamiento intensivo y precoz encaminado a disminuir la sintomatología.

No existe ningún estudio prospectivo en la literatura que permita establecer aquellos factores clínicos o biológicos capaces de predecir el comportamiento clínico de las mastocitosis pediátricas al inicio y, por lo tanto, que permitan indicar qué pacientes requieren un tratamiento intensivo, incluso antes de que los síntomas severos aparezcan, y cuáles no. La identificación de los factores de riesgo y la puesta en marcha de un tratamiento precoz constituyen un objetivo fundamental en estas enfermedades, debido a la disminución del riesgo de complicaciones y la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

OBJETIVOS

Principal:

Identificar aquellos factores clínicos y biológicos capaces de predecir el comportamiento clínico de las mastocitosis pediátricas durante los primeros meses de la enfermedad.

Secundarios:

1. Realizar un análisis descriptivo acerca de las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas, pronósticas y terapéuticas de las mastocitosis pediátricas al inicio de la enfermedad.
2. Definir los protocolos terapéuticos más adecuados en cada caso y adaptarlos a la severidad clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes prospectivo multicéntrico.

2. PERIODO DEL ESTUDIO

El estudio fue llevado a cabo entre enero de 2001 y diciembre de 2009 en el Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla la Mancha, Hospital Virgen del Valle de Toledo y en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid. Ambos centros disponen de unidades específicas de referencia dependientes de la Red Española de Mastocitosis (REMA). Los pacientes fueron incluidos de manera prospectiva en el estudio, siendo seguidos durante un periodo mínimo de 1 año.

3. SUJETOS DEL ESTUDIO

a. Criterios de inclusión

Se incluyeron un total de 132 pacientes pediátricos diagnosticados de mastocitosis. Todos los padres de los pacientes dieron consentimiento informado para que sus hijos participaran en el estudio. Se incluyeron todas las formas de mastocitosis pediátricas (maculopapular, nodular, mastocitoma, en placas y mastocitosis cutánea difusa).

Los criterios de inclusión fueron:

- a) Edad al inicio de la enfermedad menor de 14 años

- b) Diagnóstico de mastocitosis confirmado por biopsia cutánea (más de 20 mastocitos por campo de gran aumento en microscopio óptico, presencia de agregados mastocitarios o infiltración difusa en sábana) excepto en los mastocitomas cuyo diagnóstico se basó en la clínica y en los que sólo se realizó biopsia de piel en 2 de 20 (10%).
- c) Pacientes referidos a la REMA en los primeros 18 meses tras la aparición de las lesiones cutáneas

b. Variables estudiadas

Todos los pacientes fueron registrados en una base de datos incluyendo variables epidemiológicas, clínicas, diagnósticas, terapéuticas y evolutivas. Se recogieron asimismo fotografías digitales de todos los pacientes.

1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

- i. Sexo y edad
- ii. Datos demográficos
- iii. Antecedentes familiares
- iv. Dermopatías asociadas

2. VARIABLES CLÍNICAS

- i. Fecha de inicio y, en su caso, desaparición de las lesiones cutáneas
- ii. Tipo de lesión cutánea (maculopapular, nodular, en placas, mastocitoma, mastocitosis cutánea difusa)

iii. Factores desencadenantes de los síntomas

iv. Extensión de las lesiones cutáneas

El porcentaje de la superficie cutánea ocupada por las lesiones se calculó utilizando la regla propuesta por Heide y colaboradores²⁰⁵ según la cuál, en niños mayores de 2 años, la cabeza sería el 9% de la superficie corporal, el tronco el 36%, cada miembro superior el 9%, cada miembro inferior el 18 %, y palmas y genitales el 1%. En niños menores de 2 años, la cabeza representaría el 15% de la superficie corporal y cada miembro inferior el 15%. En las formas difusas se consideró que el porcentaje de afectación de la piel era del 100%.

v. Zonas anatómicas afectadas

vi. Número de lesiones

El número de lesiones no se evaluó en los pacientes con mastocitosis cutánea difusa dado que presentaron una infiltración continua del 100% de la piel.

vii. Presencia del signo de Darier

viii. Tipos de síntomas (prurito, *flushing*, diarrea, dolor cólico abdominal, síntomas neuropsiquiátricos, anafilaxia, formación de vesículas y ampollas)

ix. Frecuencia e intensidad de los síntomas

La frecuencia e intensidad de los síntomas se evaluó de acuerdo con los criterios publicados:¹³³

- 0) Asintomático
- 1) Síntomas leves e infrecuentes
- 2) Síntomas leves-moderados, frecuentes (requieren medicación diaria, se controlan con la medicación)
- 3) Síntomas severos y frecuentes (requieren medicación diaria, no siempre se controlan con la medicación)
- 4) Síntomas graves (requieren medicación intensiva intravenosa en régimen de hospitalización)

3. VARIABLES DIAGNÓSTICAS

- i. Biopsia cutánea (fecha, análisis histológico e inmunohistoquímico)
- ii. Biopsia de médula ósea, si se realizó (fecha, análisis histológico, inmunofenotípico y molecular)
- iii. Datos analíticos (hemograma, bioquímica, nivel de triptasa basal, IgE). El nivel de triptasa basal se averiguó mediante la determinación del nivel en un periodo de estabilidad clínica del paciente durante los primeros 18 meses de evolución de su enfermedad, y calculando la media cuando se realizaron dos o más determinaciones de triptasa en periodos interbrote. El nivel de IgE se consideró aumentado según los rangos por edad de referencia

(kU/L): 0-3 meses < 5, 3-12 meses < 11, 1-5 años < 29, 5-10 años < 63, más de 10 años < 81.

iv. Datos ecográficos (presencia de organomegalias)

4. VARIABLES TERAPÉUTICAS

i. Tipo de tratamiento realizado

ii. Respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento se evaluó, tanto por parte del médico en las revisiones como a través de la información aportada por los padres, siguiendo los criterios establecidos:¹³³

0. No respuesta: prácticamente el paciente no ha mejorado respecto al inicio del tratamiento

1. Respuesta parcial: algunos síntomas han mejorado de manera parcial con el tratamiento.

2. Respuesta mayor: la mayoría de síntomas han mejorado desde el inicio del tratamiento.

3. Respuesta completa: todos los síntomas han regresado desde el inicio del tratamiento, estando el paciente asintomático

5. VARIABLES EVOLUTIVAS

i. Mejoría o empeoramiento de los síntomas con la evolución

ii. Días de absentismo laboral de los padres

iii. Coste mensual asociado a la enfermedad

El impacto económico se estimó preguntando a los padres por el coste mensual de los fármacos y otros cuidados requeridos por el paciente, así como por el número de días mensuales de absentismo laboral de los padres debido al cuidado del niño.

iv. Afectación de la calidad de vida del paciente

La afectación de la calidad de vida del paciente se estimó según encuesta a los padres. Se consideró que estaba afectada la calidad de vida si debido a la mastocitosis el paciente presentaba alteraciones de su aprendizaje, desarrollo, relación con otros niños e imposibilidad de llevar una vida similar a otros niños de su edad debido a los síntomas secundarios a la enfermedad.

c. Pruebas realizadas

La determinación de triptasa sérica basal se realizó mediante el sistema CAP (*Phadia Diagnostics, Uppsala, Suecia*). En todos los niños se determinó la triptasa basal, mientras que en las formas severas además se determinó la triptasa en fases agudas.

La biopsia de piel se realizó bajo anestesia local con mepivacaína y premedicación con dexclorfeniramina oral en todos los pacientes, utilizando un sacabocados de 4 mm y una sutura no reabsorbible. Las muestras de todas las biopsias cutáneas se procesaron con hematoxilina-eosina y Giemsa, así como con métodos inmunohistoquímicos (triptasa y *c-kit*). Se efectuó biopsia cutánea en todos los pacientes excepto en los casos de mastocitoma solitario con clínica típica. De los 20 mastocitomas (15,2% del total de

pacientes) se realizó la biopsia cutánea en 2 pacientes (10% de los mastocitomas). En ambos casos para el diagnóstico diferencial con el xantogranuloma juvenil.

El aspirado de médula ósea se realizó en 5 pacientes (3,8%), todos ellos ingresados en la UCI e intubados, para descartar mastocitosis sistémica. En todos los aspirados de MO se estudió la citología, el inmunofenotipo y las mutaciones del *c-kit* siguiendo las técnicas habituales de la REMA.^{50;114;168;206-208}

Se realizó ecografía abdominal en la primera consulta a todos los pacientes excepto a los mastocitomas solitarios.

d. Protocolo terapéutico

Todos los pacientes fueron tratados siguiendo criterios homogéneos.^{50;133} El manejo de los pacientes incluyó:

- a) Información exhaustiva, oral y por escrito, acerca de la enfermedad a los padres, a los cuidadores de los niños y a los Pediatras de los Centros de Salud. Asimismo, el CLMast dispone de un sistema de atención, por correo electrónico y por teléfono, durante las 24 horas del día.
- b) Entrega de documentación con toda la información sobre aquellos factores que pueden desencadenar la activación de los mastocitos así como protocolos específicos para situaciones de riesgo como la anestesia general y local, los estudios radiográficos con contraste y cualquier otra intervención que pueda poner en situación de estrés a los niños como los procedimientos odontológicos o las biopsias de piel o médula ósea.
- c) Medidas físicas preventivas: los mastocitos pueden activarse por los cambios de temperatura y el roce. Un control adecuado de la temperatura en la

medida de lo posible (evitando cambios bruscos de temperatura, utilizando agua templada en el baño, aclimatando la temperatura en verano con aire acondicionado) así como evitando la fricción de las lesiones (evitar frotado intenso con toalla tras la ducha, en su lugar utilizar secador con temperatura autorregulable) puede disminuir la liberación mastocitaria en niños y por tanto disminuir la necesidad de medicación con antihistamínicos. De la misma forma, ante un episodio de liberación aguda de mediadores, una medida eficaz consiste en bañar al paciente en agua templada/fría ya sea en la ducha o en una piscina.

- d) Tratamiento de los síntomas derivados de la liberación aguda y crónica de mediadores.

Los tratamientos farmacológicos se utilizaron en función de la severidad de la clínica o el riesgo individual de cada paciente. Las dosis se calcularon según el peso. Los fármacos utilizados fueron:

1. Antihistamínicos. Se prescribieron de rutina en los pacientes sintomáticos antihistamínicos anti-H1 no sedantes (cetirizina de elección o desloratadina) solos o en asociación con antihistamínicos anti-H1 sedantes (desclorfeniramina de elección o hidroxicina) y antihistamínicos anti-H2 (ranitidina), según la clínica. La frecuencia del tratamiento (pautado o a demanda) se individualizó en función de la frecuencia e intensidad de los síntomas.
2. Cromoglicato oral. Las indicaciones para prescribir este fármaco fueron la presencia de malabsorción subclínica definida por niveles bajos de colesterol

(<120 mg/dL), cólicos abdominales de repetición con o sin diarrea acompañante, síntomas neuropsiquiátricos como irritabilidad, falta de concentración, problemas de relación familiares o en la escuela y, por fin, en todas las formas clínicas severas.

3. Cromoglicato tópico. Se empleó en todos los pacientes con prurito localizado en las lesiones cutáneas
4. Corticoides tópicos. Se pautaron en pacientes con baja respuesta o intolerancia al cromoglicato tópico.

e. Severidad

Los criterios para establecer la severidad de los síntomas se han especificado previamente. La definición de un paciente como “severo” exigía que todos los criterios mencionados a continuación estuvieran presentes en algún momento de la evolución:

- a) Síntomas continuos e intensos (incluyendo la aparición diaria de picor, *flushing*, dolor abdominal, diarrea y/o síntomas neuropsiquiátricos).
- b) Necesidad de tratamiento continuo intensivo para atenuar los síntomas (incluyendo al menos antihistamínicos anti-H1 sedantes y no sedantes, antihistamínicos anti-H2 y cromoglicato oral).
- c) Episodios agudos de liberación que hayan requerido ingreso hospitalario para su control.

4. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

En el análisis descriptivo de la muestra se han utilizado frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas, y mediana y percentiles (P25; P75) para variables continuas, dado que éstas no se ajustaban a una distribución normal. La normalidad se comprobó mediante el test de Kolmogorov Smirnov.

Se han utilizado el test U de Mann-Whitney para la comparación de variables cuantitativas y el test de Chi-cuadrado para la comparación de variables categóricas, aplicándose la corrección de Bonferroni en los casos de comparaciones múltiples.

Se ha determinado un punto de corte óptimo en los niveles de triptasa mediante una curva ROC, eligiendo el valor de triptasa que hace máxima la suma de sensibilidad y especificidad.

Para evaluar los factores que predicen la severidad se ha planteado un modelo de regresión logística. La variable dependiente fue severidad y las variables independientes fueron seleccionadas a partir de aquellas que resultaron significativas en el análisis univariante y que presentaron relevancia clínica, utilizándose una estrategia por pasos hacia atrás.

Se exploró la presencia de colinealidad y se evaluó la bondad de ajuste del modelo por la R^2 corregida. Se ha utilizado el área bajo la curva ROC para evaluar la discriminación del modelo.

Valores de “p” inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

Para todos los análisis se utilizó el programa estadístico SPSS versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTADOS

RESULTADOS

RESULTADOS DESCRIPTIVOS DEL ESTUDIO

A) VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

1. Sexo, edad: un total de 132 pacientes, 75 varones (56,8%) y 57 mujeres (43,2%), fueron incluidos en el estudio. Las edades de los pacientes en el momento de su inclusión variaron desde 0 hasta 11 años (mediana 3 años).
2. Datos demográficos: el lugar de origen de los pacientes se distribuyó de la siguiente forma (pacientes / porcentaje del total):
 - a. Comunidad de Madrid: 53 pacientes / 40,2%
 - b. Castilla la Mancha: 15 pacientes / 11,4%
 - c. Cataluña: 11 pacientes / 8,3%
 - d. Castilla y León, Andalucía: 10 pacientes / 7,6%
 - e. Murcia: 7 pacientes / 5,3%
 - f. Aragón: 5 pacientes / 3,8%
 - g. Comunidad Valenciana: 4 pacientes / 3%
 - h. País Vasco, Sudamérica, Baleares: 3 pacientes / 2,3%
 - i. Asturias, Extremadura, Galicia: 2 pacientes / 1,5%
 - j. Canarias, Portugal: 1 paciente / 0,8%

3. Antecedentes familiares: se documentaron antecedentes familiares de mastocitosis en 3 de los 132 pacientes (2,3%).
4. Dermopatías asociadas: se objetivó algún tipo de dermatopatía asociada en 25 de los 132 pacientes (18,9%). En 23 (92% del total) pacientes esta patología fue la dermatitis atópica, en 1 paciente (4%) fue la dermatitis seborreica y en otro paciente (4%) se trató de tres manchas café con leche (sin otros signos de neurofibromatosis).

B) VARIABLES CLÍNICAS

1. Fecha de inicio y desaparición de las lesiones.

En lo que respecta a la fecha de aparición de las lesiones, medido en meses, el rango varió de 0 meses (lesiones congénitas) hasta 106 meses (8,8 años), con una mediana de 2 meses. La mediana de aparición de las lesiones en los pacientes sin síntomas severos (mediana: 65 días, P25-P75: 26-153 días) fue similar a la de los pacientes con síntomas severos (mediana: 61 días, P25-P75: 0-92 días). Debutaron antes del año de edad 125 de los 132 pacientes (94%) y antes de los 2 años 127 de los 132 pacientes (96,2%). En 35 de los 132 pacientes (26,5%) las lesiones se presentaron de forma congénita. De los 56 casos maculopapulares, 8 fueron congénitos (14,2%). De los 20 mastocitomas, 7 fueron congénitos (35%). De las 22 formas nodulares, 9 fueron congénitas (40%). De las 21 variantes en placas, 8 fueron congénitas (38%) y de las 13 mastocitosis cutáneas difusas, 3 fueron congénitas (27%).

Tan sólo desaparecieron las lesiones en 7 de los 132 niños estudiados (5,3%) que correspondían a 3 casos de MCMP, 2 MCD, una mastocitosis en placas y un mastocitoma, tras un tiempo de 3-10 años (mediana 5 años).

2. Factores desencadenantes

En 127 de los 132 pacientes (96,2%) se identificaron desencadenantes de los síntomas de liberación (*tabla XII*).

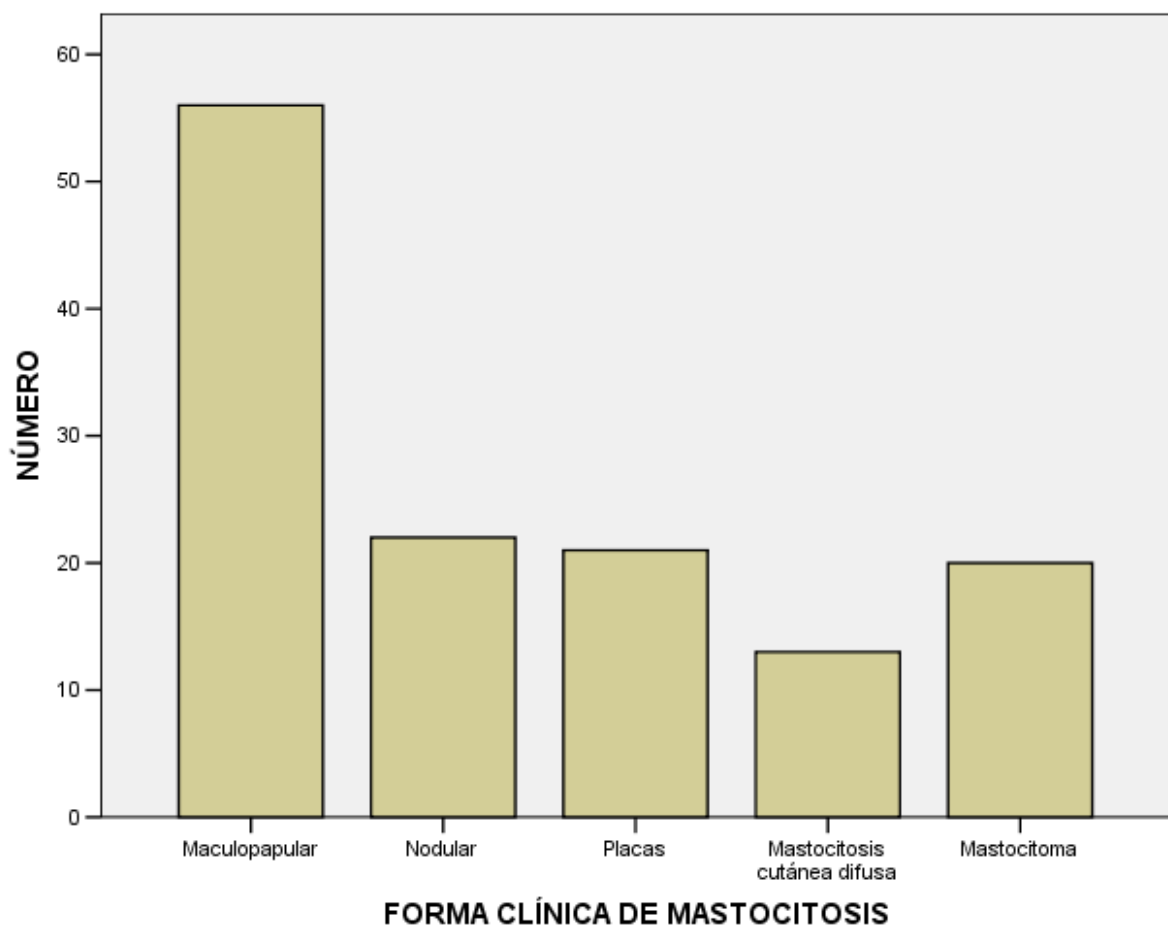
Tabla XII. Desencadenantes identificados en orden de frecuencia.

DESENCADENANTE	Número y porcentaje de pacientes
Roce	122 (92,4%)
Calor	113 (85,6%)
Fiebre	45 (34,1%)
Dentición	27 (20,5%)
Estrés	21 (15,9%)
Vacunas	21 (15,9%)
Frío	18 (13,6%)
Ejercicio	8 (6,1%)
Alimentos	6 (4,5%)
Fármacos	3 (2,3%)
Picaduras de himenópteros	1 (0,7%)
Exposición solar	1 (0,7%)

3. Forma clínica

Las formas clínicas incluidas fueron 56 maculopapulares (42,4%), 22 nodulares (16,7%), 21 variantes en placas (15,9%), 20 mastocitomas (15,2%) y 13 mastocitosis cutáneas difusas (9,8%) (*gráfico 1*).

Gráfico 1. Distribución de las distintas formas clínicas de mastocitosis pediátricas incluidas en el estudio.



4. Número y extensión de las lesiones cutáneas

El número de lesiones en los pacientes varió desde 1 una lesión hasta más de 100 lesiones (mediana de 25 lesiones). En cuanto a la extensión (valorada en porcentaje corporal afecto) varió de 1% a 100% (mediana de 20% de porcentaje corporal afecto).

No se contabilizó el número ni la extensión en las formas de mastocitosis cutánea difusa debido a la infiltración generalizada de toda la piel.

5. Localización de las lesiones

Un total de 119 pacientes presentaban afectación del tronco (90,2%), 109 pacientes presentaban afectación de extremidades (82,6%), 67 pacientes presentaban afectación del cuello (50,8%) y 46 pacientes presentaban afectación del cuero cabelludo (34,8%).

6. Signo de Darier

El signo de Darier fue valorado en 79 de los 132 pacientes (59,8%), con resultado positivo en 64 (81% de los pacientes valorados) y negativo en 15 (19% de los pacientes valorados).

7. Síntomas: frecuencia, intensidad, tipos.

Presentaron síntomas un total de 108 pacientes (81,8%), mientras que 24 pacientes (18,2%) permanecieron asintomáticos durante todo el estudio (*tabla XIII*). La formación de vesículas/ampollas apareció en 53 de los 132 pacientes (40,1%); en 8 de estos pacientes (6%) la frecuencia de aparición de ampollas fue al menos semanal. Los tipos de síntomas y su frecuencia se representan en la *tabla XIV*.

Tabla XIII. Intensidad de la clínica.

INTENSIDAD DE LA CLÍNICA	Número y porcentaje de pacientes
Grado 0: asintomático	24 (18,2%)
Grado I: síntomas leves e infrecuentes	51 (38,6%)
Grado II: síntomas leves-moderados y frecuentes	35 (26,5%)
Grado III: síntomas severos y frecuentes	4 (3,1%)
Grado IV: síntomas graves que requieren hospitalización	18 (13,6%)

Tabla XIV. Tipos de síntomas y su frecuencia.

SÍNTOMA	Número y porcentaje de pacientes
Prurito	104 (78,8%)
<i>Flushing</i>	54 (40,9%)
Diarrea	23 (17,4%)
Dolor cólico continuo	16 (12,1%)
Síntomas neuropsiquiátricos	15 (11,4%)
Anafilaxia	3 (2,3%)

C) VARIABLES DIAGNÓSTICAS

1. Biopsia de piel: el diagnóstico de mastocitosis se confirmó con biopsia cutánea en todos los casos excepto en los mastocitomas con clínica típica. Se revisaron las biopsias de 69 pacientes (52,2%) y se observó un infiltrado mastocitario leve en 31 de ellas (45%) y un infiltrado mastocitario intenso (agregados o infiltrado en sábana) en las otras 38 (55%).

Se analizó la mutación del *c-kit* en la piel de 11 casos (8,3% del total) siendo positiva en 3 casos (27%) y negativa en 8 casos (73%). De los 3 casos positivos, 2 de presentaban síntomas de liberación severos, mientras que el caso restante estaba asintomático.

2. Aspirado de médula ósea: se estudio la médula ósea en 5 pacientes (3,78% del total). En uno de los caso los mastocitos eran morfológicamente atípicos, expresaban de forma intensa el antígeno CD25 y se detectó la mutación de *c-kit* D816V; es decir, un patrón similar al encontrado en las mastocitosis sistémicas indolentes del adulto. En un paciente el porcentaje de mastocitos estaba significativamente elevado en las extensiones de médula ósea, su morfología era redonda con aumento de tamaño y tendencia a la agregación por parejas; en el estudio por citometría de flujo se detectó un 0.2% de mastocitos con inmunofenotipo maduro, similar al de los mastocitos normales y ausencia de mutación de *c-kit*; este caso fue clasificado como mastocitosis sistémica bien diferenciada. En los 3 casos restantes el estudio de médula ósea fue rigurosamente normal.

3. Triptasa (ng/mL): el rango varió de 1,2 a 179. La mediana fue de 5,5 y el P25-P75 fue 3,65-8,98. Un total de 26 pacientes (19,7%) presentaron una triptasa

mayor de 10 ng/mL; 16 de ellos (61%) fueron formas severas. Un total de 17 pacientes (12,8%) presentaron una triptasa igual o mayor de 20 ng/mL; 14 de ellos (82,3%) tuvieron un comportamiento clínico severo.

4. Otros estudios complementarios: las alteraciones analíticas encontradas más frecuentemente se muestran en la *tabla XV*. En cuanto al estudio ecográfico, tan sólo se objetivó hepatomegalia en 2 de los 123 pacientes (1,51%), que fue transitoria y se normalizó en el siguiente estudio ecográfico. Estos 2 casos correspondieron a pacientes con síntomas leves y triptasas menores de 5 ng/mL.

Tabla XV. Estudios de laboratorio.

ALTERACIÓN ANALÍTICA	Número y porcentaje de pacientes
Triptasa igual o mayor de 10 ng/mL	26 (19,7%)
Ferritina disminuida (<20 ng/mL)	25 (18,9%)
GOT y/o GPT elevada (>40 U/L)	25 (18,9%)
IgE elevada (valor según edad)*	25 (18,9%)
Eosinofilia (>0,5 x 10 ⁹ por litro)	21 (15,9%)
Anemia (Hb <12 g/dL)	21 (15,9%)
Colesterol disminuido (<120 mg/dL)	15 (11,4%)
Leucopenia (<4 x 10 ⁹ por litro)	9 (6,8%)
Trombopenia (<100 x 10 ⁹ por litro)	1 (0,8%)

*Valores de referencia de IgE según edad (kU/L): 0-3 meses < 5, 3-12 meses < 11, 1-5 años < 29, 5-10 años < 63, más de 10 años < 81.

D) VARIABLES TERAPÉUTICAS

1. Tipo de tratamiento: representados en la *tabla XVI*.

Tabla XVI. Requerimientos terapéuticos durante el tiempo del estudio.

TIPO DE TRATAMIENTO	Número y porcentaje de pacientes
Ninguno	17 (12,9%)
Cromoglicato tópico y antihistamínicos anti H1 a demanda	39 (29,5%)
Cromoglicato tópico y antihistamínicos continuos (diarios) H1 y ocasionales anti-H2	29 (22,0%)
Cromoglicato tópico, antihistamínicos H1 y ocasionales H2 y cromoglicato oral	42 (31,8%)
Además requieren sedantes y/o medicación intravenosa en una Unidad de Cuidados Intensivos	5 (3,8%)

El tratamiento con cromoglicato disódico oral se empleó en 47 de los 132 pacientes (35,6%). Las razones por las que se administró fueron malabsorción

subclínica en 9 pacientes (19,1%), dolor abdominal de tipo cólico, con o sin diarrea, en 6 pacientes (12,8%), síntomas neuropsiquiátricos en 9 pacientes (19,1%) y formas clínicas severas en 18 pacientes (38,3%). Adicionalmente, tras conocerse el valor de la triptasa como factor predictivo de la intensidad de la clínica, se administró también el tratamiento intensivo con antihistamínicos y cromoglicato oral de forma preventiva a 5 pacientes asintomáticos con triptasa basal mayor de 10 ng/mL (10,6%).

2. Respuesta al tratamiento: este parámetro se valoró en 70 de los 132 pacientes (53%) (*tabla XVII*).

Tabla XVII. Respuesta global al tratamiento.

TIPO DE RESPUESTA	Número y porcentaje de pacientes
Sin respuesta	2 (1,5%)
Regresión parcial	40 (30,3%)
Regresión mayor	24 (18,2%)
Regresión completa	4 (3,0%)

E) VARIABLES EVOLUTIVAS

1. *Mejoría espontánea*: en 41 de los 132 pacientes (31%) se apreció una mejoría espontánea de los síntomas a lo largo del tiempo.
2. Días de absentismo laboral de los padres y coste mensual asociado a la enfermedad: se estudió esta variable en 70 pacientes (53%). La mediana de días de absentismo laboral de los padres por la enfermedad de sus hijos fue de 1 día

al mes (0-2,25). En cuanto al coste mensual debido a la mastocitosis (cremas, fármacos, otras medidas), la mediana se situó en 10,5 euros (5-20). En las formas no severas, la mediana de absentismo laboral fue de 1 día al mes, mientras que en las formas severas fue de 5 días al mes ($p < 0,001$). En las formas no severas, la mediana del coste directo fue de 10 euros al mes, mientras que en las formas severas fue de 60 euros al mes ($p < 0,001$). Si tuviéramos en cuenta de manera estimativa el coste indirecto derivado por los días de absentismo laboral (cálculo del salario medio por día: 53 euros de media para un adulto de 45 años, fuente Instituto Nacional de Estadística, Encuesta de Estructura Salarial de 2006²⁰⁹), obtendríamos unos costes totales asociados a la mastocitosis de 63 euros al mes (10 euros de costes directos + 53 euros de costes indirectos) en las formas no severas frente a 325 euros al mes (60 euros de costes directos + 265 euros de costes indirectos) en las formas severas.

3. Calidad de vida en el momento de la inclusión en el estudio: en un total de 75 pacientes (56,8%) los padres estimaron que el niño no presentaba una peor calidad de vida en relación con la mastocitosis, mientras que en 57 pacientes (43,2%) los padres sí estimaron que el niño presentaba una peor calidad de vida debido a su mastocitosis.

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

FORMAS SEVERAS

Un total de 18 de los 132 pacientes (13,6%) cumplían los criterios para considerar que presentaban un curso clínico severo. Las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas de las formas severas se representan en las *tablas XVIII, XIX y XX*.

Tabla XVIII. Datos epidemiológicos y evolutivos de los pacientes con síntomas severos.

	Edad (años)	Sexo	AF	Inicio lesiones (meses)	Desaparición lesiones (tiempo de seguimiento en años)*	Absentismo laboral al mes padres (días)	Coste mensual (euros)**	Comorbilidades y comentarios	Mejoría espontánea
1	6	V	No	Congénitas	No (2 años)	3	50		Sí
2	4	M	No	1	No (2 años)	5	3		Sí
3	4	M	No	2	No (3 años)	0	200	Alergia alimentaria	Sí
4	1	M	No	2	No (5 años)	-	-		-
5	3	M	No	Congénitas	No (5 años)	0	30	T4 baja al nacer	Sí
6	2	M	No	2	No (4 años)	15	100		Sí
7	6	V	No	3	No (3 años)	15	-		-
8	1	M	No	2	No (6 años)	-	-		-
9	7	V	No	Congénitas	No (3 años)	-	-	falleció (3 años). Dejó de acudir a la consulta.	-
10	1	M	No	Congénitas	No (3 años)	4	50		Sí
11	2	M	No	Congénitas	No (3 años)	15	110	Alergia alimentaria	No

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

	Edad (años)	Sexo	AF	Inicio lesiones (meses)	Desaparición lesiones (tiempo de seguimiento en años)*	Absentismo laboral al mes padres (días)	Coste mensual (euros)**	Comorbilidades y comentarios	Mejoría espontánea
12	2	V	No	4	No (3 años)	10	200		No
13	4	M	No	5	Sí (4 años)	-	-	Hipoxia neonatal	Sí
14	6	V	No	3	No (3 años)	5	60		-
15	6	V	No	3	No (5 años)	-	-		-
16	8	V	No	2	No (5 años)	-	-	HTA iatrogénica, intubado en UCI	-
17	4	V	No	Congénitas	No (4 años)	15	100	Requirió Hidroxiurea	No
18	6	M	No	5	Sí (4 años)	5	60	Intubada en UCI	Sí

*En los casos en que desaparecieron las lesiones se indica la edad que presentaban; en los casos en que no desaparecieron las lesiones se reflejan los años de seguimiento.

**Coste directo mensual en euros (no se ha contabiliza el salario laboral perdido).

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

Tabla XIX. Datos clínicos de las formas severas.

	Forma clínica	Número de lesiones	Extensión de lesiones	Lesiones en cuello	Afectación de cuero cabelludo	Días de ingreso en el hospital	Flushing	Sx neuro-psiquiatr	Sx digestivos	Anafilaxia	Ingreso UCI
1	Placas	80	50	Sí	No	20	No	No	No	No	No
2	Nodular	8	10	No	No	3	Sí	No	No	No	No
3	Difusa	-	-	Sí	Sí	15	Sí	No	No	No	No
4	Difusa	-	-	Sí	Sí	18	Sí	No	No	No	No
5	Placas	70	40	Sí	Sí	36	Sí	No	No	No	No
6	Nodular	100	50	Sí	Sí	12	Sí	No	Sí	No	No
7	Difusa	-	-	Sí	Sí	30	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8	Difusa	-	-	Sí	Sí	7	Sí	No	Sí	No	No
9	Nodular	100	80	No	No	10	Sí	No	Sí	No	No
10	Difusa	-	-	Sí	Sí	11	Sí	No	Sí	No	No
11	Difusa	-	-	Sí	Sí	3	Sí	Sí	Sí	No	No
12	Difusa	-	-	Sí	Sí	7	Sí	Sí	Sí	No	No
13	Difusa	-	-	Sí	Sí	30	Sí	Sí	No	Sí	No
14	Placas	40	70	Sí	Sí	22	Sí	No	No	No	No
15	Difusa	-	-	Sí	Sí	21	Sí	No	No	No	Sí
16	Difusa	-	-	Sí	Sí	80	Sí	No	No	No	Sí
17	Difusa	-	-	Sí	Sí	200	Sí	No	Sí	No	Sí
18	Difusa	-	-	Sí	Sí	120	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. Los pacientes severos que requirieron ingreso en UCI fueron referidos a la REMA tras un periodo posterior a la aparición de las lesiones cutáneas mayor que los pacientes severos que no requirieron ingreso en UCI (mediana de 8 meses, frente a mediana de 4 meses).

Tabla XX. Datos diagnóstico-terapéuticos de las formas severas.

	Triptasa basal	Colesterol	IgE total	Organomegalias	Histología de la piel	Aspirado MO	Tipo de tratamiento	Respuesta al tratamiento	PUVA
1	11	129	65	No	Infiltración difusa	No	Anti-H, Crom VO	Completa	No
2	10	149	22	No	Infiltración difusa	No	Anti-H, Crom VO	Mayor	No
3	9	188	269	No	Infiltración difusa	No	Anti-H, Crom VO	Mayor	No
4	27	146	9	No	Infiltración difusa	No	Anti-H, Crom VO	Mayor	No
5	8	121	7	No	Infiltración difusa	No	Anti-H, Crom VO	Completa	No
6	30	185	83	No	Infiltración difusa	No	Anti-H, Crom VO	Mayor	No
7	35	133	86	No	Infiltración difusa	No	Anti-H, Crom VO Sedación, antileucotr y GC iv	Mayor	Sí
8	47	164	26	No	Infiltración difusa	No	Anti-H, Crom VO	Mayor	Sí
9	93	112	28	No	Infiltración difusa	No	Anti-H, Crom VO	-	No
10	123	113	44	No	Infiltración difusa	No	Anti-H, Crom VO Midazolam oral	Mayor	No
11	40	195	4	No	Infiltración difusa	No	Anti-H, Crom VO	Completa	No
12	42	139	16	No	Infiltración difusa	No	Anti-H, Crom VO	Parcial	Sí
13	42	135	2887	No	Infiltración difusa	No	Anti-H, Crom VO	Mayor	No

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

	Triptasa basal	Colesterol	IgE total	Organomegalias	Histología de la piel	Aspirado MO	Tipo de tratamiento	Respuesta al tratamiento	PUVA
14	146	111	3	No	Infiltración difusa	No	Anti-H, Crom VO	Parcial	Sí
15	149	154	10	No	Infiltración difusa	No	Anti-H, Crom VO Sedación, antileucotr y GC iv	Mayor	Sí
16	70	155	16	No	Infiltración difusa	Sí (MSI)	Anti-H, Crom VO Sedación, antileucotr y GC iv Antihipertensivo	Parcial	Sí
17	120	170	4	No	Infiltración difusa	Sí (MSBD)	Anti-H, Crom VO Sedación, antileucotr y GC iv Hidroxiurea	Parcial	Sí
18	179	171	15	No	Infiltración difusa	Sí (MCP)	Anti-H, Crom VO Sedación, antileucotr y GC iv	Completa	Sí

MSI: mastocitosis sistémica indolente

MSBD: mastocitosis sistémica bien diferenciada

MCP: mastocitosis cutánea pura

Anti-H: tratamiento con antihistamínicos anti-H1 (desclorfeniramina) y anti-H2 (ranitidina)

Crom VO: tratamiento con cromoglicato vía oral

Antileucotr: antileucotrienos (montelukast)

GC: glucocorticoides

RELACIÓN ENTRE LOS SÍNTOMAS Y LA FORMA CLÍNICA

El síntoma más frecuente fue el picor (79% de los casos), seguido del *flushing* (41%), la diarrea (17%), el dolor abdominal de tipo cólico (12%), los síntomas neuropsiquiátricos (11%) y finalmente la anafilaxia (2%). La frecuencia de los síntomas según la forma clínica se refleja en la *tabla XXI*.

Tabla XXI. Tipos de síntomas (número de casos y porcentaje) según la forma clínica.

SÍNTOMA	FORMA CLÍNICA					TOTAL
	MCMP	Nodular	Placas	Difusa	Mastocitoma	
Picor	19 (66%)	20 (91%)	19 (91%)	13 (100%)	15 (75%)	104 (79%)
<i>Flushing</i>	20 (36%)	11 (50%)	10 (48%)	13 (100%)	1 (5%)	55 (41%)
Diarrea	7 (13%)	3 (14%)	4 (19%)	7 (54%)	2 (10%)	23 (17%)
Dolor abdominal cólico	9 (16%)	1 (5%)	1 (5%)	4 (31%)	1 (5%)	16 (12%)
Síntomas neuropsiquiátricos	4 (7%)	2 (9%)	3 (14%)	5 (38%)	1 (5%)	15 (11%)
Anafilaxia	0	0	0	3 (23%)	0	3 (2%)

Respecto a la frecuencia e intensidad de los síntomas de los pacientes, un 18,2% se encontraban asintomáticos, un 38,6% presentaban síntomas leves e infrecuentes, un 26,5% presentaban síntomas moderados y frecuentes, un 3% presentaban síntomas severos y frecuentes y finalmente un 13,6% presentaban síntomas graves que habían

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

requerido hospitalización en algún momento. La distribución según las formas clínicas se representa en la *tabla XXII*.

Tabla XXII. Frecuencia e intensidad de los síntomas (número de casos y porcentaje) según la forma clínica.

FRECUENCIA E INTENSIDAD	MCMP	Nodular	Placas	Difusa	Mastocitoma	TOTAL
Grado 0: asintomático	16 (28,6%)	0	1 (4,8%)	0	7 (35,0%)	24 (18,2%)
Grado I: síntomas leves e infrecuentes	22 (39,3%)	10 (45,5%)	7 (33,3%)	1 (7,7%)	11 (55,0%)	51 (38,6%)
Grado II: síntomas leves-moderados y frecuentes	16 (28,6%)	7 (31,8%)	10 (47,6%)	0	2 (10,0%)	35 (26,5%)
Grado III: síntomas severos y frecuentes	2 (3,6%)	2 (9,1%)	0	0	0	4 (3,0%)
Grado IV: síntomas graves que requieren hospitalización	0	3 (13,6%)	3 (14,3%)	12 (92,3%)	0	18 (13,6%)
TOTAL	56 (42,4%)	22 (16,7%)	21 (15,9%)	13 (9,8%)	20 (15,2%)	132

Un total de 18 pacientes (13,6%) presentaron un curso clínico severo. La distribución de los pacientes severos según la forma clínica se representa en la *tabla XXIII*.

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

Tabla XXIII. Severidad de los síntomas (número de casos y porcentaje) según la forma clínica.

FORMA CLÍNICA	Síntomas severos
Maculopapular	0 / 56 (0%)
Nodular	3 / 22 (13,6%) *
Placas	3 / 21 (14,3%) **
Mastocitosis cutánea difusa	12 / 13 (92,3%) ***
Mastocitoma	0 / 20 (0%)

Los síntomas severos fueron estadísticamente más frecuentes en la forma *nodular frente a la maculopapular ($p=0,016$); en la forma en **placas frente a la maculopapular ($p= 0,016$) y en la ***MCD frente a resto ($p<0,001$).

RELACIÓN ENTRE LOS VALORES DE TRIPTASA SÉRICA, LA FORMA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD Y LA SEVERIDAD DE LOS SÍNTOMAS

La relación entre los valores de triptasa total y el tipo de lesión cutánea y la severidad de los síntomas se representa en las *tablas XXIV y XXV*.

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

Tabla XXIV. Relación de los valores de la triptasa total (ng/mL) con el tipo de lesión cutánea.

Grupo de pacientes	Mediana	Rango	P25-P75
GLOBAL	5,5	1,2 - 179	3,6 - 8,9
Forma clínica maculopapular	5,1	1,2 - 40,8	3,6 - 6,6
Forma clínica nodular	8,5 *	2,8 - 93	4,2 - 11,3
Forma clínica en placas	6,6	1,3 - 146	3,5 - 8,3
Forma clínica difusa	42 **	8,9 - 179	30,9 - 121,5
Forma clínica mastocitoma	4	2,3 - 7,9	3,4 - 5,5

*Comparación nodular frente a maculopapular: $p=0,011$ **Comparación difusa frente a resto de formas clínicas: $p<0,001$

Tabla XXV. Relación entre los niveles de triptasa basal (ng/mL) y la severidad de la sintomatología.

Grupo de pacientes	Mediana	Rango	P25-P75
Pacientes sin síntomas severos	5	1,2 - 40,8	3,5 - 7,5
Pacientes con síntomas severos	41,9 *	7,5 - 179	22,6 - 120,7

* $p<0,001$ frente a casos con síntomas no severos

Por tanto, hemos podido comprobar que los valores de la triptasa basal eran significativamente mayores en las formas difusas frente a todas las demás categorías ($p < 0,001$) y que las formas nodulares tenían una triptasa basal significativamente mayor que la mastocitosis maculopapular ($p = 0,011$). Asimismo, se ha encontrado que los pacientes con síntomas severos tenían una triptasa basal significativamente mayor que el resto (41,9 ng/ml –rango 1,2 a 40,8- frente a 5 ng/mL –rango 1,2 a 40,8-).

Se demostró mediante la ROC que el valor de triptasa de 10 ng/mL presentaba una relación óptima, con una sensibilidad de 88,9% y una especificidad de 91,2%, por lo que se tomó de referencia para el análisis multivariante. El valor de 20 ng/mL, considerado como criterio menor para el diagnóstico de mastocitosis sistémica en la clasificación de la OMS, presentaba una sensibilidad menor, del 78%, con una especificidad de 97%.

FACTORES ASOCIADOS AL GRADO DE SEVERIDAD DE LOS SÍNTOMAS

Se analizó la relación entre diferentes variables epidemiológicas, clínicas y diagnósticas de los pacientes con el criterio de severidad (*tabla XXVI*).

Tabla XXVI. Factores asociados a un comportamiento clínico severo. Los casos se expresan como número de casos / total de pacientes estudiados y entre paréntesis el porcentaje del total).

VARIABLE		PACIENTES SIN SÍNTOMAS SEVEROS (número de casos, porcentaje)	PACIENTES CON SÍNTOMAS SEVEROS (número de casos, porcentaje)	VALOR DE LA "p"
Sexo		67 varones / 47 mujeres	8 varones / 10 mujeres	NS
Antecedentes familiares		3/114 (2,6)	0/0 (0)	NS
Evolución de lesiones	Lesiones congénitas	29/114 (25,4)	6/18 (33,3)	NS
	Tiempo hasta aparición de lesiones	65 días	61 días	NS
	Desaparición de lesiones	5/114 (4,3)	2/18 (11)	NS
Desencadenantes	Reacción a fármacos	2/114 (1,8)	1/18 (2,3)	NS
	Exposición solar	0/114 (0)	2/18 (13,6)	NS
	Roce	104/114 (91,2)	18/18 (100)	NS
	Calor	96/114 (84,2)	17/18 (94,4)	NS

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

	Frío	14/114 (12,2)	4/18 (14)	NS
	Fiebre	33/114 (28,9)	12/18 (66,7)	0,003
	Alimentos	3/114 (2,6)	3/18 (16,7)	0,016
	Estrés	12/114 (10,5)	9/18 (50)	<0,001
	Dentición	20/114 (17,5)	7/18 (38,9)	NS
	Picaduras himenópteros	0/114 (0)	1/18 (0,5)	NS
	Ejercicio	6/114 (5,2)	2/18 (11,1)	NS
	Vacunas	14/114 (12,3)	7/18 (38,9)	0,013
Formas clínicas	Nodular (frente a resto)	19/114 (16,7)	3/18 (16,7)	NS
	Placas (frente a resto)	18/114 (15,8)	3/18 (13,6)	NS
	Difusa (frente a resto)	1/114 (0,1)	12/18 (66,7)	<0,001
Número lesiones (mediana)		20	75	NS
Extensión lesiones (superficie corporal afecta: mediana)		15	60	NS
Localización	Tronco	102/114 (89,4)	18/18 (100)	NS
	Extremidades	91/114 (79,8)	18/18 (100)	NS
	Cuello	51/114 (44,7)	16/18 (88,8)	0,001

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

	Cuero cabelludo	31/114 (27,2)	15/18 (83,3)	<0,001
Signo de Darier		51/66 (77,3)	13/13 (100)	NS
Formación continua de vesículas		0/79 (0)	8/17 (47,1)	<0,001
Antecedente de anafilaxia		0/114 (0)	3/18 (16,6)	<0,001
Infiltrado mastocitario intenso (biopsia piel)		21/51 (41,1)	18/18 (100)	<0,001
Datos de laboratorio	Triptasa > 10 ng/mL	10/114 (8,8)	14/18 (77,8)	<0,001
	Anemia	15/114 (13,1)	6/18 (33,3)	NS
	Leucopenia	5/114 (4,4)	4/18 (22,2)	NS
	Trombopenia	0/114 (0)	1/18 (5,5)	NS
	Eosinofilia	20/114 (17,5)	1/18 (5,5)	NS
	Hipoproteinemia	0/114 (0)	0/18 (0)	NS
	Hipocolesterolemia	14/114 (12,3)	1/18 (5,5)	NS
	Elevación de transaminasas	22/114 (19,2)	3/18 (16,7)	NS
	Ferritina disminuida	14/114 (12,3)	5/18 (27,8)	0,028
	IgE elevada	18/114 (15,8)	7/18 (38,9)	NS
Organomegalias	Hepatomegalia	2/114 (1,7)	0/18 (0)	NS
	Esplenomegalia	0/114 (0)	0/18 (0)	NS

NS: no significativo ($p > 0,05$)

Se realizó un análisis multivariante de tipo regresión logística con finalidad predictiva. Se incluyeron las variables que alcanzaron mayor significación estadística en el análisis univariante y que tenían relevancia clínica (*tabla XXVII*). El modelo máximo incluyó las siguientes variables:

- Forma clínica de mastocitosis cutánea difusa

- Estrés como desencadenante

- Afectación del cuero cabelludo

- Afectación del cuello

- Tryptasa igual o mayor de 10 ng/mL

El modelo final incluyó niveles de triptasa igual o mayor de 10 ng/mL y la forma clínica mastocitosis cutánea difusa. El Odds Ratio obtenido para las variables fue de 13,7 (2,7 - 69,3) para triptasa igual o mayor de 10 ng/mL y de 83,9 (7,8 - 905,1) para la mastocitosis cutánea difusa. La R^2 corregida del modelo fue de 0,66. El área bajo la curva ROC: 0,90 (0,79 a 1,03).

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

Tabla XXVII. Análisis uni y multivariante de las variables asociadas con un comportamiento clínico más severo.

VARIABLE	SEVERIDAD CLÍNICA				
	Análisis univariante			Análisis multivariante	
	% casos	RR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Estrés como desencadenante	50,0	7,0 (2,3-21,1)	<0,001		
Forma clínica difusa	66,7	226,0 (25,1-2037,8)	<0,001	83,9 (7,8-905,1)	<0,001
Afectación del cuello	88,8	9,7 (2,1-44,3)	0,001		
Afectación del cuero cabelludo	83,3	13,1 (3,5-48,2)	<0,001		
Triptasa basal igual o mayor de 10 ng/mL	77,8	36,4 (10,1-131,8)	<0,001	13,7 (2,7-69,3)	0,002

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En este trabajo se estudian por primera vez y de forma prospectiva los factores implicados en la sintomatología clínica al inicio de las mastocitosis pediátricas. Ello ha sido posible gracias a la existencia de la Red Española de Mastocitosis que dispone de un centro de Excelencia, el CLMAst, reconocido por la *European Network on Mastocytosis*, y distintos Centros de referencia entre los que se encuentra el Servicio de Dermatología del Hospital Ramón y Cajal. El CLMAst es un Centro de Referencia Público adscrito al Servicio de Salud de Castilla La Mancha que recibe más de 200 nuevos casos de mastocitosis por año lo que permite estudiar grupos grandes en un corto espacio de tiempo.

Las grandes series publicadas hasta ahora de mastocitosis pediátricas, que se resumen en la *tabla XXVIII*, son estudios retrospectivos que incluyen pacientes en distintos momentos de la evolución y que, por lo tanto, no permiten extraer conclusiones estadísticamente significativas en cuanto al comportamiento clínico de los pacientes en los primeros meses de evolución de la enfermedad.

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

Tabla XXVIII. Series publicadas de mastocitosis pediátricas.^{147-150;205;210-214}

Autores	Número de pacientes	Hallazgos relevantes
Akiyama M, 1990	21	No observó relación entre densidad del infiltrado mastocitario en la biopsia de piel y la intensidad de las manifestaciones clínicas en su serie de urticarias pigmentosas.
Azaña JM et al, 1994	67	No predominio sexual. Mayor parte de casos aparece en el primer año. Mayoría de casos regresaron.
Torrelo A et al, 1998	172	Varón / mujer = 1,49 / 1. Lesiones congénitas en 34%. Aparición antes de los 2 años en el 92%. Formas clínicas: 59% UP, 40% mastocitomas, 2% MCD.
Hannaford R et al, 2001	173	Varón / mujer = 1,3 / 1. Onset en primeros 6 meses: 87%. Formas clínicas: 51% mastocitomas, 47% UP, 2% MCD. 59% UP y 49% mastocitomas asintomáticos. 2% con antecedentes familiares.
Kiszewski et al, 2004	71	Varón / mujer = 1,8 / 1. Las formas clínicas fueron 75% UP, 17% mastocitoma, 8% MCD. Signo de Darier fue positivo en el 94%. Lesiones aparecieron en el primer año en el 92%. Mejoraron con evolución el 80%. Tratamiento no modifica evolución.

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

Autores	Número de pacientes	Hallazgos relevantes
Ben-Amitai D et al, 2005	180	Varón / mujer = 1,5 / 1. Fueron UP el 65%. Mayor parte de casos aparece en 2 primeros años, lesiones congénitas en 20% de urticarias pigmentosas y en 40% de mastocitomas. 11% casos familiares. Se resolvieron con la edad el 60%.
Akoglu G et al, 2006	55	Varón / mujer = 1,5 / 1. Lesiones aparecieron en antes de los 6 meses en el 42%. Presentó historia de formación de ampollas el 23%. Signo de Darier positivo en el 89%.
Kiszewski et al, 2007	35	Existe correlación clínico-patológica entre diarrea e incremento de mastocitos por campo en biopsia cutánea
Uzzaman et al, 2009	17	Regresión completa de la enfermedad en el 67%
Heide R et al, 2009	31	Proponen un índice de severidad de las mastocitosis (<i>SCORMA index</i>), que valora aspecto y extensión de las lesiones cutáneas e intensidad de síntomas.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS DE LAS MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

Al igual que en otras grandes series de mastocitosis pediátricas,^{149;211;212} en nuestro estudio hemos encontrado un discreto predominio masculino, con una relación varones / mujeres de 1,31 / 1.

La mayor parte de pacientes de nuestro estudio provenían de la Comunidad de Madrid (40,2%) lo que es debido, sin duda, a la creación de la Unidad de Mastocitosis en el Hospital Ramón y Cajal en el año 1989. En cuanto al resto de las CCAA, destaca el elevado porcentaje de la Comunidad de Castilla La Mancha, en relación con el número de habitantes, frente a CCAA con mucha más población. La explicación se basa tanto en la diferente implantación de la Asociación Española de Pacientes con Mastocitosis (AEDM) en cada una de ellas cómo a las dificultades que tienen los pacientes para obtener órdenes de asistencia en CCAA diferentes de la suya

En cuanto a los antecedentes familiares, tan sólo los detectamos en 3 de los 132 pacientes (2,3%). Dos de esos pacientes eran hermanos con mastocitosis maculopapular. El tercer paciente era de otra familia en la que la madre presentaba también mastocitosis maculopapular. Ben-Amitai y colaboradores¹⁴⁹ encontraron una incidencia de afectación familiar del 11%. Hannaford, sin embargo, encontró agregación familiar en el 2%.²¹² La agregación familiar en nuestro estudio fue asimismo baja, apoyando que las mastocitosis son cuadros mayoritariamente esporádicos.

En cuanto a la edad de aparición de las lesiones cutáneas, nuestros datos coinciden con otros publicados en la literatura.^{147-150;211}

En relación con los factores desencadenantes implicados en el agravamiento de los síntomas, debe destacarse la importancia de los agentes físicos como el roce y el calor; lo que pone de manifiesto la importancia de la prevención que puede evitar no sólo la aparición de los síntomas; también disminuir de forma significativa la necesidad de tratamientos farmacológicos.

La forma clínica más frecuentemente encontrada en nuestra serie fue la maculopapular; a pesar de ello su frecuencia fue mucho menor que la referida en otras series y ello se debe a que en ellas no se identifican ni la forma nodular ni la forma en placas que se incluyen directamente en la categoría maculopapular^{147-149;167;170;170;211;212;215} a pesar de que, cómo ha quedado descrito en el apartado de resultados, son formas clínicas diferentes no sólo por el tipo de lesión cutánea, también por la sintomatología, los requerimientos terapéuticos y, probablemente (aunque este punto no es un objetivo de esta Tesis) por el pronóstico.

Respecto al número y extensión de las lesiones cutáneas, la mediana del número de lesiones por paciente fue de 25. Es relevante que en los casos de mastocitosis cutánea difusa no se contabilizó un número exacto de lesiones, por presentar estos pacientes afectada su piel de forma generalizada. La mediana de porcentaje de piel afecta en el resto de formas clínicas fue de un 20%. En cuánto a la localización corporal de las lesiones, el hecho más relevante de este trabajo es el haber demostrado la importancia que tiene la existencia de lesiones en el cuello y cuero cabelludo tanto para la clasificación cómo para la predicción de la severidad de los síntomas.

El rascado de las lesiones, signo de Darier, clásicamente conocido como patognomónico de las mastocitosis, no se realizó en los pacientes ya diagnosticados de mastocitosis. Este procedimiento no está exento de riesgos y se han descrito casos en

los que se produjo shock anafiláctico, incluso en mastocitomas (Escribano, comunicación personal). El CLMAst desaconseja formalmente realizar maniobras de rascado de superficies amplias de la piel en niños con sospecha de mastocitosis; su aportación clínica es dudosa y producen cuadros de urticaria a veces con formación de ampollas, enrojecimiento e irritabilidad difícilmente soportables por los niños y, desde luego, por los padres. Un signo de Darier reflejado como positivo en algún informe nunca deberá repetirse.

La mayoría de los pacientes de nuestro estudio presentaron en algún momento de la evolución síntomas asociados a la liberación de mediadores, pero sólo en un 14% éstos fueron severos e incluso requirieron ser tratados en la UCI pediátrica. La formación de ampollas afectando zonas amplias de la piel supuso una de las complicaciones más importantes y difíciles de controlar requiriendo el ingreso hospitalario con frecuencia y un tratamiento intensivo con medidas físicas, tópicas y farmacológicas. Es de especial relevancia destacar la frecuencia de los dolores cólicos con o sin diarrea con un gran impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, es necesario destacar la excelente respuesta al cromoglicato oral en más del 90% de los casos. En aquellos casos con respuestas parciales, el tratamiento combinado con dosis bajas de corticoesteroides (0,2 mg/Kg/día) en ciclos cortos y con disminución progresiva de la dosis fue suficiente para controlar los síntomas mencionados. Los síntomas neuropsiquiátricos como la falta de concentración, la irritabilidad y los problemas de relación que con frecuencia simulan síndromes relacionados con el autismo y de hecho en muchos casos habían sido erróneamente catalogados como síndrome por déficit de atención e hiperactividad. Este tipo de alteraciones tienen un impacto muy negativo sobre la vida de relación de los niños con los padres y la sociedad, les lleva al aislamiento y es causa frecuente de fracaso escolar;

por lo tanto, sospechar su existencia y realizar el diagnóstico y el tratamiento de forma precoz son dos objetivos imprescindibles. En estos pacientes se debe solicitar la ayuda de un psiquiatra o neuropediatra expertos en este grupos de trastornos y, además, iniciar lo antes posible el tratamiento con cromoglicato disódico oral.^{169;189;190;216-219}

Los episodios anafilácticos son mucho menos frecuentes en las MSP que en las formas del adulto (el porcentaje de episodios anafilácticos en pacientes con mastocitosis varía entre 49% y 22% en adultos^{175,136} y entre 9% y 6 % en los niños.^{175,136}) y en nuestra serie tan sólo 3 pacientes (2,3%) la presentaron.

Respecto a los tipos de síntomas según la forma clínica, destaca que los 3 casos de anafilaxia de nuestro estudio se dieron en pacientes con mastocitosis cutánea difusa y asumimos que en todos estos casos los episodios agudos con riesgo vital se asociaban a la liberación masiva de mediadores en pacientes con una elevada carga corporal total de MC.

En cuanto a la frecuencia e intensidad de los síntomas según la forma clínica, la mastocitosis cutánea difusa fue la forma con mayor frecuencia e intensidad de síntomas, seguida de las formas en placas y nodular, maculopapular y finalmente los mastocitomas.

Sólo 18 de los 132 pacientes (13,6%) cumplían los criterios para ser considerados como formas clínicas severas y debe destacarse que ninguno de ellos correspondía a formas maculopapulares o mastocitomas. De las 13 MCD, 12 (92,3%) presentaron un comportamiento clínico severo con una diferencia significativa con respecto a las demás formas cutáneas ($p < 0,001$); asimismo el porcentaje de formas severas fue significativamente mayor en la mastocitosis nodular y en placas frente a la forma maculopapular ($p = 0,016$). Por tanto, la forma clínica con mayor riesgo de

presentar un curso clínico severo es la mastocitosis cutánea difusa (riesgo muy elevado), seguida de la mastocitosis en placas y nodular (riesgo intermedio) y finalmente la mastocitosis maculopapular y el mastocitoma (riesgo mínimo). Los datos de nuestro estudio apoyan la clasificación de las mastocitosis pediátricas en 5 formas clínicas según lo establecido por Hartmann¹⁷⁷ y confirman su utilidad en cuánto a la predicción del riesgo de padecer síntomas graves asociados a la liberación.

A pesar de que no nos resultó posible revisar todas las biopsias de piel ya que muchas de ellas se llevaron a cabo antes de referir a los pacientes a nuestro Centro, también los estudios histopatológicos de la piel nos han permitido establecer distintos patrones de infiltración cutánea asociados a la clasificación empleada en este estudio; así, observamos que en las MCD las forma nodulares y las formas con placas el infiltrado cutáneo era mayor que en la forma maculopapular y sólo en los mastocitomas observamos un grado de infiltración cutánea similar.

La mutación del *c-kit* se realizó en 11 pacientes seleccionados (8,3%), siendo positiva en 3 casos (27%). Dos publicaciones recientes^{130;131} han establecido la frecuencia de mutaciones del *c-kit* en la piel en 38 y 50 casos, respectivamente. La frecuencia encontrada en estos estudios fue de 42% y 86% respectivamente. El escaso número de pacientes en los que se realizó el estudio no nos ha permitido analizar si existe o no relación entre la intensidad de los síntomas y la presencia o ausencia de la mutación del *c-kit* en las MSP.

La médula ósea sólo se estudió en 5 pacientes (3,78%) y fue realizada para descartar mastocitosis sistémica. A diferencia de otros estudios de la literatura en que realizan estudio de MO a los pacientes pediátricos, creemos aconsejable restringir esta prueba a los pacientes con alguna de las características siguientes:

1. Pacientes que sean sometidos a anestesia general por otra causa
2. Si las lesiones cutáneas no regresan tras la pubertad
3. Si existen cambios clínicos o analíticos llamativos que sugieran la evolución hacia una forma sistémica (organomegalias, adenopatías, valores de triptasa muy elevados)

Si se decide realizar un aspirado de médula ósea, el estudio debe incluir la citología, la histología convencional, la tinción inmunohistoquímica de triptasa, quimasa y el *c-kit*¹⁷⁴ y, muy especialmente, el estudio del inmunofenotipo de los MCs medulares mediante citometría de flujo.^{114;207;220} Debería realizarse, asimismo, estudio por biología molecular de las mutaciones del *c-kit* en los MC y las demás líneas hematopoyéticas sobre la base del valor decisivo para el pronóstico a largo plazo de la enfermedad que tiene el conocer si la mutación está restringida al MC o afecta a todas las líneas hematopoyéticas.²²¹

La triptasa sérica basal es uno de los indicadores más importantes de las mastocitosis pediátricas. Sus niveles se correlacionan con la cantidad de mastocitos en la piel y con la intensidad de la clínica. Un estudio retrospectivo de 64 pacientes con mastocitosis (31 niños y 33 adultos)²⁰⁵ realizó una correlación entre la intensidad clínica y el nivel de triptasa. De los 20 niños con mastocitosis maculopapular, 8 tuvieron una triptasa elevada (mayor de 20 ng/mL). De los 6 niños con mastocitoma, sólo uno presentó una triptasa elevada. Tres niños presentaron una MCD, 2 de ellos tuvieron una triptasa elevada. Estos autores encontraron una correlación positiva entre el nivel de triptasa y el índice SCORMA (que incluye extensión de lesiones, aspecto de las lesiones cutáneas e intensidad de síntomas como picor, *flushing*, diarrea, signo de Darier y dolor óseo).²⁰⁵

En nuestro estudio, tan sólo 17 pacientes (12,8%) presentaron una triptasa igual o mayor de 20 ng/mL, siendo 14 de ellos (82,3%) formas severas. Disminuyendo el umbral de triptasa a 10 ng/mL, un total de 26 pacientes (19,7%) presentaron una triptasa igual o mayor de 10 ng/mL; 16 de ellos (61%) fueron formas severas. La forma clínica difusa presentó la mediana de triptasa más elevada (42 ng/mL), seguida de la forma nodular (8,5 ng/mL), en placas (6,6 ng/mL), maculopapular (5,1 ng/mL) y mastocitoma (4 ng/mL). Los pacientes severos presentaron una triptasa más elevada (mediana 41,9 ng/mL) que los no severos (mediana 5 ng/mL). Encontramos un nivel de triptasa significativamente mayor en la mastocitosis cutánea difusa frente al resto de formas clínicas ($p < 0,001$), en la mastocitosis nodular frente a la forma maculopapular ($p = 0,011$) y en las formas severas frente a las no severas ($p < 0,001$).

Estudios previos no prospectivos^{132,133;134} establecen el valor de triptasa de 20 ng/mL como punto de corte para sospechar el carácter sistémico de las MSP; es decir, lo asocian a la carga mastocitaria corporal total. Nuestra experiencia es totalmente diferente; en primer lugar, el punto de corte de 20 ng/mL es arbitrario tanto en niños como en adultos y, en segundo lugar, al menos durante los primeros meses desde el inicio, la triptasa en las MSP está relacionada con la severidad clínica y no con su carácter localizado o sistémico. En nuestro estudio hemos demostrado que un valor de triptasa igual o superior a 10 ng/mL tiene una sensibilidad mayor para predecir un comportamiento clínico severo.

Otras alteraciones analíticas relevantes presentadas por los pacientes en el momento de la entrada al estudio fueron en orden de frecuencia:

- a) En un grupo de pacientes se detectó déficit de hierro, definido por una ferritina menor de 20 ng/mL a veces asociado con valores bajos de colesterol

y triglicéridos sugiriendo una malabsorción subclínica. Todos los casos fueron tratados con ferrotterapia oral a la que se asoció cromoglicato disódico si existía hipocolesterolemia asociada,

- b) Elevación de las enzimas hepáticas, generalmente transitoria, y a veces asociada a cuadros infecciosos de probable origen viral.
- c) El porcentaje de pacientes con elevación de la IgE total, así como la asociación con atopia, es similar al descrito previamente²²²
- d) Eosinofilia $>0,5 \times 10^9$ por litro (15,9%): destaca el hallazgo de eosinofilia en tan solo 21 pacientes. En todos los casos fue leve. Análogamente a la IgE elevada, muchos de los pacientes con eosinofilia presentaron asociada dermatitis atópica, por lo que la alteración analítica es probablemente debida al contexto atópico.

Formas clínicas severas

Solamente 18 pacientes (13,6%) cumplieron los requisitos para ser incluidos en este grupo. Cabe destacar que 12 de las 13 (92,3%) MCD fueron formas severas junto con un porcentaje menor de formas nodulares y en placas, mientras que ningún caso de MCP fue incluido en este grupo. En todos ellos los síntomas mejoraron de forma llamativa a partir de los 2 meses de evolución excepto en uno que requirió tratamiento citorreductor con hidroxiurea por persistencia de síntomas graves e ingresos hospitalarios continuos. Un paciente de este grupo falleció, por causas que desconocemos, debido a que los padres dejaron de acudir al hospital. Las lesiones cutáneas disminuyeron en la mitad de los casos con desaparición total en dos de ellos.

La elevación de la triptasa basal fue un hecho común en este grupo lo mismo que la infiltración difusa de la piel demostrada en el estudio histológico.

Todos los pacientes de este grupo recibieron tratamiento intensivo al menos con antihistamínicos anti-H1 no sedantes y sedantes, anti-H2 y cromoglicato oral. Todos los niños requirieron hospitalización en algún momento de su evolución para controlar la sintomatología derivada de la mastocitosis. Una paciente desarrolló un síndrome de abstinencia a opiáceos dada la potente sedación que requirió durante su ingreso en la UCI. Podemos concluir por tanto que el tratamiento intensivo con antihistamínicos y cromoglicato oral parece ser eficaz en estos pacientes para disminuir su sintomatología clínica, pero que debemos combinarlos con un manejo hospitalario en una Unidad de Cuidados Intensivos si fuera necesario, bajo sedación para disminuir la liberación de mediadores y con un control estricto de los cuidados cutáneos (paños estériles, evitar sobreinfección). Debe destacarse que el último caso que requirió ventilación mecánica lo fue en el año 2004; la razón es que el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad en estos casos graves y su control en el CLMast ha disminuido de forma llamativa, lo que permite un inicio precoz del tratamiento intensivo.

Impacto socio-económico de las mastocitosis pediátricas.

La literatura carece de estudios económicos en relación con las mastocitosis. En nuestro estudio, quisimos estimar el impacto socio-económico de las mastocitosis pediátricas mediante la medida de los días de absentismo laboral de los padres debido a la mastocitosis de su hijo y mediante el coste económico secundario a la enfermedad (tratamientos tópicos, fármacos orales y otras medidas). La mediana de días de absentismo laboral de los padres debido a la mastocitosis de su hijo fue

significativamente mayor en las formas severas respecto a las no severas (5 días al mes frente a 1 día al mes, $p < 0,001$). El coste secundario a la mastocitosis fue asimismo significativamente mayor en las formas severas respecto a las no severas (60 euros al mes frente a 10 euros al mes, $p < 0,001$). Este coste incluía el derivado de los fármacos, cremas y otras medidas asociadas directamente a la mastocitosis del paciente. Teniendo en cuenta también los costes indirectos derivados del absentismo laboral de al menos uno de los progenitores, las diferencias son mayores. El coste total mensual de las formas no severas sería de 63 euros por paciente al mes mientras que el coste mensual de las formas severas sería de 325 euros por paciente al mes. Ello refleja la carga económica que tienen que soportar los padres de los pacientes con mastocitosis y síntomas severos, haciendo por ello aun más importante la necesidad de comenzar una terapia precoz en estos pacientes que disminuya la aparición de estos síntomas severos y la necesidad del manejo hospitalario.

FACTORES CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS ASOCIADOS A UN COMPORTAMIENTO CLÍNICO MÁS SEVERO

No se ha encontrado ninguna variable epidemiológica asociada a un comportamiento clínico determinado. Por el contrario, algunas variables clínico-biológicas se correlacionan con la agresividad de la enfermedad. La presencia de síntomas desencadenados por fiebre, alimentos, estrés o vacunas son significativamente más frecuentes en los pacientes con curso clínico agresivo. De la misma manera, la afectación de la piel en el cuello y/o en el cuero cabelludo, así como la formación de vesículas/ampollas de forma continua también se asocia a evoluciones más graves. En los niños con mastocitosis, la presencia de anafilaxia es un signo de gravedad de la enfermedad.

La presencia lesiones cutáneas difusas fue el más importante factor predictivo independiente, pues confiere una probabilidad 84 veces mayor de tener un curso clínico severo que en aquellos pacientes que presentan otra forma clínica. Los enfermos que presentan formas nodulares o en placas presentaron un riesgo intermedio para desarrollar un comportamientos clínico agresivo que fue significativamente más probable que en las formas maculopapulares pero menor que el de las mastocitosis difusas.

En cuanto a los parámetros biológicos estudiados, el nivel de triptasa sérica basal fue el más importante factor predictivo independiente; así, los pacientes con un nivel de triptasa sérica basal igual o mayor de 10 ng/mL presentan una probabilidad 14 veces mayor de desarrollar un curso clínico severo que aquéllos con niveles inferiores a 10 ng/mL. En los pacientes severos se encontró de forma más frecuente un nivel de

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

ferritina disminuido. Además, la presencia de un infiltrado mastocitario intenso en biopsia de piel ocurrió en todos los enfermos que sufrieron una evolución agresiva.

Tabla XXIX. Factores asociados de manera estadísticamente significativa con un comportamiento clínico severo.

FACTOR	NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA (valor de la “p”)
Fiebre como desencadenante	0,003
Alimentos como desencadenante	0,016
Estrés como desencadenante	<0,001
Vacunas como desencadenante	0,013
Forma clínica: mastocitosis cutánea difusa	<0,001
Localización de lesiones en el cuello	0,001
Localización de lesiones en cuero cabelludo	<0,001
Formación continua de vesículas	<0,001
Antecedente de anafilaxia	<0,001
Infiltrado mastocitario intenso en biopsia piel	<0,001
Nivel de triptasa igual o mayor de 10 ng/mL	<0,001
Nivel de ferritina menor de 20 ng/mL	0,028

PROTOCOLOS TERAPÉUTICOS ADAPTADOS A LOS SÍNTOMAS Y A LOS FACTORES DE RIESGO

En nuestro estudio, hemos aplicado protocolos terapéuticos homogéneos basándonos tanto en algunas de las recomendaciones de la literatura^{50;133;223;224} como en la experiencia acumulada por le REMA a lo largo de más de 30 años.

No existen tratamientos curativos capaces de erradicar al enfermedad con la absoluta certeza de que no producirán efectos adversos a largo plazo; especialmente en lo que se refiere al aumento de la probabilidad de desarrollar neoplasias secundarias, máxime en una enfermedad en la que el daño genético puede afectar a una célula stem muy precoz.²⁶ A este respecto cabe citar el ejemplo de la mastocitosis sistémica bien diferenciada, una de cuyas características es la ausencia de la mutación D816V del *c-kit* y, por lo tanto, candidata al tratamiento con Imatinib (*Glivec*®);²²⁵ de hecho, al menos un niño con MSP ha sido tratado con este inhibidor de tirosina cinasa²²⁵ que resulta difícil de entender desde un punto de vista médico, e incluso ético, a la vista de los cambios citogenéticos inducidos por el Imatinib en la Leucemia Mieloide crónica²²⁶ y cuya posible aparición no puede descartarse.

Por todo ello, el tratamiento de las mastocitosis pediátricas debe ir enfocado a controlar en la mayor medida posible el efecto de la liberación de los mediadores mastocitarios sobre diferentes tejidos. Esto es especialmente relevante durante los primeros meses a partir de la aparición de la enfermedad dado que es habitual que los síntomas disminuyan de forma espontánea a partir del año de evolución.

Debe destacarse que en un pequeño porcentaje de casos la liberación masiva de mediadores por los MC supone un riesgo vital para los niños; en estos casos, un diagnóstico precoz y una instauración inmediata del tratamiento anti mediador adecuado

e intensivo pueden cambiar de forma dramática el curso clínico de la enfermedad a través de la prevención de los episodios anafilácticos haciendo innecesario el ingreso en la UCI y la disminución del número de días de ingreso hospitalario, con la repercusión que ello tiene sobre la calidad de vida de los niños y en la vida familiar. En ese sentido es llamativo que cada vez los niños con formas severas de la enfermedad son referidos a nuestro Centro de forma más precoz y, curiosamente, de los 6 casos de formas difusas vistos hasta el año 2004, 4 (67%) fueron ingresados en la UCI, mientras que a partir de esa fecha, sólo requirió ingreso uno de ellos de un total de 7 pacientes (14%), el cuál padecía una forma nodular con afectación de toda la superficie cutánea.

Manejo de los pacientes en nuestro estudio

El papel de los profesionales de Enfermería en aquellos casos en los que fue necesario el ingreso hospitalario, tanto en la planta de Pediatría cómo en la UCI, ha sido vital; es más, debemos destacar como dato más llamativo la importancia de la relación de “confianza” establecida entre el niño y quienes le han cuidado; de tal forma, que dicha confianza, una vez adquirida, ha supuesto un marcado apoyo para el cuidado integral de los niños que poco a poco se van relajando y pueden ser alimentados o bañados en un ambiente más agradable para ellos. Ha sido de gran ayuda la utilización de medios auxiliares como la iluminación y temperatura de las habitaciones, la música y las imágenes a través de video colocado en la cuna/cama de los pacientes.

Los padres y abuelos han contribuido de forma esencial al manejo de los niños; en primer lugar han sido entrenados para ello, tanto por el personal de Enfermería cómo por los Médicos. Ellos han contribuido de forma decisiva al manejo de los pacientes en el hospital y en el domicilio. Han recibido entrenamiento práctico sobre como coger en

brazos a sus hijos, cómo aplicar la crema de cromoglicato (u otras), cómo aplicar los fomentos con sulfato de zinc, qué temperatura debe tener el agua del baño o la ducha y cómo realizar el secado después del baño. En todos los casos han tenido el apoyo de la los médicos de la REMA a través de un sistema de atención continuada de 24 horas.

Las medidas físicas junto con la administración tópica de crema de cromoglicato o de corticoesteroides, constituyen la base del tratamiento de las MSP. Cuando estas medidas no resultan suficientes la REMA ha puesto en marcha protocolos terapéuticos escalonados y adaptados a la intensidad de los síntomas en cada caso tal y como puede verse en la *tabla XXX*.

En nuestra experiencia, el cromoglicato tópico (no disponible comercialmente en España) representa uno de los mayores avances en el tratamiento de las MSP por su eficacia para controlar el prurito local y, por ello, por su capacidad para frenar una ulterior liberación sistémica de mediadores impidiendo la liberación local y la irritación secundaria al picor. Su utilidad para el tratamiento de la dermatitis atópica fue demostrada en el año 1998 en un estudio doble ciego cruzado con placebo²²⁷ y confirmado más tarde.²²⁸ La REMA ha incluido la crema de cromoglicato para el tratamiento de las MSP desde el año 1998 y su uso ha sido documentado en varias publicaciones.^{49;169;174} Debe aplicarse 2-3 veces diarias y siempre que las lesiones aparezcan enrojecidas. El uso combinado de las medidas físicas y la crema de cromoglicato previene los síntomas sistémicos en un elevado porcentaje de casos y disminuye de forma significativa la necesidad de tratamientos farmacológicos y, por lo tanto, de la toxicidad asociada al los mismos.

En relación con el tratamiento farmacológico, éste adaptarse a cada paciente una vez valorados los síntomas y los factores de riesgo. Lo más frecuente se que los pacientes requieran tratamiento a demanda o tratamiento para prevenir posibles cuadros

de liberación asociados a situaciones de riesgo como lo síndromes febriles de cualquier etiología, los cambios bruscos de temperatura o las situaciones de estrés.

En cuanto a los antihistamínicos anti-H1 no sedantes utilizamos sobre todo la cetiricina; mientras que entre los sedantes, el más eficaz, al menos en nuestra experiencia, es la dexclorfeniramina. La ranitidina se emplea como antihistamínico anti-H2. La eficacia de ambos fármacos viene avalada por múltiples publicaciones.^{186;187}

Empleamos el cromoglicato disódico oral tanto en las formas clínicas severas como para el tratamiento de situaciones clínicas específicas tal como se ha expuesto más arriba y como puede verse en la *tabla XXX*; todo ello avalado por publicaciones de diversos grupos y protocolos terapéuticos de la REMA.^{49;169;174 189;190;190;191} Desde un punto de vista práctico, es importante resaltar que no existe en España ningún medicamento que contenga cromoglicato a las dosis adecuada y que, por lo tanto, debe ser preparado en las farmacias. Sin duda, debe resaltarse el papel primordial que juega el cromoglicato disódico en dos situaciones específicas: el dolor abdominal de tipo cólico con o sin diarrea y los cuadros de falta de atención, irritabilidad o problemas de comportamiento en un porcentaje no desdeñable de los niños con MSP; la identificación de estos problemas y su tratamiento precoz constituyen un objetivo básico en cualquier planteamiento terapéutico de esta enfermedad. Destacamos el hecho que desde que conocimos el impacto de los niveles de triptasa superiores a 10 ng/mL en la evolución clínica de los niños en los primeros meses, la REMA ha incorporado el cromoglicato disódico dentro del protocolo terapéutico inicial que se aplica a este grupo. De los 5 pacientes inicialmente asintomáticos pero con triptasa basal mayor de 10 ng/mL, 4 de ellos (80%) comenzaron a los pocos meses con síntomas frecuentes pero de intensidad moderada. Cabe pensar que el inicio precoz del tratamiento con cromoglicato oral

podiera haber frenado de alguna manera la liberación de mediadores y por tanto haber atenuado la intensidad de estas manifestaciones clínicas.

Sólo 18 de los 132 pacientes estudiados (13,6%) requirieron un tratamiento intensivo continuo con antihistamínicos orales de tipo anti-H1 y anti-H2, así como cromoglicato oral, y habiendo precisado al menos un ingreso hospitalario para control de los síntomas. En 5 de esos pacientes (el 30% de las formas severas y el 3,8% del grupo total) fue necesario el traslado a una Unidad de Cuidados Intensivos debido a la intensidad y gravedad de los síntomas, donde fueron tratados además con sedantes, antileucotrienos, corticoides intravenosos y posteriormente con fototerapia de tipo PUVA. En 2 de ellos (corresponde al 11% de las formas severas y a un 1,5% del grupo total) fue además necesaria la intubación orotraqueal por insuficiencia respiratoria.

Se han descrito casos aislados de niños con mastocitosis cutáneas difusas con buena respuesta a la fototerapia PUVA, incluso en pacientes con síntomas severos que ponían en riesgo la vida del paciente.^{195;224;229-231} En nuestra experiencia, la terapia PUVA es muy efectiva en las mastocitosis cutáneas difusas no hiperpigmentadas mientras que la respuesta es habitualmente baja en las formas nodulares o en placas.

Respuesta al tratamiento

La respuesta de los pacientes al tratamiento instaurado se evaluó tanto por parte del médico en las revisiones como por parte de la información aportada por los padres siguiendo el criterio de los estándares publicados por Valent y colaboradores.¹³³ Evaluamos la respuesta al tratamiento en 70 de los 132 pacientes (53%), obteniendo algún tipo de repuesta en la mayoría de ellos (68 pacientes, 97%). En 40 de ellos (57%) la respuesta fue parcial, en 24 (34%) la respuesta fue mayor y en 4 (3%) la respuesta fue

completa. Estos datos reflejan que el tratamiento antimedador disminuye la sintomatología en la mayoría de mastocitosis pediátricas sintomáticas, por lo que todo paciente con manifestaciones clínicas debería recibir algún tratamiento.

Recomendaciones para el tratamiento de las mastocitosis pediátricas (tabla XXX)

Antes de iniciar el tratamiento, debemos establecer la forma clínica de mastocitosis y el nivel de triptasa sérica basal. Los pacientes con forma clínica difusa presentan un riesgo muy elevado de presentar un comportamiento clínico severo. Los pacientes con las formas nodular o en placas presentan un riesgo intermedio, mientras que en las formas maculopapulares y mastocitomas el riesgo de severidad clínica es mínimo.

En las mastocitosis pediátricas, el nivel de triptasa sérica basal puede predecir el comportamiento clínico, de tal manera que niveles mayores de 40 ng/mL indican prácticamente con toda seguridad que el niño tendrá una clínica severa. Niveles de triptasa de 10 ng/mL o más indican que el niño tendrá un riesgo elevado de presentar un comportamiento clínico severo.

Sería aconsejable por tanto iniciar precozmente un tratamiento intensivo con antihistamínicos y cromoglicato oral en los niños con clínica frecuente e intensa (incluyendo *flushing*, diarrea, dolor cólico abdominal o síntomas neuropsiquiátricos), las formas de mastocitosis pediátricas difusas y/o en los pacientes que presentaran un nivel de triptasa sérica basal igual o mayor de 10 ng/mL. El tratamiento precoz durante al menos el primer año de evolución de la enfermedad ha demostrado mejorar considerablemente la clínica y disminuir el riesgo de complicaciones. Los niños con formas nodulares o en placas requerirían un seguimiento estrecho.

Tabla XXX: protocolos terapéuticos utilizados por el CLMAst.

I: FORMAS CLÍNICAS NO SEVERAS
Evitar desencadenantes (principalmente basado evitar el roce y calor mediante medidas físicas, como evitar cambios bruscos de temperatura, realizar baños con agua tibia, evitar el frotamiento con la toalla tras el baño).
1. Tratamiento tópico: <ul style="list-style-type: none">a. Cromoglicato tópico: 2-3 veces al día para lesiones sintomáticas, durante un periodo ilimitado de tiempo.b. Corticoides tópicos: 2 veces al día para lesiones sintomáticas, durante un periodo limitado de tiempo (1-2 semanas).
2. Tratamiento oral: <ul style="list-style-type: none">a. Antihistamínicos orales anti-H1: cuando aparezcan síntomas o ante situaciones potencialmente desencadenantes de liberación de mediadores mastocitarios (infecciones, cirugías, estrés físico o emocional)b. Antihistamínicos orales anti-H2: si a pesar del tratamiento continuo con antihistamínicos anti-H1 no se controlan los síntomasc. Cromoglicato oral (dosis de 10 mg/Kg/día dividido en 3 dosis): diferenciamos 4 indicaciones de administrar cromoglicato oral:

- i. Malabsorción (colesterol < 120 mg/dL)
- ii. Sintomatología gastrointestinal: dolores abdominales cólicos o diarrea continua
- iii. Sintomatología neuropsiquiátrica (irritabilidad, déficit de atención, mal rendimiento escolar)
- iv. Nivel de triptasa sérica basal mayor de 10 ng/mL

II: FORMAS CLÍNICAS SEVERAS

1. Evitar desencadenantes (principalmente basado evitar el roce y calor mediante medidas físicas, como evitar cambios bruscos de temperatura, realizar baños con agua tibia, evitar el frotamiento con la toalla tras el baño).

2. Tratamiento tópico:

- a. Cuidado meticuloso de higiene cutánea: cuando aparezcan ampollas, aplicar fomentos de sulfato de zinc al 1/1000 empapando unas gasas estériles y aplicándolas 2 veces al día 15 minutos. Posteriormente, aplicar cromoglicato tópico o corticoides tópicos sobre las lesiones y antibióticos tópicos sobre las zonas erosionadas
- b. Si el paciente no presenta ampollas: aplicar cromoglicato tópico o corticoides tópicos 2 veces al día sobre las lesiones que produzcan síntomas

3. Tratamiento intensivo oral: en los pacientes severos, está indicado administrar desde el diagnóstico y al menos durante los primeros 18 meses de evolución

antihistamínicos orales anti-H1 y anti-H2, junto con cromoglicato oral.

4. Brotes severos: hospitalización + sedación. Valorar antileucotrienos, corticoides intravenosos y terapia PUVA (útil en MCD).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los factores clínico-biológicos de mayor importancia para predecir el comportamiento clínico de las mastocitosis pediátricas son la forma clínica y el nivel de triptasa sérica basal.
2. Los niños con mastocitosis cutánea difusa tienen un riesgo muy elevado de presentar un comportamiento clínico severo.
3. Los niños con triptasa igual o mayor de 10 ng/mL tienen un riesgo elevado de presentar un comportamiento clínico severo.
4. La forma clínica de mastocitosis cutánea puede predecir el comportamiento clínico, de tal manera que las mastocitosis cutáneas difusas tendrían un riesgo muy elevado, las mastocitosis nodulares y en placas un riesgo intermedio, y las formas maculopapulares y mastocitomas un riesgo mínimo.
5. En pacientes con mastocitosis cutánea difusa, triptasa igual o mayor de 10 ng/mL o síntomas frecuentes e intensos (incluyendo *flushing*, diarrea, dolor cólico abdominal o síntomas neuropsiquiátricos) está indicado instaurar un tratamiento intensivo con antihistamínicos y cromoglicato oral.

RESUMEN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Las mastocitosis pediátricas comprenden un grupo de entidades de pronóstico y comportamiento clínico muy variado, desde formas asintomáticas o con clínica leve e intermitente, hasta formas severas que pueden poner en riesgo la vida del paciente. La baja prevalencia de esta patología imposibilita determinar con exactitud los factores pronósticos de estos pacientes y la elaboración de protocolos terapéuticos.

REVISIÓN DE CONOCIMIENTOS

Los trabajos publicados acerca de mastocitosis pediátricas habitualmente se refieren a un número bajo de pacientes y en ellos se hace hincapié sobre aspectos puramente descriptivos en cuanto a las diferentes formas clínicas y su frecuencia. Actualmente podemos distinguir entre formas maculopapulares, formas en placas, formas nodulares, mastocitoma y mastocitosis cutánea difusa. Sin embargo, en la literatura no existen estudios prospectivos que permitan establecer qué pacientes tienen riesgo de padecer síntomas severos durante los primeros meses de evolución, incluso con compromiso vital, asociados a la liberación de mediadores mastocitarios.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Se conoce que en las mastocitosis pediátricas los síntomas asociados a la liberación de mediadores mastocitarios son más severos en los primeros meses tras la aparición de las lesiones cutáneas; sin embargo, no se sabe cuáles son los factores clínicos, biológicos y moleculares que permiten predecir la evolución clínica de los niños en los primeros

meses. El objetivo de este trabajo es establecer factores clínicos (edad de aparición, tipo y extensión de las lesiones cutáneas, entre otros) y factores biológicos (triptasa sérica, hallazgos histológicos, entre otros) capaces de predecir un comportamiento clínico severo de la enfermedad, y por tanto seleccionar los pacientes que se beneficiarían de un tratamiento intensivo precoz.

MÉTODOS

Se lleva a cabo un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico entre enero de 2001 y diciembre de 2009, en el que se incluyen niños diagnosticados de mastocitosis y que hayan sido estudiados y seguidos en algún Centro de Referencia de la Red Española de Mastocitosis (REMA) antes de los 18 meses desde el inicio de la enfermedad. Se realiza estudio clínico y examen físico incluyendo exploración física del paciente, analítica incluyendo triptasa, examen histopatológico y estudio ecográfico. Se recogen variables epidemiológicas, clínicas, diagnósticas, terapéuticas, evolutivas y socio-económicas. Los pacientes son clasificados según la severidad clínica y tratados de forma protocolizada. La definición de un paciente como “severo” exigía que los tres criterios mencionados a continuación estuvieran presentes en algún momento de la evolución: a) Síntomas continuos e intensos (incluyendo la aparición diaria de picor, *flushing*, dolor abdominal, diarrea y/o síntomas neuropsiquiátricos. b) Necesidad de tratamiento continuo intensivo para atenuar los síntomas (incluyendo al menos antihistamínicos anti-H1 sedantes y no sedantes, antihistamínicos anti-H2 y cromoglicato oral). c) Episodios agudos de liberación que hayan requerido ingreso hospitalario para su control.

Los distintos factores incluidos en el estudio se analizan estadísticamente con el fin de establecer modelos que permitan predecir el comportamiento clínico y tomar las decisiones terapéuticas más adecuadas en cada caso.

RESULTADOS

Un total de 132 pacientes, 75 varones (56,8%) y 57 mujeres (43,2%), fueron incluidos en el estudio. Las edades de los pacientes en el momento de su inclusión variaron desde 0 hasta 11 años (mediana 3 años). Las formas clínicas incluidas fueron 56 maculopapulares (42,4%), 22 nodulares (16,7%), 21 variantes en placas (15,9%), 20 mastocitomas (15,2%) y 13 mastocitosis cutáneas difusas (9,8%). Un total de 18 de los 132 pacientes (13,6%) cumplió los criterios para considerar que presentaron un curso clínico severo. Estratificando según las diferentes formas clínicas, presentaron un comportamiento clínico severo: 12 pacientes (92%) con mastocitosis cutánea difusa (n=13), 3 pacientes (14%) con mastocitosis en placas (n=21), 3 pacientes (13%) con mastocitosis nodular (n=22) y ningún paciente con mastocitosis maculopapular (n=56) o mastocitoma (n=20).

Se analizó la relación entre diferentes variables epidemiológicas, clínicas y diagnósticas de los pacientes con el criterio de severidad, obteniendo significación estadística en el análisis univariante para las variables: fiebre como desencadenante ($p=0,003$), alimentos como desencadenante ($p=0,016$), estrés como desencadenante ($p<0,001$), vacunas como desencadenante ($p=0,013$), forma clínica difusa ($p<0,001$), localización de lesiones en cuello ($p=0,001$), localización de lesiones en cuero cabelludo ($p<0,001$), formación de vesículas continua ($p<0,001$), antecedente de anafilaxia ($p<0,001$), infiltrado mastocitario intenso en biopsia de piel ($p<0,001$), triptasa igual o mayor de 10 ng/mL ($p<0,001$) y ferritina menor de 20 ng/mL ($p=0,028$).

Se realizó un análisis multivariante de tipo regresión logística encontrándose que las variables que predecían de forma independiente un comportamiento clínico más severo en las mastocitosis pediátricas fueron la forma clínica mastocitosis cutánea difusa (OR 84, $p < 0,001$) y el nivel de triptasa igual o mayor de 10 ng/mL (OR 14, $p = 0,002$).

CONCLUSIONES

1. Los factores clínico-biológicos de mayor importancia para predecir el comportamiento clínico de las mastocitosis pediátricas son la forma clínica y el nivel de triptasa sérica basal.
2. Los niños con mastocitosis cutánea difusa tienen un riesgo muy elevado de presentar un comportamiento clínico severo.
3. Los niños con triptasa igual o mayor de 10 ng/mL tienen un riesgo elevado de presentar un comportamiento clínico severo.
4. La forma clínica de mastocitosis cutánea puede predecir el comportamiento clínico, de tal manera que las mastocitosis cutáneas difusas tendrían un riesgo muy elevado, las mastocitosis nodulares y en placas un riesgo intermedio, y las formas maculopapulares y mastocitomas un riesgo mínimo.
5. En pacientes con mastocitosis cutánea difusa, triptasa igual o mayor de 10 ng/mL o síntomas frecuentes e intensos (incluyendo *flushing*, diarrea, dolor cólico abdominal o síntomas neuropsiquiátricos) está indicado instaurar un tratamiento intensivo con antihistamínicos y cromoglicato oral.

ABSTRACT

ABSTRACT

BACKGROUND

Pediatric mastocytosis comprise a heterogeneous group of diseases with different prognosis and a wide range of clinical symptoms. While some patients only have slight or no symptoms, the others present a severe clinical behavior even whit life-threatening mast cell-mediator related symptoms. The low prevalence of this entity makes very difficult to determine accurately the factors associated to clinical behavior at onset and to provide therapeutic guidelines.

LITERATURE REVIEW

Currently, the cutaneous classification of pediatric mastocytosis distinguishes five variants: maculopapular cutaneous mastocytosis (MPCM), plaque-variant mastocytosis, nodular mastocytosis, mastocytoma and diffuse cutaneous mastocytosis (DCM). Current knowledge about the mast cell-mediator related symptoms at onset and the most useful predictors for patient clinical behavior remains rather limited. This is mainly due to the low prevalence of the disease and the lack of prospective studies in large series of patients with a long follow-up.

WORK HYPOTHESIS AND OBJECTIVES

In children with mastocytosis, it is well known that symptoms associated to mast-cell mediators release are more frequent during the first months after the appearance of the skin lesions. However, the potential predicting factors of a severe clinical behavior remain unclear. The main objective of this study is to establish clinical (age of onset of skin lesions and type and extension of skin lesions, among others) and biological factors

(serum baseline tryptase and histological findings on skin biopsy, among others) that could predict a severe clinical behavior of the disease, and hence to select the patients that would get benefit of a premature intensive therapy.

METHODS

A multicentric, prospective-cohort study was performed between January 2001 and December 2009. Children diagnosed of mastocytosis and referred to the REMA in the first 18 months after the appearance of skin lesions were included in the study. For each patient, physical examination, laboratory analyses, abdominal ultrasonography and skin biopsy were performed. Epidemiologic, clinic, diagnostic, therapeutic, evolutive and socio-economic variables were recorded. The patients were classified according to clinical severity and treated following homogeneous criteria. For considering a patient as “severe” all the following criteria should be present: a) Continuous and intense symptoms (including daily itching, *flushing*, abdominal pain, diarrhea and/or neuropsychiatric symptoms). b) Need for continuous intensive treatment to ameliorate symptoms (including at least oral anti-histamines H1 and H2 and oral sodium cromolyn). c) Outbreaks requiring hospital admission.

The variables included in the study were statistically analysed looking for predicting factors of a severe clinical behavior.

RESULTS

A total of 132 patients, 75 males (56.8%) and 57 females (43.2%), were included in the study. Age at the inclusion ranged from 0 to 11 years (median 3 years). Clinical forms included were 56 MPCM (42.4%), 22 nodular mastocytosis (16.7%), 21 plaque-type mastocytosis (15.9%), 20 mastocytomas (15.2%) and 13 DCM (9.8%). A total of 18 patients (13.6%) fulfilled the criteria of severity. Stratifying the severe clinical behavior

by clinical forms, 12 (92%) patients with DCM (n=13), 3 patients (14%) with plaque-variant (n=21), 3 patients (13%) with nodular mastocytosis (n=22) and no patients with MPCM (n=56) and mastocytoma (n=20) were severe.

The relationship between epidemiologic, clinic and diagnostic variables with severity was analysed. The following variables reached statistic significance in the univariate analysis: fever as a trigger (p=0.003), food as a trigger (p=0.016), stress as a trigger (p<0.001), vaccines as a trigger (p=0.013), diffuse clinical form (p<0.001), localization of lesions at the neck (p=0.001), localization of the lesions at the scalp (p<0.001), continuous vesicle-bullous formation (p<0.001), antecedent of anaphylaxis (p<0.001), diffuse mast-cell infiltrate on skin biopsy (p<0.001), tryptase of 10 ng/mL or more (p<0.001) and ferritine below 20 ng/mL (p=0.028).

A logistic regression multivariate analysis was performed. The independent predictor variables of a severe clinical behavior were: diffuse clinical form (OR 84, p<0.001) and tryptase of 10 ng/mL or more (OR 14, p=0.002).

CONCLUSIONS

1. The clinical form and the serum baseline tryptase level are the most important predicting factors of a severe clinical behavior in pediatric mastocytosis.
2. Children with diffuse cutaneous mastocytosis are at high risk for presenting a severe clinical behavior.
3. Children with tryptase equal or higher than 10 ng/mL are at high risk for presenting a severe clinical behavior.
4. The clinical form of cutaneous mastocytosis may predict the severity of clinical behavior: diffuse cutaneous mastocytosis would have a very high risk, nodular and

plaque-variant mastocytosis would have an intermediate risk and maculopapular mastocytosis and mastocytoma would have a minimum risk.

5. Patients with diffuse cutaneous mastocytosis, tryptase of 10 ng/mL or more, or patients presenting severe and continuous symptoms (including *flushing*, diarrhea, abdominal pain or neuropsychiatric symptoms) would benefit of an intensive therapy with antihistamines and oral sodium cromolyn.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Nettleship J, Tay W. Rare forms of urticaria. Br.Med.J. 1869;2:323-324.
2. Sangster A. An anomalous mottled rash, accompanied by pruritus, factious urticaria and pigmentation, "urticaria pigmentosa". Transaction Clinical Society London 11, 161-163. 1878.
3. Ehrlich P. Beiträge zur Kenntniss der granulierten Bindegewebszellen und der Eosinophilen Leukocyten. Arch.Anat.Physiol. 1879;3:166-169.
4. Unna PG. Beiträge zur anatomie und pathogenese der urticaria simplex und pigmentosa. Mschr Prakt Dermatol 1887;Suppl Dermatol Stud, 3:9.
5. Sézary A, Levy- Coblentz G, Chauvillon P. Dermographisme et mastocytose. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 1936;43:359-361.
6. Ellis J. Urticaria pigmentosa: a report of a case of autopsy. Arch.Pathol. 1949;48:426-435.
7. Parwaresch MR, Horny HP, Lennert K. Tissue mast cells in health and disease. Pathol.Res.Pract. 1985;179:439-461.
8. Sperr WR, Horny HP, Valent P. Spectrum of associated clonal hematologic non-mast cell lineage disorders occurring in patients with systemic mastocytosis. Int.Arch.Allergy Immunol. 2002;127:140-142.

9. Travis WD, Li CY, Yam LT, Bergstralh EJ, Swee RG. Significance of systemic mast cell disease with associated hematologic disorders. *Cancer* 1988;62:965-972.
10. 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;146:1410-1415.
11. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* 2006;108:2366-2372.
12. Escribano L, Orfao A, Villarrubia J et al. Sequential immunophenotypic analysis of mast cells in a case of systemic mast cell disease evolving to a mast cell leukemia. *Cytometry* 1997;30:98-102.
13. Escribano L, Orfao A, Villarrubia J et al. Expression of lymphoid-associated antigens in mast cells: Report of a case of systemic mast cell disease. *Br.J.Haematol.* 1995;91:941-943.
14. Escribano L, Orfao A, Villarrubia J et al. Immunophenotypic characterization of human bone marrow mast cells. A flow cytometric study of normal and pathological bone marrow samples. *An.Cell.Pathol.* 1998;16:151-159.
15. Escribano L, Orfao A, Diaz-Agustin B et al. Indolent systemic mast cell disease in adults: immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells and its diagnostic implications. *Blood* 1998;91:2731-2736.

16. Kitamura Y, Shimada M, Hatanaka K, Miyano Y. Development of mast cells from grafted bone marrow cells in irradiated mice. *Nature* 1977;268:442-443.
17. Kitamura Y, Go S, Hatanaka K. Decrease of mast cells in W/W^v mice and their increase by bone marrow transplantation. *Blood* 1978;52:447-452.
18. Kitamura Y, Matsuda H, Hatanaka K. Clonal nature of mast cells clusters formed in W/W^v mice after bone marrow transplant. *Nature* 1979;281:154-155.
19. Kitamura Y, Yokoyama M, Matsuda H, Ohno T. Spleen colony forming cell as a common precursor for tissue mast cells and granulocytes. *Nature* 1981;291:159-160.
20. Denburg JA, Richardson M, Telizyn S, Bienenstock J. Basophil/mast cell precursors in human peripheral blood. *Blood* 1983;61:775-780.
21. Kirshenbaum AS, Goff JP, Semere T et al. Demonstration that human mast cells arise from a progenitor cell population that is CD34⁺, *c-kit*⁺, and expresses aminopeptidase N (CD13). *Blood* 1999;94:2333-2342.
22. Kitamura Y, Kanakura Y, Fujita J, Nakano T. Differentiation and transdifferentiation of mast cells: a unique member of the hematopoietic cell family. *Int.J.Cell Cloning* 1987;5:108-121.
23. Hartmann K, Hermes B, Rappersberger K et al. Evidence for altered mast cell proliferation and apoptosis in cutaneous mastocytosis. *Br.J.Dermatol.* 2003;149:554-559.

24. Besmer P, Murphy JE, George PC et al. A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncogene v-kit with the protein kinase gene family. *Nature* 1986;320:415-421.
25. Yarden Y, Kuang WJ, Yang Feng T et al. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J.* 1987;6:3341-3351.
26. Orfao A, Garcia-Montero AC, Sanchez L, Escribano L. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. *Br J Haematol* 2007;138:12-30.
27. Weber A, Knop J, Maurer M. Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping. *Br J Dermatol* 2003;148:224-228.
28. Johnstone JM. The appearance and significance of tissue mast cells in the human bone marrow. *J.Clin.Pathol.* 1954;7:275-280.
29. Irani AA, Schechter NM, Craig SS, DeBlois G, Schwartz LB. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1986;83:4464-4468.
30. Yong LC. The mast cell: origin, morphology, distribution, and function. *Exp.Toxicol.Pathol.* 1997;49:409-424.
31. Church MK, Levi-Schaffer F. The human mast cell. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1997;99:155-160.
32. Tanaka Y, Goodman JR. *Electron microscopy of human blood cells.* New York: Harper & Row; 1972.

33. Escribano LM, Villa E, Gabriel L et al. The fine structural localization of endogenous and exogenous peroxidase activity in human bone marrow mast cells under pathological conditions. *H* 1990;93:279-285.
34. Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. *Physiol.Rev.* 1997;77:1033-1079.
35. Sakamaki K, Tomonaga M, Tsukui K, Nagata S. Molecular cloning and characterization of a chromosomal gene for human eosinophil peroxidase. *J.Biol.Chem.* 1989;264:16828-16836.
36. Miller JS, Schwartz LB. Human mast cell proteases and mast cell heterogeneity. *Curr.Opin.Immunol.* 1989;1:637-642.
37. Galli SJ. New insights into "the riddle of the mast cells": Microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab.Invest.* 1990;62:5-33.
38. Parmley RT, Spicer SS, Wright NJ. The ultrastructural identification of tissue basophils and mast cells in Hodgkin's disease. *Lab.Invest.* 1975;32:469-475.
39. Yoo D, Lessin LS. Bone marrow mast cell content in preleukemic syndrome. *Am.J.Med.* 1982;73:539-542.
40. Andre F, Andre C, Slaoui H, Cavagna S. Effects of experimental gastroduodenal reflux on density of mast cells and plasmocytes in the fundic mucosa of the rat. *Digestion* 1987;37:10-14.
41. Meininger CJ, Zetter BR. Mast cells and angiogenesis. *Semin.Cancer Biol.* 1992;3:73-79.

42. Malaviya R, Abraham SN. Clinical implications of mast cell-bacteria interaction. *J.Mol.Med.* 1998;76:617-623.
43. Costa JJ, Weller PF, Galli SJ. The cells of the allergic response - Mast cells, basophils, and eosinophils. *Journal of the American Medical Association* 1997;278:1815-1822.
44. Swieter M, Mergenhagen SE, Siraganian RP. Microenvironmental factors that influence mast cell phenotype and function. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 1992;199:22-33.
45. Tore F, Tuncel N. Mast cells: target and source of neuropeptides. *Curr Pharm.Des* 2009;15:3433-3445.
46. Moon TC, St Laurent CD, Morris KE et al. Advances in mast cell biology: new understanding of heterogeneity and function. *Mucosal.Immunol* 2010;3:111-128
47. Stevens RL, Austen KF. Recent advances in the cellular and molecular biology of mast cells. *Immunol.Today* 1989;10:381-386.
48. Lewis RA, Austen KF, Drazen JM et al. Slow reacting substances of anaphylaxis: identification of leukotrienes C-1 and D from human and rat sources. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1980;77:3710-3714.
49. De la HB, Gonzalez de OD, Alvarez I et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis. *An Sist Sanit Navar* 2008;31:11-32.
50. Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao A, Metcalfe DD. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 2002;81:677-690.

51. Schwartz LB. Mast cells: Function and contents. *Curr.Opin.Immunol.* 1994;6:91-97.
52. Mekori YA, Metcalfe DD. Mast cell-T cell interactions. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1999;104:517-523.
53. Galli SJ, Wershil BK, Gordon JR, Martin TR. Mast cells: immunologically specific effectors and potential sources of multiple cytokines during IgE-dependent responses. *Ciba.Found.Symp.* 1989;147:53-65.
54. Marone G, Stellato C, Mastronardi P, Mazzearella B. Mechanisms of activation of human mast cells and basophils by general anesthetic drugs. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 1993;12:116-125.
55. el Lati SG, Dahinden CA, Church MK. Complement peptides C3a- and C5a-induced mediator release from dissociated human skin mast cells. *J.Invest Dermatol.* 1994;102:803-806.
56. Escribano L, Akin C, Castells M, Schwartz LB. Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflamm.Allergy Drug Targets.* 2006;5:61-77.
57. Schneider E, Rolli-Derkinderen M, Arock M, Dy M. Trends in histamine research: new functions during immune responses and hematopoiesis. *Trends Immunol.* 2002;23:255-263.
58. Robertson I, Greaves MW. Response of human skin blood vessels to synthetic histamine analogues. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1978;5:319.

59. Leino L, Lilius EM. Histamine receptors on leukocytes are expressed differently in vitro and ex vivo. *Int.Arch.Allergy Appl.Immunol.* 1990;91:30-35.
60. Falus A, Meretey K. Histamine: an early messenger in inflammatory and immune reactions. *Immunol.Today* 1992;13:154-156.
61. Arrang JM, Devaux B, Chodkiewicz JP, Schwartz JC. H3-receptors control histamine release in human brain. *J.Neurochem.* 1988;51:105-108.
62. Stevens RL, Fox CC, Lichtenstein LM, Austen KF. Identification of chondroitin sulfate E proteoglycans and heparin proteoglycans in the secretory granules of human lung mast cells. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1988;85:2284-2287.
63. Oscarsson LG, Pejler G, Lindahl U. Location of the antithrombin-binding sequence in the heparin chain. *J.Biol.Chem.* 1989;264:296-304.
64. Weiler JM, Yurt RW, Fearon DT, Austen KF. Modulation of the formation of the amplification convertase of complement, C3b, Bb, by native and commercial heparin. *J.Exp.Med.* 1978;147:409-421.
65. Glenner GG, Cohen LA. Histochemical demonstration of a species-specific trypsin-like enzyme in mast cells. *Nature* 1960;185:846-847.
66. Schwartz LB, Lewis RA, Seldin D, Austen KF. Acid hydrolases and tryptase from secretory granules of dispersed human lung mast cells. *J.Immunol.* 1981;126:1290-1294.
67. Schwartz LB, Lewis RA, Austen KF. Tryptase from human pulmonary mast cells. Purification and characterization. *J.Biol.Chem.* 1981;256:11939-11943.

68. Miller JS, Westin EH, Schwartz LB. Cloning and characterization of complementary DNA for human tryptase. *J.Clin.Invest* 1989;84:1188-1195.
69. Miller JS, Moxley G, Schwartz LB. Cloning and characterization of a second complementary DNA for human tryptase. *J.Clin.Invest* 1990;86:864-870.
70. Vanderslice P, Ballinger SM, Tam EK et al. Human mast cell tryptase: Multiple cDNAs and genes reveal a multigene serine protease family. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1990;87:3811-3815.
71. Caughey GH, Raymond WW, Blount JL et al. Characterization of human gamma-tryptases, novel members of the chromosome 16p mast cell tryptase and prostasin gene families. *J.Immunol.* 2000;164:6566-6575.
72. Sakai K, Ren SL, Schwartz LB. A novel heparin-dependent processing pathway for human tryptase - Autocatalysis followed by activation with dipeptidyl peptidase I. *J.Clin.Invest.* 1996;97:988-995.
73. Huang C, Li L, Krilis SA et al. Human tryptases alpha and beta/II are functionally distinct due, in part, to a single amino acid difference in one of the surface loops that forms the substrate-binding cleft. *J.Biol.Chem.* 1999;274:19670-19676.
74. Schwartz LB, Min HK, Ren SL et al. Tryptase precursors are preferentially and spontaneously released, whereas mature tryptase is retained by HMC-1 cells, mono-mac-6 cells, and human skin-derived mast cells. *J.Immunol.* 2003;170:5667-5673.

75. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N.Engl.J.Med.* 1987;316:1622-1626.
76. Van der Linden P-WG, Hack CE, Poortman J et al. Insect-sting challenge in 138 patients: Relation between clinical severity of anaphylaxis and mast cell activation. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1992;90:110-118.
77. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: Use in systemic anaphylaxis. *J.Clin.Immunol.* 1994;14:190-204.
78. Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR et al. The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. *J.Clin.Invest.* 1995;96:2702-2710.
79. Escribano L, varez-Twose I, Sanchez-Munoz L et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: A long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:514-521
80. Kushnir-Sukhov NM, Brittain E, Reynolds JC, Akin C, Metcalfe DD. Elevated tryptase levels are associated with greater bone density in a cohort of patients with mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;139:265-270.
81. Sperr WR, Jordan JH, Baghestanian M et al. Expression of mast cell tryptase by myeloblasts in a group of patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2001;98:2200-2209.

82. Klion AD, Noel P, Akin C et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood* 2003;101:4660-4666
83. Caughey GH. Roles of mast cell tryptase and chymase in airway function. *Am.J.Physiol.* 1989;257:L39-L46.
84. Ruoss SJ, Hartmann T, Caughey GH. Mast cell tryptase is a mitogen for cultured fibroblasts. *J.Clin.Invest* 1991;88:493-499.
85. Cairns JA, Walls AF. Mast cell tryptase is a mitogen for epithelial cells. Stimulation of IL-8 production and intercellular adhesion molecule-1 expression. *J.Immunol.* 1996;156:275-283.
86. Schechter NM, Irani A-MA, Sprows JL et al. Identification of a cathepsin G-like proteinase in the MC_{TC} type of human mast cell. *J.Immunol.* 1990;145:2652-2661.
87. Wintroub BU, Schechter NB, Lazarus GS, Kaempfer CE, Schwartz LB. Angiotensin I conversion by human and rat chymotryptic proteinases. *J.Invest Dermatol* 1984;83:336-339.
88. Reilly CF, Schechter NB, Travis J. Inactivation of bradykinin and kallidin by cathepsin G and mast cell chymase. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 1985;127:443-449.

89. Sommerhoff CP, Caughey GH, Finkbeiner WE et al. Mast cell chymase. A potent secretagogue for airway gland serous cells. *J.Immunol.* 1989;142:2450-2456.
90. Reynolds DS, Gurley DS, Austen KF. Cloning and characterization of the novel gene for mast cell carboxypeptidase A. *J.Clin.Invest* 1992;89:273-282.
91. Irani A-MA, Goldstein SM, Wintroub BU, Bradford T, Schwartz LB. Human mast cell carboxypeptidase: Selective localization to MC_{TC} cells. *J.Immunol.* 1991;147:247-253.
92. Weidner N, Austen KF. Heterogeneity of mast cells at multiple body sites. Fluorescent determination of avidin binding and immunofluorescent determination of chymase, tryptase, and carboxypeptidase content. *Pathol.Res.Pract.* 1993;189:156-162.
93. Goldstein SM, Kaempfer CE, Kealey JT, Wintroub BU. Human mast cell carboxypeptidase. Purification and characterization. *J.Clin.Invest.* 1989;83:1630-1636.
94. Goldstein SM, Leong J, Bunnett NW. Human mast cell proteases hydrolyze neurotensin, kinetensin and Leu⁵-enkephalin. *Peptides* 1991;12:995-1000.
95. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J.Biol.Chem.* 1996;271:33157-33160.
96. Yokomizo T, Uozumi N, Takahashi T et al. Leukotriene A₄ hydrolase and leukotriene B₄ metabolism. *J.Lipid Mediat.Cell Signal.* 1995;12:321-332.

97. Raible DG, Schulman ES, DiMuzio J, Cardillo R, Post TJ. Mast cell mediators prostaglandin-D₂ and histamine activate human eosinophils. *J.Immunol.* 1992;148:3536-3542.
98. MacGlashan DW, Schleimer RP, Peters SP et al. Generation of leukotrienes by purified human lung mast cells. *J.Clin.Invest.* 1982;70:747-751.
99. Lam BK, Xu K, Atkins MB, Austen KF. Leukotriene C₄ uses a probenecid-sensitive export carrier that does not recognize leukotriene B₄. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1992;89:11598-11602.
100. Juhlin L, Hammarstrom s. Effects of intradermally injected leukotriene C₄ and histamine in patients with urticaria, psoriasis and atopic dermatitis. *Br.J.Dermatol* 1982;107 Suppl 23:106-110.
101. Arm JP, Lee TH. Sulphidopeptide leukotrienes in asthma. *Clin.Sci.(Lond)* 1993;84:501-510.
102. Austen KF. From slow-reacting substance of anaphylaxis to leukotriene C₄ synthase. *Int.Arch.Allergy Immunol.* 1995;107:19-24.
103. Gordon JR, Burd PR, Galli SJ. Mast cells as a source of multifunctional cytokines. *Immunol.Today* 1990;11:458-464.
104. Gordon JR, Galli SJ. Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF- α /cachectin. *Nature* 1990;346:274-276.
105. Gordon JR, Galli SJ. Release of both preformed and newly synthesized tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha)/cachectin by mouse mast cells stimulated via the Fc epsilon RI. A mechanism for the sustained action of mast cell-derived

- TNF-alpha during IgE-dependent biological responses. *J.Exp.Med.* 1991;174:103-107.
106. Wegner CD, Gundel RH, Reilly P et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 1990;247:456-459.
107. Bradding P, Feather IH, Howarth PH et al. Interleukin 4 is localized to and released by human mast cells. *J.Exp.Med.* 1992;176:1381-1386.
108. Bradding P, Roberts JA, Britten KM et al. Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.* 1994;10:471-480.
109. Bressler RB, Lesko J, Jones ML et al. Production of IL-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by naive human mast cells activated by high-affinity IgE receptor ligation. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1997;99:508-514.
110. Kobayashi H, Okayama Y, Ishizuka T et al. Production of IL-13 by human lung mast cells in response to Fcε receptor cross-linkage. *Clin.Exp.Allergy* 1998;28:1219-1227.
111. De Paulis A, Minopoli G, Arbustini E et al. Stem cell factor is localized in, released from, and cleaved by human mast cells. *J.Immunol.* 1999;163:2799-2808.
112. Gordon JR. TGFβ1 and TNFα secreted by mast cells stimulated via the FcεRI activate fibroblasts for high-level production of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-I). *Cell.Immunol.* 2000;201:42-49.

113. Lee CG, Homer RJ, Zhu Z et al. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor beta(1). *J.Exp.Med.* 2001;194:809-821.
114. Escribano L, Ocqueteau M, Almeida J, Orfao A, San Miguel JF. Expression of the c-kit (CD117) molecule in normal and malignant hematopoiesis. *Leuk.Lymphoma* 1998;30:459-466.
115. Orfao A, Escribano L, Villarrubia J et al. Flow cytometric analysis of mast cells from normal and pathological human bone marrow samples. Identification and enumeration. *Am.J.Pathol.* 1996;149:1493-1499.
116. Cerveró C, Escribano L, Orfao A et al. Expression of bcl-2 by human bone marrow mast cells and its overexpression in mast cell leukemia. *Am.J.Hematol.* 1999;60:191-195.
117. Valent P, Scherthaner GH, Agis H et al. Variable expression of activation-linked surface antigens on human mast cells in health and disease. *Immunol.Rev.* 2001;179:74-81.
118. Nuñez R, Escribano L, Scherthaner G et al. Overexpression of complement receptors and related antigens on the surface of bone marrow mast cells in patients with systemic mastocytosis. *Br.J.Haematol.* 2002;257-265.
119. Sperr W, Escribano L, Jordan JH et al. Morphologic properties of neoplastic mast cells: delineation of stages of maturation and implication for cytological grading of mastocytosis. *Leuk.Res.* 2001;25:529-536.

120. 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.
121. Galli SJ, Dvorak AM, Dvorak HF. Basophils and mast cells: morphologic insights into their biology, secretory patterns, and function. *Prog.Allergy* 1984;34:1-141.
122. Horny HP, Ruck P, Krober S, Kaiserling E. Systemic mast cell disease (mastocytosis). General aspects and histopathological diagnosis. *Histol.Histopathol.* 1997;12:1081-1089.
123. Horny HP, Sillaber C, Menke D et al. Diagnostic value of immunostaining for tryptase in patients with mastocytosis. *Am.J.Surg.Pathol.* 1998;22:1132-1140.
124. Soter NA. Mastocytosis and the skin. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 2000;14:537-555.
125. Hartmann K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol* 2001;144:682-695.
126. Diaz-Agustin B, Escribano L, Bravo P et al. The CD69 early activation molecule is overexpressed in human bone marrow mast cells from adults with indolent systemic mast cell disease. *Br.J.Haematol.* 1999;106:400-405.
127. Castells M, Irani AM, Schwartz LB. Evaluation of human peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase. *J.Immunol.* 1987;138:2184-2189.
128. Teodosio C, Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M et al. Mast cells from different molecular and prognostic subtypes of systemic mastocytosis display

- distinct immunophenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Jan 8 [Epub ahead of print]
129. Furitsu T, Tsujimura T, Tono T et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene *c-kit* in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of *c-kit* product. *J.Clin.Invest.* 1993;92:1736-1744.
130. Sotlar K, Escribano L, Landt O et al. One-Step Detection of *c-kit* Point Mutations Using PNA-Mediated PCR-Clamping and Hybridization Probes. *Am.J.Pathol* 2002;81:677-690.
131. Bodemer C, Hermine O, Palmerini F et al. Pediatric Mastocytosis Is a Clonal Disease Associated with D(816)V and Other Activating *c-KIT* Mutations. *J Invest Dermatol* 2010;130:804-815
132. Valent P, Horny HP, Escribano L et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603-625.
133. Valent P, Akin C, Escribano L et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007;37:435-453.
134. Horny HP, Metcalfe DD, Bennet JM, Bain BJ, Akin C, Escribano L, and Valent P. Mastocytosis. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, edited by Swerdlow SH , 54-63. 2008.

135. Martin MW, O'Sullivan AJ, Gomperts BD. Inhibition by cromoglycate and some flavonoids of nucleoside diphosphate kinase and of exocytosis from permeabilized mast cells. *Br.J.Pharmacol.* 1995;115:1080-1086.
136. Gonzalez de OD, de la Hoz CB, Nunez LR et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy* 2007;37:1547-1555.
137. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann.Intern.Med.* 1985;103:626-629.
138. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br.J.Haematol.* 1982;51:189-199.
139. Bennett JM. World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2000;72:131-133.
140. Fine J. Mastocytosis. *Int J Dermatol* 1980;19:117-123.
141. Torrelo A, Navarro L, Escribano L, Zambrano A. Diagnóstico, tratamiento y clasificación de la mastocitosis pediátrica. Estudio de 172 casos. *Actas Dermosifiliogr* 1999;89:461-476.
142. Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *J.Invest.Dermatol.* 1991;96:15S-18S.
143. Azana JM, Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A. Urticaria pigmentosa: a review of 67 pediatric cases. *Pediatr.Dermatol.* 1994;11:102-106.

144. Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Ann.Allergy* 1994;73:197-202.
145. DiBacco RS, DeLeo VA. Mastocytosis and the mast cell. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:709-722.
146. Soter NA. The skin in mastocytosis. *J.Invest.Dermatol.* 1991;96:32S-38S.
147. Azana JM, Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A. Urticaria pigmentosa: a review of 67 pediatric cases. *Pediatr Dermatol* 1994;11:102-106.
148. Kiszewski AE, Duran-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, Gutierrez-Castrellon P, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:285-290.
149. Ben-Amitai D, Metzker A, Cohen HA. Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. *Isr Med Assoc J* 2005;7:320-322.
150. Akoglu G, Erkin G, Cakir B et al. Cutaneous mastocytosis: demographic aspects and clinical features of 55 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:969-973.
151. Travis WD, Li CY, Su WP. Adult-onset urticaria pigmentosa and systemic mast cell disease. *Am.J.Clin.Pathol.* 1985;84:710-714.
152. Shaw JM. Genetic aspects of urticaria pigmentosa. *Arch.Dermatol.* 1968;97:137-138.

153. James MP, Eady RA. Familial urticaria pigmentosa with giant mast cell granules. A clinical, light, and electron microscopic study. Arch.Dermatol. 1981;117:713-718.
154. Gay MW, Noojin RO, Finley WH. Urticaria pigmentosa discordant in identical twins. Arch.Dermatol. 1970;102:29-33.
155. Selmanowitz VJ, Orentreich N, Tiangco CC, Demis J. Uniovular twins discordant for cutaneous mastocytosis. Arch.Dermatol. 1970;102:34-41.
156. Klaber M. Diffuse cutaneous mastocytosis in mother and daughter. Proc.R.Soc.Med. 1976;69:16-18.
157. Rockoff AS. Urticaria pigmentosa in identical twins. Arch.Dermatol. 1978;114:1227-1228.
158. Fowler-JF J, Parsley WM, Cotter PG. Familial urticaria pigmentosa. Arch.Dermatol. 1986;122:80-81.
159. Oku T, Hashizume H, Yokote R, Sano T, Yamada M. The familial occurrence of bullous mastocytosis (diffuse cutaneous mastocytosis). Arch.Dermatol. 1990;126:1478-1484.
160. Manzano R, Borbujo J, Echevarria C, Navarro A, Herranz P. Urticaria Pigmentosa Familiar. Actas Dermosifiliogr 1992;83:539-542.
161. Rosbotham JL, Malik NM, Syrris P et al. Lack of *c-kit* mutation in familial urticaria pigmentosa. Br.J.Dermatol. 1999;140:849-852.

162. Selmanowitz VJ, Orentreich N. Mastocytosis. A clinical genetic evaluation. *J.Hered.* 1970;61:91-94.
163. Bazex A, Dupre A, Christol B, Andrieu H. Familial mastocytosis. Presentation of 2 cases. General review. Nosologic importance. *Ann.Dermatol.Syphiligr.Paris.* 1971;98:241-260.
164. Jelinek JE, Penzinger H. Urticaria pigmentosa in three siblings. *Arch.Dermatol.* 1971;103:458-459.
165. Cainelli T, Marchesi L, Pasquali F, Rozzoni M. Monozygotic twins discordant for cutaneous mastocytosis. *Arch.Dermatol.* 1983;119:1021-1022.
166. Hartmann K, Bruns SB, Henz BM. Mastocytosis: review of clinical and experimental aspects. *J Investig.Dermatol Symp.Proc* 2001;6:143-147.
167. Escribano L, Bravo P, Cantalapiedra A et al. Aspectos prácticos sobre el diagnóstico y tratamiento de las mastocitosis del adulto. *Actas Dermosifiliogr* 1999;90:211-223.
168. Escribano L, Navalon R, Nunez R, Diaz AB, Bravo P. Immunophenotypic analysis of human mast cells by flow cytometry. *Curr Protoc Cytom* 2001;Chapter 6:Unit 6.6.
169. Escribano L, Akin C, Castells M, Schwartz LB. Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006;5:61-77.
170. Valent P, Horny H-P, Escribano L et al. Diagnostic Criteria and Classification of Mastocytosis: A Consensus Proposal. *Leuk.Res.* 2001;25:603-625.

171. Escribano L, Orfao A, Villarrubia J et al. Expression of lymphoid-associated antigens in mast cells: report of a case of systemic mast cell disease. *Br J Haematol* 1995;91:941-943.
172. Brockow K, Akin C, Huber M et al. Levels of mast-cell growth factors in plasma and in suction skin blister fluid in adults with mastocytosis: Correlation with dermal mast-cell numbers and mast-cell tryptase. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2002;109:82-88.
173. Escribano L, Villarrubia J, Cerveró C, Bellas C. Mastocitosis sistémica. Clasificación, clínica, diagnóstico y tratamiento. *Medicine* 1996;7:1367-1372.
174. Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao A, Metcalfe D. Mastocytosis: Current concepts in diagnosis and treatment. *Ann.Hematol.* 2002;81:677-690.
175. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226-232.
176. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk.Res.* 2001;25:519-528.
177. Hartmann K, Henz BM. Classification of cutaneous mastocytosis: a modified consensus proposal. *Leuk Res* 2002;26:483-484.
178. Caplan RM. Urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *JAMA* 1965;194:175-178.

179. Longley J, Duffy TP, Kohn S. The mast cell and mast cell disease. *J.Am.Acad.Dermatol.* 1995;32:545-561.
180. Munro CS, Farr PM. Solitary mastocytoma causing recurrent blistering in infancy. *Arch.Dis.Child.* 1992;67:1038-1039.
181. Oranje AP, Soekanto W, Sukardi A et al. Diffuse cutaneous mastocytosis mimicking staphylococcal scalded-skin syndrome: report of three cases. *Pediatr.Dermatol.* 1991;8:147-151.
182. Schwartz LB, Irani AMA. Serum tryptase and the laboratory diagnosis of systemic mastocytosis. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 2000;14:641-657.
183. Sperr WR, Stehberger B, Wimazal F et al. Serum tryptase measurements in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk.Lymphoma* 2002;43:1097-1105.
184. Sperr WR, El-Samahi A, Kundi M et al. Elevated tryptase levels selectively cluster in myeloid neoplasms: a novel diagnostic approach and screen marker in clinical haematology. *Eur J Clin Invest* 2009;39:914-923.
185. Carter MC, Uzzaman A, Scott LM, Metcalfe DD, Quezado Z. Pediatric mastocytosis: routine anesthetic management for a complex disease. *Anesth.Analg.* 2008;107:422-427.
186. Kurosawa M, Amano H, Kanbe N et al. Heterogeneity of mast cells in mastocytosis and inhibitory effect of ketotifen and ranitidine on indolent systemic mastocytosis. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1997;100:S25-S32.
187. Gasior-Chrzan B, Falk ES. Systemic mastocytosis treated with histamine H₁ and H₂ receptor antagonists. *Dermatologica* 1992;184:149-152.

188. Zhang MQ. Chemistry underlying the cardiotoxicity of antihistamines. *Curr.Med.Chem.* 1997;4:171-184.
189. Soter NA, Austen KF, Wasserman SI. Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis. *N.Engl.J.Med.* 1979;301:465-469.
190. Horan RF, Sheffer AL, Austen KF. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1990;85:852-855.
191. Hausteil UF, Bedri M. Bullous mastocytosis in a child. *Hautarzt* 1997;48:127-129.
192. Christophers E, Honigsmann H, Wolff K, Langner A. PUVA-treatment of urticaria pigmentosa. *Br.J.Dermatol.* 1978;98:701-702.
193. Vella-Briffa D, Eady RA, James MP, Gatti S, Bleehen SS. Photochemotherapy (PUVA) in the treatment of urticaria pigmentosa. *Br.J.Dermatol.* 1983;109:67-75.
194. Kolde G, Frosch PJ, Czarnetzki BM. Response of cutaneous mast cells to PUVA in patients with urticaria pigmentosa: histomorphometric, ultrastructural, and biochemical investigations. *J.Invest Dermatol.* 1984;83:175-178.
195. Smith ML, Orton PW, Chu H, Weston WL. Photochemotherapy of dominant, diffuse, cutaneous mastocytosis. *Pediatr.Dermatol.* 1990;7:251-255.
196. Czarnetzki BM, Rosenbach T, Kolde G, Frosch PJ. Phototherapy of urticaria pigmentosa: clinical response and changes of cutaneous reactivity, histamine and chemotactic leukotrienes. *Arch.Dermatol.Res.* 1985;277:105-113.

197. Godt O, Proksch E, Streit V, Christophers E. Short-and long-term effectiveness of oral and bath PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *Dermatology* 1997;195:35-39.
198. Abdullah AN, Keczkcs K. Cutaneous and ocular side-effects of PUVA photochemotherapy--a 10-year follow-up study. *Clin.Exp.Dermatol.* 1989;14:421-424.
199. Worobec AS. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 2000;14:659-687.
200. Ellis DL. Treatment of telangiectasia macularis eruptiva perstans with the 585-nm flashlamp-pumped dye laser. *Dermatol.Surg.* 1996;22:33-37.
201. Sarkany RP, Monk BE, Handfield-Jones SE. Telangiectasia macularis eruptiva perstans: a case report and review of the literature. *Clin.Exp.Dermatol.* 1998;23:38-39.
202. Pardanani A, Tefferi A. Systemic mastocytosis in adults: a review on prognosis and treatment based on 342 Mayo Clinic patients and current literature. *Curr Opin.Hematol* 2010;17:125-132
203. Kacker A, Huo J, Huang RQ, Hoda RS. Solitary mastocytoma in an infant - case report with review of literature. *Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol.* 2000;52:93-95.
204. Travis WD, Li CY, Su WP. Adult-onset urticaria pigmentosa and systemic mast cell disease. *Am.J.Clin.Pathol.* 1985;84:710-714.

205. Heide R, van DK, Mulder PG et al. Serum tryptase and SCORMA (SCORing MAstocytosis) Index as disease severity parameters in childhood and adult cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:462-468.
206. Escribano L, Navalón R, Núñez R, Díaz Agustín B, Bravo P. Flow cytometry immunophenotypic analysis of human mast cells. In: Robinson JP, Darzynkiewicz Z, Dean P, Orfao A, Rabinovitch P, Wheelless L, eds. *Current Protocols in Cytometry*. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2000:6.6.1-6.6.18.
207. Escribano L, az-Agustin B, Nunez R et al. Abnormal expression of CD antigens in mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:127-132.
208. Escribano L, Garcia Montero AC, Nunez R, Orfao A. Flow cytometric analysis of normal and neoplastic mast cells: role in diagnosis and follow-up of mast cell disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:535-547.
209. Instituto Nacional de Estadística, Encuesta de Estructura Salarial de 2006. Madrid.
210. Akiyama M. A clinical and histological study of urticaria pigmentosa: relationships between mast cell proliferation and the clinical and histological manifestations. *J Dermatol* 1990;17:347-355.
211. Torrelo A, Navarro L, Escribano L, Zambrano A. Diagnóstico, tratamiento y clasificación de la mastocitosis pediátrica. Estudio de 172 casos. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:461-476.
212. Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas.J Dermatol* 2001;42:15-21.

213. Kiszewski AE, varez-Mendoza A, Rios-Barrera VA, Hernandez-Pando R, Ruiz-Maldonado R. Mastocytosis in children: clinicopathological study based on 35 cases. *Histol.Histopathol.* 2007;22:535-539.
214. Uzzaman A, Maric I, Noel P et al. Pediatric-onset mastocytosis: A long term clinical follow-up and correlation with bone marrow histopathology. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:629-634
215. Heide R, Tank B, Oranje AP. Mastocytosis in childhood. *Pediatr Dermatol* 2002;19:375-381.
216. Businco L, Cantani A. Oral sodium cromoglycate in the management of atopic dermatitis in children. *Allergy Proc.* 1991;12:333-338.
217. Ferkovic TJ, Lanese TR, Long BD. Use of oral cromolyn sodium in systemic mastocytosis. *Clin.Pharm.* 1982;1:377-379.
218. Welch EA, Alper JC, Bogaars H, Farrell DS. Treatment of bullous mastocytosis with disodium cromoglycate. *J.Am.Acad.Dermatol* 1983;9:349-353.
219. Castells MC. Mastocytosis: classification, diagnosis, and clinical presentation. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:33-36.
220. Escribano L, Bravo P, Cantalapiedra A et al. La citometría de flujo es el método más sensible y específico para el diagnóstico de la afectación de médula ósea en las mastocitosis del adulto. *Haematologica* 1998;83 (supl. 2):46.
221. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow haematopoietic cell lineages in systemic mast cell

- disorders. A prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* 2006;108:2366-2372
222. González de Olano D, Nuñez López R, de la Hoz Caballer B, Cuevas Agustín M. Prevalence of the allergic disease in patients with mastocytosis. XXIII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology 2004;420.
223. Valent P, Akin C, Sperr WR et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: State of the art. *Br.J.Haematol.* 2003;122:695-717.
224. Valent P, Akin C, Sperr WR et al. Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma* 2005;46:35-48.
225. Akin C, Fumo G, Yavuz AS et al. A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-Kit mutation and response to imatinib. *Blood* 2003;103:3222-3225
226. Cortes JE, Kantarjian HM, Goldberg SL et al. High-dose imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: high rates of rapid cytogenetic and molecular responses. *J Clin Oncol* 2009;27:4754-4759.
227. Moore C, Ehlayel MS, Junprasert J, Sorensen RU. Topical sodium cromoglycate in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis. *Ann.Allergy Asthma Immunol.* 1998;81:452-458.
228. Stainer R, Matthews S, Arshad SH et al. Efficacy and acceptability of a new topical skin lotion of sodium cromoglicate (Altoderm) in atopic dermatitis in

- children aged 2-12 years: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.
Br J Dermatol 2005;152:334-341.
229. Mackey S, Pride HB, Tyler WB. Diffuse cutaneous mastocytosis. Treatment with oral psoralen plus UV-A. Arch Dermatol 1996;132:1429-1430.
230. van Furth AM, van de Rhee HJ, van Zwieten PH, Nauta-Billig S. Congenitale bulleuze urticaria pigmentosa. Congenital bullous urticaria pigmentosa. Tijdschr. Kindergeneeskd. 1993;61:58-62.
231. Escribano L, García-Belmonte D, Hernández-González A et al. Successful Management of a Case of Diffuse Cutaneous Mastocytosis with Recurrent Anaphylactoid Episodes and Hypertension. J.Allergy Clin.Immunol. 2004;113:S335.

ANEXO 1: protocolos específicos empleados por la REMA en los pacientes con mastocitosis.

A. PROTOCOLO DE ANESTESIA GENERAL EN PACIENTES ADULTOS CON MASTOCITOSIS

Muchas de las drogas empleadas en la preanestesia, en la fase de inducción de la misma o en la postanestesia pueden ser causa de reacciones anafilácticas o anafilactoides; así como de graves alteraciones de la coagulación sanguínea. Estos cuadros se producen por la liberación de mediadores químicos mastocitarios, tanto preformados (histamina, heparina, triptasa) como originados durante el proceso de activación mastocitaria (PGD₂, LTC₄). La capacidad de algunas de estas sustancias para desencadenar la desgranulación mastocitaria ha sido demostrada "in vitro" y, asimismo, se han descrito varios casos de reacciones graves durante la anestesia. La incidencia real de estos episodios se desconoce aunque, con toda certeza, su frecuencia ha sido infravalorada al no existir constancia escrita de todos ellos.

El mecanismo por el cual se originan estos cuadros puede ser mediado por los receptores para la inmunoglobulina E, los receptores Fc γ o a través del sistema del complemento. Los mediadores liberados por cualquiera de los dos mecanismos, actuando sobre los órganos diana como el corazón, vasos, piel, pulmón y otros, pueden dar lugar a trastornos cardiacos, hemodinámicos y metabólicos similares a los observados en una reacción anafiláctica o a graves trastornos de la coagulación.

La anestesia general representa, por lo tanto, un riesgo evidente para un porcentaje no establecido de pacientes con mastocitosis localizadas o generalizadas. El protocolo que

se presenta a continuación está indicado en todo tipo de patología proliferativa del mastocito y no sólo en las formas agresivas de la enfermedad.

Este protocolo está basado en una revisión exhaustiva de la literatura y en la experiencia de la REMA. Ha sido confeccionado por los Doctores María Luisa Gutiérrez Benavides (Servicio de Anestesia General, Hospital Ramón y Cajal) y Luis Escribano Mora (Centro de estudios de mastocitosis de Castilla la Mancha –CLMast- Red Española de Mastocitosis –REMA-).

A.1. PREPARACIÓN GENERAL

A.1.1. Prednisona. 50 mg 8 horas y 1 hora antes de la anestesia (**opcional**)

A.1.2. Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine^R): 5 mg IV 1 hora antes de la anestesia

A.1.3. Ranitidina: 100 mg disueltos en 50 ml de suero fisiológico 1 hora antes de la anestesia

A.1.4. Singulair: 1 comprimido de 10 mg 24 horas antes y otro 1 hora antes (M. Castells, comunicación personal, Octubre 2002)

A.2. PREMEDICACION

A.2.1. La sedación se llevará es importante para evitar la ansiedad. El valium o medicamentos similares pueden ser empleados sin problemas.

A.3. INDUCCION

A.3.1. Etomidato. Dosis: 0,3 mg/kg de peso

A.4. RELAJANTE MUSCULAR

A.4.1. Vecuronio. Dosis: 0,1 mg/kg de peso

A.5. MANTENIMIENTO

A.5.1. Inhalatorios fluorados. Se utilizarán a una concentración suficiente para mantener una anestesia profunda.

A.6. OTRAS CONSIDERACIONES

A.6.1. La morfina y todos sus derivados (dolantina, fentanilo, entre otros) deben ser excluidas como analgésicos en las mastocitosis. No existen datos sobre la seguridad del remifentanilo en las mastocitosis

A.6.2. Los coloides puede provocar reacción anafiláctica en las mastocitosis y no deben ser utilizados en ninguna fase de la anestesia ni fuera de ella.

A.6.3. Los diacepóxidos pueden ser empleados sin problemas.

A.6.4. No emplear bloqueantes β -adrenérgicos ni α -adrenérgicos. No utilizar antagonistas de los receptores colinérgicos

A.6.5. Determinación de la triptasa total en suero antes, durante y después de la cirugía.
Congelar el suero a -20°C

A.7. ANALGESIA

Se utilizarán fármacos que el paciente haya tolerado previamente. Es importante que los pacientes lleven un informe de un Centro Especializado en el que conste este punto. Si no se conoce deberán realizarse pruebas de provocación con los fármacos correspondientes en una Unidad Especializada bajo estricta vigilancia y con la monitorización adecuada

A.7. TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS DE LIBERACION AGUDA DE MEDIADORES DURANTE LA ANESTESIA

A.7.1. Choque anafiláctico: Epinefrina, Actocortina, antihistamínicos H1 y H2

A.7.2. Hipotensión severa: Fluidoterapia (no coloides) Epinefrina, Dopamina, Dobutamida

A.7.3. Síndrome hemorrágico. Tratamiento según las anomalías detectadas en el estudio de coagulación. Pensar en la posibilidad de hiperfibrinólisis

B. PROTOCOLO DE ANESTESIA LOCAL EN PACIENTES CON MASTOCITOSIS

Las técnicas de anestesia loco regional deben considerarse como procedimientos de elección en estos pacientes. Por ello, siempre que sea posible, deberían sustituir a la anestesia general.

Las normas que se citan a continuación son aplicables para todo tipo de anestesia loco regional; desde una biopsia cutánea o de médula ósea hasta el bloqueo epidural, la anestesia intrarraquídea o el bloqueo de plexos.

B.1. Si existe historia de reacciones previas o si el paciente nunca ha recibido anestesia local, se utilizará el mismo protocolo de preparación especificado para la anestesia general.

B.2. Deben emplearse derivados de tipo amida como la Bupivacaína, la lidocaína y la mepivacaína. Nuestro grupo se inclina por la BUPIVACAÍNA. Los anestésicos locales que contienen el grupo éster como la procaína, la cloroprocaína y la pontocaína están contraindicados.

C. EXPLORACIONES RADIOLÓGICAS CON CONTRASTE O CUALQUIER EXPLORACION QUE PUEDA SUPONER UN ESTRÉS IMPORTANTE PARA EL PACIENTE.

Tanto la experiencia clínica, como los estudios “in vitro”, han demostrado que la mayor parte de los medios de contraste empleados en los estudios radiológicos pueden

MASTOCITOSIS PEDIÁTRICAS

producir, por diversos mecanismos, liberación de mediadores mastocitarios. Por ello, y siempre que sea posible, se evitarán este tipo de exploraciones. Si fuera imprescindible su utilización, deberán elegirse los medios de contraste de bajo peso molecular como el ioxagato, iopromida e iotrolan cuya capacidad para inducir la desgranulación mastocitaria es menor.

En todos los casos los pacientes recibirán la misma preparación que se ha especificado para la anestesia general:

C.1. Prednisona: 60 mg IV 13, 7 y 1 hora antes de la anestesia (**opcional**)

C.2. Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine^R): 5 mg 1 (ampolla IV) 1 hora antes de la anestesia

C.3. Ranitidina: 100 mg disueltos en 50 ml de solución salina fisiológica 1 hora antes de la anestesia

C.4. Singulair: 1 comprimido de 10 mg 24 horas antes y otro 1 hora antes (M. Castells, comunicación personal, Octubre 2002)

La exploración se llevará a cabo bajo estricta vigilancia y con la monitorización adecuada

D. CONDUCTA A SEGUIR EN CASOS DE CHOQUE ANAFILÁCTICO POR PICADURA DE INSECTOS COMO MOSQUITOS, ABEJAS O AVISPAS*

Colocar al paciente de inmediato TUMBADO BOCA ARRIBA

1. En los **adultos** se administrará inmediatamente una ampolla autoinyectable de ADRENALINA (Adreject 0,3 ml) o adrenalina al 1/1000 0,3 A 0,5 ml por vía

INTRAMUSCULAR. Para ello, todos los pacientes y algún miembro de la familia deberán haber sido entrenados previamente. Las ampollas autoinyectables deberán renovarse teniendo en cuenta la fecha de caducidad.

En las reacciones locales o en reacciones sistémicas sin colapso vascular se emplearán antihistamínicos H1 (ej. Polaramine 6 mg por vía oral) y H2 (ranitidina 300 mg por vía oral), junto con prednisona mg/kg de peso.

2. En los **niños**, en el caso de que necesiten adrenalina, se deben emplear la dosis adecuado según el peso.

3. El paciente deberá ser trasladado con carácter urgente al Hospital más próximo. Es imprescindible que se les haga una determinación de triptasa en suero

*NOTA IMPORTANTE: La adrenalina sólo debe emplearse en pacientes con cuadro sistémico e hipotensión severa y nunca si se trata exclusivamente de reacciones locales sin cambios en la tensión arterial.

Los pacientes con antecedentes de reacciones leves/moderadas por picaduras de insectos deberán llevar consigo: prednisona, ranitidina y dexclorfeniramina.

En caso de picadura harán el siguiente tratamiento:

Prednisona 1 mg por Kg de peso por vía oral

Dexclorfeniramina (Polaramine) de 2mg, 3 comprimidos por vía oral

Ranitidina de 150 mg: 1 comprimido por vía oral

Es conveniente que acudan al hospital y se les haga una determinación de triptasa en suero.