Mastocitosis sistémica con afectación de piel *versus* mastocitosis indolente

G. TIBERIO, J.I. BERASATEGUI, M. REDONDO*, B. GORRAIZ, L. CASCANTE**,
F. GARCÍA BRAGADO***

Servicio de Medicina Interna. Universidad Pública de Navarra. Ciencias de la Salud.

**Servicio de Hematología. **Servicio de Dermatología del Hospital de Navarra,*

****Servicio de Anatomía Patológica. Pamplona*

SYSTEMIC MASTOCYTOSIS WITH EPIDERMIS MANIFESTATION
OPPOSITE TO INDOLENT MASTOCYTOSIS

RESUMEN

El objetivo de trabajo es la presentación de los datos clínicos, analíticos, radiológicos, terapéuticos y de evolución de un caso de mastocitosis sistémica (MS) con afectación de piel. Revisando la literatura ya que la mastocitosis sigue siendo una enfermedad de difícil diagnóstico, sobre todo en los casos que no existen alteraciones cutáneas.

PALABRAS CLAVE: Mastocitosis sistémica.

ABSTRACT

We have analyzed the clinical, analytical, radiologic, therapeutic and evolutive of cases of systemic mastocytosis (SM) skin lesions. The diagnostic of MS is difficult in the absence of skin lesions.

KEY WORDS: Systemic mastocytosis.

Tiberio G, Berasategui JI, Redondo M, Gorraiz B, Cascante L, García Bragado F. Mastocitosis sistémica con afectación de piel versus mastocitosis indolente. An Med Interna (Madrid) 2001; 18: 486-488.

INTRODUCCIÓN

El término mastocitosis (MS) designa a un grupo de enfermedades poco frecuente, caracterizado por la proliferación y acúmulo de mastocitos tisulares, de causa desconocida. (1) La clínica depende de ese acúmulo en los diferentes tejidos y de los efectos de las sustancias liberadas por éstos (2).

La forma de presentación más común es la cutánea, pero también se pueden afectar esqueleto, médula ósea, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central.

Aunque la prevalencia no ha sido bien determinada (3), la experiencia nos indica que es una enfermedad poco frecuente. Este caso que presentamos es el segundo caso diagnosticado en nuestro servicio en los últimos 25 años (4).

CASO APORTADO

Mujer de 36 años con los siguientes antecedentes: bocio simple tratado con sal iodada, "intolerancia al ibuprofeno"; que acude a nuestro servicio remitida desde el Servicio de Rehabilitación donde se trataba por cuadro de dolores óseos de 14 años de evolución, que

habían progresado en los últimos meses. En serie ósea radiológica se apreciaban lesiones de osteosclerosis diseminada.

La exploración física era normal a excepción de lesiones telangiectásicas distribuidas por el tronco y lesiones máculo papulosas de color marrón rojizo, de bordes irregulares, sobre todo en cuello.

Laboratorio: hemoglobina 13,3 mg/dl, hematocrito 39% VCM 96 fl leucocitos 7.500/mm³ (fórmula normal), plaquetas: 275.000/mm³. Coagulación normal. Morfología sangre periférica normal. Hierro 110 mcg/dl, transferrina 219 mg/dl, proteína C reactiva 0,3 mg/dl. Glucosa 98, urea 34, creatinina 0,7, colesterol 119, triglicéridos 54, bilirrubina 0,6, calcio 9,5, fósforo 3,8 y magnesio 1,9 mg/dl. Proteinograma normal. Electrolitos normales. Osmolaridad normal. Fosfatasa alcalina: 347. AST 14, ALT 11 GGT 15 LDH 243 Alfaamilasa 77U7L. Gasometría arterial normal. ANA negativos. Hormonas tiroideas normales. Histamina en sangre: 21 serotonina en suero 40 ng/ml. Orina anormales y sedimento normales. Proteína de Bence-Jones, cadenas ligeras kappa y lambda negativas.

Columna lumbar: lesiones osteoscleróticas.

ECG, radiología de tórax, tránsito intestinal, TAC tóraco-abdominal-pélvico, gastroscopia con biopsia de antro y mamografías normales.

Ecografía abdominal, ligera esplenomegalia.

Gammaografía ósea: intensa captación de todo el esqueleto óseo, respecto a la actividad de fondo, con escasa representación de las

Trabajo aceptado: 16 de enero de 2000

Correspondencia: G. Tiberio López. Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra. Avda de Barañain S/N. 31008 Pamplona. Navarra.

siluetas renales e hiperfijación de la distribución irregular en región de sacro y calota, pequeños focos de hiperfijación en ambos radios, húmeros y fémures, pudiendo ser compatibles con súper sacan.

Biopsia cutánea: acúmulos de células cebadas en la dermis.

Biopsia de cresta ilíaca: tejido óseo con infiltración nodular paratrabecular por mastocitos.

Medulograma: médula ósea normocelular con hiperplasia granulopoyética y abundantes mastocitos de aspecto anaplásico.

DISCUSIÓN

Ehrlich en 1887 describe los mastocitos o células cebadas, como células mononucleadas, entre 8-14 micras de diámetro. Su morfología es variada y su principal característica son las granulaciones intracitoplasmáticas metacromáticas, es decir, que cambian de color al añadir la tinción; con azul de toluidina se tiñen de rojo púrpura (5).

Dichas células se distribuyen por todo el organismo (6). Existe actualmente controversia en relación a su ontogenia del mastocito. Se acepta su origen en la célula madre hematopoyética multipotencial expresada por CD34 antígeno (7).

Han sido múltiples las clasificaciones, pero recientemente (2) se ha presentado un consenso de clasificación de esta enfermedad en cinco diferentes categorías: I-Mastocitosis cutánea, II-Mastocitosis sistémica con o sin afectación de la piel, III-Mastocitosis en asociación con desórdenes hematológicos con o sin alteración de la piel, IV-Linfadenopatía mastocítica con eosinofilia con o sin alteración de la piel y V-Leucemia de células de mastocitos. Así en nuestro caso quedaría englobado en el Grupo II, mastocitosis sistémica con afectación de piel (telangiectasia eruptiva perstans) correspondiente al grupo de mastocitosis indolente de la antigua clasificación (5).

La mastocitosis cutánea presenta varias formas clínicas entre ellas cabe destacar la urticaria pigmentosa, papulosa, mastocitomas solitarios, ampollosa, mastocitosis cutánea difusa y telangiectasia macular eruptiva perstans (TMEP), siendo la primera la de mayor frecuencia. Es característicos la urticaria de las lesiones al frotar llamado signo de Darier, excepto en la TNMEP. Aproximadamente un 4-5% de mastocitosis cutánea tienen afectación sistémica (2,3). Esta paciente presentaba la forma de TMEP.

La afectación ósea, como debut de la MS, sucede en el 28% de los casos según el estudio de Travis (6), siendo dolorosa en el 19% de los mismos. Existen alteración radiológica en la serie ósea en el 76%. Afectándose principalmente pelvis, costillas, vértebras, cráneo y huesos largos. Las formas descritas pueden ser escleróticas, osteopénicas y mixtas, pudiendo a su vez ser difusas o circunscritas, siendo esta última tres veces más frecuentes y comporta mejor pronóstico. En nuestro caso encontramos lesiones de tipo osteosclerótico y si que pudimos observar una distribución universal (8,9).

Las formas osteopénicas están mediatizadas por la heparina y prostaglandinas liberadas por los mastocitos, y presentan una menor infiltración medular por los mastocitos que las formas osteoescleróticas. La histamina, por le contrario juega un papel importante en las formas osteoscleróticas y en la fibrosis medular. En ocasiones esta última forma puede hacer despistar al clínico pensando en otros diagnósticos diferenciales como metástasis, enfermedad de Paget, etc. (8,9).

Los patrones gammagráficos en la afectación ósea son múltiples; normal, unifocal, y difuso. En nuestro caso, la gam-

magrafía fue de super scan, es decir afectación difusa de todo la estructura ósea. Hemos de decir que la gammagrafía ósea se utiliza más como marcador de actividad y seguimiento, por ser la técnica más sensible (10,11).

La afectación de la médula ósea acontece en el 90% de las MS. El modelo de afectación medular puede establecer diferencias en cuanto al pronóstico. En nuestro caso existía una importante afectación medular (12).

La alteración hepática es frecuente. Se han descrito hepatomegalia y elevaciones de las pruebas analíticas hepáticas. La biopsia hepática viene a demostrar infiltración mastocitaria, fibrosis periportal y es raro el desarrollo de la cirrosis. La esplenomegalia sucede en el 41%, habitualmente por infiltración mastocitaria. Es poco frecuente la aparición de adenopatías (13-15).

Las alteraciones hematológicas más frecuentes son anemia, leucocitosis, trombopenia. Cerca del 10% aparecen eosinofilia (16).

Para el diagnóstico aparte de los aspectos clínicos es la medición de los productos degranulados por los mastocitos ayudan al diagnóstico. La determinación más empleada es la medición de histaminuria y de forma más específica, sus metabolitos en orina (N-Metil-imidazol acético y N-Metil-histamina); no es una técnica específica, ya que los niveles elevados pueden ser detectados en otras entidades. También últimamente se están determinando la enzima triptasa en sangre y los metabolitos de prostaglandinas D2 -9alfa, 11beta-dihidroxy-15-oxo-2,3,18,19-tetranorprost-5-ene-1,20-dioic acid- en orina, por desgracia estas pruebas no son viables en la rutina diaria. No obstante será la biopsia de piel y/o de los órganos afectados quienes revelen la enfermedad. En nuestro caso fue la biopsia de la cresta iliaca y punción esternal las que confirmaron el diagnóstico (17-19,20).

El tratamiento de la MS es sintomático. Se debe prevenir los agentes que degranulen a los mastocitos como estímulos físicos -strees, cambios térmicos, traumatismos-; calcio; toxinas bacterianas; fármacos: -aspirina, AINEs, alcohol, morfina, codeína, polimixina B, tiamina, quinina, contraste radiológico, interferón, etc.-; nuestra enferma le habían comentado que padecía un proceso alérgico a los AINEs, pero quizá podía ser más el estímulo que desencadenaría una degranulación de los mastocitos (16).

Los antihistamínicos antiH1 para el prurito y el flush y anti H2 para las manifestaciones gástricas o duodenales. También, se han empleado los inhibidores de la degranulación del mastocito, cromoglicato disódico y ketotifeno (17).

Conocido el papel de las prostaglandinas en la patogenia de los síntomas, se ha utilizado la aspirina, inhibidor de la síntesis de las mismas. Se debe premedicar con antihistamínicos H1 y H2, comenzando con dosis bajas, aumentando posteriormente las dosis hasta la mejoría de los síntomas o la aparición de toxicidad (5).

El PUVA es útil en las formas cutáneas (21). Los esteroides se han empleado en forma tópica en la urticaria pigmentosa y por vía oral en cuadros de malaabsorción y ascitis refractaria. Los pulsos de metilprednisolona se ha demostrado útiles en la clínica del flush. El clorambucil (21) se ha demostrado eficaz en las formas osteoscleróticas sin otros datos de afectación visceral. En la leucemia por mastocitos se han descrito múltiples tratamientos quimioterápicos con malos resultados. Recientemente se ha descrito el uso de interferón alfa-2b en el tratamiento de la forma maligna (23).

Los criterios de severidad o malignidad son los siguientes: la ausencia de urticaria pigmentosa, la presencia de úlcus péptico rebelde al tratamiento, la presencia de hepatoesplenomegalia, anemia de menos de 8 g/dl, la asociación con alteraciones hematológicas, más de un 10% de mastocitos atípicos en

sangre periférica (leucemia de células cebadas) y/o infiltración difusa de la médula ósea por mastocitos atípicos (2,6,15, 16,20). En nuestro caso y en la actualidad no presenta criterios de mal pronóstico, su evolución es favorable y sólo ha requerido como tratamiento la administración de ketotifeno.

Bibliografía

- Longley BJ, Tyrrel L Su et al. Somatic c-kit activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis: establishment of clonality in a human mast cell neoplasm. *Nat Genet* 1996; 12: 312-14.
- Golkar L, Bernhard JD. Mastocytosis. *Lancet* 1997; 349: 1375-85.
- Sagher F, Ewew-Paz G. Mastocytosis and the mast cell. Chicago. Your Book medical Publishers 1967; 123.
- Rivero Puente A, Borda F, Uribarrena R et al. Mastocitosis sistémica. A propósito de una observación. *Rev Clin Esp* 1984; 175: 1375-85.
- Metcalfe DD. Conclusions clinical advances in mastocytosis: an interdisciplinary round table discussion. *J Invest Dermatol* 1991; 96 (suppl): 64S-65S.
- Travis WD, Li C-Y, Berystralh EJ et al. Systemic mast cell disease: analysis of 58 cases and literature review. *Medicine* 1988; 67: 345-68.
- Korke J, Van Doormaal JJ, Breukelman H et al. Long term follow of indolent mastocytosis in adults. *J Intern Med* 1996; 239: 157-64.
- Czarnetzki BM, Kolge G, Shoemann A et al. Bone marrow findings in adult patients with urticaria pigmentosa. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 45-51.
- Horny HP, Parwaresch MR, Lennert K. Bone marrow findings in systemic mastocytosis. *Human Pathol* 1985; 16: 808-14.
- Lidor C, Hallel T, Oren VO. Migratory multiple involvement in a patient with systemic mastocytosis. *Clin Nucl Med* 1990; 15: 640-3.
- Arrington ER, Eisenberg B, Harsthorne MF et al. Nuclear Medicine imaging of systemic mastocytosis. *J Nucl Med* 1989; 30: 2046-8.
- Lawrence JB, Friedman BS, Travis WD et al. Hematologic manifestations of systemic mast cell a prospective study of laboratory and morphologic features and prognosis. *Am J Med* 1991; 91: 612-24.
- Horny HP, Kaiserling E, Campbell M et al. Liver findings in generalized mastocytosis. A clinicopathologic study. *Cancer* 1989; 63: 532-8.
- Yam LT, Cham CH, Li C-Y. Hepatic involvement in systemic mast cell disease. *Am. J Med* 1986; 80: 819-26.
- García-Erce JA, Giraldo P, De Vicente P, Álvarez R, Losfáblos F, Velilla J et al. Mastocitosis sistémica. Estudio de 14 casos. *Med Clin (Barc)* 1998; 499-502.
- Travis WD, Li C-Y, Yam LT et al. Significance of systemic mast cell disease with associated hematological disorders. *Cancer* 1988; 62: 975-72.
- Roberts LHJ. Carcinoid syndrome and disorders of systemic mast-cell activation including systemic mastocytosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17: 415-6.
- Keyzer JJ, De Monchy JGR, Van Doormaal JJ et al. Improved diagnosis of mastocytosis of urinary histamine metabolites. *N Engl J Med* 1983; 309: 1603-05.
- Granerus G, Olafsson JH, Roupe G. Studies on histamine metabolism in mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1983; 80: 410-6.
- Kors JW, Van Doormaal JJ, Breukelman H et al. Long-term follow-up of indolent mastocytosis in adults. *J Intern Medicine* 1996; 239: 157-64.
- Vella-Briffa A, Eady RA, James MP et al. Photochemotherapy (PUVA) in the treatment of urticaria pigmentosa. *Br J Dermatol* 1983; 109: 76-68.
- Gaucher A, Grandhaye PH, Pere P, Bannwarth B et al. Mastocytosis osseuse condensante traitée par chlorambucil. *Presse Med* 1984; 13: 216.
- Kolde G, Sunderkotter C, Luger TA. Treatment of urticaria pigmentosa using interferon alpha. *Br J Dermatol* 1995; 133: 91-4.