

Guías clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las mastocitosis

Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis

B. de la Hoz, D. González de Olano, I. Álvarez, L. Sánchez, R. Núñez, I. Sánchez, L. Escribano

RESUMEN

Las mastocitosis pertenecen al grupo de las llamadas "Enfermedades Raras"; es decir, enfermedades poco frecuentes; por ello, es difícil que los médicos, en general, posean la experiencia suficiente para enfocar de forma adecuada su diagnóstico y su tratamiento. El diagnóstico de las mastocitosis se establece por la clínica y los hallazgos histopatológicos en biopsias de los órganos afectados como piel y médula ósea. El signo clínico más frecuente de las mastocitosis es la presencia de lesiones de urticaria pigmentosa. La mayoría de los pacientes presentan síntomas relacionados con la liberación de mediadores del mastocito y la prevención del efecto de estos mediadores sobre los tejidos constituye la clave del tratamiento y manejo clínico de las mastocitosis. En la actualidad no existe un tratamiento curativo, por lo que se trata de unas enfermedades crónicas que tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida. El manejo de las mastocitosis para cualquiera de sus categorías incluye: 1. Un cuidadoso entrenamiento en los cuidados de la enfermedad a los pacientes y padres en caso de las formas pediátricas. 2. Evitación de la liberación de mediadores. 3. Tratamiento de los episodios agudos de liberación de mediadores. 4. Tratamiento de los síntomas crónicos de liberación de mediadores. 5. Tratamiento de la infiltración de mastocitos en diversos órganos. El objetivo de esta revisión es la elaboración de guías completas y a la vez prácticas de manejar sobre el diagnóstico, tratamiento y manejo clínico de las mastocitosis.

Palabras clave. Mastocitosis. Mastocitos. Mediadores de mastocitos. Diagnóstico. Tratamiento.

ABSTRACT

Mastocytosis consists of a group of disorders characterized by a pathologic increase in mast cells in tissues including skin, bone marrow, liver, spleen, and lymph nodes. Mastocytosis is a rare disease and general practitioners have limited exposure to its clinical manifestations, diagnosis, classification, and management. Moreover a complete and clear review in this field is not easy founded. Diagnosis of mastocytosis is suspected on clinical grounds and is established by histopathologic examination of involved tissues such as skin and bone marrow. The most common clinical sign of mastocytosis is the presence of typical skin lesions of urticaria pigmentosa. Most patients experience symptoms related to mast cell mediator release, and prevention of the effects of these mediators on tissues constitutes the major therapeutic goal in the management of mastocytosis. Despite recent advances in knowledge about the pathophysiology, diagnosis, and classification of mastocytosis, a curative treatment for mastocytosis does not now exist; furthermore mastocytosis is a chronic disease with different severity grades but in all of them with an important negative impact on quality of life of patients. Management of patients within all categories of mastocytosis includes: 1. A careful counselling of patients (parents in paediatric cases) and care providers. 2. Avoidance of factors triggering acute mediator release. 3. Treatment of acute mast cell mediator release. 4. Treatment of chronic mast cell mediator release, and if indicated. 5. An attempt to treat organ infiltration by mast cells. The goal of this review is to provide a practical guide focus on diagnostic criteria for the different treatment options currently available and their management.

Key words. Mastocytosis. Mast cells. Mast cell mediators. Diagnosis. Therapy.

An. Sist. Sanit. Navar. 2008; 31 (1): 11-32.

Servicio de Alergología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Trabajo financiado por: REMA G03/007, FIS 03/0770, FIS 05/0769, Fundación MMA, Comunidad de Madrid GR/SAL/0133/2004, SEIC 2002/2004/2006.

Recepción el 15 de febrero de 2008

Aceptación definitiva el 20 de febrero de 2008

Correspondencia:

Belén de la Hoz Caballer
Hospital Ramón y Cajal
Servicio de Alergología
Carretera de Colmenar Km 9,100
28034 Madrid
Tfno. 635 983130 - 91 3368000 ext 7895
E-mail: bhoz.hrc@salud.madrid.org

GENERALIDADES

El objetivo de este trabajo ha sido revisar las guías para el diagnóstico, el tratamiento, el seguimiento de las mastocitosis y la prevención de los episodios de liberación de mediadores del mastocito (MC). Se hará especial hincapié en las formas no agresivas de la enfermedad por corresponder a aquellos pacientes que acuden habitualmente a las consultas de especialistas que no sean hematólogos. Los lectores interesados pueden obtener información adicional sobre las mastocitosis de mal pronóstico en varias publicaciones¹⁻⁵.

Las mastocitosis pertenecen al grupo de las llamadas "Enfermedades Raras"; es decir, enfermedades poco frecuentes; por ello, es difícil que los médicos, en general, posean la experiencia suficiente para enfocar de forma adecuada su diagnóstico, su tratamiento y la prevención de los episodios de liberación de mediadores mastocitarios. Todo ello condiciona tanto la calidad de vida como el pronóstico de la enfermedad y, por ese motivo, la Unión Europea, en los Programas Marco V y VI, aconseja, de forma explícita, la creación de Unidades monográficas y Centros de Excelencia y Referencia para asegurar que los pacientes afectos de enfermedades poco frecuentes tengan un derecho a la salud adecuado, que les asegure la mejor calidad de vida y el mejor pronóstico posibles. En 1993 se creó la Red Española de Mastocitosis (REMA) a la cual pertenecen un gran número de Centros de Excelencia y Referencia, donde se lleva a cabo la atención integral de los pacientes con mastocitosis y el desarrollo de líneas de investigación cuyos resultados han permitido avances en el diagnóstico y tratamiento, que se han incorporado sin dilación a la práctica clínica. En España existe un Centro de Referencia: el Centro de Estudios de Mastocitosis de Castilla la Mancha (CLMast) creado por la Junta de Comunidades de Castilla La Mancha a través del Servicio de Salud de esta Comunidad (SESCAM) que funciona a pleno rendimiento desde febrero de 2007. Está situado en el Hospital Virgen del Valle y dispone de todos los medios para asegurar unos niveles asistenciales y de investigación para las mastocitosis.

INTRODUCCIÓN

Se desconoce la incidencia y la prevalencia de las mastocitosis en la población general. La edad de aparición tiene dos picos; el primero corresponde a la primera década y el segundo se localiza entre la 4ª y la 5ª décadas de la vida. 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.

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 inmunofenotípicas específicas en los MC de las mastocitosis. En cuanto a las primeras, la más característica es la Asp816Val⁶⁻⁷ localizada en el bucle de activación, que se ha detectado en un alto porcentaje, aunque no claramente establecido, de mastocitosis del adulto y en un 40% de los casos de urticaria pigmentosa (UP) pediátrica⁷. Es interesante destacar que, en algunos casos de mastocitosis del adulto, dicha mutación no sólo aparece en los MC, sino también en otras líneas con hematopoyesis diferentes a la del MC⁸. La mutación del c-kit hace posible la activación de los MC independientemente de su ligando. También es

un hecho clave en las mastocitosis la existencia de un inmunofenotipo (IF) aberrante, específico de la enfermedad, en los MC de la médula ósea y otros tejidos: la expresión de los antígenos CD25 y CD2⁹, así como la sobreexpresión de moléculas relacionadas con la activación celular como los receptores de complemento CD35 y CD88, la proteína reguladora CD59¹⁰, la proteína lisosomal CD63 y el antígeno CD69¹¹. En conjunto, todos estos cambios inmunofenotípicos sugieren una alteración profunda en los sistemas relacionados con la adhesión, la activación celular y la transducción de señales en estas enfermedades.

GUÍAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS MASTOCITOSIS

Manifestaciones clínicas de las mastocitosis

Existen tres tipos de manifestaciones clínicas; las que se producen como consecuencia de la liberación masiva de mediadores mastocitarios, las secundarias a la liberación crónica de los mismos y las debidas a la infiltración tisular. No siempre existe una relación directa entre la masa mastocitaria total y los síntomas de liberación¹²; 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. Las manifestaciones clínicas y los mediadores implicados se resumen en la tabla 1¹³.

Tabla 1. Rasgos clinicopatológicos de la mastocitosis asociados con sus mediadores mastocitarios conocidos¹³.

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

Manifestaciones clínicas asociadas a la liberación de mediadores mastocitarios

Las más frecuentes son el prurito sobre las lesiones cutáneas, a veces generalizado, y el enrojecimiento¹⁴ facial y de la parte superior del tronco, con sensación de calor y sin sudoración, que puede ir acompañado de malestar general y raramente, de palpitaciones, opresión torácica y cefalea. En los niños, especialmente en la mastocitosis cutánea difusa (MCD) y en un porcentaje variable de UP, es frecuente la formación de vesículas y ampollas, a veces hemorrágicas, sobre las lesiones¹⁵ y es habitual en las formas pediátricas que éstos y otros síntomas vayan remitiendo a lo largo del primer o segundo año de evolución. El dolor abdominal recurrente, generalmente con diarrea, está presente en un porcentaje significativo de casos. Los síntomas neuropsiquiátricos más habituales son la falta de atención y la dificultad de concentración. La malabsorción grave es prácticamente exclusiva de las formas agresivas; sin embargo, es frecuente encontrar una malabsorción subclínica, con valores normales de proteínas totales y albúmina, en las formas no agresivas, que se manifiesta por niveles bajos de colesterol y triglicéridos, entre otros. En relación con la osteoporosis, los datos de la literatura médica incluyen un bajo número de casos¹⁶; sin embargo, nuestra experiencia en un estudio prospectivo que incluye 162 pacientes con formas indolentes de la enfermedad, la frecuencia de la osteoporosis es cercana al 17% (REMA, datos no publicados). Estos pacientes presentan un aumento marcado del riesgo de sufrir fracturas patológicas, como aplastamientos vertebrales¹⁷, fundamentalmente en los casos de larga evolución no tratados de forma adecuada. Por el contrario, la esclerosis ósea difusa y la esclerosis parcheada, aunque son más frecuentes en las mastocitosis agresivas, pueden darse también en las formas indolentes, llegando a afectar a un 5% de los casos.

Los cuadros anafilácticos o el colapso vascular con riesgo vital^{3,18} se dan en un porcentaje variable de adultos, hasta en un 22% de los pacientes adultos y un 6% en las formas pediátricas¹⁹. La anafilaxia es una clínica más frecuente en los hombres que en las mujeres¹⁹.

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 antiinflamatorios no esteroideos (AINE), 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 (Tabla 2)¹³. En la leucemia de MC son habituales los cuadros repetidos y graves de liberación masiva de mediadores y muchos de estos pacientes requieren desde el momento del diagnóstico un tratamiento intensivo en la UCI.

Los síntomas constitucionales son casi exclusivos de las formas agresivas de la enfermedad¹⁸.

Manifestaciones clínicas asociadas a la infiltración tisular por mastocitos

La infiltración tisular masiva en las formas agresivas de la enfermedad puede dar lugar a signos y síntomas secundarios a la existencia de hepatomegalia y esplenomegalia como el dolor, la hinchazón abdominal y las alteraciones en la circulación portal con ascitis¹⁴.

Tabla 2. Factores que pueden dar lugar a la liberación de mediadores por el matocito¹².

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)^e
- 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.

¹²Javed Sheik, comunicación personal, septiembre 2002.

Tabla tomada de referencia²⁶ con autorización.

Exploración física

Afectación cutánea

Existen tres formas de afectación de la piel: el mastocitoma cutáneo solitario o múltiple, la UP, también llamada forma maculopapular, y sus variantes; y por último la MCD.

El mastocitoma solitario, generalmente único, se da en los niños y suele ser una tumoración elevada, de color rojizo y de 2-3 cm de

diámetro que se enrojece y se hace más prominente con el rascado (signo de Darier, que puede ser peligroso al provocar la liberación masiva de mediadores mastocitarios, especialmente en los mastocitomas de gran tamaño). En la UP las lesiones son habitualmente de pequeño diámetro, maculopapulosas, de color marrón y afectan a un porcentaje variable de la superficie cutánea. Existen variantes de la UP, como la forma en placas o nódulos con lesiones de mayor tamaño en las que es relativamente frecuente la aparición de vesículas y ampollas, a veces hemorrágicas, sobre todos en los primeros meses de evolución. La MCD se da en los niños y en ella existe una infiltración de la piel, que puede ser generalizada, a veces sin lesiones hiperpigmentadas evidentes. Es la forma más grave de las mastocitosis pediátricas, se acompaña de cuadros agudos de liberación de mediadores, a veces con riesgo vital, y constituye una verdadera emergencia médica que requiere un diagnóstico precoz y un tratamiento intensivo desde el primer momento.

Otros hallazgos

La hepatoesplenomegalia palpable y las adenomegalias son habituales en las formas agresivas, en las que el hiperesplenismo es relativamente frecuente. También en las mastocitosis sistémica agresiva (MSA) puede existir hipertensión portal y ascitis. En un pequeño porcentaje de mastocitosis indolentes se puede detectar crecimiento hepático o esplénico mediante ecografía o TAC, especialmente en los casos de larga evolución.

Pruebas de diagnóstico básicas en las mastocitosis

Estudios básicos de laboratorio en las mastocitosis

- Triptasa total en suero o plasma.
- Recuento y fórmula de sangre periférica con examen morfológico detallado.
- Detección de mastocitos circulantes por citometría de flujo.
- Estudio bioquímico habitual junto con fosfatasa alcalina y beta 2 microglobulina.
- Ferritina, Vitamina B12 y folatos en suero.

Estudio de médula ósea en las mastocitosis de adulto

- Citología (tinciones de MGG y azul de toluidina)²⁰.
- Histología (tinciones de hematoxilina & eosina, Giemsa, y detección inmunohistoquímica de la triptasa y el c-kit).
- Inmunofenotipo mediante citometría de flujo²¹⁻²³.
- Mutaciones del c-kit. Deben estudiarse en mastocitos purificados y si se detectan es indispensable su estudio en todas las líneas hematopoyéticas para conocer si la afectación es uni o multilineal^{7,10,23,24}.

En los pacientes adultos con lesión cutánea confirmada por histología y sin datos que sugieran agresividad el estudio de médula ósea se puede posponer durante meses o años. Tanto el diagnóstico como el tratamiento se pueden llevar a cabo mediante un empleo

racional de los datos clínicos y bioquímicos, incluyendo la determinación de triptasa.

Estudios de imagen y otros estudios en las mastocitosis del adulto

- Ecografía abdominal y/o TAC.
- Densitometría ósea.
- Radiografía simple de columna dorsal, lumbar, pelvis y huesos largos.
- Opcional según los datos clínicos: resonancia magnética nuclear y estudios de tubo digestivo.
- Electrocardiograma.
- Valoración psiquiátrica según los síntomas.

Pruebas en adultos

Se llevarán a cabo las pruebas de laboratorio, estudio de médula ósea y resto de exploraciones referidas.

Pruebas en niños

- Pruebas de laboratorio: en los niños con mastocitoma solitario no es necesario realizar estudio analítico alguno. En las demás formas pediátricas se determinarán:
 - Triptasa total en suero o plasma.
 - Recuento y fórmula de sangre periférica con examen morfológico detallado.
 - Estudio bioquímico que incluya los valores de colesterol, triglicéridos y ferritina.
- Estudio de médula ósea: en las formas pediátricas (UP y MCD) no se hará estudio de médula ósea excepto si el paciente es sometido a un procedimiento de anestesia general por cualquier motivo, si la enfermedad no regresa pasada la pubertad o si a lo largo de la evolución aparecen síntomas o signos de progresión.
- Pruebas de imagen y otras exploraciones: en las formas pediátricas (UP y MCD) sólo se realizará una ecografía abdominal.

Criterios diagnósticos en las mastocitosis sistémicas del adulto^{4,20} (Tabla 3)

Criterios mayores

- Presencia de agregados mastocitarios que contengan 15 ó más mastocitos en la biopsia de médula ósea. Es el único criterio principal aceptado por la clasificación actual de consenso y de la OMS.
- Demostración de un inmunofenotipo aberrante, por citometría de flujo, en los MC, como la expresión de CD25 (considerado un criterio mayor por la REMA, pero no en la clasificación de la OMS) con o sin expresión de CD2 y la sobre-expresión de CD35, CD59, CD69 y una baja expresión de CD117, entre otros.

Tabla 3. Criterios diagnósticos y clasificación de las mastocitosis según la OMS^{4,20}.

Criterios diagnósticos

Mayores

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 de los antígenos CD25 y/o CD2 por citometría de flujo^a

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

Presencia de mutación activante del c-kit 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

Clasificación^c

Mastocitosis cutánea

Mastocitosis sistémica

Mastocitosis sistémica indolente (con lesión cutánea)

Mastocitosis asociada a otra hemopatía clonal

Mastocitosis sistémica agresiva

Leucemia de mastocitos y sarcoma de mastocitos

Mastocitoma extracutáneo

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

c) La REMA incluye otros dos grupos de mastocitosis sistémicas indolentes:

1) La mastocitosis sistémica bien diferenciada²⁵ y

2) La mastocitosis sistémica sin lesión cutánea asociada a anafilaxia o colapso vascular²⁶

Criterios menores

- Presencia de más de un 25% de MC morfológicamente anormales en las extensiones de médula ósea^{4,20}.
- Triptasa sérica superior a 25 ug/L. No aplicable si existe una hemopatía mieloide asociada (leucemia aguda, síndrome mielodisplásico o mieloproliferativo, síndrome hipereosinofílico) o si la determinación se ha realizado coincidiendo con una crisis anafiláctica.
- Presencia de mutaciones somáticas activantes en la proteína c-kit.

Se considerará a una mastocitosis como sistémica si se cumple un criterio principal y uno menor o dos criterios secundarios.

Dado que en las formas pediátricas no se realiza estudio de médula ósea en el momento del diagnóstico, esta clasificación no es aplicable en estos pacientes.

Clasificación de las mastocitosis^{4,20}

En la tabla 3 se detalla la clasificación de las mastocitosis utilizada por la REMA que incluye dos formas clínicas de mastocitosis sistémicas no consideradas en la clasificación de la OMS: la mastocitosis sistémica bien diferenciada, caracterizada por su inicio pediátrico, la presencia de lesión cutánea generalmente difusa, un aumento

marcado del porcentaje de mastocitos en médula ósea, cuya morfología e inmunofenotipo son normales, y la ausencia de mutaciones somáticas activadoras del c-kit²⁵.

La otra forma clínica considerada es la mastocitosis sistémica sin lesión cutánea asociada a anafilaxia o colapso vascular que, además de la presencia de MC en médula ósea con morfología anormal, inmunofenotipo aberrante y frecuente mutación activadora del c-kit, se caracteriza por la persistencia de valores elevados de triptasa sérica fuera de las crisis agudas. Esta forma de la enfermedad representa el 8% de los casos de nuestro grupo (REMA, datos no publicados).

Se han establecido una serie de criterios de gravedad en las mastocitosis, clasificados como signos B o C^{4,20} que pueden verse resumido en la tabla 4.

En las tablas 5 y 6 pueden verse los algoritmos diagnósticos empleados por la REMA en diversas formas de la enfermedad²⁶.

Tratamiento de los síntomas asociados a la liberación de mediadores mastocitarios

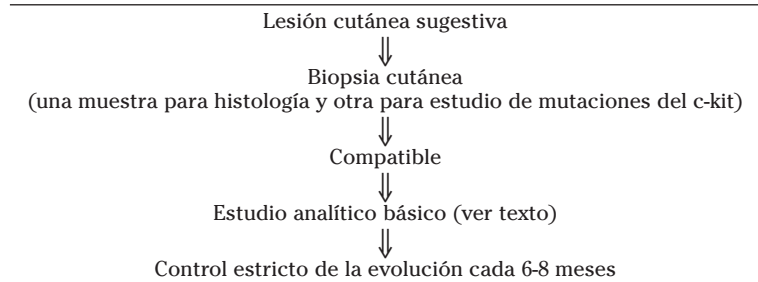
El tratamiento debe establecerse sobre la base de tres pilares fundamentales: 1. Una información cuidadosa sobre la enfermedad a los pacientes (a los padres en las formas pediátricas) a través de docu-

Tabla 4. Criterios de gravedad en las mastocitosis^{4,20}.

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:	Citopenias:	Pancitopenia severa
Hiper celularidad de MO o signos de mielodisplasia o alteraciones de los recuentos en sangre periférica sin progresión	leucocitos <1.000/µl; Hb <10g/dl plaquetas <100.000/ µl (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 REMA²⁶

Tabla 5. Algoritmo diagnóstico básico en mastocitosis pediátricas (urticaria pigmentosa y Mastocitosis cutánea difusa)^a



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.

Protocolo seguido por la REMA.

Tabla tomada de referencia²⁶ con autorización.

mentos escritos y de reuniones con los médicos responsables. 2. Evitar todos aquellos agentes que pueden desencadenar una liberación de mediadores por el MC. 3. Tratamiento de los síntomas asociados a la liberación aguda o mantenida de mediadores mastocitarios. 4. Tratamiento citorreductor en aquellos casos con infiltración orgánica extensa por MC.

Evitar los factores desencadenantes de la liberación de mediadores mastocitarios

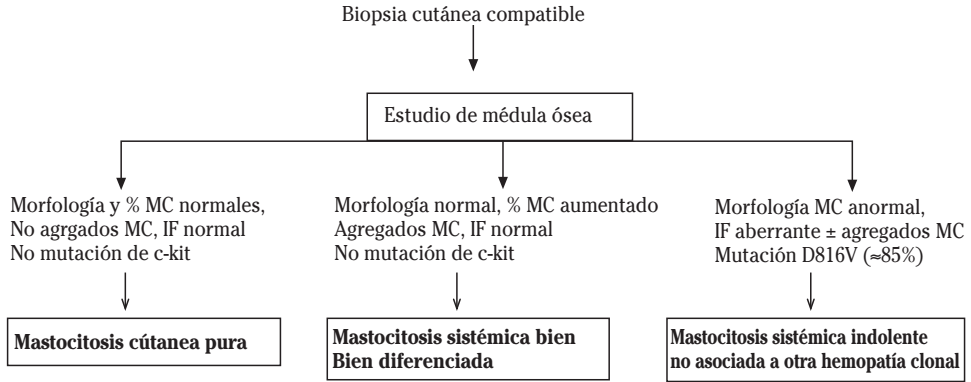
Los pacientes con mastocitosis tienen un riesgo mayor, si bien no se conoce con exactitud el porcentaje, que la población sin mastocitosis de sufrir complicaciones relacionadas con la liberación de mediadores, muchas veces secundarias a diversos desencadenantes^{21,27-29}. En ocasiones, estos episodios pueden representar un riesgo vital para los enfermos. Por este motivo, evitar todos los factores conocidos que pueden inducir la desgranulación mastocitaria representa el primer paso en el tratamiento de la enfermedad. En la tabla 2 puede verse un resumen de estos factores. Se propone extremar la precaución para evitar los estímulos que desencadenan los síntomas en particular fármacos y el tratamiento inmediato de los mismos.

Anestesia general y otros procedimientos de riesgo en las mastocitosis

Diversos fármacos utilizados habitualmente en la anestesia general pueden inducir una desgranulación mastocitaria grave^{26,30,31}. Aunque no se conoce la incidencia exacta de este tipo de complicaciones, la anestesia general debe ser considerada como un procedimiento de riesgo y se han comunicado complicaciones graves, incluso casos de fallecimiento por choque anafiláctico, colapso vascular o alteraciones graves de la coagulación^{26,32}. Las precauciones deben ser extremas, especialmente en los pacientes con una historia previa de reacciones adversas por anestesia general. Se han propuesto diversos protocolos de anestesia en las mastocitosis^{21,26,33,34}.

Tabla 6. Algoritmo diagnóstico en las mastocitosis del adulto.

A) Con afectación cutánea sin organomegalias ni otros signos de agresividad



B) Sin lesión cutánea y con cuadros recurrentes de anafilaxia o colapso vascular

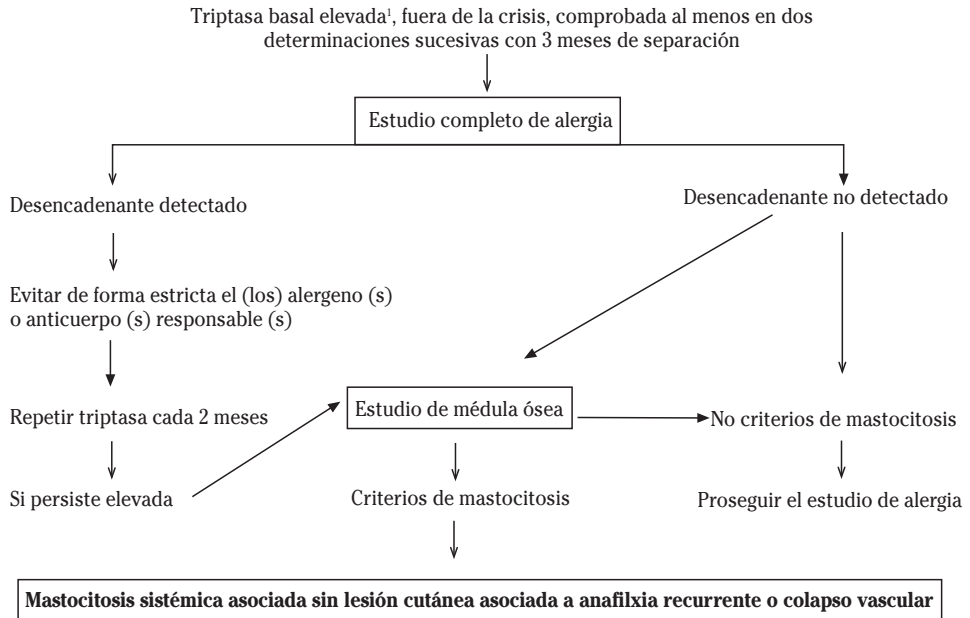


Tabla 7. Tratamiento de las mastocitosis pediátricas.

Medidas comunes

Evitar los desencadenantes (ver tabla 2)

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 desnuda (en ese caso aplicar pomada de antibióticos como mupirocina).
- Corticoides tópicos. Si no se dispone de crema de cromoglicato.

1. Mastocitoma

Medidas comunes

2. Urticaria pigmentosa

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. Es aconsejable el ingreso en una Unidad especializada con experiencia en su tratamiento

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.

Protocolo seguido por la REMA.

Tabla tomada de referencia²⁶ con autorización.

El protocolo propuesto por la REMA²⁶ se ha mostrado eficaz en una amplia serie de pacientes sometidos a anestesia local o general.

Tratamiento de las mastocitosis pediátricas

Los síntomas asociados a la liberación de mediadores mastocitarios en los niños son muy heterogéneos. En los mastocitomas suelen ser locales, en la piel afectada; en un porcentaje variable de UP existen síntomas leves o moderados, raramente graves, de liberación, y

los síntomas son graves en todas las MCD, hasta el punto de que esta forma de la enfermedad constituye una verdadera emergencia médica (para revisiones sobre el tratamiento de las formas pediátricas ver las referencias^{11,34,35}). Tanto en la UP como en la MCD es habitual que los síntomas vayan mejorando a partir de uno o dos años después de la aparición de la enfermedad.

En la tabla 7 se pueden ver los esquemas terapéuticos en las mastocitosis pediátricas²⁶. En todos los casos se emplean pautas escalonadas dependiendo del tipo de síntomas, la intensidad de los mismos y la respuesta al tratamiento previo.

Tratamiento de las mastocitosis del adulto³⁴

Conceptos generales

Se recomienda a todos los pacientes unas medidas preventivas comunes: llevar una medalla o un brazalete con el diagnóstico, tener a disposición de sus médicos los protocolos y cuadernos de información proporcionados por la REMA. Deberán evitarse los desencadenantes (Tabla 2). Se utilizarán medidas locales como baño o ducha con agua fresca siempre que exista prurito o crisis de enrojecimiento. La crema de cromoglicato disódico se utilizará sólo en casos excepcionales con síntomas cutáneos localizados.

El tratamiento farmacológico estará en relación con la frecuencia e intensidad de los síntomas de liberación y debe ser individualizado en cada caso.

En pacientes asintomáticos se debe instaurar el tratamiento con cromoglicato disódico oral desde el diagnóstico. En los pacientes sintomáticos el tratamiento debe ir encaminado a controlar los síntomas de liberación de mediadores tales como el prurito, el enrojecimiento facial y la sensación de calor, la cefalea y el malestar general para los cuales los antihistamínicos H1 de primera generación (dexclorfeniramina, hidroxicina) son más eficaces para el control de los síntomas que los de segunda generación; sin embargo, a costa de una mayor toxicidad y efectos colaterales. En relación con los modernos antihistamínicos H1 de segunda generación (loratadina, fexofenadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina, entre otros), no existe evidencia sobre la superioridad de uno sobre otro; como regla general, si un paciente ha respondido de forma adecuada a un antihistamínico H1 éste no debería ser sustituido. En algunos casos, tal como se refiere en la literatura médica³⁴ y según nuestra propia experiencia, es necesaria la asociación de antihistamínicos H1 sedantes y no sedantes para un control adecuado de los síntomas; asimismo, la adición de bloqueadores de los receptores H2 de la histamina (ranitidina, cimetidina) puede proporcionar un alivio adicional de los síntomas^{12,34,35}. Todos ellos constituyen la base para bloquear o prevenir la liberación de mediadores mastocitarios.

En casos con síntomas persistentes, se iniciará un tratamiento con AINES si el paciente los ha tolerado previamente. Si la respuesta no fuera positiva o si hay contraindicación para emplear AINES, se utilizará doxepina de forma reglada (mala tolerancia en algunos casos). Los pacientes con síntomas de anafilaxia deben llevar epinefrina para autoinyección.

Tabla 8. Tratamiento de los síntomas específicos de las matocitosis^{34,35}.

A. Síntomas gastrointestinales

- Enfermedad péptica, reflujo gastroesofágico (estudio adecuado)
 - Antihistamínicos H1, Inhibidores de la bomba de protones
- Dolor abdominal cólico y/o diarrea
 - Cromoglicato disódico^{12, 31-34}
 - Si la respuesta no es adecuada, añadir de forma escalonada:
 - Antileucotrienos
 - Anticolinérgicos
 - AINES (si el paciente los ha tolerado previamente)
- Malabsorción subclínica
 - Cromoglicato disódico
- Malabsorción severa
 - Tratamiento citoreductor en las formas agresivas
 - Cromoglicato disódico y si la respuesta no es adecuada. Dosis bajas de corticoesteroides.

B. Enfermedad ósea

- Osteopenia/osteoporosis
 - Cromoglicato disódico
 - Calcio y Vitamina D con control adecuado de calcemia y calciuria
 - Bifosfonatos por vía oral³⁵
 - Valorar tratamientos hormonales sustitutivos si fueran necesarios (menopausia en mujeres, hombres con valores bajos de testosterona)
 - En casos excepcionales con fracturas patológicas valorar el uso de dosis bajas de interferon alfa 2b o tratamiento citoreductor
- Esclerosis ósea difusa
 - Cromoglicato disódico
- Dosis bajas de corticoesteroides en casos con dolor óseo o alto riesgo de fracturas

Protocolos seguidos por la REMA.

Tabla tomada de referencia²⁶ (26) con autorización.

Tratamiento de los síntomas gastrointestinales

Los antihistamínicos H2 constituyen el tratamiento de elección para la hipersecreción gástrica o la úlcera péptica asociados o no a los inhibidores de la bomba de protones (Tabla 8)^{34,35}.

El cromoglicato disódico es el tratamiento más eficaz para los cólicos abdominales de repetición con o sin diarrea^{36,37}. Las dosis para adultos es de 200 mg por vía oral, 4 veces al día, media hora antes de las principales comidas y al acostarse; para los niños se empleará una dosis diaria de 10 a 20 mg por Kg de peso. Si la respuesta no es adecuada se puede asociar un AINE siempre que el paciente lo haya tolerado previamente sin problemas y nosotros hemos obtenido algún resultado positivo añadiendo antagonistas de los leucotrienos, como el montelukast.

Para el tratamiento de la malabsorción debe emplearse el cromoglicato disódico a las dosis antes mencionadas, con un seguimiento estricto de la respuesta. En casos persistentes se han descrito resultados positivos asociando dosis bajas de corticoesteroides^{34,35}. En estos casos es necesario a veces mantener la dosis mínima necesaria para el control.

En España no existe actualmente ningún preparado de cromoglicato disódico por lo que debe prescribirse mediante fórmula magistral.

Tratamiento de la enfermedad ósea

El objetivo básico es la prevención antes de que la osteoporosis se desarrolle, por lo que debe realizarse un estricto control del metabolismo cálcico y un detallado estudio óseo desde el diagnóstico. La absorción de calcio debe regularse con cromoglicato oral y, si la osteoporosis está presente, se empleará el tratamiento detallado en la tabla 8. Los bifosfonatos han sido útiles en algunos casos descritos³⁸. Se ha descrito necrosis maxilar en pacientes tratados con pamidronato, zolendronato o alendronato, especialmente en casos tratados por vía intravenosa³⁹; por ello es aconsejable el uso de bifosfonatos por vía oral, realizar un estudio radiológico de los maxilares antes de iniciar el tratamiento y evitar las intervenciones dentales agresivas durante la terapia⁴⁰. En algunos casos muy seleccionados, con antecedentes de fracturas patológicas, podrá estar indicado el tratamiento citorreductor como el interferón a dosis bajas (1,5 a 3 millones de unidades tres días por semana)^{41,42}. Este tratamiento debería llevarse a cabo en unidades especializadas y después de una cuidadosa valoración de las contraindicaciones del mismo (depresión, cardiopatía isquémica, hepatopatía grave, entre otros) y de los efectos colaterales.

Para el tratamiento de otras formas de lesión ósea, como la esclerosis focal o difusa o el dolor óseo, parece adecuado que los pacientes sean referidos a unidades especializadas.

Tabla 9. Tratamiento específico de las mastocitosis del adulto asociadas a anafilaxia recurrente o colapso vascular.

Identificar el desencadenante si es posible
En casos sintomáticos entre las crisis, aplicar el tratamiento especificado en texto.
Si persisten síntomas graves considerar la posibilidad de tratamiento con citoreductor ^a
En casos inducidos o favorecidos por el estrés:
– Apoyo psiquiátrico/psicológico incluidas técnicas de relajación
– Sedación adecuada
Deben llevar siempre consigo:
– Dexclorfeniramina (Polaramine®): dosis de 6 mg (3 comprimidos de 2 mg)
– Prednisona: dosis de 1 mg/kg de peso
– Ranitidina, comprimidos de 300 mg: dosis de 300 mg
– Epinefrina ^b (Adreject®): al menos 2 jeringas precargadas de 0,3 ml (1 mg/ml).
En caso de reacción grave:
– Se colocará de inmediato en decúbito supino
– Tomará una dosis de polaramine®, prednisona y ranitidina
– Epinefrina si aparece hipotensión o signos de choque
– Acudirá a un cCentro sSanitario lo más rápido posible

a) Debe llevarse a cabo en unidades especializadas.

b) Tanto el paciente como sus acompañantes habituales deben recibir un entrenamiento adecuado para su administración y conocer las dosis adecuadas en cada caso. La epinefrina se administrará en caso de reacción grave. Revisar las ampollas regularmente para comprobar que no están caducadas.

Protocolo seguido por la REMA.

Tabla tomada de referencia²⁶ con autorización.

Tratamiento de las mastocitosis asociadas a anafilaxia o colapso vascular²⁶

Este grupo constituye el mayor reto terapéutico y las pautas a seguir pueden verse en la tabla 9. El primer paso debe ser evitar los desencadenantes, en el caso de que éstos sean conocidos, hecho que no sucede en muchas ocasiones. Los pacientes, sus familiares y amigos deben ser cuidadosamente entrenados para la administración de adrenalina que siempre deben llevar consigo por si aparecen episodios agudos. Aquellos pacientes que presenten cuadros repetidos de liberación masiva de mediadores mastocitarios deben recibir tratamiento intensivo²⁶. En los pacientes cuyos episodios se asocien al estrés es conveniente que sean remitidos a una consulta de psiquiatría para un tratamiento adecuado. En aquellos casos con episodios repetidos de anafilaxia o colapso con riesgo vital puede ser necesario el uso de tratamiento citorreductor que debe ser valorado en unidades especializadas.

MASTOCITOSIS Y ANAFILAXIA POR PICADURAS DE HIMENÓPTEROS

La alergia al veneno de los himenópteros es una de las enfermedades más graves de la patología alérgica. La asociación entre mastocitosis y anafilaxia tras picadura de himenópteros ha sido motivo de estudio por diferentes grupos en los últimos años^{26,43}.

En los pacientes con una historia de anafilaxia tras picadura de himenópteros se ha detectado un aumento de la triptasa basal en un porcentaje variable de casos⁴⁴⁻⁴⁸, y se ha sugerido una clara correlación entre los niveles de triptasa y la gravedad de la reacción⁴⁴.

En los trabajos en los que se estudian pacientes con historia de anafilaxia por picadura de himenópteros, el porcentaje de casos con anafilaxia en los que se encuentra una triptasa basal elevada varía entre el 7%⁴⁴, el 10%⁴⁵ y el 13,6%⁴⁸. En estos trabajos se realizó un estudio específico para descartar una mastocitosis, sólo en aquellos pacientes que tenían lesión cutánea demostrada. Este análisis sesga la prevalencia de mastocitosis en estos trabajos. En nuestra experiencia, el porcentaje de mastocitosis con historia de anafilaxia por picadura de himenópteros es mucho mayor entre los casos sin afectación cutánea (43%) frente a un 2% en pacientes con lesión cutánea¹⁹ por lo que a todos los pacientes con historia de reacción sistémica tras picadura de insectos debe solicitarse una triptasa sérica basal. Cabe destacar, sin embargo, que la presencia de una cifra de triptasa sérica basal normal no excluye el diagnóstico de mastocitosis, sobre todo en casos con anafilaxia grave no mediada por IgE.

La administración de inmunoterapia a los pacientes con mastocitosis y antecedentes de anafilaxia por veneno de himenópteros merece un comentario especial. Existen resultados dispares sobre su efectividad; si bien se han publicado casos de mastocitosis en los que la inmunoterapia frente a venenos ha resultado efectiva^{28,44,46,49,50} y los autores recomiendan su utilización de por vida^{28,44} existen también otros autores que describen reacciones mortales tras una picadura a pesar de su administración²⁷ y no recomienda la inmunoterapia con veneno de himenópteros en estos pacientes, debido a ausencia de eficacia y la falsa seguridad que podría inducir en los pacientes, sin

embargo, no se puede asegurar que las indicaciones para la inmunoterapia se establecieran de forma adecuada.

La inmunoterapia sólo está indicada en aquellos pacientes en los que se demuestre una sensibilización mediada por la IgE tras la realización de pruebas cutáneas y determinación de IgE específica frente al correspondiente veneno^{28,44,46,49,50}. En estas condiciones, en la experiencia española, la inmunoterapia ha sido eficaz^{46,50}. Sin embargo, la presencia de sensibilización mediada por IgE no siempre sucede en las mastocitosis, sugiriendo que existen otros mecanismos no mediados por IgE desencadenantes de la anafilaxia por himenópteros. Aparte de esto, aún en los casos con sensibilización IgE específica, no puede descartarse, en las mastocitosis, que el mecanismo de activación mastocitaria sea múltiple y que, por lo tanto, la inmunoterapia no confiera al paciente la protección esperada.

Se debe aconsejar a estos pacientes, estén recibiendo inmunoterapia frente a veneno de himenópteros o no, que lleven siempre uno o dos dispositivos de adrenalina para su auto-inyección.

En cuanto a su seguridad, la coexistencia de mastocitosis y alergia al veneno de los himenópteros parece suponer un riesgo mayor de reacciones adversas sistémicas durante la inmunoterapia, situación que obliga a una administración supervisada por personal experto y en condiciones de máxima seguridad, sin embargo la eficacia en los pacientes con sensibilización demostrada indica este procedimiento⁵⁰.

Respecto a lo pacientes con estudio alergológico negativo, algunos autores proponen un tratamiento convencional asociado a antihistamínicos y antagonistas de los leucotrienos aunque no hay experiencia suficiente.

El grupo de trabajo de Hipersensibilidad al Veneno de los Himenópteros de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) ha diseñado un estudio observacional, prospectivo, abierto y multicéntrico para evaluar la eficacia de la ITV en estos pacientes en función de los niveles de triptasa sérica, iniciado en el año 2002 y prevista su finalización en 2006⁵¹.

En conclusión, con los datos actuales podemos indicar que la determinación de triptasa basal en los pacientes con anafilaxia por veneno de himenópteros es de gran utilidad para el manejo de estos pacientes^{46,50}.

Los pacientes con anafilaxia por picadura de insectos deberán evitar nuevas picaduras:

- Evitarán las zonas de riesgo, usar repelentes en la piel y el vestido; mosquiteros.
- Se llevará a cabo un estudio alergológico exhaustivo que debe incluir la determinación de anticuerpos IgE específicos frente al veneno correspondiente y pruebas cutáneas.

Deberán seguir las recomendaciones de la tabla 9 para anafilaxia o colapso vascular.

MASTOCITOSIS Y ALERGIA

A pesar de los procesos fisiopatológicos comunes entre la enfermedad alérgica y la mastocitosis, en estudios prospectivos no se

objetivaron grandes diferencias en la prevalencia general de atopia en los pacientes con mastocitosis respecto a la población normal^{19,52}, ni en su distribución por enfermedades concretas –asma y/o rinoconjuntivitis, ni en los patrones de sensibilización frente a alérgenos²⁶. Así pues, la prevalencia y características clínicas de la enfermedad alérgica en el paciente con mastocitosis no parecen ser diferentes a las del resto de la población²⁶.

Estudio alergológico en los pacientes con mastocitosis

El diagnóstico tradicional de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I se basa en la historia clínica, en la realización de pruebas cutáneas y en la determinación de IgE específica frente a los alérgenos implicados en dichas reacciones. Sin embargo, este procedimiento no resulta tan eficaz cuando lo que se pretende es llegar al diagnóstico final en pacientes con mastocitosis, una enfermedad poco frecuente y de difícil manejo clínico. Al realizar la historia clínica en los pacientes con mastocitosis hay que tener en cuenta que las manifestaciones clínicas pueden ser secundarias a la exposición a alguno de los desencadenantes de activación mastocitaria (Tabla 2), pueden presentarse igualmente por sensibilización frente a un antígeno o pueden no relacionarse con ningún desencadenante. En el estudio *in vivo* no se conoce por completo el riesgo que tiene un sujeto con mastocitosis de presentar una reacción sistémica tras la realización de pruebas cutáneas. Sin embargo, los estudios publicados con la experiencia española la realización de pruebas cutáneas con técnica de prick no tiene un riesgo adicional al ya conocido²⁶. Queda por determinar el riesgo de los estudios de pruebas de exposición a los alérgenos en estos pacientes. Los estudio *in vitro* no siempre detectan anticuerpos IgE específicos frente a los antígenos teóricamente implicados en las reacciones. Si bien hay pacientes en los que se encuentra IgE específica frente a alérgenos concretos, en otros muchos de los sujetos con mastocitosis las reacciones frente a estos alérgenos no están causadas por una respuesta inmunológica de hipersensibilidad de tipo I. Esto hace que dichas reacciones no sean previsibles ni específicas. Probablemente, los mecanismos de activación de los mastocitos en las mastocitosis no son iguales a los identificados en los sujetos alérgicos que no padecen esta enfermedad. Un ejemplo claro y frecuente son los casos en los que se conoce el alérgeno o veneno que ha causado una reacción anafiláctica y no se demuestran anticuerpos IgE específicos. En la serie publicada por nuestro grupo solo en un 25% de los casos de anafilaxia pudo establecerse una sensibilización por hipersensibilidad tipo I frente al alérgeno implicado¹⁹. Respecto al tratamiento específico: la recomendación de inmunoterapia a los pacientes alérgicos con mastocitosis es, también, un aspecto no determinado. Únicamente se conocen resultados de pacientes sensibilizados a veneno de himenópteros ya comentados. No se dispone de resultados sobre la conveniencia y seguridad de administrar inmunoterapia a pacientes con mastocitosis sensibilizados a aeroalérgenos.

Se hace necesario investigar sobre las posibles vías alternativas de activación mastocitaria. Se sabe que en las mastocitosis existe una sobre-expresión de antígenos relacionados con el siste-

ma del complemento¹⁰ y de receptores Fc-gamma. Una primera aproximación para intentar conocer estas vías, sería conocer el comportamiento de los basófilos y los MC de los pacientes con mastocitosis frente a los antígenos comunes -aeroalergenos, venenos de himenópteros y fármacos-, y desarrollar una técnica que permitiera establecer la relación causa-efecto entre un determinado agente y la capacidad de inducir una reacción anafiláctica. En esta línea de investigación además de la realización de pruebas cutáneas y determinación de IgE específicas, se propone la utilización de la citometría de flujo para conocer el comportamiento de basófilos y MC exponiéndolos *in vitro* al alergeno responsable de la reacción alérgica. La fiabilidad de este método como herramienta de diagnóstico *in vitro* ha sido demostrada tanto en la alergia por diversos alergenitos inhalantes, como para alimentos, medicamentos y látex.

PROTOCOLO DE DERIVACIÓN DE LAS MASTOCITOSIS A LA UNIDAD DE REFERENCIA DE TOLEDO

Contactar con la Secretaría (925269334) y recibirán todas las instrucciones.

Teléfono: 925269334 (secretaría); 925269335 / 925269336 (consultas)

Urgencias 638226196

Dr. Iván Álvarez Twose (Clínica): ivana@sescam.jccm.es

Dr. Luis Escribano (Clínica): lescribanom@sescam.jccm.es

Dra. Laura Sánchez (Laboratorio): lsmunoz@sescam.jccm.es

Dra. Isabel Sánchez Matas (Clínica): imsanchez@sescam.jccm.es

Enfermería: rmprada@sescam.jccm.es

Secretaría: secretariacmast.cht@sescam.jccm.es

BIBLIOGRAFÍA

1. TRAVIS WD, LI CY, HOAGL HC, TRAVIS LB, BANKS PM. Mast cell leukemia: report of a case and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 957-966.
2. 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.
3. TRAVIS WD, LI CY, BERGSTRALH EJ, YAM LT, SWEE RG. Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review. *Medicine* 1988; 67: 345-368.
4. VALENT P, HORNY H-P, ESCRIBANO L, LONGLEY-BJ J, LI CL, SCHWARTZ LB et al. Diagnostic Criteria and Classification of Mastocytosis: A Consensus Proposal. *Leuk Res.* 2001; 25: 603-625.
5. PARDANANI A, BAEK JY, LI CY, BUTTERFIELD JH, TEFFERI A. Systemic mast cell disease without associated hematologic disorder: A combined retrospective and prospective study. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1169-1175.
6. LONGLEY BJ, TYRRELL L, LU SZ, MA YS, LANGLEY K, DING TG et al. Somatic c-KIT activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis: Establishment of clonality in a human mast cell neoplasm. *Nature Genet* 1996; 12: 312-314.
7. SOTLAR K, ESCRIBANO L, LANDT O, MÖHRLE S, HERRERO S, TORRELO A 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.

8. AKIN C. Clonality and molecular pathogenesis of mastocytosis. *Acta Haematol* 2005; 114: 61-69.
9. ESCRIBANO L, ORFAO A, DIAZ-AGUSTIN B, VILLARRUBIA J, CERVERO C, LOPEZ A 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.
10. NÚÑEZ R, ESCRIBANO L, SCHERNTHANER G, PRADOS A, RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ R, DIAZ-AGUSTIN B 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.
11. DÍAZ-AGUSTÍN B, ESCRIBANO L, BRAVO P, HERRERO S, NUNEZ R, NAVALON R 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.
12. ESCRIBANO L, AKIN C, CASTELLS M, ORFAO A, METCALFE D. Mastocytosis: Current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 2002; 81: 677-690.
13. METCALFE DD. MASTOCYTOSIS. EN: ADKINSON NFJR, YUNGINGER JW, BOCHNER.B.S., HOLGATE ST, SIMONS.F.E.R., eds. *Middleton's Allergy: principles & practice*, pp 1523-35. Philadelphia: Mosby, Inc, 2003.
14. WOLFF K, KOMAR M, PETZELBAUER P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res* 2001; 25: 519-528.
15. SMITH ML, ORTON PW, CHU H, WESTON WL. Photochemotherapy of dominant, diffuse, cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol* 1990; 7: 251-255.
16. CHINES A, PACIFICI R, AVIOLI LV, TEITELBAUM SL, KORENBLAT PE. Systemic mastocytosis presenting as osteoporosis: a clinical and histomorphometric study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 140-144.
17. JOHNSTONE PA, MICAN JM, METCALFE DD, DELANEY TF. Radiotherapy of refractory bone pain due to systemic mast cell disease. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 328-330.
18. HORAN RF, AUSTEN KF. Systemic mastocytosis: retrospective review of a decade's clinical experience at the Brigham and Women's Hospital. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 5S-13S.
19. GONZÁLEZ DE OLANO D, DE LA HOZ CABALLER B, NÚÑEZ LÓPEZ R, SÁNCHEZ MUÑOZ L, CUEVAS AGUSTÍN M, DIÉGUEZ MC 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.
20. VALENT P, HORNY H-P, LI CY, LONGLEY BJ, METCALFE DD, PARWARESCH MR et al. Mastocytosis (Mast cell disease). En: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* 2001; 291-302.
21. LERNO G, SLAATS G, COENEN E, HERREGODS L, ROLLY G. Anaesthetic management of systemic mastocytosis. *Br J Anaesth* 1990; 65: 254-257.
22. ORFAO A, ESCRIBANO L, VILLARRUBIA J, VELASCO JL, CERVERO C, CIUDAD 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.
23. ESCRIBANO L, GARCIA MONTERO AC, NÚÑEZ R, ORFAO A. Red Española de mastocytosis. 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.
24. ORFAO A, GARCÍA-MONTERO AC, SANCHEZ L, ESCRIBANO L. REMA. Recent advances in the understanding of mastocytosis: the role of KIT mutations. *Br J Haematol* 2007; 138: 12-30.

25. GARCÍA-MONTERO AC, JARA-ACEVEDO M, TEODOSIO C, SÁNCHEZ ML, NÚÑEZ R, PRADOS A 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.
26. ESCRIBANO L, GÓNZALEZ-OLANO D, DE LA HOZ B, ESTEBÁN I, SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ C. MASTOCITOSIS. EN: PELÁEZ A, DÁVILA I, editores. *Tratado de Alergología*. Ergon Madrid, 2007: 1241-1259.
27. ELBERINK JNGO, DE MONCHY JGR, KORS JW, VAN DOORMAAL JJ, DUBOIS AEJ. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 153-154.
28. FRICKER M, HELBLING A, SCHWARTZ L, MÜLLER U. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: Clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 11-15.
29. PEACHELL PT, MORCOS SK. Effect of radiographic contrast media on histamine release from human mast cells and basophils. *Br J Radiol* 1998; 71: 24-30.
30. STELLATO C, DE PAULIS A, CIRILLO R, MASTRONARDI P, MAZZARELLA B, MARONE G. Heterogeneity of human mast cells and basophils in response to muscle relaxants. *Anesthesiology* 1991; 74: 1078-1086.
31. STELLATO C, MARONE G. Mast cells and basophils in adverse reactions to drugs used during general anesthesia. *Chem Immunol* 1995; 62: 108-131.
32. COLEMAN MA, LIBERTHSON RR, CRONE RK, LEVINE FH. General anesthesia in a child with urticaria pigmentosa. *Anesth Analg* 1980; 59: 704-706.
33. JAMES PD, KRAFCHIK BR, JOHNSTON AE. Cutaneous mastocytosis in children: anaesthetic considerations. *Can J Anaesth* 1987; 34: 522-524.
34. WOROBEK AS. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 659-687.
35. WOROBEK AS, METCALFE DD. Mastocytosis: Current treatment concepts. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 153-155.
36. SOTER NA, AUSTEN KF, WASSERMAN SI. Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1979; 301: 465-469.
37. HORAN RF, SHEFFER AL, AUSTEN KF. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 852-855.
38. CUNDY T, BENETON MN, DARBY AJ, MARSHALL WJ, KANIS JA. Osteopenia in systemic mastocytosis: natural history and responses to treatment with inhibitors of bone resorption. *Bone* 1987; 8: 149-155.
39. WOO SB, HANDE K, RICHARDSON PG. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.
40. WOOLTORTON E. Patients receiving intravenous bisphosphonates should avoid invasive dental procedures. *CMA* 2005; 172:1684.
41. LEHMANN T, BEYELER C, LÄMMLER B, HUNZIKER T, VOCK P, OLAH AJ et al. Severe osteoporosis due to systemic mast cell disease: Successful treatment with interferon alpha-2b. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 898-900.
42. BRUNEL V, TADRIST Z, CAILLERES S, ALLEGRE T, BLANC AP. Interferon alpha and pamidronate: a useful combination for osteoporosis in systemic mastocytosis. *Presse Med* 1998; 27: 64.
43. FERNÁNDEZ C, ALONSO ML, FIANDOR AM, JAÉN P. Reacción anafilactoide tras picadura de himenóptero en paciente con mastocitosis sistémica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5: 158.
44. HAEBERLI G, BRÖNNIMANN M, HUNZIKER T, MÜLLER U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1216-1220.

45. LUDOLPH-HAUSER D, RUÉFF F, FRIES C, SCHÖPF P, PRZYBILLA B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001; 357: 361-362.
46. ESTEBAN MI, SÁNCHEZ C, GONZÁLEZ ML, SANTAOLALLA M, NÚÑEZ R, GARCÍA A. Trip-tasa sérica en pacientes alérgicos a veneno de himenópteros. *Alergol e Inmunol* 2004; 19: 316.
47. 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.
48. BIEDERMANN T, RUÉFF F, SANDER CA, PRZYBILLA B. Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels. *Br J Dermatol* 1999; 141: 1110-1112.
49. ENGLER RJM, DAVIS WS. Rush Hymenoptera venom immunotherapy: Successful treatment in a patient with systemic mast cell disease. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 556-559.
50. DE OLANO DG, ALVAREZ-TWOSE I, ESTEBAN-LÓPEZ MI, SÁNCHEZ-MUÑOZ L, DE DURANA MD, VEGA A, GARCÍA-MONTERO A et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Feb; 121: 519-526.
51. KRANKE B, STURM G, ABERER W. Negative venom skin test results and mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 180-181.
52. MULLER U, HELBLING A, HUNZIKER T, WÜTHRICH B, PECOUD A, GILARDI S et al. Mastocytosis and atopy: a study of 33 patients with urticaria pigmentosa. *Allergy* 1990; 45: 597-603.