



TRABAJANDO JUNTOS

Mastocitosis: actualización y aspectos de interés para el médico de atención primaria. Segunda parte

M.D. Conejos-Miquel^{a,*}, I. Álvarez-Twose^b, M.J. Gil-Díaz^a e I. Sevilla Machuca^a

^aCentro de Salud Los Alpes, Área 4, Madrid, España

^bCentro de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha, Hospital Virgen del Valle, Toledo, España

Recibido el 28 de enero de 2009; aceptado el 1 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

Mastocitosis;
Mastocitosis cutánea;
Mastocitosis sistémica;
Urticaria pigmentosa;
Triptasa

KEYWORDS

Mastocytosis;
Cutaneous mastocytosis;
Systemic mastocytosis;
Urticaria pigmentosa;
Tryptase

Resumen

Las mastocitosis son enfermedades clonales poco frecuentes con una baja infiltración tisular, excepto en las formas agresivas, y por lo general de buen pronóstico. Los síntomas clínicos están relacionados fundamentalmente con la liberación de potentes mediadores del mastocito más que con el grado de infiltración de los órganos. Como sucede con todas las llamadas «enfermedades raras», son poco conocidas por los médicos y ello hace que la creación de unidades monográficas de referencia suponga la mejor vía para asegurar a los pacientes el mismo derecho a la salud que aquellos que padecen enfermedades más frecuentes y conocidas. En España existe desde el año 1993 la Red Española de Mastocitosis y desde el año 2007 un centro nacional de referencia ubicado en el Hospital Virgen del Valle (Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha) que cuenta con los medios necesarios para el correcto manejo y control de esta patología. Sin embargo, un centro como el Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha requiere la colaboración de los médicos de asistencia primaria para poder llevar a cabo su tarea. En la segunda parte de este trabajo se revisan aspectos pronósticos, terapéuticos y recomendaciones prácticas para enfermos con mastocitosis y sus médicos responsables. © 2009 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

Mastocytosis: Update and aspects of interest for the primary care physician. Part two

Abstract

Mastocytosis is an uncommon clonal disease with low tissue infiltration, except in its aggressive forms, in which the prognosis is generally good. The clinical symptoms are fundamentally related with the release of potent mastocyte mediators (CM) more than with the degree of organ infiltration. As occurs with all the so-called "Rare Diseases," they are little known by the physicians. That is why the creation of the Monographic Reference Unit is the best way to assure that the patients have the same right to health as those who

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lconejosm@yahoo.es (M.D. Conejos-Miquel).

suffer more frequent and known diseases. The Network of Mastocytosis (REMA) has existed in Spain since the year 1993. Since 2007, a National Reference Center that has the necessary resources for the correct management and control of this condition, has been located in the Hospital Virgen del Valle (Institute of the Study of Mastocytosis of Castilla-La Mancha –CLMast–). However, a center such as the CLMast requires the collaboration of primary health care physicians to be able to perform its task.

In the second part of this work, the prognostic, therapeutic aspects and practical recommendations for patients with mastocytosis and their responsible physicians are reviewed.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Clasificación y pronóstico de las mastocitosis

Mastocitosis pediátricas

Considerando que el estudio de la médula ósea no se realiza de forma sistemática al inicio de la enfermedad, no es posible establecer el carácter cutáneo puro o sistémico de éstas y, por tanto, la correcta clasificación de los casos pediátricos. Es importante un estudio descriptivo de la lesión cutánea en cuanto a sus características (ver más arriba) y el porcentaje de la piel afectada. En el caso de que se realice un estudio de la médula ósea por alguno de los motivos que se detallaron antes o si la enfermedad no regresa pasada la pubertad, se podrá hacer una clasificación ajustada en cada caso.

Mastocitosis del adulto

Actualmente es posible hacer una clasificación de las mastocitosis del adulto asociada al pronóstico. La actual clasificación de la OMS¹ distingue de forma clara entre formas de buen pronóstico (mastocitosis cutánea y mastocitosis sistémica indolente [ISM]), formas de mal pronóstico (mastocitosis sistémica agresiva y leucemia de mastocitos [MC]) y formas de pronóstico variable (mastocitosis sistémica asociada a hemopatía clonal, cuyo pronóstico dependerá del tipo de mastocitosis y/o del tipo de hemopatía asociada según cada caso). La clasificación de la OMS es incapaz de identificar grupos con pronóstico diverso dentro de las ISM; sin embargo, estudios de la Red Española de Mastocitosis han permitido identificar diversos parámetros capaces de predecir la evolución de las ISM a formas más agresivas de la enfermedad, como son la presencia de la mutación del c-kit en todas las líneas hematopoyéticas y el aumento de la $\beta 2$ -microglobulina, o la disminución de la esperanza de vida en pacientes mayores de 60 años con aumento de la fosfatasa alcalina sérica o aquellos que desarrollan otra hemopatía clonal a lo largo de la evolución². La [tabla 1](#) muestra la clasificación de las mastocitosis según la Red Española de Mastocitosis así como las características más relevantes de cada una de ellas.

Tratamiento³⁻⁷

El interés de los profesionales de asistencia primaria debe centrarse en la prevención y el tratamiento de los síntomas asociados a la liberación de mediadores mastocitarios en las formas no agresivas de mastocitosis que son las más comunes. Por tanto, en este artículo no se abordará el

tratamiento citorreductor, comúnmente empleado en formas agresivas de la enfermedad.

Las normas generales incluyen:

1. Es recomendable que los adultos y los niños con mastocitosis lleven una medalla o un brazalete de identificación con el diagnóstico de mastocitosis.
2. Deben llevar consigo un cuaderno de información sobre la enfermedad, los protocolos para procedimientos que puedan suponer un riesgo, un informe médico completo que incluya el tratamiento y las medidas por tomar en caso de síntomas agudos de liberación de mediadores. Además, llevarán consigo toda la información que permita ponerse en contacto con el Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha (CLMast). Entregarán una copia de toda la documentación al médico de familia (o al pediatra en las formas infantiles).
3. Los adultos (o los padres en las formas pediátricas) recibirán un entrenamiento exhaustivo encaminado a obtener un conocimiento completo de la enfermedad, de las medidas por tomar en casos de síntomas severos y de los cambios esenciales en la medicación en estos casos. Asimismo, deberán conocer cuándo precisarán (ellos o sus médicos) ponerse en contacto con el CLMast.
4. Las medidas físicas son de especial relevancia en las formas pediátricas y su aplicación puede evitar tratamientos farmacológicos innecesarios. Entre ellas se encuentran los baños o las duchas de agua fresca (la temperatura se adaptará para cada paciente) que pueden aliviar el prurito y el enrojecimiento cuando éstos se producen. El aire acondicionado en el domicilio es de una eficacia similar. Es de especial interés evitar los cambios bruscos de temperatura. El roce o la presión deben evitarse y es imprescindible que el signo de Darier no sea provocado, especialmente en mastocitomas de gran tamaño, porque puede dar lugar a la activación de un gran número de MC y, por ello, a una liberación masiva de mediadores que podría desencadenar hipotensión y colapso vascular.

Tratamiento de las mastocitosis pediátricas

En los niños, los síntomas son más severos durante los 12-18 meses siguientes a la aparición de las lesiones cutáneas. Existen datos que permiten predecir la severidad de los síntomas clínicos al inicio de la enfermedad, entre ellos se encuentra el tipo y la extensión de la lesión cutánea (los síntomas son más severos en formas difusas ampollas y en

Tabla 1 Clasificación de las mastocitosis no agresivas del adulto (Red Española de Mastocitosis)

Tipo	Afectación cutánea	Síntomas de liberación	Mutación del KIT en MO	Pronóstico	Otros datos
CM	Macular y papular	Excepcionales	No	Favorable	Seguimiento clínico+triptasa
ISMs+	Macular y papular	Habituales	Habitual	Favorable en casos con mutación restringida al mastocito	Determinación periódica de triptasa y β 2-microglobulina
	Menos frecuente TEMP o difusa	Heterogeneidad marcada no relacionada con el grado de infiltración mastocitaria Anafilaxia en un 30% de los casos	Multilineal mieloide en el 12% de los casos Multilineal mieloide y linfoide en un 8% de los casos	Riesgo de evolución a una forma más agresiva en casos con mutación multilineal	Estudio óseo (densitometría)
ISMs-	No	La anafilaxia es el signo de presentación Síntomas variables fuera de los episodios agudos	Habitual y generalmente restringida al mastocito	Favorable	Determinación periódica de triptasa y β 2-microglobulina Estudio óseo (densitometría)
SM-fenotipo maduro	Nódulos	Inicio pediátrico en la mayoría de los casos. Sintomatología severa de liberación en los primeros meses. Frecuente persistencia de las lesiones cutáneas en la edad adulta	Negativa en el 80% de los casos	Incierto*	Seguimiento clínico
	Placas o mixta		Se puede demostrar la clonalidad mediante la técnica HUMARA		Estudio óseo (densitometría)

Tomado de las referencias.

Datos de la Red Española de Mastocitosis no publicados.

CM: mastocitosis cutánea; ISMs+: mastocitosis sistémica indolente con lesión cutánea; ISMs-: mastocitosis sistémica indolente sin lesión cutánea; MO: médula ósea; TEMP: telangiectasia macularis eruptiva perstans.

*Dado que se trata de una nueva variante de mastocitosis, no se puede asegurar el pronóstico favorable apoyado en datos prospectivos. Datos observacionales de la Red Española de Mastocitosis reflejan que 2 de los 17 pacientes con SM-fenotipo maduro diagnosticados hasta el momento han desarrollado una progresión biológica franca de la enfermedad y uno ha sufrido una muerte súbita.

formas difusas nodulares o en placas) y la cifra de triptasa (un valor superior a 10 ng/ μ l sugiere que el paciente va a tener síntomas de forma crónica durante los primeros meses y va a necesitar tratamiento antimedador continuo). Si es mayor de 50 μ g/l, es casi seguro que el paciente tendrá síntomas que pueden poner en peligro su vida y va a requerir ingreso en el hospital y tratamiento intensivo. La precocidad en el inicio de la terapia va a dictar la calidad de vida del

niño en los primeros meses (en la [tabla 2](#) se describe un resumen del tratamiento de las formas pediátricas). El tratamiento farmacológico siempre será individualizado dependiendo de la gravedad, la frecuencia y el tipo de manifestaciones que se presenten.

1. Se empleará de forma sistemática cromoglicato disódico en base acuosa con una concentración entre el 0,25–4%.

Tabla 2 Tratamiento de las mastocitosis pediátricas

A. Medidas generales	
Medidas físicas	Evitar todos aquellos factores específicos que hayan desencadenado síntomas (p. ej., un determinado alimento, medicación o alérgeno específico) Evitar cambios bruscos de temperatura Evitar temperaturas extremas (baño/ducha, piscina, aire acondicionado) No secar la piel frotando con toalla En caso de presentar lesiones en la cabeza: <ul style="list-style-type: none"> • Usar un secador con temperatura regulable (no caliente) para secar el pelo tras el baño • Cortar el pelo con tijera • Evitar tirones de pelo al peinar • Extremar las precauciones para evitar traumatismos en la cabeza
Cuidado local de la piel	Evitar la sequedad de la piel mediante el uso de crema hidratante Crema de cromoglicato (del 0,21–4%) Aplicar 2–4 veces al día si hay enrojecimiento de lesiones, picor o aparición de vesículas o ampollas. No aplicar en caso de rotura de vesículas o ampollas (aplicar pomada antibiótica) Considerar oclusión local con corticoides o escisión quirúrgica en casos localizados con síntomas severos persistentes por estar en zonas de continuo roce (p. ej. talón) En lesiones difusas aplicar gasas empapadas o baño con sulfato de zinc al 1:1.000
B. Tratamiento específico	
Mastocitoma solitario	Crema de cromoglicato (del 0,21–4%) Corticosteroides tópicos Evitar fricción y presión Considerar escisión quirúrgica (p. ej. flexuras)
UP y otras formas	Síntomas relacionados con desencadenantes Evitar desencadenantes Antihistamínicos H1 Antihistamínicos H2 Síntomas moderados continuos <i>Antihistamínico H1 no sedante continuo; si es necesario, se puede añadir antihistamínico H1 sedante a demanda</i> Antihistamínico H2 continuo o a demanda Cromoglicato disódico oral en caso de persistencia de los síntomas Síntomas severos <i>Antihistamínico H1 no sedante continuo</i> Antihistamínico H1 sedante continuo Antihistamínico H2 continuo Cromoglicato disódico oral Considerar antagonistas de leucotrienos en casos refractarios

Modificado de De la Hoz B, González de Olano D, Álvarez I, Sánchez L, Núñez R, Escribano L. Guías clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las mastocitosis. An Sist Sanit Navar. 2008;31:11.

UP: urticaria pigmentosa.

Se aplicará sobre las lesiones siempre que se enrojezcan o aparezca urticaria.

2. El cromoglicato oral está indicado en niños con irritabilidad, trastornos de conducta, trastornos del sueño y dolor abdominal cólico con o sin diarrea. Asimismo, debe formar parte del esquema terapéutico en casos severos. La dosis aconsejada es de 10–15 mg/kg/día repartida en 4 tomas con el estómago vacío. El horario se adaptará a las tomas de comida en cada caso. En España, el cromoglicato disódico debe prescribirse mediante fórmula magistral.
3. Los antihistamínicos H1 más adecuados en las formas pediátricas son la cetirizina entre los no sedantes y la dexclorfeniramina entre los sedantes. Según los síntomas, se pueden usar pautados o a demanda. Dentro

de los antihistamínicos H2 se usa la ranitidina pautada o a demanda según los síntomas.

Tratamiento de las mastocitosis del adulto

En la [tabla 3](#) se puede ver un resumen del tratamiento de las mastocitosis del adulto.

1. Antihistamínicos H1 no sedantes. No hay preferencia por ninguno de ellos y puede usarse cualquiera que sea eficaz en un paciente determinado, como la fexofenadina, la cetirizina, la levocetiricina o la desloratadina, entre otros. En cuanto a los antihistamínicos H1 con efecto

Tabla 3 Tratamiento de las mastocitosis del adulto

<i>Hipotensión/reacciones anafilácticas</i>
Epinefrina (intramuscular)
Episodios recurrentes o más severos: profilaxis con antihistamínicos H1 y H2, cromoglicato disódico ± glucocorticoides
Entrenamiento apropiado de la autoadministración de epinefrina
Episodios recurrentes de «flushing», dolor abdominal o diarrea sugestivos de liberación de mediadores
Antihistamínicos H1 y H2, considerar AINE y glucocorticoides
Episodios frecuentes: profilaxis con antihistamínicos H1 y H2, considerar cromoglicato disódico, AINE y antagonistas de leucotrienos
<i>Enfermedad cutánea (sintomática)</i>
Antihistamínicos: H1 ± H2
Considerar corticosteroides tópicos
PUVA: considerar en casos muy sintomáticos y refractarios
Terapia láser: considerar en TEMP
<i>Enfermedad gastrointestinal</i>
Úlcera péptica/reflujo gastroesofágico
Antihistamínicos H2 e IBP
Dolor abdominal
Cromoglicato disódico ± antihistamínicos H2. Si no hay respuesta, considerar AINE o glucocorticoides (budesonida)
Diarrea
Cromoglicato disódico ± IBP ± anticolinérgicos ± antagonistas de los leucotrienos. Si no hay respuesta, considerar AINE o budesonida
Malabsorción
Cromoglicato disódico. Si no hay respuesta, considerar glucocorticoides
Ascitis
Glucocorticoides, ciclosporina, considerar derivación portocava si es indicado
<i>Enfermedad ósea (osteopenia-osteoporosis/osteoesclerosis)</i>
Suplementos de calcio y vitamina D
Bifosfonatos
Considerar terapia hormonal estrogénica en mujeres posmenopáusicas y testosterona en hombres con niveles bajos
Considerar interferón α -2b en pacientes con osteoporosis severa con riesgo de fracturas patológicas
Radioterapia: terapia paliativa para dolor óseo severo localizado

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; IBP: inhibidores de la bomba de protones; PUVA: fotoquimioterapia con psoraleno y rayos ultravioletas tipo A; TEMP: telangiectasia macularis eruptiva perstans.

sedante, el más eficaz según la experiencia del CLMast es la dexclorfeniramina. En casos con síntomas severos es necesario asociar ambos tipos.

2. Antihistamínicos H2, como la ranitidina, la famotidina o la cimetidina, están indicados no sólo para controlar síntomas pépticos, sino también como tratamiento global asociado a antihistamínicos H1.

3. Cromoglicato disódico. Se emplea de forma sistemática en el CLMast desde la primera consulta independientemente de los síntomas, y la dosis es de 3–4 tomas diarias de 200 mg sin ingerir alimentos sólidos en la media hora siguiente ni en las 2 h anteriores.
4. Los pacientes que hayan presentado crisis anafilácticas deberán llevar adrenalina para su autoadministración en caso necesario (jeringas precargadas de 0,3 ml, concentración de 1 mg/ml) con adiestramiento previo sobre su uso así como dexclorfeniramina (dosis de 6 mg), ranitidina (dosis de 300 mg) y prednisona (dosis de 1 mg/kg de peso). En el caso de presentar una reacción grave, adoptarán la posición de decúbito supino, tomarán las dosis referidas de dexclorfeniramina, ranitidina y prednisona y, en el caso de hipotensión o síntomas severos, se administrará adrenalina precargada y se recomienda acudir a un centro sanitario lo más pronto posible para control y continuación del tratamiento. En caso de crisis anafilácticas de repetición con riesgo vital que no respondan al tratamiento intensivo antimediador puede ser necesario el tratamiento citorreductor.
5. Procedimientos de riesgo en los pacientes con mastocitosis: Se incluyen la anestesia general, los estudios radiológicos con contraste y todos aquellos procedimientos que puedan generar estrés en pacientes especialmente sensibles a este desencadenante. En la página web de la Asociación Española de Pacientes con Mastocitosis (www.aedm.org) se pueden encontrar los protocolos que también se pueden solicitar a la secretaria del Instituto de Mastocitosis (secretariaclmast.cht@sescam.jccm.es).

Discusión y conclusiones

Las mastocitosis son un grupo de enfermedades poco frecuentes que el médico de atención primaria debe conocer por las siguientes razones:

- Es probable que a lo largo de su vida profesional deba tratar a pacientes afectados por esta patología.
- Es importante que el médico conozca las manifestaciones de estas enfermedades y sus formas de presentación para lograr un diagnóstico precoz, una derivación oportuna, un tratamiento adecuado y la prevención de complicaciones (osteoporosis, malabsorción, episodios anafilácticos y posibles reacciones de la anestesia general, entre otras).
- Los factores desencadenantes de la liberación de mediadores por los MC que producen con frecuencia crisis en estos pacientes son a menudo fármacos de uso común (ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos, codeína, etc.).
- El conocimiento de los síntomas de las mastocitosis puede evitar en muchas ocasiones pruebas complementarias innecesarias.
- El médico de familia puede y debe participar en el diagnóstico precoz, los tratamientos preventivos y sintomáticos, la educación sanitaria y el control clínico de la enfermedad. Su participación influye de forma positiva en la calidad de vida de los pacientes y evita visitas innecesarias a los centros de referencia.
- Los pacientes deben estar adiestrados sobre las actuaciones por seguir en casos de reacción anafiláctica.

- Los centros de referencia para enfermedades poco comunes tienen la obligación de estar en contacto con los médicos de familia y pediatras, enviar toda la información que se requiera y contestar de forma inmediata a cualquier duda que pueda surgir. Este tipo de colaboración en red es un ejemplo de cómo se puede aplicar el modelo de área única en las enfermedades poco comunes.

El Centro de Referencia Nacional de Mastocitosis está ubicado en Toledo. Los profesionales sanitarios interesados en el tema pueden contactar con la unidad a través de la secretaría (secretariaclmast.cht@sescam.jccm.es, teléfono: 925269334).

Bibliografía

1. Horny H-P, Metcalfe DD, Bennet JM, Bain BJ, Akin C, Escribano L, et al. Mastocytosis. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, editores. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC;2008; p. 54–3.
2. Escribano L, Avarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, García-Montero A, Núñez R, Almeida J, 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;124:514–21.
3. De la Hoz B, González de Olano D, Álvarez I, Sánchez L, Núñez R, Sánchez I, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31:11–32.
4. 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.
5. Worobec AS. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14:659–87.
6. Quintas-Cardama A, Aribi A, Cortes J, Giles F, Kantarjian H, Vertovsek S. Novel approaches in the treatment of systemic mastocytosis. *Cancer*. 2006;107:1429–39.
7. Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao A, Metcalfe D. Mastocytosis: Current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol*. 2002;81:677–90.