

# Mastocitosis cutánea en lactante

## *Cutaneous mastocytosis in infant*

Jesús García<sup>(1)</sup>, Víctor Wattiez<sup>(1)</sup>, Nidia Aquino<sup>(1)</sup>, Arnaldo Aldama<sup>(1)</sup>, Graciela Gorostiaga<sup>(1)</sup>, Victoria Rivelli<sup>(1)</sup>, Gloria Mendoza<sup>(1)</sup>

### RESUMEN

La mastocitosis es una enfermedad caracterizada por una acumulación anormal de mastocitos en uno o más órganos. Poco frecuente, presenta varias formas clínicas, afectando principalmente la piel, siendo en la mayoría de los casos de buen pronóstico. La liberación de mediadores químicos como la histamina, desencadena síntomas que pueden ser llamativos. Se presenta un caso de mastocitosis cutánea máculo-papulosa clásicamente conocida como urticaria pigmentosa, en un lactante. Se realiza una revisión de la patología, con hincapié en el manejo, pues al carecer de un tratamiento específico, son de fundamental importancia las medidas higiénico-dietéticas.

**Palabras clave:** Mastocitosis, mastocitos, mastocitosis cutánea, urticaria pigmentosa.

### ABSTRACT

Mastocytosis is a disease who characterized by an abnormal accumulation of mast cells in one or more organs. It is infrequent and presents many clinical forms, mainly affecting the skin, being in most cases with good prognosis. The release of chemical mediators such as histamine, unleashes symptoms can be striking. It presents case of maculo - papular cutaneous mastocytosis, classically known as urticaria pigmentosa in an infant. Is performed a review of the pathology, with emphasis on management, don't have a specific treatment, so is very important the hygiene and dietary measures.

**Keywords:** Mastocytosis, mast cells, cutaneous mastocytosis, urticaria pigmentosa.

### INTRODUCCIÓN

La mastocitosis se caracteriza por la proliferación anormal y acumulación de mastocitos en órganos y tejidos<sup>(1,2)</sup>.

El mastocito, célula hematopoyética derivada de la célula madre pluripotencial, está implicado en muchas reacciones fisiológicas y patológicas, fundamentalmente por intermedio de sus mediadores, como la histamina, las proteasas, la heparina, los proteoglicanos, los leucotrienos y otras citocinas con diferentes efectos en el organismo<sup>(1-3)</sup>.

La mastocitosis es una enfermedad poco frecuente, su incidencia exacta se desconoce. Más frecuente en varones, en una relación 1,8:1. Puede manifestarse a

cualquier edad, aunque presenta 2 grupos etarios de mayor frecuencia, el primer grupo, la mayoría de los casos, entre el nacimiento y los dos años de vida, habitualmente limitada a la piel, con buen pronóstico; y el segundo grupo, entre la segunda y sexta décadas de la vida, frecuentemente con acumulación de mastocitos en otros órganos<sup>(1-3)</sup>.

En la patogenia, se sugieren alteraciones en la estructura y actividad de la tirosín quinasa (KIT). También conocida como el receptor del factor de crecimiento de los mastocitos, se expresa en la superficie de éstos, y al ser activado induce el crecimiento de estas células y evita la apoptosis<sup>(1-3)</sup>.

1. Servicio de Dermatología, Hospital Nacional de Itaugua, Paraguay.

**Correspondencia:** Jesús Manuel García Duarte. E-mail: garciajesusmanuel@gmail.com

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no poseer conflicto de intereses.

Recibido: 15/02/2016; Aceptado: 13/07/2016.

<http://dx.doi.org/10.18004/ped.2016.agosto.145-150>

Mastocitosis de adultos y algunos casos pediátricos están asociados a mutaciones somáticas en el proto-oncogen c-KIT que altera el sitio enzimático de la proteína KIT. Estos pacientes también pueden tener tumores del estroma gastrointestinal (GIST), que se sabe que son causados por mutaciones de c-KIT. En la piel y médula ósea los mastocitos tienen un aumento de la expresión de moléculas anti-apoptóticas en ambos grupos de mastocitosis<sup>(1,4-6)</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) actualiza en el año 2008 la clasificación que se presenta a continuación<sup>(5-7)</sup>.

**Mastocitosis cutánea:** Limitadas a la piel. Comprende:

- Mastocitosis cutánea maculo-papulosa, también conocida como urticaria pigmentosa.
- Mastocitosis cutánea difusa.
- Mastocitoma de la piel.

**Mastocitosis sistémica indolente,** buen pronóstico. Presenta subvariantes:

- Mastocitosis sistémica latente.
- Mastocitosis aislada de la médula ósea.

**Mastocitosis sistémica asociada con enfermedad hematológica clonal de linaje celular no mastocítico.**

**Mastocitosis sistémica agresiva.**

- Con eosinofilia.

**Leucemia de mastocitos**

- Mastocitosis aleucémica

**Sarcoma de células mastocíticas.**

**Mastocitoma extracutáneo.**

Esta clasificación tiene sus limitaciones por la variedad clínica de la patología y por no considerar los aspectos evolutivos de la enfermedad, por lo que sigue en revisión. La telangiectasia macularis eruptiva perstans citada en otras clasificaciones, no es incluida en ésta<sup>(6-9)</sup>.

Como en otros procesos cutáneos, excepcionalmente se han descrito formas clínicas con lesiones limitadas a un segmento o área corporal, referidas como nevoides, lineales o unilaterales. De acuerdo

con Happle serían la expresión en mosaico de la enfermedad (mosaicismo tipo 1), en las que el evento mutacional, si bien no se ha confirmado, estaría limitado a la zona afectada<sup>(6,7,9)</sup>.

El diagnóstico de las diferentes formas cutáneas de mastocitosis se orienta con la clínica. El signo de Darier, positivo en el 90% de los casos, es casi patognomónico. Consiste en realizar una fricción sobre la lesión, que produce eritema y una reacción urticariforme localizada. Es producido por la degranulación de los mastocitos y la consiguiente liberación de los mediadores<sup>(9-11)</sup>.

La anatomía patológica ayuda a confirmar el diagnóstico, observándose en la dermis mastocitos de apariencia normal, pero con incremento de la cantidad. La coloración de Giemsa o azul de toluidina, evidencia mejor los gránulos metacromáticos característicos en el interior de estas células<sup>(9-11)</sup>.

El tratamiento de las formas cutáneas depende de la extensión del compromiso. En la mayoría de los casos es conservador y sintomático. En los pacientes sintomáticos los fármacos de elección son los antihistamínicos H1. En todos los casos las medidas higiénico-dietéticas son fundamentales<sup>(9-12)</sup>.

Se presenta un caso típico de mastocitosis cutánea, donde se plantean diagnósticos diferenciales y la conducta terapéutica.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Lactante menor de sexo masculino, eutrófico, en buen estado general, de 8 meses de edad, procedente de zona urbana del país, acude a la consulta por presentar manchas marrones claras en piel, algunas sobre elevadas, de 4 meses de evolución, que se inician en cara y se extienden a tronco, miembros y área genital. El tamaño promedio de las lesiones inicialmente fue de 0,5 cm, posteriormente muchas aumentan de tamaño llegando a 1 cm aproximadamente. La madre refiere episodios de enrojecimiento de las lesiones principalmente en zonas de roce (área del pañal) acompañados de irritabilidad, niega otros síntomas.

Al examen físico se observan máculas y pápulas de 0,5 a 1 cm de diámetro aproximadamente, algunas eritematosas, otras pigmentadas de color marrón

con centro más claro, bordes regulares, límites netos, superficie rugosa, diseminadas en rostro, tronco (*Figura 1*), miembros superiores (*Figura 2*) e inferiores. Al frotar la lesión se desencadena el signo de Darier (*Figura 3*). El resto del examen físico es normal.



**Figura 1.** Pápulas y maculas pigmentadas en rostro, cuello y tórax.

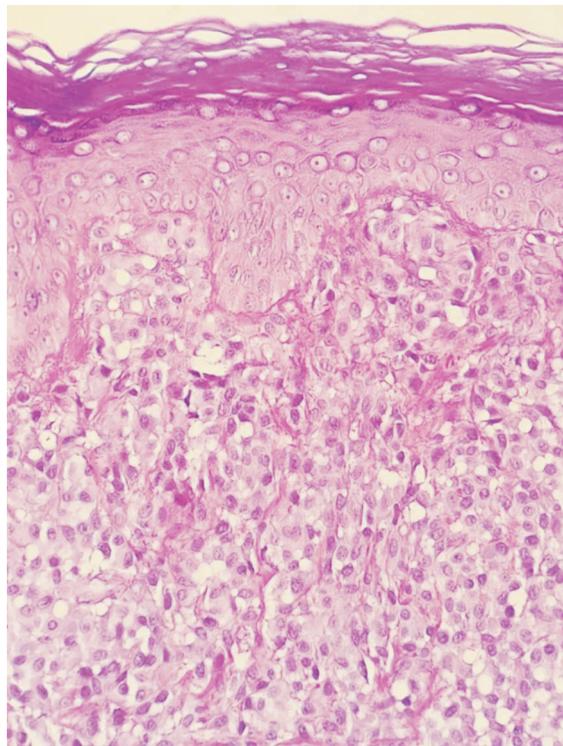


**Figura 2.** Pápulas con centro claro y borde eritemato-pigmentado en antebrazo.

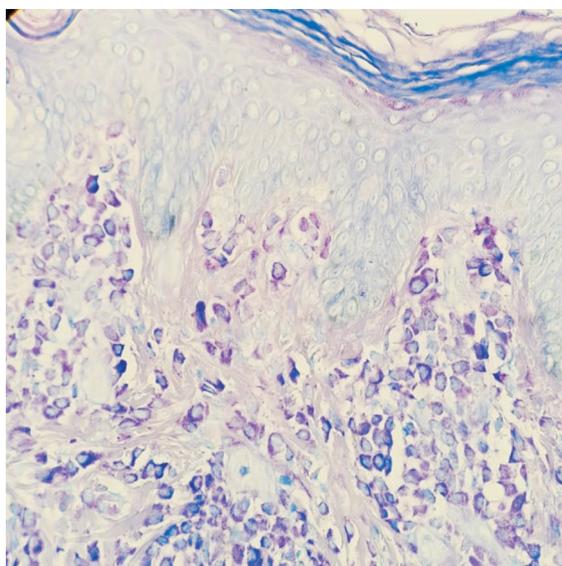


**Figura 3.** Signo de Darier. Pápula edematosa central, rodeada por una zona pálida y halo eritematoso.

La anatomía patológica de la lesión, con la coloración de hematoxilina y eosina (HE), muestra un infiltrado mastocitario en dermis superficial, difuso, perivascular y perianexial (*Figura 4*). Con la coloración de Giemsa se observan granulaciones metacromáticas intracitoplasmáticas (*Figura 5*).



**Figura 4.** Anatomía Patológica: HyE: Infiltrado mastocitario en la dermis.



**Figura 5.** Anatomía Patológica: Giemsa: Granulaciones metacromáticas en citoplasmas de los mastocitos.

Se indican medidas higiénico - dietéticas y eventualmente ante la presencia de síntomas como prurito o irritabilidad, clorfeniramina 0,3 mg/kg/día, dividida en 3 dosis. En sus controles, las lesiones permanecen estables.

## DISCUSIÓN

Se presenta un caso de mastocitosis cutánea del tipo máculo-papulosa o urticaria pigmentosa por la relativa rareza del cuadro, los diagnósticos diferenciales que deben plantearse y el manejo de la patología.

En el servicio de Dermatología del Hospital Nacional en el 2011 se registraron 3 casos de mastocitosis cutánea con confirmación histológica, todos de la variedad máculo - papulosa<sup>(8)</sup>.

En el Servicio de Dermatología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde de Buenos Aires, en un periodo de 10 años (marzo de 1999 a marzo de 2009), se describen 49 casos con predominio del sexo masculino (67%), siendo el 73,4% de la variedad urticaria pigmentosa<sup>(9)</sup>.

En estas series se confirman la mayor frecuencia de la variedad máculo – papulosa o urticaria pigmentosa.

El diagnóstico de la mastocitosis cutánea, se fundamenta en la clínica, la positividad del signo de Darier y el examen histológico<sup>(1-6,12-14)</sup>.

Las variadas manifestaciones clínicas se podrían agrupar en: lesiones en la piel, síntomas derivados de la liberación de mediadores y síntomas derivados de la infiltración a órganos (no cutáneo)<sup>(1-6,12-14)</sup>.

En la población pediátrica, se observa más frecuentemente la mastocitosis máculo-papulosa o urticaria pigmentosa, que se caracteriza por pápulas de color marrón y menos a menudo máculas, pudiendo observarse en el momento del nacimiento o aparecer durante la lactancia. Estas lesiones también pueden aparecer en otras etapas de la vida y acompañar a otras variantes de mastocitosis<sup>(1-6,13,14)</sup>.

La forma difusa se caracteriza por un eritema sutil, llegando a un engrosamiento cutáneo generalizado, con acentuación de las marcas de la superficie cutánea, dando un aspecto de "cuero natural", (peau

chagrine) o piel de naranja (peau d' orange). También se pueden encontrar ampollas con líquido claro o a veces ligeramente teñido de sangre, urticaria y angioedema generalizado<sup>(1-7,10,13,14)</sup>.

El mastocitoma, que puede ser solitario o múltiple, consiste en un nódulo, de color marrón, y en frecuencia es la segunda forma de presentación en niños<sup>(1,2,6,13,14)</sup>.

Los síntomas resultantes de la liberación de mediadores químicos de los mastocitos, son: Prurito, episodios de vasodilatación, enrojecimiento (flushing), dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, dolor de cabeza, hipotensión y síncope. Se pueden presentar tanto en las formas cutáneas como sistémicas, principalmente luego de la exposición a un factor desencadenante, como trauma, roce, calor, alimentos, estrés<sup>(1-6,10,13-15)</sup>.

Los mediadores químicos y la infiltración de órganos específicos dan lugar a manifestaciones como: úlcera péptica, afección cardio-vascular, palpitations taquicardia, síntomas psiquiátricos no específicos. Pacientes con mastocitosis sistémica pueden tener dolor óseo, fracturas patológicas, artralgias, u osteoporosis generalizada<sup>(1-3,6,10,16)</sup>.

El signo de Darier puede ser considerado como patognomónico de la enfermedad. Sin embargo, aun en casos típicos de mastocitosis puede ser negativo, sobre todo si ocurrió previamente una liberación masiva de mediadores, o también en ciertas formas clínicas como la telangiectasia macularis eruptiva perstans. Otras entidades clínicas como el prurigo agudo, la enfermedad IgA lineal o las urticarias pueden simular el signo de Darier<sup>(1,4,6)</sup>.

La anatomía patológica es el recurso más importante para la confirmación del diagnóstico, donde con HE, se observa la hiperplasia de mastocitos y los gránulos metacromáticos mejor observados con tinción de Giemsa o Azul de Toluidina<sup>(1,10,13)</sup>.

Estudios de imágenes o biopsia de médula ósea u otros órganos internos no están indicados en ausencia de anomalías celulares en sangre periférica o signos específicos de afectación de órganos internos<sup>(1,4,6)</sup>.

Los mastocitos son células derivadas de la médula ósea, por lo que expresan CD45 (CLA), CD 117 (KIT),

HLA-DR. Marcadores específicos son: heparina, tripsina y quimasa. Los mastocitos de las formas sistémicas pueden expresar de manera aberrante CD2 y CD25<sup>(1,6,7)</sup>.

El factor de crecimiento de los mastocitos, esencial para el desarrollo normal de estas células desde los progenitores hematopoyéticos, interactúa con el receptor KIT en la superficie de estas células. Estos receptores al ser activados, inducen el crecimiento y evita la apoptosis celular<sup>(1,6,13,16)</sup>.

Muchos de los defectos moleculares asociados implican mutaciones somáticas en el gen que codifica KIT. Existen pocos datos que una sobreexpresión del factor de crecimiento de los mastocitos pueda desempeñar algún papel en la patogenia<sup>(6,13,16)</sup>.

Se mencionan casos raros de mastocitosis familiar, por lo general asociados con los tumores GIST, aunque parecen no ser hereditarios<sup>(6,13)</sup>.

Los diagnósticos diferenciales que pueden plantearse son: Prurigo por picadura de insectos, escabiosis nodular, la histiocitosis de células de Langerhans, urticaria, nevos, xantogranuloma juvenil, manchas café con leche<sup>(1,6,9,15)</sup>.

El tratamiento se basa principalmente en las medidas higiénico-dietéticas, evitando factores que provoquen la liberación de mediadores de los mastocitos. Los factores liberadores de los mediadores que deben ser evitados son:

El ejercicio, la fricción de la piel, choques de calor, baños calientes o fríos, picaduras de insectos,

traumatismos, factores psíquicos, estrés, alimentos ricos en histamina (quesos, embutidos, conservas, mariscos, legumbres), alimentos histamino - liberadores (clara de huevo, tomate, espinacas, frutillas, bananas, piña, nueces, chocolate) y medicamentos como AINES, antibióticos, anestésicos<sup>(1,6,9-11,16)</sup>.

Generalmente no requieren tratamiento farmacológico. En los casos necesarios, los antihistamínicos H1 (hidroxicina, cetirizina, fexofenadina) suelen ser útiles para la rubefacción y el prurito. La terapia con corticoides tópicos se reservaría para niños mayores de 2 años. El cromoglicato disódico y el ketotifeno, agentes estabilizadores de la degranulación del mastocito también mostraron buenos resultados<sup>(7-9,12,16)</sup>.

El pronóstico de la mastocitosis en la edad pediátrica depende de la forma clínica. Los mastocitomas tienen buen pronóstico, casi todos desaparecen antes de los 18 años. La forma cutánea difusa es grave, pero si supera el periodo neonatal y la lactancia, las lesiones tienden a resolverse sin secuelas. La evolución de la mastocitosis máculo - papulosa es más incierta, pues el 50-60% de los casos involucionan hacia la pubertad, pero el resto persiste en la vida adulta con probable progresión a formas sistémicas<sup>(6,12,13,16)</sup>.

En conclusión, en pacientes que acuden con lesiones cutáneas tipo pápulas pruriginosas, debe plantearse como diagnóstico a la urticaria pigmentosa, si bien es poco frecuente y autolimitada, el tratamiento y manejo dependen fundamentalmente de las medidas higiénico dietéticas.

## REFERENCIAS

1. Tharp M. Mastocitosis. En: Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editores. Fitzpatrick dermatología en medicina general. 8ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2014. p.1809-1818.
2. Bocian M. Infiltraciones cutáneas. En: Larralde M, Abad E, Luna P, editores. Dermatología pediátrica. 2ª ed. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2010. p. 421-26.
3. Conejos M, Álvarez I, Gil M, Sevilla I. Mastocitosis: actualización y aspectos de interés para el médico de atención primaria, primera parte. Semergen. 2010;36(5):283-89.
4. Spada J, Lequioa M, Pyke M, Hernández M, Chouela E. Urticaria pigmentosa: dos presentaciones clínicas diferentes en pediatría. Arch Argent Pediatr. 2011;109(4):e72-e76.
5. González S, Palma S, Pérez R, Arias A. Mastocitosis. Revista Alergia México. 2015;62:60-74.
6. Castells MC, Akin C. Mastocytosis (cutaneous and

- systemic): epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations. In: Bochner BS(Ed). UpToDate. Waltham, MA.
7. Azaña J, Torrelo A, Matito A. Actualización en mastocitosis: parte 2, categorías, pronóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(1):15-22.
  8. Martínez L, Aldama A. Frecuencia de patologías en el servicio de Dermatología del Hospital Nacional año 2011. *Gac Dermatol Asunción.* 2013;8(1):27-32.
  9. Rueda M, Yarza M, Colina V, Gallego V, Pereira S, Navacchia D, Valle L. Mastocitosis cutánea: revisión de 10 años de experiencia en el Servicio de Dermatología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. *Dermatol Argent.* 2011;17(1):32-39.
  10. Johnson B, Honig P. Enfermedades congénitas (genodermatosis). En: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, editores. *Lever histopatología de la piel.* 8ª ed. Buenos Aires: Editorial Inter-Médica; 1997. p. 111-140.
  11. Ustáriz C, Hernández A. Mastocitosis cutánea: presentación de un caso. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* 2010;26(1):163-68.
  12. Fett Nicole M, Teng J, Longley BJ. Familiar urticaria pigmentosa: report of a family and review of the role of kit mutations. *Am J Dermatopath.* 2013;35(1):113-16.
  13. Díaz P, Carrete B, García E, Trujillo Y, Puentes M. Presentación de caso: mastocitosis: urticaria pigmentosa. *Rev Ciencias Médicas.* 2015;19(3):556-63.
  14. Zegpi M, Hasbún P, Berroeta D. Mastocitosis cutánea: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr.* 2015;104:1-4.
  15. Maldonado G, Campos B, García M. Mastocitosis cutánea: lo que el pediatra debe saber. *Alergia Asma e Inmunología Pediátrica.* 2015;24(3):78-85.
  16. Torrelo A, Genn O, Díaz B. Mastocitosis. En: Pueyo S, Valverde R, editores. *Dermatología neonatal.* Buenos Aires: Buschi; 2005. p. 319-26.