Mastocitosis en un hospital público de Guatemala

Mastocytosis in a public hospital in Guatemala

Sussana Chen-Qiu, Alfredo J. Flores*, Patricia Mayén y Karla Martínez

Servicio de Dermatología Pediátrica, Hospital General San Juan de Dios, Ciudad de Guatemala, Guatemala

Resumen

Mastocitosis está definida como la acumulación y la expansión de mastocitos en tejidos de varios órganos. Su clasificación se divide en tres categorías principales: mastocitosis cutánea, mastocitosis sistémica y sarcoma de mastocitos. En la población pediátrica el 90% de los casos son de tipo cutáneo y de curso benigno con manifestaciones sintomáticas variables. Es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 1 en 10,000 personas. Para establecer la epidemiología e identificar la presentación clínica, laboratorios y el tratamiento de mastocitosis se realizó un estudio retrospectivo observacional de seis casos de pacientes que consultaron al servicio de dermatología pediátrica en el Hospital General San Juan de Dios de Guatemala, de enero de 2012 a diciembre de 2020. Existe una relación 2:1, con predominancia masculina. La edad de aparición es variable, desde el nacimiento hasta los 8 años. El prurito fue el mayor síntoma asociado. La topografía más común fue el tronco y las extremidades; y la morfología de manchas hiperocrómicas. En la mayoría se observó máculas hiperpigmentadas o eritematosas con formación de ampollas (signo de Darier). Se obtuvo confirmación histológica en cuatro de los seis casos. Todos los pacientes presentaron mastocitosis cutánea, principalmente del subtipo urticaria pigmentosa. No se encontró manifestación sistémica secundaria a la mastocitosis. Este estudio ayuda a identificar la prevalencia y los hallazgos clínicos e histopatológicos en pacientes pediátricos con mastocitosis, la cual se debe sospechar en pacientes que presentan prurito y máculas hiperpigmentadas o eritematosas con signo de Darier en el tronco y las extremidades.

Palabras clave: Mastocitosis. Mastocitosis cutánea. Dermatología pediátrica.

Abstract

Mastocytosis is defined as the accumulation and expansion of mast cells in tissues of different organs. Its classification is divided into three main categories: cutaneous mastocytosis, systemic mastocytosis, and mast cell sarcoma. In the pediatric population, 90% of cases are cutaneous and benign with variable symptomatic manifestations. It is a rare disorder, with an estimated prevalence at 1 per 10,000 persons. To establish the epidemiology and identify the clinical presentation, laboratories and treatment of mastocytosis, a retrospective observational study was conducted of 6 cases of patients who consulted the pediatrics' dermatology outpatient clinic at the San Juan de Dios General Hospital in Guatemala, from January 2012 to December 2020. There is a 2:1 relationship, with a male predominance. The age of onset is variable, from birth to 8 years of age. Pruritus was the major associated symptom. The most common topography was the trunk and extremities; and the morphology of hyperchromic macules. In most cases, hyperpigmented or erythematous macules that blistered (Darier's sign) were observed. Histological confirmation was obtained in four of the six cases. All patients presented with cutaneous mastocytosis, with the predominant subtype being urticaria pigmentosa. No systemic manifestation secondary to mastocytosis was found. This study helps to identify the prevalence and clinical and histopathological findings in pediatric

Correspondencia:

*Alfredo J. Flores

E-mail: alfredojoseflores@gmail.com

Fecha de recepción: 11-02-2021

Fecha de aceptación: 07-09-2021

DOI: 10.24875/MCUT.21000013

Disponible en internet: 28-01-2022

Med Cutan Iber Lat Am. 2022;50(1):48-53

www.MedicinaCutaneaLA.com

0210-5187/© 2021 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

patients with mastocytosis, which should be suspected in patients with pruritus and hyperpigmented or erythematous macules with Darier's sign on the trunk and extremities.

Keywords: Mastocytosis. Cutaneous mastocytosis. Pediatric dermatology.

Introducción

La mastocitosis es una patología con una acumulación exagerada y anormal de mastocitos en uno o en varios tejidos; la piel es donde mayor acumulación hay¹⁻⁴. Los mastocitos pueden estar distribuidos dentro de la dermis, el sistema respiratorio, el tracto gastrointestinal, el sistema genitourinario, adyacentes a los vasos sanguíneos y linfáticos, o cerca de nervios periféricos². La Organización Mundial de la Salud ha clasificado la mastocitosis bajo las neoplasias mieloides y la ha dividido en tres categorías: mastocitosis cutánea, mastocitosis sistémica y sarcoma de mastocitos^{1,5}. A su vez, la mastocitosis cutánea se ha subdividido a maculopapular (también llamada urticaria pigmentosa), difusa y mastocitoma. La mastocitosis sistémica se ha subdividido en indolente, latente, con una neoplasia hematológica asociada, agresiva y leucemia mastocitaria⁶ (Tabla 1).

No existen estudios epidemiológicos que definan la incidencia precisa ni la prevalencia de la mastocitosis en la población general^{4,6}. Se ha estimado una prevalencia de 1 en 10,000 personas, mientras que en los Estados Unidos de América se considera una enfermedad huérfana que afecta a < 200,000 personas⁶. Los estudios muestran que es esporádica, aunque existen reportes de casos de ocurrencia familiar; predomina ligeramente en el sexo masculino y la mayoría de los pacientes reportados son de raza blanca⁷⁻⁹.

La mastocitosis cutánea es una enfermedad principalmente de la niñez^{3,4,8}. Se presenta con mayor frecuencia desde el nacimiento hasta la edad mediana; el 55% tienen un inicio antes de los 2 años de edad, el 25% pueden presentarse desde el nacimiento y el 10% entre los 2 y 15 años⁴.

Su presentación clínica es amplia y la forma cutánea puede incluir un mastocitoma solitario con prurito, urticaria, formación de ampollas y enrojecimiento (*flushing*) sistémico, o más frecuentemente se presenta como numerosas máculas y pápulas eritematosas marrones. El signo de Darier es patognomónico, consistente en lesiones urticariales debidas a un frote intenso, secundario a la liberación de histamina por la desgranulación de mastocitos causada por el trauma mecánico³.

Tabla 1. Clasificación de la mastocitosis actualizada (2016) de la Organización Mundial de la Salud

Mastocitosis cutánea
– Maculopapular (urticaria pigmentosa)
– Difusa
– Mastocitoma de piel
Mastocitosis sistémica
– Indolente
– Latente
– Con neoplasia hematológica asociada*
– Agresiva
– Leucemia de mastocitos
Sarcoma de mastocitos

*Anteriormente se podía utilizar el término «mastocitosis sistémica asociada con otras enfermedades hematológicas clonales con células no mastocitos»; en la actualidad se pueden utilizar como sinónimos.

El abordaje de la mastocitosis debe comprender exámenes de laboratorio (triptasa sérica total), biopsia de piel (si es necesario apoyarse con pruebas inmunohistoquímicas) y una evaluación clínica completa^{10,11}. La triptasa sérica es un marcador positivo para mastocitosis sistémica. El estudio de Brockow determinó que solo en los niños con mastocitosis sistémica se incrementaron las concentraciones de triptasa (> 20 ng/ml); pese a esto, fueron concentraciones inferiores en comparación con los adultos⁶. El tratamiento consiste en control del prurito y de las lesiones con antihistamínicos H1 o H2^{3-5,8}.

A continuación, se describen los casos de seis niños con mastocitosis que fueron atendidos en nuestra consulta externa en el Hospital General San Juan de Dios, en la Ciudad de Guatemala, entre enero de 2012 y diciembre de 2020. El objetivo es establecer la epidemiología, la presentación clínica, los laboratorios y el manejo de los pacientes con mastocitosis en nuestro centro hospitalario. De la misma manera, se describen los resultados terapéuticos clave en estos pacientes.

Método

Se realizó un estudio retrospectivo observacional mediante la revisión de los expedientes y las biopsias de piel de los pacientes diagnosticados con mastocitosis en los últimos 9 años, de enero de 2012 a diciembre

Figura 1. Manchas hipercrómicas marrones y eritematosas. **A y B:** presentación en las extremidades. **C:** presentación en el tronco.

de 2020, vistos en la consulta externa de dermatología pediátrica en nuestro hospital. Se recolectaron los datos epidemiológicos de sexo y edad, motivo de consulta, presentación clínica a la evaluación física, presencia de signo de Darier, laboratorios de importancia, datos del informe histopatológico, tratamiento administrado y evolución del paciente. Se contó con la autorización del comité de ética de la institución.

Resultados

Se identificaron seis pacientes con mastocitosis en nuestra base de datos, de los cuales todos los expedientes clínicos estaban disponibles (Tabla 2). En este estudio existe una predominancia masculina (2:1). Las edades de aparición de la enfermedad fueron desde el nacimiento hasta los 8 años. La presentación clínica más frecuente, en cinco pacientes, fue la urticaria pigmentosa, y hubo un solo caso de mastocitosis difusa. La topografía más común fue el tronco y las extremidades, con presentación clínica de manchas hipercrómicas marrones y eritematosas (33,33%) (Fig. 1). El 84% de los pacientes presentaron signo de Darier positivo. El síntoma que se asoció con mayor frecuencia en la presentación de la mastocitosis fue el prurito. Un paciente presentó taquicardia e hipotensión; en este, se realizó un frote de médula ósea que reportó hallazgos normales

con ligera eosinofilia. En la histopatología, a cuatro pacientes se les brindó el diagnóstico de mastocitosis cutánea con presencia de gránulos basófilos intracitoplasmáticos en los mastocitos (Fig. 2).

Los pacientes tuvieron buena evolución clínica al utilizar dos antihistamínicos, especialmente ketotifeno asociado a cetirizina, desloratadina, desloratadina o rupatadina, dependiendo de la tolerancia, así como terapia de mantenimiento con emolientes y jabones «syndet». Solo un paciente tuvo necesidad de iniciar propranolol por síntomas sistémicos.

Discusión

La mastocitosis es una enfermedad que afecta principalmente a pacientes en edad pediátrica. Como mencionan Maldonado et al.,¹⁰⁻¹² el signo de Darier es patognomónico de la enfermedad y se manifestó en la mayoría de nuestros pacientes. Por este motivo, es importante identificarlo cuando se tiene la sospecha clínica². La mayoría de los pacientes presentaron las manifestaciones clínicas clásicas de máculas o pápulas de color rojo o marrón, regularmente múltiples y diseminadas, como mencionan Kiszewski et al.¹⁰ en su estudio. Un paciente presentó vesículas y otro tuvo una presentación clínica de mayor reto diagnóstico, con lesiones urticariales y dermatografismo positivo.

Tabla 2. Características de los seis pacientes con mastocitosis

Caso	Edad	Sexo	Características clínicas	Darier	Laboratorios	Estudio histopatológico	Diagnóstico	Evolución y tratamiento
1	6 meses	M	Diseminado en tronco y extremidades: múltiples maculas de color café, límites definidos, pruriginosas	+	Anemia IgE: 37.1	Cambios inflamatorios crónicos	Urticaria pigmentosa	Buena Cuidados de piel con jabón «syndet» y crema de pH ácido
2	1 año	M	Generalizado en cuerpo: máculas eritematosas marrones, pruriginosas	+	⊘	Giemsa: gránulos púrpura intracitoplasmáticos	Urticaria pigmentosa	Buena Loratadina, desloratadina, levocetirizina, rupatadina, ketotifeno
3	8 años	F	Diseminado en cuello, tronco y extremidades: habones pruriginosos, dermatografismo +	-	IgE: 56.2 ASO: 95.3	⊘	Urticaria pigmentosa	Buena Desloratadina, ranitidina, ketotifeno
4	2 días	F	Diseminado a cabeza, tronco y miembros inferiores: eritema, pápulas confluentes eritemato-violáceas sobre base eritematosa y vesículas agrupadas de 2-3 mm sobre base eritematosa	+	⊘	Mastocitosis cutánea, C-KIT +, CD1A – Giemsa: gránulos púrpura intracitoplasmáticos	Urticaria pigmentosa	Buena Cetirizina
5	7 años	M	Diseminado en tronco y extremidades: pápulas eritematosas y marrones, pruriginosas Taquicardia Acondroplasia con seguimiento por genética	+	⊘	Mastocitosis cutánea, urticaria pigmentosa Médula ósea normal con ligera eosinofilia	Urticaria pigmentosa	Buena Cetirizina, ketotifeno, desonida
6	4 años	M	Diseminado en tórax posterior y extremidades: manchas hipercrómicas, de tamaño variable, planas, con contornos definidos Prurito, hipotensión, taquicardia sinusal	+	Triptasa sérica: 5.63 FA: 362 LDH: 266	Mastocitosis Mastocitos evidentes con Giemsa	Mastocitosis difusa	Estable Ketotifeno, loratadina; ranitidina, cetirizina, rupatadina; propranolol Seguimiento por 7 años: continúa propranolol, ketotifeno, rupatadina

ASO: anticuerpos contra estreptolisina O; F: femenino; FA: fosfatasa alcalina; IgE: inmunoglobulina E; LDH: lactato deshidrogenasa; M: masculino; ⊘: no se realizaron.

Figura 2. Tinción de Giemsa (100×). Mastocitos con gránulos basófilos intracitoplasmáticos.

Ningún paciente mostró signos de afección sistémica con enrojecimiento (*flushing*) o niveles altos de histamina en otros tejidos, con síntomas de náusea, vómitos, hemorragia gastrointestinal, diarrea, esteatorrea, hepatomegalia ni esplenomegalia, como mencionan Prendiville³ y Paller⁸, pero sí se evaluaron dos pacientes con taquicardia. Uno de ellos presentó periodos con hipotensión, por lo que se le determinó la triptasa sérica para descartar afectación sistémica, la cual se encontraba dentro de los límites normales, y actualmente continúa en seguimiento por cardiología, quienes agregaron propranolol en su tratamiento.

Sandru et al.¹¹ consideran necesario, para el abordaje de esta patología, determinar los niveles de triptasa sérica. Nuestro hospital no cuenta con este recurso y, por lo tanto, se dificulta realizar mediciones basales y de control en los pacientes. También es importante hacer una biopsia de piel para estudio anatomopatológico; sin embargo, en nuestro centro puede ser complicado porque algunos padres son renuentes a este tipo de procedimientos o no se cuenta con tinciones específicas. En diversos estudios se ha identificado que la detección en sangre periférica de KIT D816V implica una posible afectación sistémica¹².

Tampoco se detectó ninguna malignidad hematológica o mieloproliferativa asociada en los pacientes estudiados, ni alteraciones radiográficas, por lo que se infiere que en pediatría el curso es benigno^{1,3}.

Conclusiones

En Guatemala no existen estudios que describan la epidemiología y las características clínicas e histopatológicas de la mastocitosis cutánea en la edad pediátrica. En ocasiones, estos pacientes pueden ser mal diagnosticados por otros médicos que confundan la patología con diversas afecciones cutáneas. La mastocitosis es infrecuente en todo el mundo, y en nuestro servicio de dermatología pediátrica del Hospital General San Juan de Dios de Guatemala también tiene poca incidencia.

En estos casos hubo un predominio masculino, con una relación 2:1, y la forma de presentación más frecuente fue urticaria pigmentosa, con signo de Darier positivo en más del 80%, por lo que se debe realizar en todos los casos sospechosos. La biopsia cutánea es fundamental y ayuda a establecer el diagnóstico final de mastocitosis.

Hubo un paciente con síntomas sistémicos que no tenía afección de médula ósea, con niveles de triptasa sérica normales; pese a esto, es importante realizar este estudio de manera basal para llevar un mejor seguimiento del paciente.

La mastocitosis es crónica y no tiene cura, pero en pediatría suele ser benigna. El tratamiento consiste en control del prurito con antihistamínicos, estabilizadores de la membrana de los mastocitos. Cabe mencionar que, a pesar de ser una enfermedad que identifica al dermatólogo, se debe abordar de manera multidisciplinaria si los pacientes presentan síntomas, para así brindarles una mejor calidad de vida.

Financiamiento

No se obtuvo ningún tipo de financiamiento en la elaboración de este documento.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento

informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O, et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: current status and outlook toward the future. *Cancer Res.* 2017;77:1261-70.
2. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017;129:1420-7.
3. Prendiville JS, Krol AL. Diseases of the dermis and subcutaneous tissues. En: Schachner LA, Hansen RC, editores. *Pediatric dermatology.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1039-46.
4. Bhullar H, Martyres R, Nicholls K, Varigos G, Douglass J, Saracino A. Mastocytosis: a case series of 107 consecutive patients. *BJD.* 2017;178:e28-9.
5. González JL, Ballesteros ZJ, Mantilla JC. Mastocitosis cutánea maculopapular: informe de caso de un lactante masculino. *Dermatol Rev Mex.* 2019;63:514-8.
6. Bockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin Noth Am.* 2014;34:283-95.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127:2391-405.
8. Paller A, Mancini AJ. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 215-8.
9. Mast Cells and Mast Cell Diseases: Overview, Definitions, Diagnosis and Classification. *The Mastocytosis Chronicles.* The Mastocytosis Society, Inc. Special Edition. 2020-2021, 2:5-8. Disponible en: https://tmsforacure.org/wp-content/uploads/TMS_Chronicles_SE_012020_PRINT.pdf
10. Maldonado-Colín G, Campos-Cabrera BL, García-Romero MT. Mastocitosis cutánea: lo que el pediatra debe saber. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2015;24(3):78-85.
11. Sandru F, Petca RC, Costescu M, Dumitra cu MC, Popa A, Petca A, et al. Cutaneous mastocytosis in childhood — update from the literature. *J Clin Med.* 2021;10:1474.
12. Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sánchez-Muñoz L, Álvarez-Twose I, Mayado A, Caldas C, et al. Detection of the KIT D816V mutation in peripheral blood of systemic mastocytosis: diagnostic implications. *Mod Pathol.* 2015;28:1138-49.