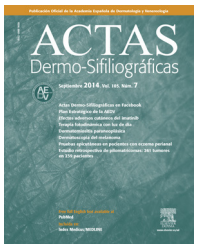
Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Actas Dermosifiliogr. 2016;107(1):15–22

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at www.actasdermo.org



REVISIÓN

# Actualización en mastocitosis. Parte 2: categorías, pronóstico y tratamiento

**J.M. Azaña**[a,*], **A. Torrelo**[b] y **A. Matito**[c]

[a] *Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario, Albacete, España*
[b] *Servicio de Dermatología, Hospital del Niño Jesús, Madrid, España*
[c] *Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha, Hospital Virgen del Valle, Toledo, España*

Recibido el 14 de junio de 2015; aceptado el 12 de septiembre de 2015
Disponible en Internet el 30 de octubre de 2015

**PALABRAS CLAVE**
Mastocitosis;
Mastocitoma;
Mastocitosis cutánea;
Mastocitosis sistémica;
Urticaria pigmentosa;
Triptasas

**Resumen** Las mastocitosis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la proliferación clonal de mastocitos en distintos órganos, siendo la localización cutánea la más frecuente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las mastocitosis cutáneas en mastocitomas, mastocitosis máculo-papulosas y mastocitosis cutánea difusa, mientras que las formas sistémicas incluyen las mastocitosis indolentes, las agresivas, las asociadas a otra hematopatía monoclonal y la leucemia mastocitaria; el sarcoma mastocitario y el mastocitoma extracutáneo son variantes muy poco frecuentes. Aunque la evolución de la enfermedad en los niños es impredecible, con frecuencia las lesiones desaparecen durante la infancia; en los adultos la enfermedad tiende a persistir. El tratamiento se dirige a controlar las manifestaciones clínicas debidas a la acción de los mediadores mastocitarios, mientras que las formas agresivas requerirán de tratamientos dirigidos a reducir la masa mastocitaria.
© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

**KEYWORDS**
Mastocytosis;
Mastocytoma;
Cutaneous mastocytosis;
Systemic mastocytosis;
Urticaria pigmentosa;
Tryptases

## Update on Mastocytosis (Part 2): Categories, Prognosis, and Treatment

**Abstract** Mastocytosis is a term used to describe a heterogeneous group of disorders characterized by clonal proliferation of mast cells in different organs. The organ most often affected is the skin. The World Health Organization classifies cutaneous mastocytosis into mastocytoma, maculopapular cutaneous mastocytosis, and diffuse mastocytosis. The systemic variants in this classification are as follows: indolent systemic mastocytosis (SM), aggressive SM, SM with an associated clonal hematological non-mast cell lineage disease, mast cell leukemia, mast cell sarcoma, and extracutaneous mastocytoma. The two latest systemic variants are rare. Although

* Autor para correspondencia.
*Correo electrónico:* jmazana8@gmail.com (J.M. Azaña).

http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.09.009
0001-7310/© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



the course of disease is unpredictable in children, lesions generally resolve by early adulthood. In adults, however, the disease tends to persist. The goal of treatment should be to control clinical manifestations caused by the release of mast cell mediators and, in more aggressive forms of the disease, to reduce mast cell burden.
© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

## Categorías de mastocitosis

De acuerdo con la OMS y las reuniones de consenso se distinguen las categorías de mastocitosis que quedan recogidas en la tabla 1 [1–4]. Para su desarrollo vamos a dividirlas en formas cutáneas y sistémicas.

### Mastocitosis cutáneas

Desde un punto de vista dermatológico, y aunque todavía no se ha establecido una clasificación ideal que correlacione el tipo de lesión con el pronóstico, entendido con tendencia a involucionar o con riesgo de afectación sistémica, se han descrito 5 morfologías para las lesiones cutáneas presentes en las mastocitosis[5,6].

1) Máculo-papulosa. Es la forma clínica cutánea más común, clásicamente conocida como urticaria pigmentosa, caracterizada por máculas y pápulas de coloración eritematosa, o con una pigmentación marrón más o menos intensa, de tamaño y número variable y de localización preferencial en el tronco[2,7] (fig. 1).
   Las lesiones tienden a persistir en los adultos mientras que en los casos pediátricos se produce una regresión parcial o completa en 2/3 de los casos[8].
2) En placas, típica de la infancia y con evolución habitualmente favorable (fig. 2).
3) Mastocitoma o mastocitosis nodulares (lesión única o varias lesiones) (fig. 3). El mastocitoma cutáneo solitario aparece preferentemente en la infancia, aunque se han descrito casos aislados en adultos[9,10]. En una serie de 33 pacientes el 60% de los mastocitomas eran congénitos y más de la mitad de los casos se localizaban en las extremidades, aunque no en las palmas ni en las plantas[11]. Las manifestaciones clínicas suelen ser cutáneas y limitadas a la lesión: prurito discreto, con episodios de urticación tras la fricción de la misma (el conocido como signo de Darier[12], patognomónico de las lesiones de mastocitosis, pero que puede desencadenar síntomas agudos sistémicos secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios, sobre todo en las lesiones

**Figura 2** Mastocitosis cutánea en placas.

**Figura 1** Mastocitosis cutánea máculo-papulosa.

**Figura 3** Mastocitosis nodular (mastocitoma solitario).

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



**Tabla 1** Clasificación de las mastocitosis

| | | |
|---|---|---|
| Mastocitosis cutánea | Urticaria pigmentosa | |
| | Mastocitosis cutánea difusa | |
| | Mastocitoma cutáneo | |
| Mastocitosis sistémica | Mastocitosis sistémica indolente | |
| | Mastocitosis sistémica latente[a] | |
| | Mastocitosis asociada a otra hemopatía monoclonal | Síndrome mielodisplásico<br>Síndrome mieloproliferativo<br>Leucemia mieloide aguda<br>Linfoma no Hodgkin |
| | Mastocitosis sistémica agresiva | |
| | Leucemia de MC | |
| | Sarcoma de MC | |
| Mastocitoma extracutáneo | | |

MC: mastocitos.
[a] O *smouldering*, definida por presentar al menos 2 criterios «B»[2] (tabla 2).
Fuente: Valent et al.[1]; Valent et al.[2]; Akin y Valent[3]; Horny et al.[4].

de mayor tamaño[11]) y la formación de vesículas o ampollas tras la fricción, esta última manifestación solo en lactantes o niños pequeños. Presentan una evolución benigna, con tendencia a la desaparición a lo largo de la infancia[2,11].

4) Mastocitosis cutánea difusa. Es una forma cutánea poco frecuente, con presentación neonatal o en los primeros meses de vida, y caracterizada por una sintomatología intensa secundaria a una mayor infiltración mastocitaria de la piel. La primera manifestación puede ser la presencia de ampollas, incluso hemorrágicas, que plantean un amplio diagnóstico diferencial en el neonato (fig. 4). Suelen presentar una sintomatología intensa secundaria a la liberación de mediadores, incluso con compromiso vital, sobre todo en los primeros 18 meses desde el inicio, que sin embargo se va atenuando durante la evolución de la enfermedad[8,13].

   Este término se ha empleado para referirse a lesiones de mastocitosis con amplia afectación cutánea, de modo que se han incluido formas máculo-papulosas y/o nodulares muy extensas, así como las formas eritrodérmicas generalizadas[14]. Sin embargo, debería reservarse para las formas eritrodérmicas[14].

5) Mastocitosis cutánea telangiectásica. Forma clínica presente en adultos, y solo de forma ocasional en la infancia. Se caracteriza por la presencia de telangiectasias eritematosas y/o parduzcas de predominio en el tronco (fig. 5). En esta clasificación se presenta como una forma individualizada, en lugar de incluirla como una variante de la máculo-papulosa. Sería la conocida en clasificaciones anteriores como telangiectasia macular eruptiva persistente *(telangiectasia macularis eruptiva perstans)*[4,5].

Como en otros procesos cutáneos, se han descrito formas clínicas con lesiones cutáneas limitadas a un segmento o área corporal, publicadas como nevoides, lineales o unilaterales[15–17]. De acuerdo con Happle[18] 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 esa zona. En cualquier caso son excepcionales.

Esta clasificación de las lesiones cutáneas de mastocitosis se encuentra bastante limitada tanto desde el aspecto

**Figura 4** Mastocitosis cutánea difusa en un lactante. Formación espontánea de vesículas y ampollas desencadenadas por la fricción.

**Figura 5** Mastocitosis cutánea telangiectásica.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



**Tabla 2** Criterios de la OMS para establecer al carácter agresivo de las mastocitosis

| |
|---|
| *Criterios B* |
| Carga mastocitaria elevada, con infiltración de médula ósea superior al 30% y triptasa mayor de 200 ng/ml |
| Médula ósea hipercelular o signos de mielodisplasia o alteraciones en los recuentos en sangre periférica sin progresión |
| Hepato y/o esplenomegalia sin alteración funcional. Adenomegalias mayores de 2 cm en ecografía o TAC |
| *Criterios C* |
| Alteración de la función de órganos |
| Citopenias (una o más), leucocitos < 1.000/μl, hemoglobina < 10 g/dl, plaquetas < 100.000/μl |
| Hepatoesplenomegalia con ascitis, función hepática anormal o hipertensión portal. Bazo palpable con hiperesplenismo |
| Malabsorción intestinal con hipoalbuminemia y pérdida de peso |
| Lesión ósea con osteólisis y/u osteoporosis severa con fracturas patológicas[a] |

[a] Criterio retirado en la última reunión de consenso de 2012.
Fuente: Valent et al.[1]; Valent et al.[2]; Horny et al.[4].

clínico (las lesiones en las formas pediátricas tienen mayor heterogeneidad que en adultos) como en el pronóstico (tendencia a regresar o evolucionar hacia una forma sistémica), y se encuentra actualmente sometida a revisión.

## Mastocitosis sistémicas

Las formas sistémicas indolentes (MSI) son las más frecuentes entre los adultos, pudiendo encontrarse casos con lesión cutánea (MSIp+), que corresponden al 79% de las mastocitosis sistémicas en seguimiento por la Red Española de Mastocitosis (REMA)[19], así como casos sin lesiones cutáneas de mastocitosis (MSIp−)[20] que cursan con cuadros de anafilaxia en los que predomina la sintomatología cardiovascular.

La OMS ha definido unos criterios para establecer el carácter agresivo de las mastocitosis[1,2,4] (tabla 2). Las MSI no cumplen los criterios «B» ni «C», sin embargo la clasificación de la OMS incluye la subcategoría *smouldering* o sistémica latente que se caracteriza por presentar 2 o más signos «B», pero no signos «C».

En las MSIp− el porcentaje de mastocitos (MC) en la médula ósea, así como el número de casos con agregados mastocitarios medulares es menor que en las MSIp+. Los MC presentan un inmunofenotipo activado en la mayoría de los casos y el patrón de mutaciones es diferente, ya que en un 6% de los casos se detectan mutaciones del c-Kit en el exón 17 diferentes de la típica D816V como se ha expuesto anteriormente. Además, el porcentaje de casos con mutación multilineal del c-Kit (factor de riesgo para presentar progresión de la enfermedad) es mucho menor que en las MSIp+ (6% frente a 23%)[20].

Por otra parte, también existe otra categoría de mastocitosis denominada mastocitosis sistémica bien diferenciada[21]. Se trata de una forma poco común que corresponde al 6% de las MS del adulto (REMA, datos no publicados). Se caracteriza por su inicio pediátrico en la gran mayoría de los casos, la presencia de lesiones cutáneas nodulares de tamaño variable que afectan fundamentalmente el tronco, el cuello y las raíces de los miembros, así como la presencia de síntomas de liberación. Los MC de médula ósea son de mayor tamaño, redondos, con núcleo central, granulación abundante con distribución regular y son frecuentes las vacuolas citoplásmicas; no expresan el antígeno CD25 y su inmunofenotipo es maduro, similar al de los MC normales, aunque suelen expresar CD30[3,22]. Las mutaciones del c-Kit en el exón 17 están presentes en una proporción muy baja de casos (29%)[23], si bien se han descrito casos aislados con mutaciones en otros puntos del gen c-Kit, como la mutación transmembrana Phe522Cys[21].

Las mastocitosis sistémicas agresivas representan el 6% de los casos de MS controlados por la REMA y el 60% tienen lesiones cutáneas (REMA, datos no publicados). Clínicamente pueden cursar con hepatomegalia y esplenomegalia de gran tamaño, adenomegalias abdominales de tamaño superior a 2 cm, con frecuencia ascitis y derrame pleural, malabsorción grave con hipoproteinemia e hipoalbuminemia, citopenias secundarias a hiperesplenismo, infiltración medular, fibrosis o a una combinación de todas estas manifestaciones, con cifras de triptasa superiores a 200 ng/ml. El estudio histológico de la médula ósea revela una infiltración mastocitaria marcada, los MC expresan CD25 y tienen un patrón inmunofenotípico inmaduro[24] y la mutación de c-Kit es multilineal (afecta también a otras líneas hematopoyéticas), implicando en el 50% de los casos las líneas mieloide y linfoide[25].

La leucemia de mastocitos es una categoría infrecuente de la enfermedad que se define por la existencia en el aspirado de médula ósea de un porcentaje de MC igual o superior al 20% del total de las células nucleadas y presencia (formas leucémicas) o no (formas aleucémicas) de un 10% o más de MC circulantes en sangre periférica[3].

El sarcoma mastocitario (tumor sólido de mal pronóstico) y el mastocitoma extracutáneo son formas clínicas de mastocitosis muy poco frecuentes[3].

## Pronóstico

El pronóstico se considera favorable en la edad pediátrica: la mayoría de casos se resuelven alrededor de la pubertad, aunque la cifra de pacientes en los que la mastocitosis pediátrica persiste en la vida adulta parece estar subestimada. La información disponible sobre la persistencia en la edad adulta de las mastocitosis pediátricas es limitada[8,26–28].

Las lesiones solitarias habitualmente desaparecen antes de llegar a edad adulta[8,29–31]. Las lesiones nodulares múltiples también pueden regresar de forma espontánea, pero si persisten en la edad adulta tienen una afectación cutánea extensa y asocian síntomas secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios; probablemente se trate de una mastocitosis sistémica bien diferenciada[14], al igual que ocurre con las mastocitosis cutáneas difusas (eritrodérmicas), en las que los síntomas mejoran durante la evolución, la piel suele adquirir un aspecto hiperpigmentado e infiltrado («piel de elefante») y el estudio de médula ósea con frecuencia revela una mastocitosis bien diferenciada[13].

En aquellos pacientes en los que se diagnosticó una afectación sistémica en la infancia, la enfermedad persistió en la

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



edad adulta[32]. Se han descrito casos aislados de mastocitosis pediátricas con evolución fatal por desarrollo de formas sistémicas agresivas[8].

Actualmente, y al no haberse identificado factores predictivos en las mastocitosis pediátricas, es necesario realizar un seguimiento prolongado de estos pacientes, así como estudios prospectivos que permitan evaluar el significado pronóstico de diversos hallazgos clínicos y analíticos.

En los adultos la enfermedad tiende a persistir. En las formas sistémicas indolentes, las más frecuentes, la probabilidad de progresión a una forma más agresiva de la enfermedad está directamente relacionada con el patrón de mutaciones del c-Kit; así, en las formas con mutación restringida al mastocito, la probabilidad de progresión a 30 años es nula, mientras que en las formas multilineales es del 1,7% ± 1,2% a los 10 años, y del 8,4% ± 5% a los 20 y 25 años[24,33].

## Tratamiento

No se dispone en la actualidad de un tratamiento curativo para esta enfermedad, por lo que el objetivo terapéutico en la mayoría de los casos, en los que como se ha descrito previamente el pronóstico es favorable, será el control de los síntomas. Para ello se recomiendan una serie de medidas generales dirigidas a prevenir aquellos factores que pueden dar lugar a la degranulación mastocitaria masiva, el control de los síntomas asociados a la liberación aguda o persistente de mediadores mastocitarios, y en las formas agresivas el tratamiento citorreductor para disminuir la carga mastocitaria[34,35].

### Medidas generales

Como ocurre con otras enfermedades raras o poco frecuentes, el manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario y en contacto con los centros de referencia.

Todos los pacientes y/o sus cuidadores deben recibir información por escrito sobre la enfermedad. Esta debe incluir información general sobre los factores que pueden inducir síntomas secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios, así como personalizada para cada caso según el patrón de tolerancia que presente a estos posibles desencadenantes. El Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha ha elaborado esos cuadernos de información, que se pueden obtener en su página Web (www.mastocitosis.org) o en la de la asociación de pacientes (www.mastocitosis.com).

### Tratamiento de las mastocitosis pediátricas

Las medidas físicas pueden resultar de gran importancia para disminuir la activación mastocitaria y disminuir la necesidad de tratamiento farmacológico[36]. Incluyen evitar cambios bruscos de temperatura, el calor y el roce o la fricción de las lesiones.

El tratamiento será individualizado dependiendo de la gravedad y del tipo de manifestaciones clínicas y la frecuencia de presentación (tabla 3), instaurándose de forma escalonada.

**Tabla 3** Tratamiento farmacológico de los síntomas y signos secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios en las mastocitosis pediátricas

| | |
|---|---|
| Medidas generales | Evitar desencadenantes<br>Evitar cambios bruscos de temperatura<br>Evitar frotar las lesiones |
| Tratamiento tópico | Hidratación<br>Cromoglicato disódico (0,21-4% cada 6-8 h)<br>Corticoides tópicos<br>Pimecrolimus |
| Tratamiento específico mastocitoma | Medidas locales/tratamiento tópico<br>Eventual extirpación quirúrgica |
| Tratamiento específico de la mastocitosis máculo-papulosa | Medidas generales<br>Antihistamínicos antiH1 (sedantes/no sedantes)<br>Antihistamínicos antiH2<br>Cromoglicato disódico oral (15-20 mg/kg/día dividido en 3 tomas, siempre con el estómago vacío)<br>Antileucotrienos (montelukast)<br>Fotoquimioterapia (psoralenos y UVA, UVB) |
| Tratamiento específico mastocitosis cutánea difusa | Medidas generales<br>Manejo en unidad especializada/eventual cuidados intensivos<br>Dosis plenas de tratamientos anteriores<br>Fotoquimioterapia |

AntiH1: antihistamínicos tipo 1; AntiH2: antihistamínicos tipo 2; UVA: ultravioleta A.
Fuente: Conejos-Miquel et al.[36]; de la Hoz et al.[37].

Se emplean preparados tópicos en fase acuosa de cromoglicato disódico en una concentración del 0,21-4%[36,37]. Los corticoides tópicos también han sido eficaces, en cura abierta o en oclusión nocturna en mastocitomas[36,37] e incluso en infiltración intralesional[38]. Como antihistamínicos se utilizan antihistamínicos tipo 1 sedantes y no sedantes en pauta continua o a demanda, y antihistamínicos tipo 2. El cromoglicato vía oral (15-20 mg/kg/día) se prescribe si no ceden los síntomas con antihistamínicos, el paciente presenta dolor abdominal, diarrea, irritabilidad o trastornos del sueño, o se detectan cifras disminuidas de colesterol, triglicéridos, ferritina o vitamina $B_{12}$ no relacionadas con otra causa[36]; su mecanismo de acción no está plenamente establecido, ya que su absorción es mínima. Los antagonistas de leucotrienos también se administran a casos con difícil control de los síntomas[38]. La fototerapia, ya sea con psoraleno y ultravioleta A o ultravioleta B se reserva para casos excepcionales con afectación cutánea masiva, con cuadros graves y repetidos de formación de ampollas y otros síntomas de liberación masiva de mediadores sin respuesta a los tratamientos anteriores[14,34,36].

La mastocitosis cutánea difusa, forma poco frecuente, debe considerarse una verdadera urgencia médica por el alto riesgo de crisis de liberación mastocitaria, por

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



**Tabla 4** Tratamiento farmacológico de los síntomas y signos secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios en las mastocitosis del adulto

| Signo y síntomas | Fármacos |
|---|---|
| Cutáneos | Antihistamínicos H1 y H2<br>Cromoglicato sódico tópico (0,21-4% cada 6-8 h)<br>Cromoglicato disódico oral (200 mg cada 6 h con el estómago vacío)<br>Coticoides tópicos<br>Corticoides orales[a] |
| Gastrointestinales | Cromoglicato disódico oral<br>Antihistamínicos antiH2 e IBP<br>Corticoides orales o ICOX2[b] |
| Cardiovasculares | Cromoglicato disódico oral<br>Antihistamínicos H1 y H2<br>Antileucotrienos (montelukast)<br>Corticoides orales/AAS[b]<br>Epinefrina autoinyectable[c] |
| Anafilaxia | Epinefrina autoinyectable<br>Corticoides sistémicos<br>Anithistamínicos H1<br>Cromoglicato disódico oral<br>Antihistamínicos H1 y H2[d]<br>Antileucotrienos[d]<br>Omalizumab[e] |
| Déficit de masa ósea | Calcio + vitamina D<br>Bifosfonatos<br>Interferón alfa 2b[e] |

AAS: ácido acetil salicílico, AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IBP: inhibidores de la bomba de protones; ICOX2: inhibidores de la ciclooxigenasa.

[a] Si persisten síntomas intensos a pesar del tratamiento previo.

[b] Si persisten el dolor abdominal y/o diarrea a pesar del tratamiento previo se emplearán los AINE que cada caso tolere.

[c] Hipotensión en el contexto de anafilaxia.

[d] Tratamiento pautado para prevenir la aparición de cuadros agudos por liberación masiva de mediadores mastocitarios.

[e] En casos seleccionados.

Fuente: Conejos-Miquel et al.[36]; de la Hoz et al.[37].

lo que requieren ingreso en unidades especializadas con experiencia en su tratamiento y empleo de los tratamientos anteriores a dosis plenas, incluida la fototerapia[36].

El tratamiento con citostáticos, moduladores de la respuesta biológica como el interferón o inhibidores de tirosina cinasa, está formalmente contraindicado en las mastocitosis pediátricas, excepto en casos realmente excepcionales con riesgo vital[34,38].

## Tratamiento de las mastocitosis del adulto

Además de las medidas generales, en cada paciente se establece una pauta de tratamiento dirigido a controlar la aparición de síntomas secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios en función del perfil y gravedad de síntomas que habitualmente presenta[35]. Se emplean diferentes combinaciones de fármacos según las manifestaciones clínicas del paciente (tabla 4). En general, los pacientes recibirán tratamiento con cromoglicato disódico oral, antihistamínicos tipo 1, sedantes o no sedantes, pautados o a demanda y antihistamínicos tipo 2. Los corticosteroides sistémicos se emplearán en casos refractarios al tratamiento anterior, y los pacientes dispondrán de adrenalina autoinyectable para tratar eventuales episodios de anafilaxia[35,39].

En aquellos casos en los que la ansiedad y/o estrés suponga un desencadenante para los síntomas secundarios a la liberación de mediadores, se indicará valoración psiquiátrica y psicológica, junto con tratamiento con ansiolíticos y/o antidepresivos.

Además se recomienda administrar inmunoterapia específica frente al veneno de himenópteros en los pacientes que hayan presentado una anafilaxia desencadenada por hipersensibilidad inmediata al veneno de uno de estos insectos, y suplementos con calcio, vitamina D, e incluso bifosfonatos, si se detecta un déficit de masa ósea[35].

La terapia antiIgE con omalizumab se ha utilizado con éxito en algunos pacientes con mastocitosis, y se reserva para casos con síntomas graves secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios, refractarios al tratamiento antimediador convencional[40]. Está en curso un ensayo clínico controlado para evaluar la eficacia del omalizumab en el tratamiento de las mastocitosis[38].

En las formas avanzadas de la enfermedad, con elevada carga mastocitaria, se emplea tratamiento citorreductor como hidroxiurea, interferón alfa 2b y cladribina (2-CDA)[38].

Los inhibidores de la tirosina cinasa se perfilan como fármacos prometedores en el tratamiento de las mastocitosis sistémicas. Sin embargo, en el momento actual solo el imatinib ha demostrado su utilidad en aquellos infrecuentes casos de mastocitosis en los que la mutación de c-Kit se produce fuera del dominio tirosina cinasa II, donde se encuentra la típica mutación D816V que confiere una ausencia de respuesta a este fármaco. Otros inhibidores como el masatinib y dasatinib se han empleado en un número muy limitado de pacientes, obteniéndose resultados modestos en la reducción de carga mastocitaria en la médula ósea. Por último, el midostaurin (PKC412) parece un fármaco inhibidor de tirosina cinasa en mastocitosis sistémicas avanzadas, tanto con la mutación D816V de c-Kit o ausencia de la misma[38].

## Conclusiones

Las mastocitosis son enfermedades clonales, con mutaciones en el receptor KIT de membrana en un alto porcentaje de casos, que cursan con manifestaciones clínicas heterogéneas. Las mastocitosis pediátricas suelen tener una afectación que generalmente se acepta como limitada a la piel, presentan un comportamiento benigno y pueden regresar antes de alcanzar la edad adulta. Las formas del adulto permanecen, y asocian afectación sistémica en más del 90% de los casos, aunque el curso suele ser indolente. El tratamiento va principalmente dirigido a: prevenir la aparición de síntomas secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios, evitando los factores desencadenantes; controlar estos síntomas empleando tratamiento antimediador pautado y/o a demanda y reducir la carga mastocitaria en aquellos casos con mastocitosis sistémicas avanzadas.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Al Dr. Luis Escribano por su liderazgo, compromiso y motivación en el estudio de las mastocitosis.

## Bibliografía

1. Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: Consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. Eur J Clin Invest. 2007;37:435–53.
2. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJJ, Li CL, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: A consensus proposal. Leuk Res. 2001;25:603–25.
3. Akin C, Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34:207–18.
4. Horny HP, 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. 54–63.
5. Hartmann K, Henz BM. Classification of cutaneous mastocytosis: A modified consensus proposal. Leuk Res. 2002;26:483–4.
6. Hartmann K, Henz BM. Cutaneous mastocytosis- Clinical heterogeneity. Int Arch Allergy Immunol. 2002;127:143–6.
7. Lange M, Nedoszytko B, Gorska A, Zawrocki A, Sobjanek M, Kozlowski D. Mastocytosis in children and adults: Clinical disease heterogeneity. Arch Med Sci. 2012;8:533–41.
8. Meni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, de Le Sache PL, Damaj G, Hadj-Rabia S, et al. Paediatric mastocytosis: A systematic review of 1,747 cases. Br J Dermatol. 2015;172:642–51.
9. Chang IJ, Yang CY, Sung FY, Ng KY. A red-brown plaque on the nape. Solitary mastocytoma. Arch Dermatol. 2004;140:1275–80.
10. Khan K, Kupferman ME, Gardner JM, Ivan D. Solitary mastocytoma in an adult with an unusual clinical presentation. J Am Acad Dermatol. 2011;65:683–4.
11. Azaña JM, Velasco E, Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A. Mastocitomas: revisión de 33 casos infantiles. Actas Dermosifiliogr. 1993;84:559–62.
12. Skrabs CC. Darier sign: A historical note. Arch Dermatol. 2002;138:1253–4.
13. Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torrelo A, et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. Allergy. 2012;67:813–21.
14. Torrelo A, Alvarez-Twose I, Escribano L. Childhood mastocytosis. Curr Opin Pediatr. 2012;24:480–6.
15. Merika EE, Bunker CB, Francis N, Singh S. A segmental rash in a Young male: A quiz. Naevoid urticaria pigmentosa. Acta Derm Venereol. 2014;94:253–4.
16. González-Castro U, Luelmo-Aguilar J, Castells-Rodellas A. Unilateral facial telangiectasia macularis eruptiva perstans. Int J Dermatol. 1993;32:123–4.
17. Patel N, Stranahan D, Fenske NA. Unilateral telangiectasia macularis eruptiva perstans of the breast. Cutis. 2012;90:26–8.
18. Happle R. Mosaic manifestation of autosomal dominant skin disorders. En: Happle R, editor. Mosaicism in human skin. Berlin Heidelberg: Ed. Springer-Verlag; 2014. p. 122–59.
19. Escribano L, García-Montero A, Sánchez-Muñoz L, Teodosio C, Alvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, et al. Diagnosis of adult mastocytosis: Role for bone marrow analysis. En: Kottke-Marchant K, Davis B, editores. Laboratory hematology practice. London: Wiley-Blackwell; 2012. p. 388–98.
20. Alvarez-Twose I, González de Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Esteban-López MI, Vega A, et al. Clinical, biological and molecular characteristics of systemic mast cell disorders presenting with severe mediator-related symptoms. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1269–78.
21. Akin C, Fumo G, Yavuz AS, Lipsky PE, Neckers L, Metcalfe DD. A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib. Blood. 2004;103:3222–5.
22. Sánchez-Muñoz L, Teodosio C, Morgado JM, Perbellini O, Mayado A, Alvarez-Twose I, et al. Flow cytometry in mastocytosis: Utility as a diagnostic and prognostic tool. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34:297–313.
23. Bibi S, Langenfeld F, Jeanningros S, Brenet F, Soucie E, Hermine O, et al. Molecular defects in mastocytosis: KIT and beyond KIT. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34:239–62.
24. Teodosio C, García-Montero AC, Jara-Acevedo M, Sánchez-Muñoz L, Alvarez-Twose I, Núñez R, et al. Mast cells from different molecular and prognostic subtypes of systemic mastocytosis display distinct immunophenotypes. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:719–26.
25. García-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Núñez R, Prados A, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow haematopoietic 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;108:2366–72.
26. Matito A, Alvarez-Towse I, Morgado JM, Sánchez-Muñoz L, Orfao A, Escribano L. Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: A study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in 45 cases. Int Arch Allergy Immunol. 2011;156:104–11.
27. Caplan RM. The natural course of urticaria pigmentosa. Analysis and follow-up of 112 cases. Arch Dermatol. 1963;87:146–57.
28. Uzzaman A, Maric I, Noel P, Kettelhut BV, Metcalfe DD, Carter MC. Pediatric-onset mastocytosis: A long term clinical follow-up and correlation with bone marrow histopathology. Pediatr Blood Cancer. 2009;53:629–34.
29. Azaña JM, Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A. Urticaria pigmentosa: A review of 67 pediatric cases. Pediatr Dermatol. 1994;11:102–6.
30. Heide R, Tank B, Oranje AP. Mastocytosis in childhood. Pediatr Dermatol. 2002;19:375–81.
31. Ben-Amitai D, Metzker A, Cohen HA. Pediatric cutaneous mastocytosis: A review of 180 patients. Isr Med Assoc J. 2005;7:320–2.
32. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34:283–95.
33. Escribano L, Alvarez-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.
34. Matito A, Escribano L. Utilidad del cromoglicato en el tratamiento de las mastocitosis pediátricas. An Pediatr Contin. 2010;8:196–200.
35. Alvarez-Twose I, Matito A, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Escribano L. Management of adult mastocytosis. Expert Opin Orphan Drugs. 2014;2:321–36.
36. Conejos-Miquel MD, Alvarez-Twose I, Gil-Diaz M, Sevilla Machuca I. Mastocitosis: actualización y aspectos de interés para el médico de atención primaria. Semergen. 2010;36:342–7.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 12/06/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



37. De la Hoz B, González de Olano D, Alvarez I, Sánchez L, Núñez R, Sánchez I, et al. Guías clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las mastocitosis. An Sist Sanit Navar. 2008;31:11–32.
38. Siebenhaar F, Akin C, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Broesby-Olsen S. Treatment strategies in mastocytosis. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34:433–47.
39. Matito A, Alvarez-Towse I, Morgado JM, Sánchez-Muñoz L, Orfao A, Escribano L. Anaphylaxis as a clinical manifestation of clonal mast cell disorders. Curr Allergy Asthma Rep. 2014;14:450–60.
40. Matito A, Blázquez-Goñi C, Morgado JM, Alvarez-Twose I, Mollejo M, Sánchez Muñoz L, et al. Short-term omalizumab treatment in an adolescent with cutaneous mastocytosis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;111:425–6.