

## Caso clínico

# Urticaria pigmentosa. Presentación de un caso y breve revisión de la literatura

Juan Ramón Trejo-Acuña,\* Gisela Navarrete-Franco,\*\* Nayelli Alejandra Olivares-Oropeza\*\*\*

### RESUMEN

Las mastocitosis comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la acumulación anormal de mastocitos en uno o varios órganos. Se reconocen dos tipos: sistémica y cutánea. Dentro de las cutáneas la variedad más frecuente corresponde a la urticaria pigmentosa que típicamente se manifiesta en niños y se caracteriza clínicamente por una dermatosis maculopapular con tonos café, diseminada, que respeta cara, palmas y plantas. El diagnóstico es clínico, se corrabora con la presencia de un infiltrado de mastocitos en el estudio histopatológico. No se dispone de un tratamiento curativo, por lo que sólo se controlan los síntomas.

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

### ABSTRACT

*Mastocytosis comprises a heterogeneous group of diseases characterized by abnormal accumulation of mastocytes in one or several organs. There are two types: systemic and cutaneous. Within cutaneous the most frequent variety corresponds to urticaria pigmentosa, that typically occurs in children and is characterized by a maculopapular dermatosis, in brown tones, disseminated, that respect face, palms and soles. The diagnosis is clinical, corroborating the presence of mastocyte infiltrate in the histopathological study. The treatment is directed to the control of the symptoms since a curative treatment is not yet available.*

**Key words:** Cutaneous mastocytosis, urticaria pigmentosa, mastocitos.

### INTRODUCCIÓN

Las mastocitosis comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la acumulación anormal de mastocitos en uno o varios órganos. Su presentación clínica varía desde la presencia de lesiones cutáneas con regresión espontánea, hasta la enfermedad con involucro extracutáneo asociada a disfunción de los órganos afectados y disminución de la sobrevida.<sup>1,2</sup>

En 1869 Nettleship y Tay describieron una dermatosis maculopapular pigmentada con distribución simétrica

y con respuesta urticariforme al frotar las lesiones, a la cual denominaron urticaria pigmentosa (UP). En 1879, poco después del descubrimiento de los mastocitos por Paul Ehrlich, se observaron acúmulos focales de estas células en dichas lesiones. Durante mucho tiempo se consideró que este aumento patológico se limitaba a la piel; sin embargo, en 1949 Ellis describió una forma sistémica con afección visceral.<sup>3</sup> Es una enfermedad poco frecuente en todas sus variedades y su epidemiología exacta se desconoce. En Inglaterra se habla de uno a dos pacientes por cada 300,000 habitantes por año, la mayoría se presentan como casos esporádicos, aunque también se han publicado un número pequeño de eventos familiares. Afecta a hombres y mujeres por igual, aunque existe una mayor incidencia en varones durante la infancia y en mujeres durante la edad adulta.<sup>4-6</sup>

Se reconocen dos tipos de mastocitosis: cutánea y sistémica. En la primera (MC), los infiltrados mastocíticos están confinados a la piel, mientras que en la segunda (MS) existe afectación de al menos un órgano

\* Dermatólogo.

\*\* Jefe del Servicio de Histopatología.

\*\*\* Residente del 3<sup>er</sup> año de Dermatología.

**CUADRO I. CLASIFICACIÓN DE VARIEDADES Y SUB-VARIEDADES DE MASTOCITOSIS (OMS 2008).\***

Mastocitosis cutánea (MC)	Maculopapular CM (MPCM)	Papular o en placas Urticaria pigmentosa Macular eruptiva <i>perstans</i>
	Difusa CM (DCM) Mastocitoma o nodular	
Mastocitosis sistémica (MS)	Mastocitosis sistémica indolente (MSI)	Mastocitosis indolente Mastocitosis quiescente
	Mastocitosis asociada a hemopatía (SM-AHNMD)	Síndrome mieloproliferativo Síndrome mielodisplásico
Tumores sólidos	Mastocitosis agresiva (ASM) Leucemia de mastocitos (MCL)	
	Sarcoma de células mastocíticas (MCS) Mastocitoma extracutáneo	

\* Tomado de: Conde FI, Dos Anjos TM, Freitas I, Selores M, Alves R, Lima M. Adult mastocytosis: a review of the Santo António Hospital's experience and an evaluation of World Health Organization criteria for the diagnosis of systemic disease. *An Bras Dermatol.* 2014; 89: 59-66.

extracutáneo.<sup>1,7</sup> En el año 2001 la OMS publicó una clasificación de las mastocitosis, actualizada en 2008, que es la más utilizada hasta el momento (**Cuadro I**).<sup>2,3</sup> La MC constituye la variedad más frecuente y de ésta la UP es la más común, mientras que la MS representa sólo de 10 a 15% de los casos.<sup>7</sup>

La MC es más común en niños, aparece antes de los seis meses de edad en 50% de ellos, con remisión espontánea en la mayoría de los casos. Un segundo pico de incidencia se presenta en adultos entre la tercera y cuarta décadas de la vida, en este grupo se observa mayor riesgo de progresión a MS, particularmente si se manifiesta como UP.<sup>8,9</sup>

La fisiopatología de las mastocitosis depende de las mutaciones autoactivadoras en el receptor transmembrana de la tirosina-cinasa (KIT), cuyo ligando es el factor de células madre (SCF), produciéndose una fosforilación independiente, con la subsecuente activación constitutiva del receptor, promoviendo la proliferación, maduración, diferenciación y activación de mastocitos.<sup>4,8,10</sup> Se han encontrado dos mutaciones puntuales activadoras que ocasionan la sustitución de los aminoácidos Asp-816(r)Val y Val-560(r) Gly en el protooncogén C-KIT. La más frecuente en la MS en adultos es la D816V y se encuentra hasta en 80% de los casos. En la MC se han identificado mutaciones activadoras e inactivadoras en muestras de piel y menos frecuentemente en sangre o médula ósea. El porcentaje de alteración en el codón 816 de KIT, incluyendo KIT D816V, en muestras de piel de pacientes pediátricos varía de 0 a 83%.<sup>2,8</sup>

La presentación clínica de las mastocitosis varía de acuerdo con la edad de inicio y con el tipo. En la edad pediátrica generalmente se limita a la piel y se manifiesta como UP en 70 a 90% de los individuos, el curso clínico es variante con tendencia a la remisión antes de la pubertad. En contraste, en adultos se desarrolla como enfermedad sistémica con síntomas constitucionales relacionados con la liberación de mediadores de mastocitos; en 50% hay afección cutánea, la cual predice un curso clínico indolente. Los signos más comúnmente encontrados en la MS incluyen hepato-esplenomegalia y linfadenopatía.<sup>8,9</sup>

## CLASIFICACIÓN

La OMS clasifica las mastocitosis cutáneas en tres variedades clínicas: difusa, nodular o mastocitoma y maculopapular, la cual a su vez tiene como subtipos la papular o en placas, la UP y la macular telangiectásica eruptiva *perstans* (MTEP).<sup>11</sup> De acuerdo con la edad de presentación también puede dividirse en mastocitosis de inicio en la niñez, antes de los 15 años, y de la edad adulta, después de los 16.<sup>11,12</sup>

## CUADRO CLÍNICO

La UP es la forma más común de las MC y generalmente se manifiesta como una dermatosis maculopapular con diferentes tonos de café, diseminada, que respeta cara, palmas y plantas. El signo de Darier es positivo. Apa-

rece en la infancia tardía y es la presentación típica de la MC como el caso que se comunica en este artículo. En adultos es frecuente la presencia de síntomas sistémicos como «flushing», diarrea, sibilancias y síncope que en algunas series se observan hasta en 25% de los afectados.<sup>8,12</sup>

El mastocitoma generalmente se presenta en los primeros tres meses de vida, con la presencia de una a tres neoformaciones, con aspecto de placa o nódulo, de más de 1 cm de diámetro, de color café-anaranjado, que se localizan preferentemente en las extremidades, respetando palmas y plantas. La asociación con síntomas sistémicos es poco frecuente.<sup>8,12</sup>

La mastocitosis cutánea difusa es rara y se caracteriza por la infiltración de la piel con mastocitos. Se manifiesta en la infancia con eritrodermia, el signo de Darier es intensamente positivo y pueden observarse grandes ampollas hemorrágicas. Se asocia con crisis de «flushing», hipotensión, diarrea, sangrado de tubo digestivo e incluso estado de choque. Generalmente involuciona antes de los tres años de edad.<sup>8,12</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de MC se basa en el hallazgo de afección cutánea en cualquiera de sus formas clínicas, con un infiltrado de mastocitos en el estudio histopatológico.<sup>4</sup> Por otro lado, para la MS se utilizan los criterios propuestos por la OMS en 2001 (**Cuadro II**); para establecerlo se requiere uno mayor y uno menor o tres menores.<sup>1</sup>

## HISTOPATOLOGÍA

La infiltración puede detectarse con tinción de hematoxilina-eosina, aunque puede visualizarse mejor con

Giemsia y azul de toluidina. Se reconocen cuatro patrones: perivasicular en las papilas dérmicas y dermis superior, en «hoja» en cuerpos papilares y dermis reticular superior, intersticial y nodular. También pueden utilizarse marcadores mastocíticos e inmunológicos. El más sensible y relativamente específico es la triptasa sérica, cuya concentración se correlaciona con la magnitud del infiltrado y con la severidad de los síntomas sistémicos, se encuentra elevada en 95% de los casos con mastocitosis sistémica, mientras que en la cutánea es normal o poco elevada.<sup>1,3,4,8,13</sup> Cuando existe sospecha de MS, se emplea también la detección con un anticuerpo monoclonal antitriptasa o anti-CD117 o la fenotipificación a partir del aspirado de médula ósea en busca de la expresión de marcadores aberrantes C2 y CD25.<sup>4</sup> En cuanto a las técnicas moleculares, la mutación KIT D816V puede identificarse en mastocitos provenientes de médula ósea en más de 90% de adultos con mastocitosis sistémica y en 1/3 de pacientes pediátricos con mastocitosis cutánea. Kristensen y colaboradores demostraron una sensibilidad de 94% en MS y de 75% en MC, con una especificidad de 100% en la detección de KIT D816V en sangre periférica.<sup>8,14-16</sup>

Ante una MC aparentemente aislada confirmada por histología no se justifica realizar pruebas complementarias en los niños, salvo en la forma cutánea difusa. Alvarez-Twose y colaboradores obtuvieron muestras de aspirado de médula ósea en tres menores que presentaban este tipo, con niveles elevados de triptasa sérica y síntomas sistémicos que requirieron manejo en la UCI, confirmando MS en dos de los tres casos.<sup>4,15</sup> Por el contrario, en los adultos se realizan de forma sistemática hemograma completo, pruebas de función hepática, determinación de triptasa sérica, radiografías del esqueleto y una densitometría ósea. La existencia de

## CUADRO II. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LAS MASTOCITOSIS (OMS 2001).\*

Criterios mayores	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infiltrado denso multifocal de mastocitos (más de 15 mastocitos agregados) detectados en secciones de biopsia medular y/o en secciones de otros órganos afectados</li> </ul>
Criterios menores	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presencia de más de 25% de células fusiformes en las secciones de médula o de órganos extracutáneos afectados o más de 25% de mastocitos atípicos del conjunto de mastocitos observados en una extensión de médula</li> <li>Detección de una mutación del codón 816 de KIT en la médula ósea o en los otros órganos extracutáneos analizados</li> <li>Detección de mastocitos KIT+ que expresan CD2 y/o CD25</li> <li>Triptasa sérica controlada superior a 20 ng/mL fuera del contexto de otra hemopatía asociada</li> </ul>

\* Tomado de: Conde FI, Dos Anjos TM, Freitas I, Selores M, Alves R, Lima M. Adult mastocytosis: a review of the Santo António Hospital's experience and an evaluation of World Health Organization criteria for the diagnosis of systemic disease. *An Bras Dermatol.* 2014; 89: 59-66.

anomalías hematológicas, radiológicas, densitométricas o una triptasa superior a 20 ng/mL obliga a realizar una biopsia de médula ósea.<sup>4</sup>

### TRATAMIENTO

No se dispone de una técnica curativa, ésta va dirigida a evitar los desencadenantes de episodios de degranulación mastocítica. En el caso de las formas sistémicas es prioritario el control de los síntomas agudos y crónicos relacionados con la liberación de mediadores de mastocitos, así como el manejo de la infiltración de los órganos afectados con terapias citorreductoras.<sup>8,10</sup>

Entre los factores desencadenantes más comunes se encuentran: climas fríos y más frecuentemente calurosos, cambios bruscos de temperatura, particularmente durante el baño o al nadar y frotar la piel. También debe tenerse especial cuidado en los medicamentos utilizados en anestesia general, evitando alfa y beta-bloqueadores y antagonistas de receptores colinérgicos.<sup>13,17</sup> En enfermos sintomáticos la combinación de antagonistas de receptores de histamina H1 y H2 es eficaz en la mayoría de los eventos para el control de prurito, «flushing», hipersecreción gástrica y prevención de episodios de hipotensión.<sup>8</sup> El cromolín oral se usa para mitigar síntomas gastrointestinales, cutáneos, neuropsiquiátricos y esqueléticos. Soter y colaboradores describieron su utilidad en síntomas gastrointestinales, cutáneos y neurológicos en individuos con UP. También se han utilizado en esta última cromoglicato tópico, sulfato de zinc y PUVA. En caso de personas asintomáticas se recomienda sólo manejo profiláctico con antagonistas de receptores H1 y H2.<sup>10</sup>

En el mastocitoma solitario ubicado en pliegues de flexión, palmas, plantas o piel cabelluda puede considerarse la extirpación quirúrgica.<sup>8</sup>

### CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 19 años de edad, sin antecedentes patológicos de relevancia, acudió por episodios recurrentes de «ronchas» pruriginosas desde los 13 años de edad que iniciaron en cuello y brazos. Posteriormente se extendieron a tronco y piernas, las cuales al resolverse dejaban «manchas», asimismo refirió que aumentaban con el estrés emocional y se acompañaban de rubefacción. A la exploración física se encontró dermatosis diseminada a cuello y tronco, de los que comprometía todas sus caras; extremidades superiores, a nivel de antebrazos y dorso de manos; y muslos. Bilateral y simétrica, constituida por numerosas manchas y pápulas hiperpigmentadas color marrón, de forma ovalada, límites poco definidos, de distintos tamaños, entre 2 y 4 mm de diámetro, algunas aisladas y otras confluentes, formando placas. De evolución crónica y pruriginosa (**Figuras 1 y 2**). Signo de Darier positivo (**Figura 3**).

Se sospecha de UP, por lo que se realiza biopsia incisional de piel, misma que reveló epidermis sin cambios importantes, dermis superficial con infiltrado de discreto a moderado focal, constituido fundamentalmente por linfocitos y algunas células basófilas que con azul de toluidina corresponden a mastocitos, corroborándose así el diagnóstico (**Figuras 4 a 6**). Se solicitó biometría hemática, la cual se encontró dentro de parámetros normales y resto de exploración física sin datos clínicos de enfermedad sistémica. Se indicó tratamiento con

**Figuras 1 y 2.**

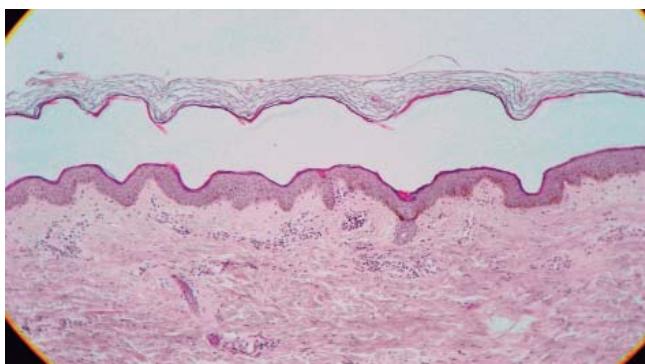
*Discretas manchas y pápulas color marrón, algunas aisladas y otras confluyendo en placas en abdomen y extremidades superiores.*



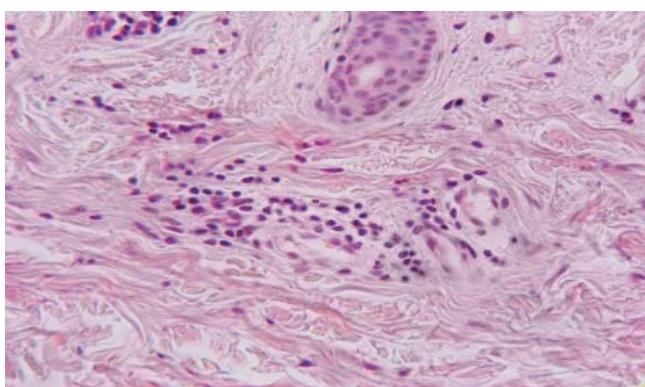


**Figura 3.**

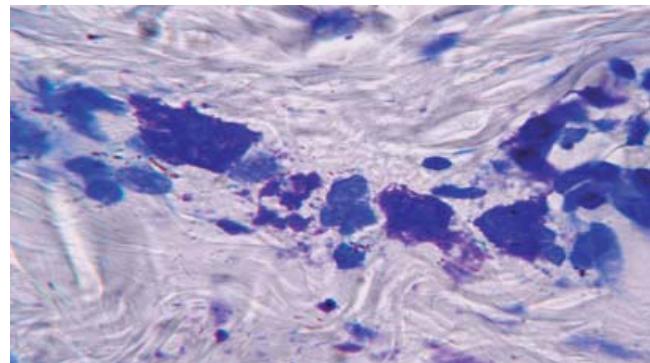
*Signo de Darier.*



**Figura 4.** Epidermis con hiperpigmentación irregular de la capa basal. Dermis superficial con infiltrado de tipo focal (H&E 20x).



**Figura 5.** Infiltrado compuesto principalmente de linfocitos y algunas células basófilas (H&E 40x).



**Figura 6.** Células basófilas con tinción de toluidina que corresponden a mastocitos (H&E 40x).

emoliente, loratadina 10 mg cada 24 horas y evitar factores desencadenantes, con mejoría de las lesiones persistiendo sólo manchas.

## COMENTARIO

El caso de la paciente que se publica en este artículo corresponde a una UP, que es la variedad más frecuente de las MC; sin embargo, la edad de presentación no concuerda con lo que se reporta habitualmente en la literatura. No se realizaron estudios de extensión, ya que no mostró síntomas sistémicos, aunque debe recalcarse la importancia de un interrogatorio preciso, exploración física y de ser necesario estudios de extensión para descartar formas sistémicas, sobre todo en adultos. La respuesta al tratamiento con antihistamínicos y control de los factores desencadenantes fue satisfactoria, con adecuado control de los episodios, por lo que se ha mantenido sólo en vigilancia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Berezowska S, Flaig MJ, Ruëff F, Walz C, Haferlach T, Krokowski M et al. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol.* 2014; 27: 19-29.
2. Conde FI, Dos Anjos TM, Freitas I, Selores M, Alves R, Lima M. Adult mastocytosis: a review of the Santo António Hospital's experience and an evaluation of World Health Organization criteria for the diagnosis of systemic disease. *An Bras Dermatol.* 2014; 89: 59-66.
3. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res.* 2001; 25: 603-625.
4. Barete S. Mastocytosis. *EMC-Dermatología.* 2013; 47: 1-16.
5. Méni C, Bruneau J, Georghiou-Lavialle S, Le Saché de Peufeilhoux L, Damaj G, Hadj-Rabia S et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol.* 2015; 172: 642-651.

6. Akoglu G, Erkin G, Cakir B, Boztepe G, Sahin S, Karaduman A et al. Cutaneous mastocytosis: demographic aspects and clinical features of 55 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20: 969-973.
7. Noack F, Escribano L, Sotlar K, Nunez R, Schuetze K, Valent P et al. Evolution of urticaria pigmentosa into indolent systemic mastocytosis: abnormal immunophenotype of mast cell without evidence of c-kit mutation ASP-816-VAL. *Leuk Lymphoma.* 2003; 44: 313-319.
8. Fuller SJ. New insights into the pathogenesis, diagnosis, and management of mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012; 26: 1143-1168.
9. Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas J Dermatol.* 2001; 42: 15-21.
10. Cardet JC, Akin C, Lee MJ. Mastocytosis: update on pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14: 2033-2045.
11. Middelkamp Hup MA, Heide R, Tank B, Mulder PG, Oranje AP. Comparison of mastocytosis with onset in children and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16: 115-120.
12. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res.* 2001; 25: 519-528.
13. Schwartz LB. Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytosis and associated hematologic disorders. *Leuk Res.* 2001; 25: 553-562.
14. 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: 813-821.
15. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Møller MB, Broesby-Olsen S; Mastocytosis Centre, Odense University Hospital (MastOUH). Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol.* 2014; 89: 493-498.
16. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez R, Prados A et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood.* 2006; 108: 2366-2372.
17. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol.* 2011; 12: 259-270.

Correspondencia:

Dr. Juan Ramón Trejo Acuña  
Dr. Vértiz Núm. 464,  
Col. Buenos Aires,  
Del. Cuauhtémoc, 06780, Ciudad de México, México.  
Tel. 5519 6351  
E-mail: hermesjuanderma@hotmail.com