

# Mastocitosis local, sistémica y alergia medicamentosa

Dre Ángel Alonso

División Alergia, Hospital de Clínicas, 2da Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina, UBA, Sociedad Científica Argentina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

## Resumen

Se exponen datos relacionados con la histología, fisiología y patología de los mastocitos, tanto normales como patológicos, y el papel de la alergia medicamentosa en la mastocitosis, así como las repercusiones psicopatológicas de la enfermedad y las bases neuroquímicas de dichos trastornos.

**Palabras claves.** Mastocitos, mastocitosis local y sistémica, fisiopatología, mutación del gen *c-Kit*, alergia medicamentosa, neuro-psicopatología.

## Local and systemic mastocytosis and drug allergy

### Summary

Data concerning the biological aspects of mastocytes, its pathology and the importance of childhood and adult mastocytosis are described. The role of drug allergy in mastocytosis is discussed. The psychopathological and neurochemical aspects of these conditions are exposed.

**Key words.** Mastocytes, childhood and adult mastocytosis, drug allergy, *c-Kit* gene mutation, psycho and neurological importance.

## Mastocitos

Son células conectivas receptoras/secretoras de monoaminas, que en su momento, fueron incluidas como "paraneuronas" (Fujita, 1977 y Kitamura 1979). Su descubridor, Paul Erlich, en 1877 los bautizó como "mastzellen", porque pensaba que los gránulos citoplasmáticos eran el resultado de la fagoci-

tos (mastos del griego alimentar). Se asocian con las fibras nerviosas en los tejidos normales y con las células de Schwann. En los urodeles (*Triturus pyrogaster*) poseen dendritas, que también son abundantes en el sistema nervioso central humano cerca de los capilares, las meninges y los ventrículos, donde se detectan ambos tipos de mastocitos (Tc y MTc), de acuerdo a que contengan triptasa y/o carboxipeptidasa, catepsina-G y quimasa, en muchos de los gránulos unidos a los sacos membranosos del aparato de Golgi. Esta disposición histológica podría explicar los recientes y sorprendentes hallazgos de una mielopatía "atópica" asociada a elevados niveles séricos de la IgE, que, como sabemos, ocupa centenares de receptores mastocitarios, y que, podría desencadenar un fenómeno inflamatorio localizado con grave daño para el tejido nervioso de la médula espinal.

Se admite su origen mesenquimático a partir de la célula *stem* o hemocitoblasto o célula reticular primitiva (CD34+), siendo su factor de crecimiento (SCF) o factor *stem-cell* producido por los fibroblastos y las células endoteliales. El *kit*-ligando o **factor steel** es el receptor para el SCF y es una tirosina-quinasa *c-kit* (CD117), que lo expresa durante toda su vida a diferencia del basófilo, que lo pierde al diferenciarse.

La circulación y acumulación de mastocitos depende de su interacción con el endotelio por *moléculas de adhesión* (integrina  $\alpha 4\beta 7$ , la adreína MadCAM-1, la VCAM-1 y receptores de la familia del supergen de las inmunoglobulinas).

La **serotonina** es quimiotáctica para los mastocitos, lo que refuerza el empleo de fármacos antiserotonínicos (ciproheptadina). Nobleza obliga, vale recordar los trabajos pioneros de la década de 1970 de Pedro A Colombi (1909-1975) y Ángel Alonso, con difenilhidramina, ciproheptadina, el maleato de methylpiperidylidene-thioxantene (HS592) y el "antamínico" clemastine (BP400) como inhibidores de histamina, serotonina, bradiquinina y SRS-A o leucotrienes, en ratas, cobayos y humanos.

Está demostrada la acción de la IL-3, el RANTES, la MCP-1, las C-X-C, el PF-4, la laminina, la vitronectina y la fibronectina sobre los mastocitos.

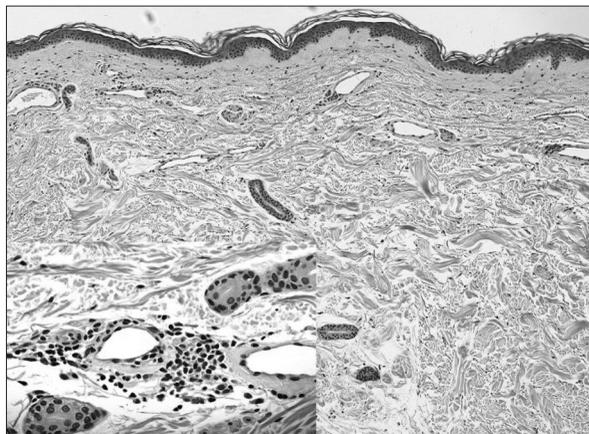
**Correspondencia.** Dr Ángel Alonso  
Correo electrónico: alehclin@fmed.uba.ar

Participan en la *inmunidad innata o connatural*, pues pueden fagocitar bacterias (*salmonella typhi*) estimuladas por el LPS a través de los receptores Toll, activan el complemento por la vía alterna e incorporan virus y parásitos que quedan a merced de sus proteasas, prostanoides, citoquinas y catelicidinas líticas para gram-positivos y negativos. También deterioran toxinas de los venenos de himenópteros y de ofidios. Activan la síntesis del colágeno y contribuyen a la tolerancia de los aloinjertos. En la *inmunidad adquirida*, están asociados con los LTCD4-Th2, sus citoquinas y la IgE. Son muy sensibles al NGF, que es importante en el estrés humano. El nivel sérico del NGF está  **aumentado** en la queratoconjuntivitis vernal, en el asma bronquial y en la urticaria aguda. Se correlaciona con el infiltrado celular de mastocitos, eosinófilos y linfocitos, y también con alteraciones psicológicas como la ansiedad, la agresividad, el alcoholismo y la abstinencia a drogas.

El NGF desgranula violentamente al mastocito, aumenta su supervivencia y estimula su proliferación y síntesis en un "feed-back" positivo para ejercer efectos más distantes sobre los LB de memoria y otras células hematopoyéticas. Los valores del NGF *descienden* en el estrés crónico, pues se sintetizan auto-anticuerpos que lo anulan por un mecanismo desconocido. Similares efectos se constataron con la SP, lo que refuerza el efecto de los **neuropéptidos** sobre los mastocitos sin mediar un anticuerpo específico (vg IgE), lo cual explicaría las desgranulaciones explosivas ante agentes "inespecíficos" (cuadros anafilactoides por medios de contraste yodado, ciertos fármacos, aditivos alimentarios, algunos cosméticos y elementos industriales).

Se tiñen con azul de toluidina o con *Alcian-blue* de color violeta a púrpura rojizo en los preparados histológicos al microscopio óptico, como resultado de una reacción entre la heparina muy ácida y las anilinas

**Figura 1.**



básicas de los colorantes. No se tiñen con hematoxilina-eosina. También se identifican por microscopía electrónica, por las proteasas específicas de sus gránulos y por los marcadores de la membrana celular.

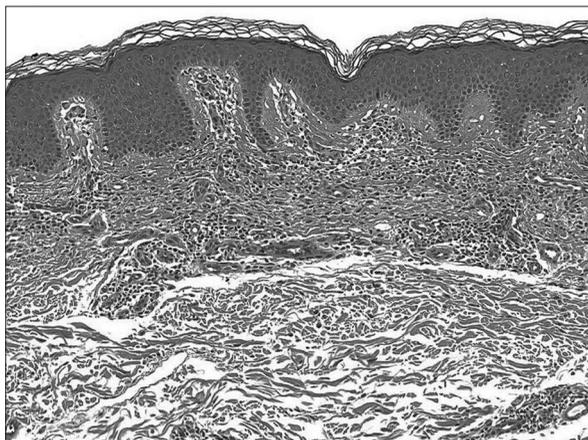
Los Tc se hallan en la submucosa gastrointestinal, piel y pequeños vasos; están relacionados con la inflamación, especialmente, alérgica, algunas inmunodeficiencias y los LTCD4+Th2, mientras que los MTc son más independientes del sistema inmune y están en el conectivo del pulmón e intestino delgado.

Poseen numerosos receptores de membrana cuyo paradigma es el RFcε I o de alta afinidad para la IgE, de estructura compleja con una cadena α, otra β y 2 cadenas γ, estas 2 últimas responsables de enviar señales al interior de la célula. Otros receptores son el CD43, CD44, CD45, CD68, el del IL-4R, para la IgG de baja afinidad como ser el RFcγ II y RFcγ III, para los fragmentos del complemento C3a y C5a, y para el *kit* o *c-kit* que es homólogo celular del oncogén *v-kit* del virus del sarcoma felino. El gen *c-kit* está localizado en el cromosoma 4q-11-12 y es una tirosina-quinasa del tipo 3. Los mastocitos liberan mediadores preformados como la histamina, y de nueva generación, a partir del ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana celular catalizado por la fosfolipasa A2, como los leucotrienes, prostaglandinas y HETEs, responsables de los signos y síntomas clínicos de su desgranulación, tanto en la mastocitosis localizada como en la sistémica.

La heparina ejerce su acción sobre el endotelio vascular y la vía metabólica de las quininas. Poseen además altas concentraciones de serin-proteasas, como la triptasa (60 pg/célula), tetramérica, con un peso molecular entre 200 a 560 kDa, debido al grado de glicosilación de las 2 subunidades α y β; también hay aril-sulfatasa, β-D-galactosidasa, β-glucuronidasa, β-hexosaminidasa, hidrolasas ácidas, proteoglicanos, y factores quimiotácticos para el neutrófilo (FQN) y para el eosinófilo (FQE).

Al contrario de los mediadores preformados, los mastocitos producen otros mediadores al activarse por la unión del antígeno al RFcε I o con otros estímulos no relacionados inmunológicamente. Éstos incluyen a los metabolitos del ácido araquidónico como la prostaglandina D2 (PGD2), el leucotrieno C4 (LTC4) y el factor activador plaquetario (PAF), que se sintetizan por la activación de la lipooxigenasa y de la ciclooxigenasa, que se hallan en la célula. También se generan y liberan citoquinas como las IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-16, el FNT-α, la linfoxina, el factor transformante del crecimiento beta (FGT-β) y la endotelina. Debe recordarse que los mastocitos son desgranulados por los medios de contraste yodado, la ACTH, la codeína, la morfina, la doxorubicina, la daunorrubicina, la vancomicina, la vitamina A y la polimixina B.

Los receptores para la histamina son los H1, H2 y H3, hallándose estos últimos en las terminaciones presinápticas de los nervios de los sistemas central

**Figura 2.**

y periférico. Los efectos pro-H1 y pro-H2 se caracterizan por prurito, pápulas y eritemas, aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, contracción del músculo liso gastrointestinal y bronquial, hipercrinia y discrinia, secreción gástrica ácida, estímulo de la quimiotaxis, infiltración de neutrófilos y eosinófilos, que son clásicamente bloqueados por los antihistamínicos anti-H1 y anti-H2, de las distintas generaciones farmacológicas.

La triptasa comprende hasta un 20% del contenido proteico celular del mastocito, y en los pacientes con mastocitosis sistémica puede hallarse en el lavado broncoalveolar en las exacerbaciones con activación del sistema complemento y la escisión del fibrinógeno.<sup>31-38</sup>

La mastocitosis (**M**) es una enfermedad caracterizada por la acumulación de mastocitos patológicos en los tejidos, que se acompañan de una plétora de signos y síntomas propios de su activación. Los tejidos más afectados son la piel (**M-local** o **M-L**), la médula ósea, el tracto gastrointestinal, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. Afecta tanto a niños como a adultos, presentándose en los primeros como urticaria pigmentosa o como mastocitoma en el primer año de vida, en general, con buen pronóstico, pues no hay evidencias de invasión en otros tejidos, y se resuelven en la pubertad o adolescencia; esta forma constituiría la **M-L**, mientras que la de los adultos sería la sistémica o **M-S**. En ambos casos, las formas **M-L** o **M-S** deben ser probadas por la histopatología.<sup>1-7</sup>

La **M-S** constituye un grupo heterogéneo con pronóstico variable. Muchos pacientes presentan una forma **indolente** en la cual la médula ósea muestra infiltración mastocitaria, pero ninguna otra anomalía hematológica ni tampoco colecciones celulares en otros órganos, siendo la expectativa de vida similar a la de la población general. Alrededor de un 20% de los pacientes con **M-S** poseen otra enfermedad hematológica, usualmente de tipo mieloprolife-

rativo o mielodisplásico, dependiendo en estos casos el pronóstico de esta última condición. Otro 5% presentan una forma acelerada de **M-S** con infiltración de varios órganos y se parece mucho a una malignización mastocitaria, aunque la leucemia por mastocitos es una muy rara condición que requiere, por norma, que el frotis de médula ósea muestre más del 20% de riqueza mastocitaria. En alguno de estos casos mastocitos circulantes pueden ser observados. El sarcoma y la mastocitosis extracutánea, con formas tumorales solitarias, son extremadamente raras e incluso pueden ser benignas y/o malignas. Siempre hay una mutación del *c-Kit* (D816V) que posibilita la sobrevida anormal, la proliferación y la activación desmedida de los mastocitos<sup>8,9</sup> (Figuras 1 y 2).

### Aspectos diagnósticos

El paciente, más aún si es un niño, puede presentar lesiones cutáneas hiperpigmentadas (urticarianas o no) y un mastocitoma, pudiendo ser confundidas las lesiones con las pecas o efélides; su evolución es satisfactoria, en la pubertad o adolescencia. Más llamativo es el adulto que presenta cuadros "**pseudalérgicos**" con prurito intenso con pápulas pequeñas de resolución espontánea, hipotensión, estado sincopal, diarrea y cólicos intestinales, en el cual se sospecha una etiología anafiláctica o anafilactoida, más aún si el paciente padeció en el pasado reacciones por picaduras de himenópteros.

Curiosamente, las valoraciones para diagnosticar con certeza un cuadro alérgico [(vg pruebas cutáneas, dosaje de IgE sérica total y/o específica, pruebas de provocación o desencadenantes ultra-abreviadas (PDUA), dietas de exclusión e inclusión, etc)], resultan todas negativas o de muy escasa relevancia al ser comparadas con la vehemencia del cuadro clínico padecido. No es frecuente la aparición del síndrome urticaria-angioedema, pero cuando lo hace complica más aún la interpretación del fenómeno, y retarda el diagnóstico preciso, si se tiene en cuenta que la medicación indicada para un alérgico mejora transitoriamente la signo-sintomatología, debido a la brusca desgranulación de los mastocitos. Los exámenes de sangre complementarios permiten sospechar otra causa, pues además se acompaña de leve pérdida de peso, agrandamiento hepato-esplénico, con colitis persistente en ausencia de parasitosis intestinal u otra situación que la justifique.<sup>10-12</sup>

Así, alteraciones de la fórmula leucocitaria, citopenias, plaquetopenias, eritrosedimentación acelerada, deben ser un alerta de estudios más complejos. Puede presentar, además, lesiones óseas de tipo esclerótico o lítico, que nos llevaría a sospechar lesiones metastásicas, o bien, curiosamente, pueden aparecer lesiones osteoporóticas con fracturas espontáneas y compresiones vertebrales como manifestación inicial, lo cual nos obliga a realizar estudios accesorios más complejos, sobre todo en varones jóvenes en los cuales la osteoporosis es una condición infrecuente.

Idéntica actitud investigativa, desde el punto de vista clínico, debe desarrollarse en aquellos que padecen trastornos gastrointestinales inespecíficos acompañados de esplenomegalia, en ausencia de viajes por países asiáticos, y se tendrá presente la **M-S** en los pacientes diagnosticados como leucemia mieloide aguda o leucemia mielomonocítica crónica, cuyos estudios moleculares revelaran una mutación del *c-Kit*, pues podría haberse desvalorizado su diagnóstico.

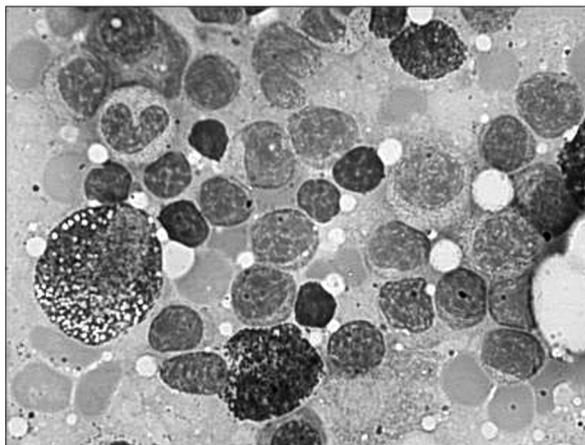
El primer paso semiológico en aquellos pacientes con sospecha de **M-S** es el prolijo examen de toda la piel para detectar lesiones típicas de la **M-L**, que poseen desde milímetros hasta centímetros con una hiperpigmentación amarronada y un componente hiperhémico. Se diferencian de la urticaria común en que ésta cambia sus pápulas de lugar mientras que las lesiones de la **M-L** son fijas y no pruriginosas, salvo que factores externos como la fricción, el cambio de temperatura, el estrés físico o emocional, el ejercicio, el alcohol y la pimienta, las transformen en urticantes. El frotar la lesión induce una pápula (**signo de Darier**), que puede no existir si el paciente está ingiriendo antihistamínicos. Las lesiones cutáneas de los niños pequeños, de hasta 3 años, pueden no ser hiperpigmentadas y pueden exhibir ampollas. Si bien en los niños la biopsia no se indica rutinariamente, en aquellos casos en que se la practicó se observó un rico infiltrado perivascular de mastocitos con escasos eosinófilos en la dermis superficial. Un incremento del depósito de melanina los acompaña.

Los mastocitomas son solitarios y la irritación física causa síntomas generales por la desgranulación, y en especial, urticaria aguda. La telangiectasia macularis eruptiva es una rara manifestación de la **M-L**.

Las lesiones en los adultos ocupan habitualmente las zonas expuestas al sol (cara y manos) y en zonas de fricción (axilas y muslos), aunque no es raro hallar lesiones en el cuello y cuero cabelludo. Una vez que la presunción diagnóstica está hecha, el paso siguiente es la **histopatología de la piel**, y ulteriormente de la **médula ósea**. En los pequeños que comenzaron con lesiones antes de los 2 años de edad, es rara la infiltración medular, y por ello se espera una favorable evolución en la pubertad o adolescencia sin mayores traumas, salvo que posea persistentemente niveles séricos elevados de triptasa y hepatoesplenomegalia evidente.

Pero en los adultos, se impone estudiar la citología de la médula ósea para valorar la intensidad del infiltrado mastocitario, y para descartar la existencia de otra patología hematológica. La biopsia de intestino se indica en los casos de diarrea o síndrome de mala absorción, ya que los signos y síntomas pueden deberse al efecto deletéreo de los mediadores químicos liberados repetidamente, o a una infiltración local de mastocitos en la mucosa intestinal (**M-S**) (Figura 3).

**Figura 3.**



La OMS, en el 2000, estableció criterios **mayores** y **menores** para arribar a un diagnóstico de certeza. Se convino en que, por lo menos, deberían reunirse **1** criterio mayor y **3** criterios menores para la **M-S**. Al mismo tiempo, la mastocitosis se la clasificó en **7** categorías. El criterio **mayor** señala el agregado de 15 o más mastocitos en la biopsia de médula ósea; los preparados histológicos deben ser coloreados para triptasa, CD117 y CD25, además de la clásica hematoxilina-eosina. Estos grupos celulares se disponen de manera perivascular, intersticial y paratrabecular. Unos pocos eosinófilos y linfocitos son habituales.

Los criterios **menores** que deben acompañar al anterior son:

- 1) Más del 25% de los mastocitos deben exhibir una morfología no habitual con espículas citoplasmáticas e hipogranulación, núcleo polilobulado o arriñonado, en franca contraposición con la redondez usual, el núcleo central y la riqueza granular.
- 2) La expresión del CD25 y del CD2, por inmunohistoquímica o citometría de flujo, ya que normalmente no los expone.
- 3) Detección de una mutación del codón 816 del *c-kit*, que en las formas más agresivas puede detectarse también en otras células mieloides.
- 4) Elevados niveles de la triptasa sérica superiores a los 20 ng/mL, mientras que los valores normales no son superiores a los 5 ng/mL, aunque este sólo hallazgo no hace diagnóstico de **M-S**, pues otras enfermedades pueden presentar en algún momento de su evolución valores superiores a los normales (nefropatías, hematológicas e idiopáticas). No es relevante el diagnóstico entre  $\alpha$  y  $\beta$  triptasas para esta patología.

Por su parte, la clasificación en las 7 categorías comprende a los estadios:

- 1) Mastocitosis cutánea o **M-L**.
- 2) La forma indolente o **ISM**.
- 3) La **MS-AHNMD** o mastocitosis sistémica asociada a otra enfermedad hematológica.
- 4) La **ASM** o mastocitosis sistémica agresiva.
- 5) La **MCL** o leucemia a mastocitos que es una rara forma de **M-S**.
- 6) La **MCS** o el sarcoma de mastocitos, entidad muy rara que curiosamente puede tener buena o mala evolución.
- 7) El **ECM** o mastocitoma extracutáneo.

El consenso del año 2008, agrega un subtipo de **M-S** bautizado como “**smoldering**”, que pretende significar que, desde la forma **indolente**, se incrementa el número de mastocitos por biopsia (más del 30%) y se elevan los niveles de triptasa sérica a más de 200 ng/mL, sin mayor deterioro de la condición general ni tampoco la aparición de hallazgos que permitan sospechar una patología hematológica asociada. Este tipo de evolución podría deberse a condiciones muy particulares del paciente afectado que aún no encuentran una explicación satisfactoria. También se ha señalado un síndrome donde sólo se detectan 1 ó 2 criterios **menores**, que provisoriamente la OMS lo bautizó como de “activación monoclonal de los mastocitos” (**MMAS**), y que por el momento, no está claro si habrá de evolucionar hacia formas más agresivas, sugiriéndose un seguimiento clínico y de laboratorio, sin indicar ninguna terapéutica.

### Mastocitosis y alergia medicamentosa

Se ha comprobado que los pacientes con **M-L** y/o **M-S** poseen un riesgo mayor de sufrir reacciones anafilácticas (si son mediadas por una IgE) o anafilactoideas (si no lo son) con diferentes grupos químicos farmacológicos, que, según los investigadores, su frecuencia oscila entre un 22 y 49% para los adultos, y entre un 6 y un 9% para los niños. Otro factor exógeno que ha despertado la preocupación de los autores es la anafilaxia fatal en aquellos picados por himenópteros, aunque no se consignan estadísticas valederas al respecto, y tan sólo el reporte de casos aislados y anecdóticos.<sup>15-18</sup>

En ambos casos, se comprende que la brusca y generosa liberación de los mediadores mencionados, y en especial, a punto de partida de un número mayor de mastocitos cuya vida biológica se encuentra alterada, conduzca a un verdadero cataclismo bioquímico muy difícil de superar por los mecanismos naturales de la homeostasis, y aún hasta por el tratamiento medicamentoso que pudiera instaurarse ante la urgencia médica.

Los fármacos que produjeron reacciones adversas en los portadores de **M-L** o **M-S** fueron los AINE (an-

tiinflamatorios no-esteroides), los  $\beta$ -lactámicos, los medios de contraste yodado, los aminoglucósidos, la estreptomina, la fenilefrina, la codeína y varios anestésicos locales y generales. Estos últimos generan un serio problema ante la posibilidad de tener que realizar intervenciones quirúrgicas de cualquier índole en estos pacientes. De tal manera, hay consenso en **NO** emplear morfina, codeína, tiopental, succinilcolina, rocuronium, atracurium, mivacurium y gelatina, éste último como sustituto plasmático.<sup>20-24</sup>

Por otro lado, se discute la utilización de fentanyl, sulfentanyl, remifentanyl, alfentanyl, acetaminophen (paracetamol), propofol, etomidate, ketamina, midazolam, pancuronium, vecuronium, cis-atracurium, atropina, y dentro de los gases, el desflurane, isoflurane, sevoflurane y el óxido nítrico, habiendo autores que los han empleado sin mayor riesgo mientras que otros padecieron algún tipo de reacción adversa leve y controlable durante la cirugía y en el post-operatorio inmediato.

Surge así la necesidad imperiosa de proteger al paciente, y aunque las opiniones están divididas, entre los que **abogamos** por los esquemas profilácticos con antihistamínicos anti-H1 y anti-H2 más glucocorticoides, y eventualmente, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, otros sostienen que dicho tratamiento previo de “cobertura” no es lo suficientemente útil para evitar las reacciones adversas, especialmente las que ocurrirían en los intra y post-operatorios de los enfermos de **M-L** y/o **M-S**.

La posibilidad de dosar los niveles de triptasa sérica, que siempre deberán estar por debajo de los 11 ng/mL, sería una buena praxis médica para instaurar o no un tratamiento profiláctico con anti-H1, anti-H2 y glucocorticoides. Dicho valor es el **único** dato confiable sobre la tolerancia del paciente a la medicación, especialmente, pre, intra y post-quirúrgica, dado que **ninguna** prueba o testificación cutánea o desencadenante previas, puede asegurar –en este caso particular– la inocuidad del o de los fármacos a utilizar en el procedimiento programado.

La administración de fármacos para tratar otras dolencias clínicas de pacientes con las **M-L** y/o **M-S** debería acompañarse de anti-H1 más anti-H2, y eventualmente glucocorticoides, para minimizar los efectos adversos que se pudieran presentar inesperadamente.

### Mastocitosis y neuro-psicopatología

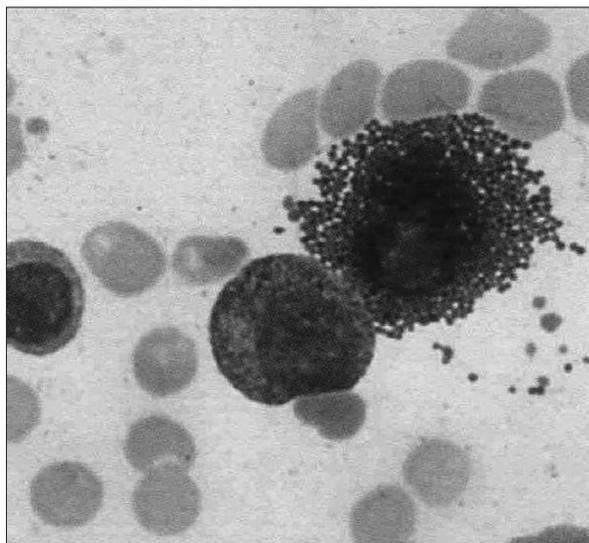
Los pacientes con **M-S** se quejan frecuentemente de cefaleas, a veces intensas del tipo migrañoso (un 56%), ansiedad persistente, o en crisis, hasta configurar un típico ataque de pánico, depresiones continuas o episódicas (un 60%), trastornos cognitivos (un 38%), síncope o hipotensión ortostática de la cual se recuperan espontáneamente sin intervención médica (un 5%), y hasta intensos y pasajeros dolores de la columna vertebral (4%) atribuidos a un

sinnúmero de causas poco definidas. En los últimos años, hasta la relación entre la M-S y la esclerosis múltiple ha sido sostenida, por lo menos, en un pequeño número de casos (2%).

Tan rica y variable signo-sintomatología se atribuyó en su momento a las expresiones psicológicas de un paciente que toma conocimiento del serio padecimiento que posee, y cuyo devenir y tratamiento aportan sombras sobre su futuro. Sin embargo, como todas aquellas manifestaciones transformaban la calidad de vida de los pacientes, aún en las formas más quiescentes de la M-S, muchos autores comenzaron a explorar el sustento biológico de tan mortificante situación.

Los mastocitos están presentes en numerosos tejidos, especialmente a lo largo de los vasos capilares y arteriolares, inclusive en el sistema nervioso central, cercanos a la barrera hematoencefálica y a las terminaciones nerviosas de las fibras sensitivas y simpáticas. La histopatología revela una gran cantidad de ellos, en el diencefalo, el hipotálamo, la amígdala, la porción ventral de la eminencia media, en las zonas anterior y posterior de la hipófisis, en el hipocampo, las leptomeninges, en el bulbo olfatorio y en el tálamo. Se presume, por los datos obtenidos en las investigaciones animales, que, en la M-S se podría producir una verdadera “**neuro-inflamación**” mastocitaria, con liberación persistente de los mediadores descritos, y de las citoquinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF- $\alpha$  y triptasa, las que podrían explicar los signos y síntomas que sufren estos pacientes por las modificaciones bioquímicas *in situ* que provocan estos péptidos sobre las actividades de las neuronas.<sup>25-28</sup>

**Figura 4.**



En 1986 Rogers señaló que la histamina podría ser la responsable de los problemas de la memoria en la M-S, pues él trató con antihistamínicos a sus pacientes con buen resultado. Desde entonces, un verdadero aluvión de información básica y clínica ratifica –sin lugar a duda– que la activación y desgranulación mastocitaria, en el cerebro, son las responsables de los signos y síntomas clínicos de la M-S. Muchos estudios conectan a la desgranulación mastocitaria con la depresión, pues aquella activa a la indolamino-2-3-dioxigenasa (IDO) que cliva al triptófano en kinurenina, productora de fatiga y desorientación, y acumula ácidos kinurénico y quinolínicos, que agravan la situación. El hallazgo de altos niveles de triptasa en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con esclerosis múltiple y de encefalitis autoinmune experimental, abre nuevas vías de investigación en tan apasionante tema. Ante estos hallazgos parece prudente valorar, en todos aquellos pacientes con trastornos psicopatológicos persistentes, su situación clínica general y detectar los niveles séricos de triptasa, antes de desestimar o minimizar los hallazgos de la consulta médica. Asimismo, en nuestros pacientes **atópicos**, no portadores de una M-S, parece prudente reconsiderar la sintomatología, habida cuenta de la influencia de los péptidos liberados por los mastocitos en el sistema nervioso central (Figura 4).

### Terapéutica

Ante un paciente con M-S, lo primero es lograr un “ajuste emocional,” como ya lo señalaba Antonovsky en 1970, es decir, una forma de psicoterapia de apoyo, y si fuera necesario, la instauración de fármacos que alivien los síntomas del paciente (anti-H1, anti-H2, glucocorticoides). Si la depresión fuera agobiante, están indicados aquellos fármacos que el colega estime más acordes con el cuadro y su experiencia [(IMAO, bupropion, tricíclicos, mirtazapina, mianserin, amantadina, modafinil, antagonistas de la neurokinina-1 (aprepitant), el antagonista del TNF- $\alpha$  (infliximab) y el antagonista del receptor de la N-metil-D-aspartato (NMDA) o memantina]. Más novel es la incorporación del masitinib, como inhibidor del receptor para el c-Kit y para la actividad de la Lyn-quinasa. La OMS, sugiere un plan terapéutico acorde con el estadio de la enfermedad. Así, en las M-L e ISM, de buen pronóstico en el 80% de los casos, los tratamientos deben ser muy prudentes y conservadores, limitándose a aliviar la sintomatología más conspicua [(fármacos antihistamínicos, cromoglicato de sodio, rupatadina, pomadas, fototerapia (UVA, UVB más psoralenos), láser-terapia], y para prevenir la anafilaxia, indicar el auto-inyector con adrenalina o epinefrina 1/1.000. Estas 2 formas de mastocitosis no poseen curación, pero su expectativa de vida no difiere de aquella de la población general, aunque la calidad de esa sobrevida puede ser compleja. La osteopenia y osteoporosis siempre

deben ser tenidas en cuenta, y una vez detectadas, serán tratadas convencionalmente.

Las formas **SM-AHNMD**, **ASM**, **MCL** y **MSC**, que comprenden el 20% restante, tienen un pronóstico más reservado, pues generalmente involucran a patologías hematológicas que requieren terapias especiales. El **ECM**, al ser quirúrgico, es totalmente curativo. La inmunoterapia con venenos de himenópteros se aconseja con suma prudencia y estricto control médico para lograr proteger al enfermo de la posible anafilaxia ante la picadura de estos insectos. Otros autores aconsejan el empleo crónico del omalizumab, sumado a la inmunoterapia antedicha.

Como la enfermedad se debe a una mutación del gen **D816V-kit**, donde se sustituye una valina por el aspartato en el codón 816 del exón 17, lo que lleva a una autoactivación persistente de la kinasa y del mastocito, se han intentado tratamientos bio-moleculares como el imatinib, que frena dicha quinasa, o como el **TRAIL-R (tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand receptor)**, el **CD300a**, el **Siglec-8** y el dimetilfumarato, que al inhibir receptores y/o a la calcineurina, inducen una menor actividad del mastocito, tal como se demostró en los modelos experimentales en ratones portadores de la mutación genética.<sup>29,30</sup>

## Bibliografía

- Akin C.: Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.*, 2014; 34: 207-218.
- Metcalfe D.D.: Mast cells and mastocytosis. *Blood*, 2008; 112:946-965.
- Valent P.: Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma*, 2005; 46: 35-50.
- Arock M.: Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis. *Expert Rev Hematol.*, 2010; 3: 497-508.
- Fried A.J.: Primary mast cell disorders in children. *Curr Allergy Asthma Rep.*, 2013; 13: 693-700.
- Pardanani A.: Systemic mastocytosis in adults. *Curr Opin Hematol.*, 2010; 17: 125-139.
- Ryan A.J.: Mast cell sarcoma. *Mod Pathol.*, 2013; 26: 533-540.
- Morgado J.M.: Immunophenotyping in systemic mastocytosis diagnosis: CD25+alone is more informative than the CD25 and/or CD2 WHO criterion. *Mod Pathol.*, 2012; 25: 516-530.
- Teodosio G.: An immature immunophenotype of bone marrow mast cells predicts for multilineage D816V Kit mutation in systemic mastocytosis. *Leukemia*, 2012; 26: 951-960.
- Sperr W.R.: Elevated tryptase levels selectively cluster in myeloid neoplasms. *Eur J Clin Invest*, 2009; 39: 914-920.
- Alvarez Twose I.: Complete response after imatinib mesylate therapy in a patient with well differentiated systemic mastocytosis. *J Clin Oncol.*, 2012; 30: 126-133.
- Gulen T.: High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *Clin Exp Allergy*, 2014; 44: 121-128.
- Brockow B.: Drug allergy in mast cell disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011; 12: 354-360.
- Weingarten T.N.: Anaphylactoid reaction to intravenous contrast in patient with systemic mastocytosis. *Anaesth Intensive Care*, 2009; 37: 646-649.
- Dybdal T.: Screening for mast cell tryptase and serum IgE antibodies in 18 patients with anaphylactic shock during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003; 47: 1211-1218.
- Dewachter P.: Perioperative management of patients with mastocytosis. *Anesthesiology*, 2013, 120: 753-759.
- Schwartz L.B.: Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.*, 2006; 26: 451-463.
- Alonso Diaz M.D.: Anaphylaxis during negative penicillin skin prick testing confirmed by elevated serum tryptase. *Allergy*, 2003; 58: 159-167.
- Smith J.H.: Primary headache syndromes in systemic mastocytosis. *Cephalalgia*, 2011; 31: 1522-1531.
- Georgin-Lavialle S.: Leukocyte telomere length in mastocytosis. *Brain Behav Immun*, 2013; 35: 51-57.
- Dantzer R.: The neuroimmune basis of fatigue. *Trends Neurosci*, 2013; 37: 39-46.
- Matsumoto I.: Brain mast cells act as an immune gate to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in dogs. *J. Exp. Med.*, 2001; 194: 71-78.
- Paus R.: Neuroimmunoendocrine circuitry of the brain-skin connection. *Trends Immunol.*, 2006; 27: 32-39.
- Cardet J.C.: Mastocytosis: update on pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother*, 2013; 14: 2033-2045.
- Douglass J.A.: Omalizumab is effective in treating systemic mastocytosis in a non-atopic patient. *Allergy*, 2010; 65: 926-927.
- Matito A.: Short-term omalizumab in an adolescent with cutaneous mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2013; 111: 425-426.
- Karra L.: Down-regulation of mast cell response through ITIM containing inhibitory receptors. *Adv Exp Med Biol.*, 2011; 716: 143-159.
- Forster A.: Dimethylfumarate induces apoptosis in human mast cells. *Exp Dermatol.*, 2013; 22: 719-724.
- Ma Z.: Mast cells as targets of pimecrolimus. *Curr Pharm Des.*, 2011; 17: 3823-3829.
- Siebenhaar F.: Treatment strategies in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am.*, 2014; 433-447.
- Alonso A.: Neuropeptidos, estrés y alergia. *Pren. Méd. Argent.*, 2010; 128-137.
- Alonso A.: Tema de Inmunoalergia. Ed. CTM. Buenos Aires. Tomos I al VI. 1998-2006.
- Alonso A.: Fundamentos de Alergia para el médico general. Ed. El Ateneo. Buenos Aires. 1996.
- Alonso A.: Incógnitas de la Alergia. Ed. Del Autor. Buenos Aires. 2013.
- Rodríguez S.R., Alonso A.: Fronteras de la Inmunidad Connatural. Ed. De los Autores. Buenos Aires. 2015.
- Colombi P.A., Alonso A.: Estudio histológico e histoquímico de habones cutáneos en ratas, cobayos y humanos, producidos con prostaglandinas E1, E2, F1 y F2. *Allergol et Immunopathol.*, 1975; III, 3: 149-158.
- Colombi P.A., Alonso A.: Acción de la difenilhidramina, clorfeniramina, HS529 y del BP400 sobre los habones de histamina y de la SRS-A en la piel de rata. *Alergia (México)*, 1972; XX: 2: 113-121.
- Alonso A., Varela M.R.: Reactividad cutánea a diversos mediadores químicos en pacientes alérgicos y no alérgicos. *Alergia (México)*, 1973; XX: 4: 233-239.