



Caso clínico

Mastocitosis sistémica agresiva, reporte de un caso y revisión de la literatura

Aggressive systemic mastocytosis, one case report and review of the literature

Ángel Carrillo Jurado,* Carolina García Castillo,† Álvaro Campos Cortés,§
Jocelyn Aguilar Luévano,|| Gabriela Cardoso Yah,|| Alinka Socorro García Camacho¶

* Coordinador de Curso de la Especialidad y Residencia en Hematología.

† Jefe del Área de Nefro, Inmuno-Hematología.

§ Jefe de Sección de Hematología.

|| Médico adscrito al Servicio de Hematología.

¶ Hematóloga, Colaboradora Académica de la Residencia y Actividades de Investigación.

Sala de Inmunohematología del Hospital Central Militar, Ciudad de México.

RESUMEN

La mastocitosis sistémica es una enfermedad cuyo diagnóstico no puede ser establecido solamente por los datos clínicos sino por diagnóstico morfológico. Ya que el lugar comprometido puede variar, las manifestaciones clínicas también son variadas y a veces inespecíficas. Se presenta el caso clínico de un paciente diagnosticado con mastocitosis sistémica agresiva en el Hospital Central Militar de la Ciudad de México, tratado con inhibidor de tirosinasa (ITK) y quimioterapia con esquema CHOP. En casos latentes o con poca carga tumoral, la mastocitosis puede tratarse con interferón alfa 2b, pero en los agresivos suele requerir poliquimioterapia y trasplante de células hematopoyéticas para intentar sobrevivir a largo plazo.

Palabras clave: Mastocitosis sistémica agresiva.

ABSTRACT

Systemic mastocytosis is a disease which diagnosis cannot be made by clinical criteria alone, but based on morphological criteria. Clinical presentation can vary and be nonspecific because of the possible sites of involvement. We present a clinical case of a patient diagnosed with aggressive systemic mastocytosis in the Hospital Central Militar of Mexico City, treated with CHOP chemotherapy scheme. In smoldering cases, systemic mastocytosis can be treated with alpha interferon, but in aggressive ones, they usually need polychemotherapy and allogenic marrow transplantation to achieve a long term survival.

Keywords: Aggressive systemic mastocytosis.

Introducción

La mastocitosis sistémica es una enfermedad cuyo origen es la proliferación clonal de las células cebadas (mastocitos) en uno o más órganos o sistemas, y se caracteriza por la proliferación de racimos multifocales o agregados/infiltrados de células cebadas. Su presentación clínica varía desde afección cutánea, hasta cambio a neoplasias agresivas que pueden llegar a falla multiorgánica.

Dicha enfermedad puede aparecer en cualquier edad, siendo la forma cutánea más común en niños, con 50% desarrollándose antes de los seis meses de

edad. La mastocitosis sistémica (MS) generalmente se diagnostica después de la segunda década de la vida, y la relación hombre:mujer varía de 1:1 a 1:3.¹

La prevalencia estimada de mastocitosis es de 10 casos por 100,000 habitantes en Estados Unidos, y la del síndrome de activación monoclonal de mastocitos se desconoce.²

Se tienen reportes en donde se ha identificado que los pacientes menores a 50 años tienen la mayor supervivencia global, y hay aumento en la mortalidad en los > 65 años.³

Al sospechar mastocitosis sistémica se deben buscar datos importantes como la presencia de urti-

caria pigmentosa, hepatoesplenomegalia, presencia de adenopatías, citopenias o aumento en recuentos celulares, reacciones alérgicas y niveles séricos de triptasa.⁴

Es importante comentar que el frotis de aspirado de médula ósea por sí sólo no es suficiente para el diagnóstico, pero sirve para diferenciar los casos de mastocitosis sistémica agresiva de la leucemia de células cebadas.⁴

Se ha descrito hallazgos B, sugestivos de alta carga tumoral de células cebadas, y cuya presencia define a la mastocitosis sistémica «*smouldering*», entre los cuales están:

1. Grado de infiltración (mastocitos) > 30% en médula ósea (MO) y nivel de triptasa sérica > 200 ng/mL.
2. Médula ósea hiper celular con pérdida de adipocitos, signos discretos de dismielopoiesis sin citopenias importantes y sin criterios de la OMS que indiquen síndrome mielodisplásico (SMD) o trastorno mieloproliferativo.
3. Visceromegalia: hepatomegalia palpable, esplenomegalia o linfadenopatías (en TC o ultrasonido), mayores a 2 cm sin alteración en la función del órgano.⁵

Los pacientes suelen tener historia de urticaria pigmentosa de duración variable, seguida del inicio insidioso de dolor abdominal, pérdida de peso, dolor óseo y hepatoesplenomegalia.

El diagnóstico de mastocitosis sistémica agresiva puede hacerse al cumplir los criterios de mastocitosis sistémica y la presencia de uno o más hallazgos C:⁶

1. Disfunción de médula ósea, manifestada por una ó más citopenias (neutrófilos < 1,000/microlitro, Hb < 10 g/dL, plaquetas < 100,000/microlitro) sin evidencia obvia de neoplasia que no sea de células cebadas.
2. Hepatomegalia palpable con deterioro de función hepática, ascitis y/o hipertensión portal.
3. Esplenomegalia palpable con hiperesplenismo.
4. Malabsorción con pérdida de peso secundaria a infiltrados gastrointestinales de células cebadas.

El tratamiento se puede dividir en:

Tratamiento de los síntomas de degranulación de las células cebadas:

- Evitar los desencadenantes (consumo de alcohol, estrés, temperaturas extremas).

- Antihistamínicos antagonistas de receptores H1 (hidroxicina, difenhidramina, fexofenadina, cetirizina, clorfenamina) y de receptores H2 (ranitidina, famotidina), cromoglicato de sodio vía oral.
- Los pacientes con tendencia marcada a la hipotensión deben usar un brazaletes y traer consigo un inyector de epinefrina.

Tratamiento de la visceromegalia y síntomas relacionados.

- Interferón alfa (IFN- α): considerado como el agente de primera línea.
- Cladribina: usado en pacientes que no toleran el interferón alfa.
- Imatinib: inhibidor de las tirosincinasas Kit, ABL, Arg y PDGFR.
- Quimioterapia: reservada para pacientes con enfermedad progresiva, con hallazgos categoría C.⁵

Si bien el uso de algunos de los agentes previos está difundido de forma amplia en nuestra institución, esta enfermedad es tan poco frecuente que no se han podido realizar estudios de mayor magnitud.

Reporte de caso

Paciente masculino de 84 años con seguimiento por nuestro servicio por trombocitopenia de magnitud variable (cifra mínima 77,000/microlitro), con reporte de biopsia de médula ósea de 2007 hiper celular y sin datos de procesos infiltrativos, así como por urología por hiperplasia prostática benigna desde 2010. En marzo de 2015 fue referido por un médico rehabilitador por presentar dermatosis, por lo que fue valorado por el Servicio de Dermatología en el mismo día, con diagnóstico sindromático inicial de dermatosis generalizada (ronchas y habones) como reacción adversa a medicamentos (*Figura 1*), decidiéndose suspensión de medicamentos previos (oxibutinina y diclofenaco) e iniciando esteroide oral (prednisona), esteroide tópico (fluocinolona) y antihistamínico (loratadina), con revaloración posterior y cambio a esteroides tópicos de mayor potencia (betametasona) por falta de respuesta.

En mayo de 2015 ingresó por presentar cuadro de sangrado de tubo digestivo alto de tres días de evolución, con compromiso hemodinámico, leucocitosis de 35,100, hemoglobina de 5.0 g/dL, plaquetas de 75,000, por lo que recibió manejo con infusión de inhibidores de bomba de protones, manejo con cristaloides y transfusión de hemocomponentes,



Figura 1:

A. Dermatitis generalizada, tórax,
B. Dermatitis generalizada, mano
derecha.

refiriendo el día de su ingreso, pérdida de 20 kilogramos de peso en un año.

En dicha hospitalización se realizó biopsia de piel, la cual fue reportada con perivasculitis con eosinofilia moderada. Se le realizó panendoscopia, en la cual se apreció una úlcera gástrica Forrest III, y gastropatía erosiva leve de fondo y no erosiva leve de antro y la biopsia gástrica tomada durante la misma se reportó con gastritis crónica severa folicular activa, asociada a *Helicobacter pylori*, con extensa metaplasia intestinal completa y atipia reactiva focal. En la misma hospitalización posterior a recuperación de sangrado de tubo digestivo, y debido a la dermatosis pruriginosa, se inició tratamiento sintomático vía oral, con mejoría parcial.

A su egreso, se le dio seguimiento en consulta externa de hematología, con toma y reporte de biopsia de médula ósea de junio de 2015 con celularidad de 90%, con mastocitosis en parches, positiva a triptasa, CD117, CD45, CD68, que correspondían a 40% de la celularidad total, y que cuadraba para diagnóstico de Leucemia de células cebadas; sin embargo, en el frotis del aspirado de médula ósea se observaron escasos mastocitos (< 5%) (Figura 2), y no había en sangre periférica, por lo que el diagnóstico final fue mastocitosis sistémica agresiva. El cariotipo del paciente no presentó alteraciones (46 XY).

Reingresó en agosto de 2015 por nuevo episodio de sangrado de tubo digestivo, para lo cual recibió de

nuevo manejo específico: recibió múltiples transfusiones (plaquetas, plasma fresco congelado, concentrados eritrocitarios, y crioprecipitados), al observarse persistencia de la tendencia a las citopenias se inició terapia descrita con imatinib; sin embargo, por persistencia de las citopenias y gravedad del cuadro,

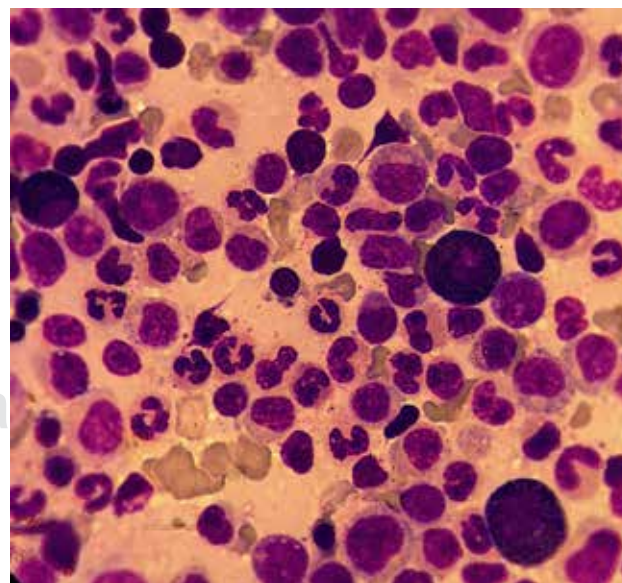


Figura 2: Frotis del aspirado de médula ósea, campo de inmersión 100x, donde se aprecian dos mastocitos a la derecha (células con abundantes gránulos violáceos y núcleo pálido central).

finalmente se decidió inicio de tratamiento con quimioterapia (CHOP), posterior a lo cual presentó mejoría parcial en las citopenias y egresó por mejoría clínica a inicios de septiembre de 2015; finalizó aplicación de seis ciclos en diciembre de 2015.

En reestadificación de junio de 2016 presentó persistencia de actividad tumoral en médula ósea, hígado y bazo, con citopenias leve (anemia) y moderada (trombocitopenia). En diciembre de 2016 presentó caída de propia altura, con lesión en cráneo que le condicionó hematoma subdural hemisférico derecho y otro hemisférico izquierdo; no aceptó tratamiento quirúrgico urgente y falleció cinco días después de su ingreso.

Discusión

En 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) separó a la mastocitosis de otros trastornos mieloproliferativos, y la subdividió en: cutánea, sistémica y sarcoma de células cebadas.¹

La mastocitosis sistémica se clasifica en las siguientes:

1. Mastocitosis sistémica indolente.
2. Mastocitosis sistémica «*smouldering*».
3. Mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada.
4. Mastocitosis sistémica agresiva.
5. Leucemia de células cebadas.

De acuerdo a esta clasificación, en la mastocitosis sistémica agresiva puede haber aumento de células cebadas en médula ósea, pero corresponden a < 20%; la mayoría no tienen lesiones cutáneas, pero sí tienen mutación de KIT D816V. En la leucemia de células cebadas (MCL) el frotis del aspirado muestra $\geq 20\%$ de células cebadas, en la forma clásica hay $\geq 10\%$ circulantes en sangre periférica y en la forma aleucémica hay < 10%. En la MCL hay infiltrado denso y difuso en la médula ósea por células cebadas atípicas e inmaduras.

De acuerdo a las definiciones mencionadas de forma previa, y basados en que no había afección periférica, se decidió encuadrar al caso del paciente como mastocitosis sistémica agresiva (a pesar de tener por biopsia de médula, 40% de células cebadas).

Las mutaciones en KIT, una tirosinasa de tipo III que es receptor para el factor de célula tronco (*stem*

cell factor SCF) están presentes en > 80% de los casos de mastocitosis sistémica.⁷

Hasta 2010 los inhibidores de tirosinasa (ITK) y de otras cinasas como midostaurin, se consideraban agentes «nuevos»;⁸ en este caso se usó imatinib, pero no hubo respuesta, por lo que requirió tratamiento con poliquimioterapia con esquema CHOP, del cual recibió seis ciclos; no se procedió al trasplante de células hematopoyéticas debido a la edad del paciente al momento del diagnóstico (84 años). Durante seguimiento, presentó caída de propia altura con hemorragia intracraneal, la cual fue la causa final de su defunción.

REFERENCIAS

1. Horny HP, Akin C, Arber DA et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al, eds. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2017. 62-69.
2. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014; 34: 283-295.
3. Mahendraraj, Krishnaraj Gudipati, Saketh, Chamberlain, Ronald S. Malignant Mastocytosis: a rare and diverse disease-demographics and clinical outcomes for 349 patients from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database (1973-2010). Scientific poster presentations: 2014 Clinical Congress. *J Am Coll Surg*. 2014; 219 (4): 166.
4. Horny HP. Systemic mastocytosis. In: Porwitt A. *Blood and bone marrow pathology*. 2011. pp. 381-90.
5. Gotlib J, Horny HP, Valent P. Mast cells and mastocytosis. In: *Hematology: basic principles and practice*. 2017; 72: 1170-1186.
6. Tremblay D, Carreau, N, Kremyanskaya M, Mascarenhas J. Systemic mastocytosis: clinical update and future directions. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15 (12): 728-738.
7. Ustun C, Arock M, Liun-Nelemans HC et al. Advanced systemic mastocytosis: from molecular and genetic progress to clinical practice. *Haematologica*. 2016; 101 (10): 1133-1143.
8. Valent P, Sperr Wr, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2010; 116 (26): 5812-5817.

Conflicto de intereses: Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

Dirección para correspondencia:

Myr. MC. Ángel Carrillo Jurado

Boulevard Manuel Ávila Camacho, sin número, Lomas de Sotelo,

Av. Industria Militar y General Cabral,

Alcaldía Miguel Hidalgo, 11200, Ciudad de México, Tel: 21221100.

Celular: 5530325467

E-mail: drangel17.14@hotmail.com