

Urticaria pigmentosa, un niño “leopardo”

Urticaria pigmentosa, a “leopard” child.

Leonor Cifuentes-Tang, Iván Darío López-Cadena, Jairo Victoria-Chaparro

Resumen

La urticaria pigmentosa, también conocida como mastocitosis maculopapular, es el tipo de mastocitosis más común en la edad pediátrica. Se manifiesta con máculas o pápulas de color amarillo-marrón, usualmente localizadas en el tronco y las extremidades con signo de Darier positivo. La cantidad de máculas puede llegar a ser tan numerosa que estos pacientes han sido conocidos con el apelativo de niños “leopardo”. Al considerar las implicaciones diagnósticas y terapéuticas, el objetivo de este artículo es actualizar los aspectos más relevantes de la enfermedad. Se comunica el caso de un niño de dos años de edad con la forma clásica de la enfermedad, con la especial característica de mostrar abundantes lesiones cutáneas; se discute la manifestación clínica, la histopatología y el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Urticaria pigmentosa; mastocitosis; signo de Darier.

Abstract

Urticaria pigmentosa, also known as maculopapular mastocytosis, is the most common type of mastocytosis in the pediatric age. It presents with yellow-brown macules or papules, usually located on the trunk and limbs with a positive Darier sign. The number of maculae can be so numerous that these patients have been known as “leopard” children. Considering the diagnostic and therapeutic implications, the objective of this article is to provide an update of the most relevant aspects of the pathology. We report the case of a 2-year-old child with the classic form of the disease, with the special characteristic of presenting abundant skin lesions; the clinical presentation, histopathology and treatment are discussed.

KEYWORDS: Urticaria pigmentosa; Mastocytosis; Darier’s sign.

Fundación Clínica Infantil Club Noel,
Cali, Valle del Cauca, Colombia.

Recibido: abril 2018

Aceptado: junio 2018

Correspondencia

Leonor Cifuentes Tang
lic20209@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Cifuentes-Tang L, López-Cadena ID, Victoria-Chaparro J. Urticaria pigmentosa, un niño “leopardo”. Dermatol Rev Mex. 2019 enero-febrero;63(1):90-94.

ANTECEDENTES

En 1869, Nettleship y Tay describieron una niña de dos años de edad que padecía pápulas hiperpigmentadas que luego de la fricción mostraban edema e inflamación. Posteriormente, en 1878, Sangster introdujo el término urticaria pigmentosa para referirse a la enfermedad descrita por Nettleship. En 1887, Unna observó que estas lesiones se vinculaban con acumulación de mastocitos en la dermis.¹ En la actualidad, se conoce como mastocitosis a un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen en común proliferación y acumulación de mastocitos en la piel y los tejidos extracutáneos, la mayor parte relacionados con mutaciones germinales del gen *c-kit*; los órganos más frecuentemente afectados son la piel y la médula ósea. Tradicionalmente, la enfermedad se divide en mastocitosis cutánea, que se limita a la piel, y mastocitosis sistémica, en la que existe afección extracutánea; la médula ósea y el tubo gastrointestinal son los más afectados.² La mastocitosis cutánea se observa con más frecuencia en los niños, mientras que la mastocitosis sistémica es más común en los adultos.³

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud de mastocitosis 2001-2016 divide la mastocitosis cutánea en maculopapular, también conocida como urticaria pigmentosa, difusa y localizada de la piel (**Cuadro 1**).¹ Los dos tipos más comunes en la infancia son la urticaria pigmentosa y el mastocitoma.⁴ Aunque la urticaria pigmentosa puede manifestarse en niños de cualquier edad, 80% de los casos pediátricos son diagnosticados antes de los dos años.⁵

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de dos años de edad, quien a los 3.5 meses manifestó lesiones pigmentadas pardas que iniciaron en el miembro inferior derecho con extensión paulatina al resto de las

Cuadro 1. Clasificación de las mastocitosis (2016) de la Organización Mundial de la Salud

Mastocitosis cutánea

- Mastocitosis maculopapular = urticaria pigmentosa
- Mastocitosis cutánea difusa
- Mastocitoma cutáneo

Mastocitosis sistémica

- Mastocitosis sistémica indolente
- Mastocitosis sistémica latente
- Mastocitosis sistémica asociada con neoplasia hematológica
- Mastocitosis agresiva
- Leucemia de mastocitos

Sarcoma de mastocitos

extremidades, el tronco y el cuello, pruriginosas con el calor; empeoraban con el consumo de fresas y durante episodios de irritabilidad, que se acompañaban de crisis de rubefacción que disminuyeron gradualmente hasta desaparecer hacia el año de edad, sin síntomas sistémicos asociados ni antecedentes patológicos de importancia. Al examen físico se observaron numerosas máculas y pápulas que formaban placas eritematosas y marrónáceas generalizadas que no afectaban las palmas, las plantas y el rostro; que se urticaban al ser frotadas, con signo de Darier positivo (**Figura 1**). El hemograma y el extendido de sangre periférica fueron normales; triptasa sérica de 14 µg/L (valor normal: < 11 µg/L), que se interpretó como levemente alterada y se ordenó toma de biopsia y triptasa sérica de control a los seis meses con resultado de 8 µg/L, que se consideró normal. El estudio histológico con hematoxilina y eosina mostró abundante infiltrado mastocitario en la dermis papilar perivascular superficial. Con la tinción de Giemsa se observaron mastocitos con citoplasma granular (**Figura 2**), con lo que se confirmó el diagnóstico de urticaria pigmentosa. Se indicaron medidas preventivas enfocadas a evitar los factores desencadenantes de la degranulación mastocitaria y se inició tratamiento con ciproheptadina en jarabe sin aparición de nuevas lesiones, con estabilidad del cuadro.



Figura 1. Urticaria pigmentosa. **A y B.** Múltiples máculas y pápulas eritematosas marrón claro en el tórax anterior y posterior. **C.** Signo de Darier positivo. **D.** Plantas sin afectación.

DISCUSIÓN

La urticaria pigmentosa corresponde al subtipo más frecuente de mastocitosis cutánea y representa hasta 90% de los casos de mastocitosis cutánea en niños.⁴ La edad de inicio suele ser bimodal, con un pico de incidencia desde el nacimiento hasta los tres años de edad y otro entre la segunda y sexta décadas de la vida. La frecuencia es similar en uno y otro sexos con leve predominio en el sexo masculino, la enfermedad no tiene distinción racial.⁶ La patogenia de este trastorno se centra en alteraciones en la estructura y actividad de la tirosina quinasa (KIT), receptor transmembrana expresado en la superficie de los mastocitos, cuya activación induce

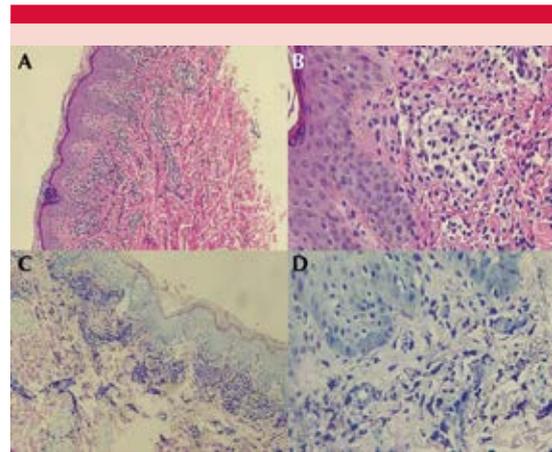


Figura 2. Urticaria pigmentosa. **A.** Tinción H&E panorámica: infiltrado de mastocitos en la dermis papilar. **B.** Visión a 40x: abundantes mastocitos con citoplasma claro y núcleo hiper cromático. **C.** Tinción de Giemsa: aumento de mastocitos perivasculares superficiales. **D.** Mastocitos con citoplasma granular.

el crecimiento de éstos y previene la apoptosis celular. Las mutaciones somáticas del gen que codifica para KIT producirían la activación constitutiva de éste, con la consiguiente hiperplasia de los mastocitos. Gran parte de las mutaciones se han encontrado en el codón D816 del gen que codifica la KIT y consiste en la sustitución de valina por aspartato (Asp816Val),⁶⁻⁹ mutación que está presente en 43% de los niños con mastocitosis cutánea.⁵ La urticaria pigmentosa clínicamente se distingue por máculas o pápulas levemente elevadas, de color amarillo-marrón o marrón rojizo, que pueden confluir formando placas. Miden desde pocos milímetros hasta 1 a 2 cm. Se localizan comúnmente en el tronco, sin afectar el rostro, el escalpo, las palmas y las plantas. En niños puede haber afectación de la cara y la piel cabelluda. El signo de Darier está típicamente presente al examen físico. Este signo consiste en la aparición de eritema y edema cutáneo secundarios a la degranulación mastocitaria luego del rascado o fricción de la piel. El síntoma más comúnmente relacionado

con la urticaria pigmentosa es el prurito, seguido de rubefacción, que consiste en episodios transitorios de enrojecimiento cutáneo asociado con sensación de calor o ardor, desencadenado por baños calientes o fríos, fricción de las lesiones y el ejercicio.⁴ Existen varios subtipos de urticaria pigmentosa: monomorfa, más frecuente en adultos, polimorfa, frecuente en niños, nodular y en placa. Otras variedades poco frecuentes de mastocitosis cutánea son la mastocitosis pseudoxantomatosa y la mastocitosis ampollosa.¹⁰ La primera consiste en nódulos de color amarillo claro, de consistencia blanda y tamaño variable, que afectan principalmente la cara, el cuello y las extremidades. La segunda suele verse en neonatos o lactantes, apareciendo *de novo* o como una complicación de la urticaria pigmentosa clásica, es posible encontrar lesiones ampollosas aisladas, sobre todo en niños menores de dos años de edad.⁶ El diagnóstico de la urticaria pigmentosa se confirma por la tríada: lesiones cutáneas típicas, que permiten establecer la sospecha clínica, la confirmación histopatológica de infiltrados focales mastocitarios en la dermis y la ausencia de criterios clínicos y de laboratorio de afectación sistémica.¹¹ El estudio histopatológico con hematoxilina y eosina muestra aumento de la melanización de la unión dermoepidérmica e infiltrado mastocitario en las papilas dérmicas con predominio perivascular. La tinción de azul de toluidina y de Giemsa permiten identificar la metacromasia de los gránulos mastocitarios.⁶ El diagnóstico se confirma con técnicas de inmunohistoquímica para triptasa y KIT (el receptor del factor de células madre, también llamado CD117).

Es recomendable el estudio básico de laboratorio, en el que se incluya un hemograma y concentraciones de triptasa sérica (enzima liberada por los mastocitos), cuyo valor estará elevado en las formas sistémicas de la enfermedad, y pruebas de funcionamiento hepático para descartar daño sistémico. En cuanto al diagnóstico diferencial,

la urticaria pigmentosa podría confundirse con urticaria crónica; sin embargo, en esta última las lesiones duran sólo unas horas y no se observa la hiperpigmentación típica de la urticaria pigmentosa.⁴ También debe considerarse el prurigo por insectos, la histiocitosis y la sarcoidosis nodular, mientras que las formas ampollosas deben distinguirse de la enfermedad de Dühring, el penfigoide y las farmacodermias.¹² Los casos de comienzo temprano tienen buen pronóstico porque desaparecen hacia la adolescencia, pero la de comienzo tardío suele ser persistente o asociarse con afectación sistémica. Las mutaciones KIT son mutaciones somáticas en la mayoría de los casos; las formas familiares son raras, con mutaciones KIT demostradas en algunos casos. El diagnóstico se basa en las características clínicas y los hallazgos histopatológicos.¹³

El tratamiento en los niños está dirigido principalmente a aliviar los síntomas, considerando en la gran mayoría de los casos el curso benigno y de alivio espontáneo de la enfermedad. El pilar fundamental lo constituyen las medidas preventivas, que están enfocadas a evitar la degranulación mastocitaria (**Cuadro 2**). Si con las medidas generales los síntomas persisten, el tratamiento de primera línea lo constituyen los antihistamínicos H1 no sedantes de segunda generación que han demostrado ser útiles en el tratamiento de la rubefacción, el prurito, los habones y la sensación de ardor de la piel.⁴ La combinación de antihistamínicos H1 y H2 (ranitidina) tiene efecto aditivo para tratar las manifestaciones gastrointestinales, además de las cutáneas. Los corticoesteroides tópicos pueden aliviar las lesiones urticarianas.⁶ El cromoglicato disódico en presentación oral se prescribe si los síntomas persisten o si el paciente tiene síntomas gastrointestinales o irritabilidad derivados de la mastocitosis cutánea. En casos resistentes se prescriben los anteriores en conjunto con antagonistas de los receptores de leucotrienos (montelukast). Por último, los pacientes con ante-

Cuadro 2. Factores desencadenantes de la degranulación mastocitaria**Picaduras de insectos, envenenamientos**

Himenópteros
Medusas
Serpientes

Medicamentos

Analgésicos narcóticos (por ejemplo, codeína, morfina)
Medios de contraste
Aspirina y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
Anestésicos (relajantes musculares)
Algunos antibióticos (por ejemplo, vancomicina) - antitusígenos

Cambios en la temperatura

Calor, frío
Irritación mecánica
Masaje, fricción, presión

Procedimientos invasivos (por ejemplo, cirugía, biopsias, endoscopia)**Otros**

Alimentos (quesos, embutidos, especias, pescados y mariscos, conservas, carnes ahumadas, frutos secos, chocolates, entre otros)
Estrés emocional
Ejercicio
Comida picante
Infecciones (virales, bacterianas, parasitarias)
Fiebre

cedente de anafilaxia deben portar un dispositivo de epinefrina autoinyectable.⁵

CONCLUSIÓN

Se comunica este caso por ser una enfermedad poco común de la infancia que, a pesar de tener un curso indolente, requiere estudios de laboratorio básicos para descartar su forma sistémica, donde el pilar fundamental del tratamiento son las medidas preventivas enfocadas a evitar la degranulación mastocitaria.

REFERENCIAS

1. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O, et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: Current status and outlook toward the future. *Cancer Res* 2017 Mar 15; 77(6):1261-1270. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2234.
2. Doyle LA, Sepehr GJ, Hamilton MJ, Akin C, Castells MC, Hornick JL. A clinicopathologic study of 24 cases of systemic mastocytosis involving the gastrointestinal tract and assessment of mucosal mast cell density in irritable bowel syndrome and asymptomatic patients. *Am J Surg Pathol* 2014 Jun;38(6):832-43. Doi: 10.1097/PAS.000000000000190.
3. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter M, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016 Jan;137(1):35-45. Doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.034.
4. Zegpi-Trueba MS, et al. Mastocitosis cutánea: reporte de un caso y revisión. *Rev Chil Pediatr* 2015. Doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.09.004.
5. Moll-Manzur C, Araos-Baeriswyl E, Downey C, Dossi M. Urticaria pigmentosa: clinical and therapeutic aspects for the paediatrician. *Arch Argent Pediatr* 2016 Aug 1; 114(4):378-84. Doi: 10.5546/aap.2016.378.
6. Spada J, Lequio M, Pyke ML, Hernández M, Chouela E. Urticaria pigmentosa: two different clinical presentations in pediatric patients. *Arch Argent Pediatr* 2011 Aug;109(4):e72-6. Doi: 10.1590/S0325-00752011000400016.
7. Tharp MD. Mastocytosis. In Bologna JL. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012;1993-2002.
8. Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816 V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol* 2010 Mar;130(3):804-15. Doi: 10.1038/jid.2009.281.
9. Sotlar K, Escribano L, Landt O, Möhrle S, Herrero S, Torrelo A, et al. One-step detection of c-kit point mutations using peptide nucleic acid-mediated polymerase chain reaction clamping and hybridization probes. *Am J Pathol* 2003 Mar;162(3):737-46. Doi: 10.1016/S0002-9440(10)63870-9.
10. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC. 2008.
11. Azaña JM, Torrelo A, Matito A. Update on Mastocytosis (Part 1): Pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *Actas Dermosifiliogr* 2016 Jan;107(1):5-14. Doi: 10.1016/j.ad.2015.09.007.
12. Pérez- Elizondo A, Zepeda-Ortega B, del Pino-Rojas, GT. Urticaria pigmentosa: un enfoque actual. *Rev Alerg Mex* 2009;56(4):124-135.
13. Fowler JF Jr, Parsley WM, Cotter PG. Familial urticaria pigmentosa. *Arch Dermatol* 1986 Jan;122(1):80-1.