

Utilidad del cromoglicato en el tratamiento de las mastocitosis pediátricas

ALMUDENA MATITO Y LUIS ESCRIBANO

Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla y La Mancha. Hospital Virgen del Valle. Toledo. España.
amatito@sescam.jccm.es; lescribanom@sescam.jccm.es

Las mastocitosis son una serie de trastornos poco frecuentes, caracterizados por una proliferación anormal y una acumulación de mastocitos en diversos tejidos, afectando a la piel prácticamente en el 100% de las formas pediátricas y en el 85% de las mastocitosis del adulto¹. En las mastocitosis pediátricas la infiltración cutánea representa el signo más relevante. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye formas con un buen pronóstico como son las mastocitosis cutánea pura (infrecuente) y la mastocitosis sistémica indolente, con o sin lesión cutánea; así como formas de mal pronóstico como las mastocitosis sistémica agresiva y la leucemia de mastocitos; y formas con pronóstico variable según la hemopatía asociada². Dado que en las mas-

tocitosis pediátricas no se realiza sistemáticamente el estudio de médula ósea no es posible aplicar la clasificación de la OMS. En las mastocitosis pediátricas, los síntomas pueden estar relacionados con la infiltración tisular por mastocitos, con la liberación de mediadores o con ambos. El tratamiento va dirigido hacia la prevención de la aparición y control de los síntomas asociados a la liberación de mediadores tanto de forma aguda como crónica.

Clasificación de las mastocitosis pediátricas

Existen 5 formas de afectación cutánea en las mastocitosis pediátricas³: maculopapular (también conocida como urticaria pigmentosa), mastocitoma solitario, forma nodular, forma en placas y mastocitosis cutánea difusa no pigmentada. Es importante reseñar que en la mayor parte de las formas nodulares o en placas, cuando se realiza el estudio de médula ósea se observa que corresponden a mastocitosis sistémicas bien diferenciadas (MSBD), las cuales se caracterizan por un aumento marcado de mastocitos en la médula ósea, con morfología e inmunofenotipo normales, y ausencia de mutaciones somáticas del *KIT*^{4,5}.

Excepto para el mastocitoma solitario que desaparece de forma espontánea en prácticamente todos los casos, no se conoce el pronóstico real de las mastocitosis pediátricas; la experiencia de nuestro grupo (REMA: Red Española de Mastocitosis) sugiere que el porcentaje de “curaciones” no supera el 50% (Escribano L, datos no publicados).

Puntos clave

- Las mastocitosis se caracterizan por una proliferación anormal y acumulación de mastocitos en los tejidos, encontrándose afectada la piel prácticamente en el 100% de las formas pediátricas.
- En las mastocitosis pediátricas, los síntomas pueden estar relacionados con la infiltración tisular por mastocitos, con la liberación de mediadores o con ambos. El objetivo primordial del tratamiento es la prevención y control de los síntomas asociados a la liberación de forma aguda y crónica.
- El cromoglicato oral es útil para el control de los síntomas derivados de la liberación de mediadores mastocitarios como el prurito, el enrojecimiento, las náuseas, los vómitos, el dolor abdominal, la diarrea y los síntomas neuropsiquiátricos.
- La crema de cromoglicato en base acuosa resulta eficaz para controlar la liberación de mediadores de forma local, posibilitando disminuir de forma significativa la necesidad de otros tratamientos farmacológicos.

Síntomas en las mastocitosis pediátricas

La mayoría de los síntomas en las mastocitosis pediátricas están relacionados con la liberación de potentes mediadores biológicamente activos (tabla 1) y son más intensos entre los 12 a 18 primeros meses desde la aparición de las lesiones cutáneas, disminuyendo después de forma espontánea su intensidad aunque persistan las lesiones en la piel. Habitualmente, los síntomas son leves o moderados; sin embargo, en alrededor de un 15% de los

Tabla 1. Rasgos clínicopatológicos de las mastocitosis asociados con sus mediadores mastocitarios conocidos

I. Sistémicos	
Inestabilidad vascular	Histamina, LTC ₄ , LTE ₄ , PGD ₂ , PAF, endotelina
Incremento permeabilidad vascular	Histamina, LTC ₄ , LTD ₄ , PAF
Fibrosis	TGF-β
Eosinofilia	IL-5
Infiltración linfocitaria	IL-16, linfotaxina
Anticoagulación local	Heparina
Hiperplasia mastocitaria	IL-3, IL-6, SCF
Caquexia	TNF-α, IL-6
II. Piel	
Prurito	Histamina
Urticaria	Histamina, LTC ₄ , PAF
III. Tracto gastrointestinal	
Hipersecreción gástrica	Histamina
Dolor abdominal, cólico	Histamina, LTC ₄ , LTD ₄ , PAF
IV. Pulmón	
Broncoconstricción	Histamina, PGD ₂ , LTC ₄ , LTD ₄ , PAF, endotelina
Secreción de moco	Histamina, proteasas, PGD ₂ , LTC ₄
Edema pulmonar	Histamina, LTC ₄ , PAF
V. Esqueleto	
Remodelado óseo	Triptasa, quimotripsina, IL-6
Osteoporosis	Heparina

LT: leucotrieno; PAF: factor activador de plaquetas; PG: prostaglandina; TGF: factor transformador de crecimiento; TNF: factor de necrosis tumoral; SCF: factor estimulante de colonias.

Revisado en de De la Hoz¹ y Escribano⁶.

Tabla 2. Factores que pueden dar lugar a la liberación de mediadores por el mastocito

Agentes físicos	
Calor ^a	
Frío	
Presión	
Rozamiento de las lesiones cutáneas	
Factores emocionales	
Estrés	
Ansiedad	
Drogas y medicamentos	
Antiinflamatorios no esteroideos ^b	
Antitusígenos	
Alcohol	
Relajantes musculares empleados en la anestesia general	
Inductores empleados en la anestesia general	
Anestésicos locales	
Contrastes yodados ^c	
Venenos	
Himenópteros ^d	
Otros	
Moléculas de alto peso molecular empleadas en casos de hipotensión o hipovolemia como el dextrano	

^a El calor es el desencadenante de la liberación mastocitaria más frecuente en las mastocitosis pediátricas, tanto la temperatura ambiente como el agua del baño o la ducha.

^b En pacientes no sensibles tanto la aspirina como otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), estos pueden ser eficaces para el tratamiento de ciertos síntomas. Si un paciente no ha recibido previamente estos fármacos, el tratamiento debe ser administrado bajo control médico estricto.

^c En el caso de que sea imprescindible un estudio radiológico con contraste los pacientes recibirán premedicación con bloquantes H₁ y H₂ de la histamina y antileucotrienos. Se emplearán contrastes de bajo peso molecular y la exploración se realizará bajo estricto control y con el paciente monitorizado.

^d La inmunoterapia se ha empleado en pacientes con mastocitosis y estaría indicada únicamente en aquellos casos en los que se identifican títulos significativos de anticuerpos IgE específicos frente al veneno. Aun así, el procedimiento debe considerarse como de alto riesgo y llevarse a cabo bajo estricto control médico.

Revisado en de De la Hoz¹ y Escribano⁶.

- Malabsorción subclínica con niveles bajos de colesterol.
- En el 6% cuadros anafilácticos con riesgo vital⁷.

Mecanismo de acción del cromoglicato

El cromoglicato disódico pertenece al grupo de las cromonas, una serie de compuestos que contienen la estructura química 5:6 benzo-1:4 pirona, alguno de los cuales tiene aplicación en medicina. La estructura química de la cromona forma parte de los flavonoides que son sustancias de origen natural con actividad antioxidante.

A pesar de que su mecanismo de acción aún no se conoce por completo, sí se sabe que el cromoglicato es capaz de inhibir la secreción de mediadores mastocitarios a través del guanosina-5'-trifosfato (GTP-γ-S), de manera independiente de la nucleósido difosfato cinasa (NDPK)⁸, y de modular las fibras nerviosas sensitivas⁹. Además, se ha demostrado su acción sobre otras células hematopoyéticas

pacientes los síntomas son graves y pueden suponer un riesgo vital (Escribano L, datos no publicados). Los síntomas pueden ser continuos, o presentarse de forma aguda generalmente inducidos por diversos desencadenantes; los más característicos son los agentes físicos como la fricción de las lesiones, el calor, la fiebre, las infecciones, la dentición y el estrés (tabla 2)⁷.

Entre los síntomas se encuentran:

- Prurito sobre las lesiones cutáneas o generalizado.
- Enrojecimiento (*flushing*), localizado o generalizado, raras veces grave y acompañado de malestar general, palpitaciones, opresión torácica y cefalea.
- Formación de vesículas y ampollas sobre las lesiones que a veces son difusas y hemorrágicas.
- Dolor abdominal de tipo cólico con o sin diarrea.
- Síntomas neuropsiquiátricos como falta de atención, dificultad de concentración, irritabilidad y cambios en el comportamiento con fracaso escolar.

como los neutrófilos, células que cuando se activan se desgranulan y unen a su membrana una nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa activa que produce anión superóxido (O_2^-) con el consiguiente daño tisular; el cromoglicato inhibe la unión de la NADPH oxidasa activa al neutrófilo disminuyendo la producción de O_2^- . También se ha comunicado su capacidad para inhibir las reacciones alérgicas de hipersensibilidad inmediata, disminuyendo la producción de inmunoglobulina E por los linfocitos B¹¹.

Aplicación clínica del cromoglicato

El cromoglicato se ha empleado en el tratamiento de enfermedades alérgicas desde hace décadas, con diferentes presentaciones según su administración: vía inhalada para el asma, como solución oftálmica para las conjuntivitis y rinitis, en crema en base acuosa resultando efectivo en el tratamiento de la dermatitis atópica tanto leve como grave^{12,13} y en la prevención del prurito inducido localmente por alérgenos o histamina⁹, y como formulación oral para el tratamiento de la alergia alimentaria y mastocitosis.

En las mastocitosis, a pesar de su baja absorción, el cromoglicato oral ha demostrado su utilidad para el control de los síntomas derivados de la liberación de mediadores mastocitarios como el prurito y *flushing*^{14,15}, las náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea^{14,16-20}, síntomas neuropsiquiátricos como el llamado “síndrome cerebral mixto”²¹, otras alteraciones de las habilidades cognitivas¹⁵ y la cefalea²².

En cuanto a otras enfermedades, se ha descrito la utilidad del cromoglicato oral en el tratamiento del colon irritable²³, en la enteropatía pierde-proteínas²⁴, y en la gastroenteritis eosinofílica^{12,24}; por el contrario, no resultó útil en el tratamiento de la colitis ulcerosa ni en la enfermedad de Crohn²⁵.

En las mastocitosis pediátricas, la dosis de cromoglicato oral recomendada varía entre 10 y 20 mg/kg/día repartidos en 4 tomas preferiblemente 30 min antes de las comidas y al acostarse. Los efectos adversos del cromoglicato oral son poco frecuentes y, según la experiencia de la REMA consisten en cefalea, irritabilidad, dolor abdominal y diarrea. Para minimizar dichos efectos es útil comenzar el tratamiento con una sola dosis diaria e ir aumentando progresivamente hasta alcanzar la dosis plena. En las mastocitosis pediátricas, el cromoglicato está indicado en las siguientes circunstancias:

- Niños con cuadros graves de liberación.
- Dolor abdominal cólico y/o diarrea.
- Trastornos neuropsiquiátricos como la irritabilidad, el déficit de atención y otros trastornos del comportamiento.
- Malabsorción subclínica con valores bajos de colesterol total.
- Niveles de triptasa sérica superiores a 10 ng/ml al comienzo de la enfermedad independientemente de los síntomas que presente el paciente.

La REMA considera la crema de cromoglicato, a una concentración entre el 0,21%¹² y el 4%¹³ como un tratamiento de primera línea en las mastocitosis pediátricas, por lo que indica su administración después del baño y el secado, y siempre que aparezca prurito local, excepto si la piel no está

integra. Junto con las medidas físicas, reduce el prurito local en más del 95% de los casos, siendo los efectos colaterales como la irritación o el aumento del picor excepcionales (Escribano L, comunicación personal 1999). La crema de cromoglicato por su eficacia para controlar la liberación de mediadores de forma local posibilita frenar una posterior aparición de síntomas sistémicos, además de disminuir de forma significativa la necesidad de otros tratamientos farmacológicos y la toxicidad asociada a los mismos.

Tratamiento integral de las mastocitosis pediátricas

Actualmente no existen tratamientos curativos para esta enfermedad. El tratamiento de las mastocitosis pediátricas debe ser enfocado de una forma integral incluyendo: *a)* la información exhaustiva, por escrito y oral, a los padres y a todos los médicos responsables; *b)* la prevención de todos aquellos factores que pueden dar lugar a la desgranulación mastocitaria masiva, y *c)* el tratamiento de los síntomas asociados a la liberación de mediadores tanto crónica como episódica (tabla 3). El tratamiento con citostáticos, moduladores de la respuesta biológica como el interferón o inhibidores de tirosina cinasa están formalmente contraindicados en las mastocitosis pediátricas excepto en casos realmente excepcionales con riesgo vital.

Antes de iniciar el tratamiento es importante conocer los factores que pueden predecir la gravedad de los síntomas al inicio de la enfermedad, lo que permitirá establecer los protocolos terapéuticos más adecuados. En ese sentido, los pacientes con mastocitosis cutánea difusa y ampollas tienen un riesgo muy elevado de presentar un comportamiento clínico grave, las formas nodulares o en placas presentan un riesgo intermedio, y en las maculopapulares y mastocitomas el riesgo de gravedad clínica es mínimo. Por otra parte, en las mastocitosis pediátricas los valores de triptasa por encima de 10 ng/ml predicen de forma independiente el comportamiento clínico grave, y más aún cuando dichos niveles superan los 40 ng/ml (Escribano L, datos no publicados).

Tratamiento oral

El tratamiento farmacológico que precisa cada paciente debe adaptarse una vez valorados los síntomas y los factores de riesgo. Lo más frecuente es que requieran tratamiento a demanda o tratamiento para prevenir posibles cuadros de liberación asociados a situaciones de riesgo como los síndromes febris, los cambios bruscos de temperatura o las situaciones de estrés. Entre los antihistamínicos H₁ no sedantes, empleamos la cetiricina en lactantes y niños de corta edad, la desaclorfeniramina como antihistamínico H₁ sedante y la ranitidina como antihistamínico H₂.

Según la experiencia de la REMA, tanto una correcta información sobre la enfermedad, como la identificación y el tratamiento precoz de los síntomas producidos por la liberación de mediadores de forma aguda o crónica, aportan una relevante mejoría en la clínica y calidad de vida de los pacientes, así como una disminución del riesgo de aparición de complicaciones.

Tabla 3. Tratamiento de las mastocitosis pediátricas. Protocolo de la Red Española de Mastocitosis conocidos**Medidas comunes**

Evitar los desencadenantes (v. tabla 2)

Medidas locales

- a) Baño o ducha con agua fresca siempre que exista prurito o crisis de enrojecimiento
- b) Crema de cromoglicato disódico: aplicar varias veces al día sobre las lesiones cuando exista picor, vesículas o ampollas excepto si la piel no está íntegra (en ese caso aplicar pomada de antibióticos)
- c) Corticoides tópicos: aplicados en ciclos cortos (una o dos semanas)

Mastocitoma**Medidas comunes****Forma maculopapular, nodular y en placas****Medidas comunes**

Tratamiento sistémico (dependerá de los síntomas y debe ser individualizado en cada caso):

- a) Antihistamínicos H₁ no sedantes + H₁ sedantes si fuera necesario, reglados o a demanda
- b) Antihistamínicos H₂
- c) Cromoglicato disódico oral: si no ceden los síntomas, o el paciente presenta dolor abdominal con o sin diarrea, irritabilidad o trastornos del sueño, descenso de los valores de colesterol, ferritina, vitamina B₁₂ o folatos no debidos a otra causa
- d) Fotoquimioterapia^a con oxoraleños y UVA: en casos excepcionales con cuadros repetidos y severos de formación de ampollas que no ceden con el tratamiento anterior

Mastocitosis cutánea difusa**Medidas comunes****Tratamiento sistémico:**

- a) Cromoglicato disódico oral
- b) Antihistamínicos H₁ no sedantes + H₁ sedantes
- c) Antihistamínicos H₂
- d) Fotoquimioterapia^a con oxoraleños y UVA: si persisten los episodios severos de liberación y la formación de ampollas

Medidas ante un episodio de liberación masiva de mediadores:

- a) Debe considerarse como una emergencia médica
- b) Precisa en algunos casos ingreso en una unidad de cuidados intensivos (preferiblemente con experiencia en su tratamiento), y sedación del paciente
- c) Tratamiento sistémico a dosis plenas
- d) Cuidado estricto de la piel: paños estériles, fomentos con sulfato de zinc al 1/1.000 sobre las ampollas
- e) Mupirocina tópica 3 veces al día sobre las erosiones o en caso de sobreinfección

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

■ Ensayo clínico controlado

1. De la Hoz B, Gonzalez de OD, Alvarez I, Sanchez L., Nunez R, Sanchez I, et al. [Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis]. An Sist Sanit Navar. 2008;31:11-32.
2. Horny HP, Metcalfe DD, Bennet JM, Bain BJ, Akin C, Escribano L, et al. Mastocytosis. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008. p. 54-63.
3. Hartmann K, Henz BM. Classification of cutaneous mastocytosis: a modified consensus proposal. Leuk Res. 2002;26:483-4.
4. 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.
5. ●● 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 haemopoietic 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.
6. ●● Escribano L, Akin C, Castells M, Schwartz LB. Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. Inflamm Allergy Drug Targets. 2006;5:61-77.
7. ● Gonzalez de Olano D, de la Hoz B, Nunez-Lopez R, Sanchez-Munoz L, Cuevas M, Dieguez C, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). Clin Exp Allergy. 2007;37:1547-55.
8. Martin MW, O'Sullivan AJ, Gomperts BD. Inhibition by cromoglycate and some flavonoids of nucleoside diphosphate kinase and of exocytosis from permeabilized mast cells. Br J Pharmacol. 1995;115:1080-6.
9. Vieira Dos Santos R, Magerl M, Martus P, Zuberbier T, Church MK, Escribano L, et al. Topical sodium cromoglycate relieves allergen- and histamine-induced dermal pruritus. Br J Dermatol. 2010;162:674-6.
10. Kilpatrick LE, Jakabovics E, McCawley LJ, Kane LH, Korchak HM. Cromolyn inhibits assembly of the NADPH oxidase and superoxide anion generation by human neutrophils. J Immunol. 1995;154:3429-36.
11. Shin HY, Kim JS, An NH, Park RK, Kim HM. Effect of disodium cromoglycate on mast cell-mediated immediate-type allergic reactions. Life Sci. 2004;74:2877-87.
12. Moore C, Ehlhayel MS, Junprasert J, Sorensen RU. Topical sodium cromoglycate in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998;81:452-8.
13. Stainer R, Matthews S, Arshad SH, McDonald S, Robinson J, Schapira C, et al. Efficacy and acceptability of a new topical skin lotion of sodium cromoglycate (Altoderm) in atopic dermatitis in children aged 2-12 years: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Br J Dermatol. 2005;152:334-41.
14. Welch EA, Alper JC, Bogaars H, Farrell DS. Treatment of bullous mastocytosis with disodium cromoglycate. J Am Acad Dermatol. 1983;9:349-53.
15. Leaf FA, Jaecks EP, Rodriguez DR. Bullous urticaria pigmentosa. Cutis. 1996;58:358-60.
16. Czarnetzki BM, Behrendt H. Urticaria pigmentosa: clinical picture and response to oral disodium cromoglycate. Br J Dermatol. 1981;105:563-7.
17. Dolovich J, Punthakee ND, MacMillan AB, Osbaldeston GJ. Systemic mastocytosis: control of lifelong diarrhea by ingested disodium cromoglycate. Can Med Assoc J. 1974;111:684-5.
18. ●● Horan RF, Sheffer AL, Austen KF. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. J Allergy Clin Immunol. 1990;85:852-5.
19. Lindskov R, Lange WG, Knudsen L, Soondergaard I. Urticaria pigmentosa treated with oral disodium cromoglycate. Dermatologica. 1984;169:49-52.
20. Soter NA, Austen KF, Wasserman SI. Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis. N Engl J Med. 1979;301:465-9.
21. Rogers mastocitosis pediátricas, Bloomingdale K, Murawski BJ, Soter NA, Reich P, Austen KF. Mixed organic brain syndrome as a manifestation of systemic mastocytosis. Psychosom Med. 1986;48:437-47.
22. Miner PB, Jr. The role of the mast cell in clinical gastrointestinal disease with special reference to systemic mastocytosis. J Invest Dermatol. 1991;96:40S-4S.
23. Stefanini GF, Saggioro A, Alvisi V, Angelini G, Capurso L, Di Lorenzo G, et al. Oral cromolyn sodium in comparison with elimination diet in the irritable bowel syndrome, diarrheic type. Multicenter study of 428 patients. Scand J Gastroenterol. 1995;30:535-41.
24. Van Dellen RG, Lewis JC. Oral administration of cromolyn in a patient with protein-losing enteropathy, food allergy, and eosinophilic gastroenteritis. Mayo Clin Proc. 1994;69:441-4.
25. Binder V, Elsborg L, Greibe J, Hendriksen C, Hoj L, Jensen KB, et al. Disodium cromoglycate in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. 1981;22:55-60.

^a Este tratamiento es necesario, de forma excepcional, en algunos niños con afectación cutánea masiva, con cuadros graves y repetidos de formación de ampollas y con otros síntomas de liberación masiva de mediadores. Adaptada de De la Hoz¹.

Bibliografía recomendada

Escribano L, Akin C, Castells M, Schwartz LB. Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2006;5:61-77.

Recopila los aspectos generales que se deben conocer sobre las mastocitosis con el fin de evitar la aparición de complicaciones y/o situaciones de riesgo; y especifica las actuales posibilidades terapéuticas disponibles e indicaciones para establecer una determinada pauta farmacológica.

Hartmann K, Henz BM. Cutaneous mastocytosis-Clinical heterogeneity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;127:143-6.

Propone una clasificación de las mastocitosis cutáneas basada en la morfología de las lesiones.

Valent P, Horny H-P, Escribano L, Longley-BJ Jr, Li C L, Schwartz LB, et al. Diagnostic Criteria and Classification of Mastocytosis: A Consensus Proposal. *Leuk Res.* 2001;25:603-25.

Especifica la actual clasificación vigente de las mastocitosis, alcanzada por consenso entre los diferentes grupos que trabajan en esta enfermedad.