

Mastocitosis sistémica como causa de síncope

Y. Aranda García^a, M. Caballero Sánchez^b, G. Reviriego Jaén^b y B. Vidiella Eguiliz^a

^aResidente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Barajas. Área 4. Madrid. España.

^bMédico de Familia. Centro de Salud Barajas. Área 4. Madrid. España.

La mastocitosis consiste en un grupo de alteraciones caracterizadas por un incremento patológico de mastocitos en los tejidos, destacando la piel, médula ósea, hígado, bazo y nódulos linfáticos.

La clínica dependerá de los órganos afectados. La mayoría de los pacientes presentará la forma benigna de la enfermedad, que afecta fundamentalmente a la piel. Otros presentan la enfermedad sistémica, con o sin afectación de la piel, y una minoría desarrolla la forma maligna mastocítica.

Los pacientes afectados de la forma sistémica pueden presentar una clínica muy variable producida por la liberación de mastocitos frente a desencadenantes como el estrés emocional, los medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos [AINE], opiáceos) y el calor o el ejercicio, pudiendo aparecer cuadros sincopales. Describimos el caso de una mujer de 39 años que presenta episodios de síncope de repetición a causa de una mastocitosis sistémica.

Palabras clave: mastocitosis, síncope.

Mastocytosis consists in a group of alterations characterized by a pathological increase in the number of mastocytes in the tissues, overall on the skin, in the bone marrow, liver, spleen and lymph nodes.

The effects will depend on the affected organs. Most of the patients will have the benign form of the disease, that fundamentally affects the skin. Others will have the systemic disease, with or without skin involvement, and a minority will have the malignant form of disease.

Patients affected by the systemic disease may present very different symptoms, due to the release of mastocytes as a result of emotional stress, drugs (NSAIDs, opium), heat or exercise, the appearance of syncopal pictures being possible.

We describe the case of a 39 year-old woman who presents repeated syncope episodes due to a systemic mastocytosis.

Key words: mastocytosis, syncope.

CASO CLÍNICO

Presentamos a una mujer de 39 años de edad, sin antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, ni enfermedades cardiopulmonares de interés. Fue diagnosticada previamente de plaquetopenia idiopática y tratada con dalsona y sulfona.

La paciente sufrió en un período de 6 meses 3 episodios de síncope. El primer episodio, en enero de 2005, apareció a las dos horas de tomar ibuprofeno. Comenzó con prurito generalizado, angioedema labial y palpebral, sudoración intensa y enrojecimiento cutáneo, junto con sensación de defecación inmediata con heces líquidas, pérdida de conocimiento inmediata y caída al suelo, por lo que fue derivada al servicio de Urgencias, siendo dada de alta con el diagnóstico clínico de síncope vasovagal.

El segundo episodio, en marzo de 2005, comenzó a las 4 horas de tomar diclofenaco, con un cuadro de mareo, sequedad de la boca, picor en las manos, sudoración y necesidad de defecar y orinar seguidos de pérdida brusca del conocimiento, pérdida del control de los esfínteres, crisis tónico-clónica de un minuto de duración y estado poscrítico de 15 minutos de duración. Fue valorada de nuevo en el servicio de Urgencias y recibió el alta con el juicio clínico de síncope vasovagal y mioclonías secundarias a anoxia.

El tercer episodio se produjo en agosto de 2005 y comenzó a las 12 horas de la toma de diclofenaco con picores generalizados, sudoración profusa, dolor abdominal e hinchazón de manos y cara y eritema generalizado. Vómitos de características biliosas y deposiciones blandas. Pérdida de conocimiento en varias ocasiones con recuperación parcial y crisis convulsiva tónica, con recuperación completa posterior. Fue valorada también por el servicio de Urgencias, siendo dada de alta con el juicio clínico de síncope vasovagal frente a shock anafiláctico tras la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), recomendando el seguimiento por el servicio de Alergología.

Correspondencia: Y. Aranda García.
Centro de Salud Barajas.
Avenida de Logroño, 319. 28042 Madrid.
Correo electrónico: yoli_ag@hotmail.com
Recibido el 27-03-07; aceptado para su publicación el 12-03-08.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La paciente estaba consciente y orientada en las tres esferas, normocoloreada, con buen estado de hidratación y bien nutrida. Presentaba buen estado general y no se apreciaban lesiones cutáneas.

En la exploración de la cabeza y el cuello se observaron carótidas rítmicas y simétricas, no palpándose adenopatías. La paciente tampoco presentaba bocio ni ingurgitación venosa yugular.

La auscultación cardíaca era rítmica, sin detectarse soplos, y en la auscultación pulmonar se apreció un murmullo vesicular conservado, sin ruidos sobreañadidos.

El abdomen era blando y depresible, no doloroso a la palpación, sin apreciarse masas ni megalias, con ruidos hidroaéreos conservados y sin signos de irritación peritoneal.

En las extremidades inferiores no se apreciaban edemas, ni signos de trombosis venosa profunda; pulsos periféricos presentes y simétricos.

En la exploración neurológica se observaron pupilas isocóricas y normorreactivas, pares craneales presentes y simétricos y fuerza y sensibilidad conservadas, sin apreciarse alteraciones cerebelosas.

ANALÍTICA

Los resultados del hemograma fueron: hematíes $3,6 \times 10^6/\mu\text{l}$, hemoglobina 13,5 g/dl, hematocrito 37%, volumen corpuscular medio (VCM) 103 fl, hemoglobina corpuscular media (HCM) 37 pg, plaquetas $181.000/\mu\text{l}$, leucocitos $4.400/\mu\text{l}$ (neutrófilos 57%, linfocitos 29%, eosinófilos 3,2%), velocidad de sedimentación globular (VSG) 10, ferritina 28,5 ng/ml.

La bioquímica no presentaba alteraciones destacables.

La prueba de inmunoglobulina E (IgE) total dio un resultado de 55 KU/l y la IgE específica mediante CAP para anisakis y equinococos clase 0.

Los resultados del estudio de complemento fueron: CH50 79 mg/dl, C4 12,8 mg/dl y C3 73,6 mg/dl, C1 inhibidor 31,9 mg/dl (7 días después del shock anafiláctico).

La triptasa en sangre fue de 27,8 mcg/l (3,8-11,4).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La paciente fue valorada por el servicio de Neurología con la realización de una tomografía axial computarizada (TAC) craneal y un electroencefalograma (EEG); por el servicio de Cardiología con la realización de un test de mesa basculante y un electrocardiograma (ECG), y por el servicio de Alergología, donde se pidieron análisis y la realización de pruebas cutáneas para la valoración del shock anafiláctico.

El resultado de la TAC craneal fue normal, el EEG no presentó hallazgos significativos, el test de mesa basculante fue negativo y el ECG mostraba un ritmo sinusal de 60 latidos por minuto (lpm), sin alteraciones agudas de la repolarización.

Se le realizaron pruebas cutáneas frente a inhalantes habituales que fueron negativas para dermatofagoides, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium*, epitelio de perro y gato,

polen de gramíneas, olivo, arizónica, plátano, látex y anisakis. Las pruebas cutáneas con alimentos fueron negativas para todos los alimentos probados y las pruebas alérgicas para AINE fueron positivas.

DIAGNÓSTICO

Shock anafiláctico por alergia frente a fármacos del grupo de los AINE.

EVOLUCIÓN

Tras el diagnóstico se aconsejó a la paciente que no tomara fármacos del grupo de los AINE por ninguna vía, permitiéndose exclusivamente la toma de paracetamol, y se le aconsejó que llevará una ampolla autoinyectable de adrenalina Adreject® de ALK Abello de 0,3 ml que debería administrarse inmediatamente en caso de observar una reacción similar a las ocurridas previamente.

Ante la persistencia de niveles de triptasa en sangre elevados se remite a la paciente a la Unidad de Mastocitosis del Hospital Ramón y Cajal para su valoración, donde se observó una triptasa en sangre elevada (24,9 ng/ml), ferropenia sin anemia (ferritina 17 ng/ml) y bajos niveles de folato sérico (1,9 ng/ml). Se le realizó una densitometría cuyo resultado fue osteopenia de fémur y osteoporosis de columna (T-score de columna: -2,6; T-score de fémur: -1,6).

No cumple los criterios de mastocitosis sistémica, aunque la elevación de la triptasa junto a la clínica hace sospechar una posible mastocitosis asociada a anafilaxia sin lesión cutánea y osteoporosis. Se inicia el tratamiento con:

- 1) Ácido fólico: 1 comprimido alterno durante 6 meses.
- 2) Cromoglicato disódico (cápsulas de 200 mg) una cápsula 4 veces al día.
- 3) Alendronato sódico (70 mg): un comprimido a la semana.
- 4) Carbonato cálcico más colecalciferol: 1 comprimido cada 12 horas.

En la actualidad la paciente se mantiene asintomática, pendiente de la realización de un estudio de médula ósea para la determinación del inmunofenotipo y las mutaciones del *c-kit*.

DISCUSIÓN

El síncope¹ se define como una pérdida brusca y transitoria de la conciencia, asociada a la pérdida del tono postural, seguida de una rápida y habitualmente completa recuperación, sin necesidad de intervención para detener el episodio. En ocasiones existen síntomas que preceden al cuadro sincopal (prodrómicos) que pueden alertar al paciente sobre la inminente pérdida de conocimiento. La pérdida de conocimiento es secundaria a una interrupción transitoria del flujo sanguíneo cerebral.

Es más frecuente en pacientes ancianos (en mayores de 75 años la incidencia anual es superior al 5%). Hasta un 40% de la población general experimenta algún episodio sincopal a lo largo de su vida. Entre un 1 y un 3% de los

pacientes que son atendidos en Urgencias lo son por episodios sincopales o patología derivada de los mismos (por ejemplo, traumatismos craneales). El porcentaje de enfermos hospitalizados por cuadros sincopales oscila entre el 2 y el 6%. Entre un 60% y un 85% de los pacientes que solicitan valoración médica tras un episodio sincopal no volverán a tener recurrencia del mismo.

Las causas de síncope pueden agruparse en 5 grupos:

Enfermedad estructural cardíaca o pulmonar

Para mantener la tensión arterial se necesita un estrecho balance entre el gasto cardíaco (GC) y la resistencia vascular periférica (RVP). Durante el ejercicio, la RVP disminuye y el GC aumenta para compensarlo. Los pacientes con enfermedad estructural cardíaca no pueden aumentar el GC en forma proporcional a la disminución de las RVP, lo que conlleva una caída de la tensión arterial (TA) y de la perfusión cerebral que conducen al síncope.

- Estenosis valvular cardíaca (aórtica, mitral, disfunción protésica, etc.).
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
- Mixoma cardíaco o trombo auricular.
- Tromboembolismo pulmonar (TEP)/hipertensión pulmonar.
- Pericarditis y taponamiento cardíaco.
- Infarto de miocardio (IAM)/isquemia grave.

Arritmias cardíacas

Se producen por una disminución del gasto cardíaco y, en consecuencia, de la perfusión cerebral.

- Bradicardias (disfunción del nodo sinusal, enfermedad del sistema de conducción del aurículo ventricular, disfunción del marcapasos).
- Taquicardias paroxísticas supraventriculares.
- Taquicardias ventriculares.
- Síndromes hereditarios (Q-T largo, síndrome de Brugada).

Neuromediado (reflejo)

Se explica por complejas interacciones entre los sistemas cardiovascular y neurológico. Es la causa más frecuente de síncope (60%).

- Síncope vasovagal (desmayo común). Es la forma más común.
- Síncope situacional (miccional, defecacional, tusígeno, posprandial).
- Neuralgia glossofaríngea.
- Hipersensibilidad del seno carotídeo.

Hipotensión ortostática

La hipotensión ortostática se define como la caída de 20 mmHg o más en la TA sistólica (TAS) o un descenso de la TAS por debajo de 90 mmHg dentro de los primeros 3 minutos tras adoptar la posición ortostática. Son trastornos en los que hay un fallo del sistema nervioso autónomo,

que impide poner en marcha los mecanismos normales de compensación para mantener una adecuada tensión arterial al adoptar la posición ortostática.

- Déficit autosómico primario.
- Fármacos o alcohol (vasodilatadores, nitratos, antagonistas del calcio, IECA, antiarrítmicos, antidepresivos, ansiolíticos, hipnóticos, antidiabéticos, clonidina, metildopa, metamazol, carbamacepina, terfenadina, bloqueadores alfa y beta).
- Hipovolemia (hemorragia, diarrea, vómitos abundantes).
- Insuficiencia suprarrenal.
- Embarazo.

Cerebrovascular

- La enfermedad cerebrovascular es una causa poco común y probablemente sobrediagnosticada de síncope.
- El síndrome del robo de la subclavia o la enfermedad arterial carotídea severa.
- Los síncope producidos por la rotación o por la extensión del cuello pueden deberse a una compresión de la arteria vertebral, a una osteoartritis cervical o a la presencia de una costilla cervical.

En el caso que nos ocupa, la situación de shock justificaba el episodio sincopal. Se trata de un síncope secundario a shock anafiláctico. Esto, junto con los niveles elevados de triptasa y la osteopenia asociada hicieron sospechar de la presencia de una mastocitosis sistémica, que se confirmaría mediante punción y biopsia de médula ósea.

La mastocitosis²⁻⁴ consiste en una proliferación de mastocitos de etiología desconocida, en la que se producen cúmulos de estas células en uno o más órganos. Se presenta en todas las razas y no hay predilección por sexo. Las diferentes formas clínicas se clasifican como:

- 1) Cutánea:
 - Urticaria pigmentosa.
 - Mastocitoma solitario.
 - Telangiectasia macularis eruptiva *perstans*.
 - Mastocitosis cutánea difusa.
- 2) Sistémica.
- 3) Maligna (leucemia mastocítica).

Los signos y síntomas son variables, relacionados con la cantidad y localización de las células acumuladas en los órganos y con la liberación de mediadores bioquímicos como PGD₂, histamina, heparina, triptasa, etc.^{5,6}

Las formas cutáneas⁵ son generalmente propias de la infancia, y de curso benigno. La forma sistémica no es curable, se presenta en adultos mayores de 30 años, y el pronóstico es variable, siendo más agresivo y con progresión de la enfermedad en los pacientes sin lesión cutánea⁷.

La forma más frecuente de presentación de la mastocitosis sistémica suele ser el *flushing*⁵ (enrojecimiento generalizado) en ocasiones acompañado de síncope por hiperactividad vasomotora, provocado por la liberación de

mediadores de los mastocitos activados tras un estímulo (ejercicio, toma de fármacos, calor, etc.)⁷. De forma más silente puede provocar malabsorción, afectación esquelética, con lesiones óseas variadas que incluyen osteopenia generalizada, osteoesclerosis⁸ y lesiones mixtas: líticas y esclerosas. El esqueleto axial es el que se afecta con mayor frecuencia.

La enfermedad puede progresar a una leucemia mastocítica⁹, muy rara y de mal pronóstico.

El diagnóstico de mastocitosis suele ser difícil^{5,8,9}, ya que es una enfermedad poco común y sus manifestaciones suelen ser inespecíficas. El diagnóstico analítico se basa en demostrar niveles elevados de mediadores liberados por los mastocitos, siendo la triptasa en sangre el más específico, y la confirmación se consigue mediante biopsia de la médula ósea.

Criterios diagnósticos para la mastocitosis sistémica^{10,11}

Si al menos se presenta un criterio mayor y uno menor o 3 criterios menores, el diagnóstico de mastocitosis sistémica puede ser establecido.

Los criterios mayores son: infiltrados densos multifocales de mastocitos en médula ósea u otro(s) órgano(s) extracutáneo(s) (más de 15 mastocitos en aglomerados).

Los criterios menores son:

1) Mastocitos en médula ósea u otro(s) órgano(s) extracutáneo(s) mostrando una morfología anormal (superior al 25%).

2) Mutación del protooncogén *c-kit* en el codón 816 en órgano(s) extracutáneo(s) (mutaciones activantes en el codón 816; en la mayoría de los casos, *c-kit* D816V).

3) Mastocitos en médula ósea que expresan CD2 y/o CD25.

4) Triptasa sérica total superior a 20 ng/ml (esto no es válido para pacientes que presentan asociadas otras enfermedades hematológicas clonales con células no-mastocitos).

El tratamiento^{2,10} de la mastocitosis es sintomático, con antihistamínicos anti H₁ y anti H₂ para los síntomas generales, con corticoides tópicos para lesiones rebeldes en la piel. En el caso de una anafilaxia grave el tratamiento se realizará con adrenalina, y si se presenta hipotensión y shock el tratamiento consistirá en la administración de expansores de volumen, agentes inotrópicos, corticoides y antihistamínicos anti H₁ y H₂.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nora EH, Hamacher KL, Zent CS, Ghosh AK. Indolent systemic mastocytosis as the cause of a long history of unexplained hypotensive episodes. *South Med J*. 2006;99:876-9.
2. Barbie DA, Deandelo DJ. Systemic mastocytosis: current classification and novel therapeutic options. *Clinical advances in hematology and oncology*. 2006;4:768-75.
3. Metcalfe DD. Mastocytosis. *Novartis Found Symp*. 2005;271:232-42.
4. Fábrega J, Moraga FA. Mastocitosis. *Protocolos de la Asociación Española de Pediatría*. Barcelona: Esmón Publicidad; 2006. p. 167-74.
5. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, Escribano L, Bellas C, Dirnhofer S, et al. Serum tryptase in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;128:344-50.
6. Florian S, Krauth MT, Simonitsch-Klupp I, Sperr WR, Fritsche-Pollanz R, Sonneck K, et al. Indolent systemic mastocytosis with elevated serum tryptase, absence of skin lesions, and recurrent severe anaphylactoid episodes. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;128:136-41.
7. Escribano L, Akin C, Castells C, Orfao M, Metcalfe DD. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol*. 2002;81:677-90.
8. Meléndez P, Castro E, Neira F. Mastocitosis sistémica con compromiso óseo poliostótico. *Revista colombiana de Cancerología*. 2004;8:47-54.
9. Valen P, Akin C, Sperr WR, Mayerhofer M, Fodinger M, Fritsche-Pollanz R, et al. Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma*. 2005;46:35-48.
10. Mol Diagn J. Molecular diagnosis of mast cell disorders: a paper from the 2005. William Beaumont Hospital Symposium on Molecular Pathology. 2006;8:412-9.
11. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. November 1, 2003.