

M. T. Belver,
M. T. Caballero,
M. E. Bulnes,
M. C. López Serrano

Servicio de Alergia del
Hospital Universitario
"La Paz". Madrid.

Original

Mastocitosis sistémica y anafilaxia secundaria a picadura de los himenópteros

Introducción: La mastocitosis sistémica comprende varias enfermedades caracterizadas por una proliferación anormal de los mastocitos en diversos tejidos del organismo y una producción excesiva de sus mediadores. La mastocitosis sistémica asociada a la anafilaxia recurrente, con o sin una causa precisa, es una forma relativamente frecuente de la enfermedad y está infra-diagnosticada en pacientes con anafilaxia secundaria a la picadura de los himenópteros. La eficacia del tratamiento con inmunoterapia específica hiposensibilizante frente al veneno de himenópteros, y su conveniencia o no en pacientes con mastocitosis sistémica, es un tema discutido que genera controversias.

Objetivos: 1) Llamar la atención sobre lo importante que es descartar una mastocitosis sistémica indolente en todo paciente que presenta anafilaxia secundaria a la picadura de los himenópteros. 2) Evaluar la posible repercusión de la mastocitosis sistémica en la eficacia y tolerancia de la inmunoterapia específica con veneno de himenópteros en aquellos pacientes con IgE específica frente al veneno. 3) Revisar los trabajos publicados sobre la mastocitosis sistémica y la anafilaxia tras la picadura de los himenópteros.

Material y métodos: Pacientes que acudieron a las consultas externas de alergia para el estudio de una reacción anafiláctica tras una picadura de los himenópteros y en los cuales se sospechó la existencia de una mastocitosis sistémica indolente. Se les realizó una anamnesis y una exploración física detalladas y pruebas cutáneas en intradermorreacción (ID) con extractos comerciales disponibles de veneno de avispa (polistes y véspula) y de abeja además de determinaciones de IgE sérica total, IgE específica frente a veneno de la avispa véspula, la avispa polistes y la abeja, determinación de IgG específica y determinación de triptasa sérica basal.

Resultados: Presentamos los casos clínicos de 4 pacientes que acudieron a nuestras consultas tras sufrir cuadro de anafilaxia secundaria a la picadura de los himenópteros. Uno de los pacientes presentó resultados negativos en las pruebas cutáneas con el veneno de los himenópteros y las determinaciones de IgE específica y una cifra baja de IgE sérica total. Las pruebas cutáneas de los otros tres pacientes fueron positivas (de un tamaño moderado) con la máxima concentración, con cifras de IgE total y específica bajas y poco significativas. Dos de los pacientes seguían tratamiento con inmunoterapia específica hiposensibilizante bien tolerada. La elevación de las cifras de triptasa sérica basal nos hizo sospechar la existencia de una mastocitosis sistémica indolente. El diagnóstico se ha confirmado en 2 de los 4 pacientes tras una biopsia medular; los otros dos están en estudio.

Conclusiones: En casos de shock anafiláctico secundario a la picadura de los himenóptero, especialmente cuando las pruebas cutáneas sean dudosas o incluso negativas y la IgE específica baja o negativa (o en casos de intolerancia a la

Correspondencia:
María Teresa Belver González
Hospital Universitario "La Paz"
Consultas Externas de Alergia
Paseo de la Castellana 261
28046 Madrid
Correo electrónico:
maitebelver@eresmas.com

inmunoterapia hiposensibilizante) siempre hay que considerar el diagnóstico de mastocitosis sistémica.

La determinación basal (fuera del episodio agudo) de triptasa sérica debería realizarse en todos los casos de anafilaxia sea cual sea su causa, y sobre todo en la anafilaxia secundaria a la picadura de los himenópteros.

Palabras clave: Alergia a la picadura de los himenópteros. Anafilaxia. Inmunoterapia específica hiposensibilizante. Mastocitosis sistémica. Triptasa sérica.

Systemic mastocytosis and severe hymenoptera sting anaphylaxis

Introduction: Systemic mastocytosis comprises several diseases characterized by an abnormal increased number of mast cells in several tissues and overproduction of mast cells mediators. Systemic mastocytosis associated to recurrent anaphylaxis with or without an specific etiology represents a relatively frequent group of the illness and is overrepresented in patients with Hymenoptera sting anaphylaxis. Efficacy of venom specific immunotherapy, and their therapeutics convenience in patients with systemic mastocytosis, is under discussion and generates controversies.

Aims: 1) To draw attention about the importance to rule out an indolent systemic mastocytosis in every patient with anaphylaxis after Hymenoptera sting. 2) To assess the possible repercussion of systemic mastocytosis in the venom specific immunotherapy efficacy and tolerance in those patients with positive venom specific IgE 3) To review the reported literature about systemic mastocytosis and Hymenoptera sting anaphylaxis.

Material and Methods: Patients who underwent evaluation at our outpatient Allergy consult for study of severe Hymenoptera sting anaphylaxis and in whom an indolent systemic mastocytosis was suspected. A detailed allergic history and physical exploration was recorded. Skin tests (intradermal) were performed with available commercial extracts of wasp (*Vespula spp.* and *Polistes spp.*) and bee venom. Measurements of serum total IgE, venom specific IgE and IgG were carried out, and at least, one baseline serum tryptase determination.

Results: We report the clinical cases of 4 patients who were studied at our consult after severe Hymenoptera sting

anaphylaxis. One of them had negative skin tests to Hymenoptera venoms, with negative venom specific IgE and low serum total IgE. The other three patients had positive skin tests (moderate size) with the maximum venom concentration and low serum total and specific IgE. Two of them were under venom specific immunotherapy with good tolerance. An elevated baseline tryptase level in serum made us to suspect the existence of indolent systemic mastocytosis. Diagnosis was confirmed in two of the patients, after a positive bone marrow biopsy; the other two ones continue under study.

Conclusions: In case of anaphylactic shock to Hymenoptera sting, specially when skin tests are doubtful or even negative and specific serum IgE is low or negative (or in cases of intolerance to hyposensitization) the diagnosis of systemic mastocytosis should be always considered. Baseline serum tryptase level determination should be performed routinely in all cases of anaphylaxis whichever the etiology and mainly after anaphylaxis to Hymenoptera sting.

Key words: Anaphylaxis. Hymenoptera allergy. Systemic mastocytosis. Triptase. Venom immunotherapy.

INTRODUCCIÓN

Los mastocitos son granulocitos que desempeñan una función importante en las reacciones alérgicas inmediatas y en la inflamación; se forman en la médula ósea y son liberados a la sangre periférica como células inmaduras que no se diferencian hasta que no alcanzan los tejidos, y pueden encontrarse en una gran variedad de ellos: piel, tejido conjuntivo y mucosas de las vías respiratorias, digestiva y genitourinaria.

Su actividad está mediada por sustancias contenidas en el interior de sus gránulos citoplasmáticos: basófilos y metacromáticos, principal característica de estas células.

La activación de los mastocitos, con desgranulación y liberación de sustancias activas, puede producirse por estímulos de tipo inmunitario o no^{1,2} (Fig.1).

La MASTOCITOSIS comprende varias enfermedades caracterizadas por una proliferación anormal de los mastocitos en diversos tejidos del organismo y una producción excesiva de sus mediadores. La enfermedad también se ha definido como un aumento o incremento en la activación de los mastocitos, con una elevación mantenida de sus mediadores.

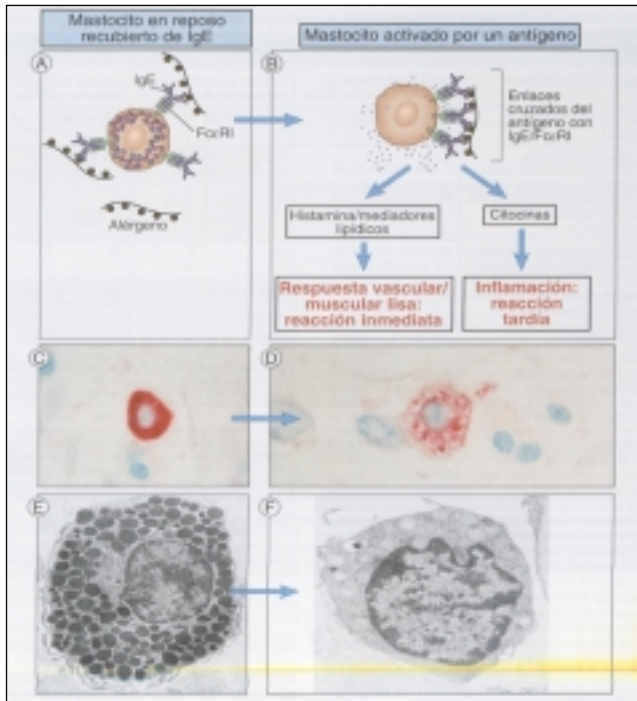


Fig. 1. Activación de los mastocitos. Imagen C: microscopía óptica, imagen E: microfotografía electrónica, de un mastocito en reposo. Imagen D: microscopía óptica, imagen F: microscopía electrónica, de la depleción de gránulos en un mastocito activado. ("Inmunología celular y molecular". A.K. Abbas, A.H. Lichtman. Quinta Edición. Sección V- El sistema inmunitario en la enfermedad. Página 438, Figura 19-3).

La mitad de los casos se diagnostica antes de la pubertad, y de éstos, más del 90% en los primeros 6 meses de vida².

Se clasifican²⁻⁴ en:

- a) Mastocitosis cutánea.
- b) Mastocitosis sistémica.

La MASTOCITOSIS CUTÁNEA es la forma más común de mastocitosis, afecta sobre todo a niños y presenta una hiperplasia de los mastocitos limitada a la piel. Es una enfermedad benigna. Podemos distinguir dentro de las cutáneas:

1) Mastocitoma: nódulos rojos, rosados o amarillentos de 5-6 cm de largo que se pueden localizar en cualquier parte del cuerpo, sobre todo en las manos y los puños; tienden a la regresión.

2) Urticaria pigmentosa o mastocitosis cutánea diseminada: lesiones pigmentadas maculopapulares o nodulares monomorfas de color marrón rojizo o amarillo con distribución extensa o simétrica.

Se localiza en tronco y respeta el cuero cabelludo,

la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Cursa con prurito intenso que se exagera con el rascado.

El llamado signo de Darier es casi patognomónico de la enfermedad: al frotar las lesiones se produce una urticaria franca en el 90% de los casos.

3) Telangiectasia macular eruptiva persistente.

La MASTOCITOSIS SISTÉMICA es el incremento anormal de los mastocitos en órganos diferentes a la piel: huesos, bazo, hígado, ganglios linfáticos, aparato digestivo, etc. Se diagnostica más frecuentemente en los adultos y su evolución natural es variable^{2,3}.

Es un trastorno sistémico raro caracterizado por una hiperplasia de los mastocitos; comprende múltiples entidades distintas en las que los mastocitos pueden infiltrar la piel y otros órganos: médula ósea, piel, mucosa del aparato digestivo, hígado, bazo.

Las manifestaciones clínicas de la mastocitosis se deben a:

- 1) La ocupación de los tejidos por la masa de mastocitos.
- 2) La respuesta tisular a la masa (fibrosis).
- 3) La liberación de sustancias biológicas activas que actúan tanto a nivel local (urticaria pigmentosa, dolor abdominal cólico, gastritis, úlcera péptica) como a distancia (cefalea, prurito, rubefacción, colapso vascular, dolores óseos, síntomas neuropsiquiátricos).

Estas manifestaciones clínicas pueden agravarse con la ingestión de alcohol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), codeína^{4,5}.

CLASIFICACIÓN (WHO CLASSIFICATION 2000)

Las mastocitosis sistémicas se clasifican en:

- Indolente (de buen pronóstico) y
- Cuatro subgrupos de peor pronóstico:
 - 1) Mastocitosis sistémica con enfermedad hematológica clonal asociada de células no mastocitarias.
 - 2) Mastocitosis sistémica agresiva.
 - 3) Leucemia de células mastocitarias o leucemia mastocitaria (variante muy rara, de progresión rápida y mortal).
 - 4) En último lugar, el llamado sarcoma mastocitario.

La mayor parte de los pacientes permanecen en el estado de mastocitosis indolente durante muchos años,

aunque algunos presentan una forma agresiva en el momento del diagnóstico^{2,4,6}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se puede hacer mediante la determinación de las concentraciones sanguíneas o urinarias de los productos de los mastocitos como son: la histamina, los metabolitos de la histamina (metilhistamina y ácido imidazolacético), los metabolitos de la prostaglandina D2 (PGD2) y la triptasa.

El diagnóstico definitivo se lleva a cabo mediante la biopsia tisular o de la médula ósea que demuestra el aumento de densidad de los mastocitos⁷.

El diagnóstico de la mastocitosis sistémica se basa en la presencia de un criterio principal y otro secundario o en la presencia de tres criterios secundarios⁸ (Tabla I).

A veces se han visto mutaciones activadas o no en el gen c-kit en adultos con mastocitosis sistémica (Asp 816 Val) y en algunos niños con mastocitosis cutánea (Gly 839Lys), lo que indica una alteración clonal^{2,8}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Siempre es necesario hacer el diagnóstico diferencial con el síndrome carcinoide y el feocromocitoma^{2,3,7}.

TRATAMIENTO

Tabla I. Criterios diagnósticos de mastocitosis sistémica

Criterio principal:

- Presencia de infiltrados multifocales densos de más de 15 células (más de 15 mastocitos) en médula ósea o/y otros órganos extracutáneos.

Criterios secundarios:

- Presencia de concentraciones séricas elevadas de triptasa: mayor de 20 ng/ml.
- Expresión de los marcadores de superficie CD2 y CD25 en los mastocitos que expresan c-kit (CD 117) de la médula ósea o de otros órganos afectados.
- Presencia de mutación o mutaciones en el gen c-kit (CD 117) en la médula ósea y en otros tejidos con mastocitos.
- Presencia de más de un 25% de mastocitos anormales fusiformes en la médula ósea o los tejidos.

El tratamiento sintomático pretende reducir el efecto de los mediadores y se utilizan antihistamínicos H1 y H2, así como estabilizadores de los mastocitos: cromoglicato sódico.

Se han utilizado el interferón alfa, los esteroides y los análogos de las purinas con resultados dispares.

El tratamiento futuro comprende los inhibidores de la tirosina cinasa y el trasplante medular^{2,3,8}.

MASTOCITOSIS SISTÉMICA Y ANAFILAXIA

Las reacciones mortales tras las picaduras de los himenópteros son raras, con una prevalencia de 0,09 a 0,45 muertes/año/millón de habitantes.

Los factores de riesgo que pueden llegar a producir la muerte tras la picadura de los himenópteros son la existencia de arteriosclerosis, enfermedad coronaria arterial, EPOC, la edad avanzada, etc.

Las mastocitosis sistémicas asociadas a anafilaxia recurrente con o sin una causa precisa son una forma relativamente frecuente de la enfermedad. Las formas asociadas a la anafilaxia por picaduras de himenópteros son las más frecuentes⁹.

La mastocitosis puede ser un factor de riesgo de reacciones graves e incluso mortales tras las picaduras de los himenópteros, incluso en pacientes que siguen tratamiento con inmunoterapia hiposensibilizante específica, si bien los casos de muerte tras la anafilaxia son muy raros¹⁰.

En el contexto de una reacción clásica mediada por la IgE, los pacientes con mastocitosis pueden experimentar síntomas más graves a causa del aumento anormal de mastocitos y la liberación secundaria de mediadores.

El shock anafiláctico tras la picadura de los himenópteros puede ser un síntoma inicial de mastocitosis sistémica, una forma de debutar la enfermedad, y puede darse con o sin IgE sérica específica demostrable frente al veneno de los himenópteros⁷.

La mastocitosis está infradiagnosticada en pacientes estudiados tras sufrir un cuadro de anafilaxia secundaria a una picadura de los himenópteros¹⁰.

No está claro porqué algunos pacientes con mastocitosis sistémica presentan un cuadro anafiláctico tras la picadura de los himenópteros y otros no, ya que no se relaciona con gravedad del cuadro de mastocitosis.

Por lo tanto, en casos de shock anafiláctico tras la picadura de los himenópteros, especialmente cuando la

IgE específica es baja o incluso negativa, o cuando hay una respuesta mala o nula al tratamiento con inmunoterapia hiposensibilizante específica, el diagnóstico de la mastocitosis siempre debería considerarse incluso sin signos clínicos cutáneos de la enfermedad, ya que la mastocitosis sistémica indolente, recordamos, no presenta ninguna afectación cutánea.

A continuación describimos la historia clínica de 4 pacientes que acudieron por primera vez a las consultas externas de nuestro servicio de alergia tras sufrir un cuadro de anafilaxia secundaria a la picadura de los himenópteros y en los cuales se sospechó la existencia de una mastocitosis sistémica.

A nuestros pacientes se les realizaron una anamnesis y una exploración física detalladas, pruebas cutáneas en intradermorreacción (ID) con extractos comerciales del laboratorio ALK-ABELLÓ (Madrid, España) de veneno de avispa polistes, avispa vespula y abeja, determinaciones de IgE sérica total (IMX System Laboratorios ABBOTT- División Diagnósticos- Madrid, España), IgE específica frente a veneno de avispa vespula, avispa polistes y abeja (CAP Pharmacia System, Uppsala, Suecia), determinación de IgG específica (CAP Pharmacia System, Uppsala, Suecia) y determinación de triptasa sérica basal (CAP Pharmacia System, Uppsala, Suecia).

A todos ellos se les instruyó en el manejo de la epinefrina subcutánea precargada (Adreject® 0,3) que siempre debían llevar consigo. A los cuatro pacientes se les informó debidamente de las pruebas diagnósticas a las que se les sometía y su finalidad, y dos de ellos firmaron el correspondiente consentimiento informado una vez se decidió la conveniencia de iniciar la inmunoterapia hiposensibilizante específica.

Ante la sospecha de mastocitosis sistémica se envió a los 4 pacientes para estudio y confirmación del diagnóstico a la Unidad de Mastocitosis del Servicio de Hematología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid (Dres. Escribano y Nuñez).

Las pruebas cutáneas de estos pacientes, los valores de IgE sérica total, la IgE específica frente al veneno de vespula, polistes y abeja, la IgG y la triptasa sérica basal se resumen en la Tabla II.

Caso clínico número 1

Mujer de 61 años de edad que acude por primera vez a las consultas externas en noviembre de 2002 remitida por su médico de Atención Primaria para el estudio de un shock anafiláctico tras la picadura de una avispa.

En agosto de 2002, tras la picadura de una avispa en el cuero cabelludo, sufrió una pérdida de conciencia, cianosis e hipotensión de forma inmediata; refiere un cuadro similar pero más leve hace 18 años tras la picadura de una avispa en el labio.

Sin antecedentes familiares de interés. Osteoporosis desde hace 6 años en tratamiento farmacológico. No tiene lesiones dermatológicas cutáneas sugestivas. Anamnesis alergológica sin interés.

Pruebas cutáneas (prueba del *prick* e intradermorreacción): NEGATIVAS con veneno de abeja, veneno de avispa/vespula y veneno de avispa/polistes.

IgE sérica total: 16 KU/l.

IgE específica frente a veneno de abeja, vespula y polistes: Menor de 0,35 KU/l. NEGATIVAS.

Histamina en plasma: normal.

Histamina en orina de 24 horas: normal.

Triptasa sérica: 48,6 mcg/l (valor normal hasta 12 mcg/l).

Ante la sospecha diagnóstica de una mastocitosis sistémica se envía a la paciente a la Unidad de Mastocitosis del Hospital Ramón y Cajal para estudio; se le recomienda evitar los AINE, y se adiestra a la paciente en el manejo de la epinefrina subcutánea precargada, (Adreject® 0,3) que siempre llevará consigo.

En este momento, tras el diagnóstico de la paciente, decidimos revisar las historias de aquellos pacientes con reacciones anafilácticas tras picaduras de himenópteros y cuyas pruebas cutáneas o cifras de IgE específica fueran bajas o poco significativas.

Caso clínico número 2

Varón de 38 años de edad remitido a nuestro servicio en agosto de 2000 procedente de urgencias del hospital para el estudio de una anafilaxia grave secundaria a la picadura de los himenópteros (2 picaduras simultáneas de avispa, una en la región frontal y otra en el codo, en su lugar de trabajo).

Tras un tratamiento con un antihistamínico tópico de su botiquín de empresa, comienza a los 5 minutos de las picaduras con sensación de malestar general, mareo, prurito generalizado, angioedema facial, visión borrosa, hipotensión y pérdida de conciencia de unos 10 minutos, por lo que recibe tratamiento con epinefrina subcutánea en dos ocasiones.

Se le remitió al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario La Paz, ya consciente, con una tensión arterial de 115/70 y sensación disneica, aunque la auscultación cardiopulmonar era normal.

Tabla II. Resumen: Estudio de los pacientes.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Edad	61	38	37	39
Sexo	M	V	V	V
Clínica	Shock anafiláctico	Shock anafiláctico	Shock anafiláctico	Shock anafiláctico
Otras alergias	No	No	RC polínica	No
P. C.(I.D.) Avispa/véspula	(-)	(-)	(-)	(-)
P. C.(I.D.) Avispa/polistes	(-)	(+): [0,1-1µg/ml]	(+): [1 µg/ml]	(+): [0,1-1µg/ml]
P. C.(I.D.) Abeja	(-)	(-)	(-)	(-)
IgE sérica total (KU/l)	16	26	42	79
IgE específica (KU/l) Avispa/véspula	<0,35	0,427	<0,35	0,53
IgE específica (KU/l) Avispa/polistes	<0,35	0,824	1,73	0,45
IgE específica (KU/l) Abeja	<0,35	<0,35	<0,35	<0,35
IgG (mg/l)		11,5 (Polistes)		
Triptasa sérica (mcg/l)	48,6	24,3	41,4	15,1

Los síntomas cutáneos habían desaparecido a su llegada y se le pautó un broncodilatador, dexclorfeniramina y metilprednisolona; permaneció en observación hospitalaria durante unas 6 horas.

Sin antecedentes personales ni familiares de interés alergológico. No se objetivaron lesiones dermatológicas sugestivas.

No había tenido problemas con picaduras previas de himenópteros.

Tras el estudio realizado en nuestro servicio (Tabla II), se llega al diagnóstico de anafilaxia secundaria a picadura de los himenópteros con sensibilización al veneno de la avispa polistes; se decide tras valorar los riesgos a los que el paciente puede estar sometido por su trabajo (ingeniero agrónomo) comenzar con inmunoterapia hiposensibilizante con veneno de especies de polistes al 100% Pharmedgen de Laboratorios ALK-ABELLÓ (Madrid, España) en enero de 2001.

Inmunoterapia bien tolerada por el paciente, tanto en fase de inicio, como de mantenimiento, sin reacciones adversas. Cada 4 semanas acude a nuestras consultas para la dosis de mantenimiento correspondiente (100 mcg) y sigue controles periódicos.

Los distintos valores de estas determinaciones se resumen en la Tabla III.

En abril de 2003 (sin la existencia de nueva picadura, ni de reacción adversa) coincidiendo con la determinación de IgE sérica total y específica, se solicita una determinación de la triptasa sérica, con un resultado de 24,3 mcg/l.

Se repite la determinación con un valor de triptasa sérica de 22,9 mcg/l.

Tras los valores obtenidos volvemos a historiar al paciente sin que se encuentre ningún dato clínico nuevo relevante, incluida la tolerancia a los AINE y los opiáceos. Ante la sospecha de una mastocitosis sistémica nos ponemos en contacto con la Unidad de Mastocitosis del Hospital Ramón y Cajal (Dr. Escribano) y enviamos al paciente para estudio; se decide continuar con la inmunoterapia específica, puesto que su tolerancia era excelente y había posibilidad de una nueva picadura por su profesión.

Continúa con inmunoterapia en la actualidad, con buena tolerancia.

Caso clínico número 3

Varón de 37 años de edad que acude por primera vez a nuestro servicio en noviembre de 2002 enviado por su médico de atención primaria tras un cuadro anafiláctico secundario a la picadura de una avispa.

Antecedentes familiares: Madre con reacciones locales a los himenópteros.

Tabla III. Resumen de las determinaciones inmunoalérgicas realizadas al paciente nº 2

IgE total(KU/l)	26	118	16	80	42	26
IgE específica polistes (KU/l)	0,824	1,36	0,487	0,88	0,46	<0,35
IgG específica (mg/l)	11,5	31,2	28,2	25,5	26,2	5,49
Triptasa sérica(mcg/l)					22,9	24,3

Antecedentes personales: Rinoconjuntivitis estacional con sensibilización a pólenes.

Vivienda rural, con numerosas avispas y abejas en su entorno.

En julio de 2002 sufre una picadura de avispa en la mano izquierda y a los 15 minutos comienza a notar mareo intenso, sudoración profusa, dolor abdominal cólico y angioedema en la mano, que le duró 72 horas.

Refiere picaduras previas de avispas bien toleradas.

Tras el estudio en nuestra consulta (ver Tabla II), se llega al diagnóstico de anafilaxia secundaria a picadura de avispa *Polistes*, y tras valorar el cociente riesgo/beneficio se inicia la inmunoterapia hiposensibilizante con veneno de especies de *Polistes* al 100% Pharmedon de Laboratorios ALK-ABELLÓ (Madrid, España), con la que se alcanza la dosis de mantenimiento (100 mcg) sin ningún efecto adverso y se continúa con buena tolerancia.

En septiembre de 2003, a los 8 meses de inicio de la inmunoterapia, sufre una picadura en lóbulo de la oreja izquierda y comienza de forma inmediata con sensación de malestar general, rubor y calor intenso y posterior sensación de globo faríngeo. No tuvo dificultad respiratoria ni pérdida de conciencia.

Se puso epinefrina subcutánea y tomó un corticoide oral con lo que mejoraron los síntomas, si bien persistió el malestar general unas dos horas; acudió a urgencias donde permaneció en observación 3 horas. No precisó nuevas dosis de epinefrina subcutánea, ni otros medicamentos.

Se solicitó análisis de seguimiento y control y una determinación de triptasa sérica que, finalmente, por errores técnicos, no se realiza.

Se continúa con la inmunoterapia hiposensibilizante que se tolera bien.

Sufre dos nuevas picaduras de avispa en el verano de 2004 sin ninguna reacción sistémica, sólo una reacción local leve.

En la tabla IV se resumen las cifras de IgE sérica total y específica.

En noviembre de 2004, con los análisis de control, se solicita una determinación de triptasa sérica, que presenta un valor de 41,4 mcg/l. Ante la evidente sospecha de mastocitosis sistémica se envía al paciente a la Unidad de Mastocitosis del Hospital Ramón y Cajal para estudio y confirmación.

Continúa con inmunoterapia hiposensibilizante con excelente tolerancia.

Caso clínico número 4

Varón de 39 años de edad que acude por primera vez a nuestras consultas externas en agosto de 2004 por un cuadro de shock anafiláctico tras la picadura de un himenóptero (avispa).

Antecedentes familiares sin interés. Antecedentes personales: Hepatitis C a los 16 años. Se le estudió en el servicio de dermatología profesional por un eccema en manos sin que se encontrara ninguna causa alérgica.

Anamnesis dirigida alergológica restante sin interés.

En julio de 2004 sufre una picadura de avispa en la oreja derecha y presenta a los 10 minutos mareo y pérdida de conciencia sin ninguna lesión cutánea acompañante. Sufrió una parada cardiorrespiratoria para la que precisó desfibrilación en 2 ocasiones y tratamiento con epinefrina subcutánea y metilprednisolona.

Refiere picaduras previas sin reacciones importantes y una picadura posterior al shock sin ninguna reacción (albañil de profesión).

Tras realizar estudio completo al paciente en nuestro servicio (ver Tabla II), ante la sospecha de mastocitosis sistémica (triptasa sérica basal de 15,1 mcg/l) y una vez adiestrado en el manejo de la epinefrina subcutánea, se le remite también a la Unidad de Mastocitosis para la confirmación.

De nuestros 4 pacientes, en este momento se ha confirmado el diagnóstico de mastocitosis en los pacientes nú-

Tabla IV. Resumen de las determinaciones inmuoalérgicas realizadas al paciente nº 3

	18-11-02	18-09-03	01-03-04	30-11-04
IgE total (KU/l)	42	52	24	27
IgE específica <i>Polistes</i> (KU/l)	1, 73	2, 44	0, 66	<0, 35
IgE específica <i>Véspula</i> (KU/l)	<0, 35	<0, 35	<0, 35	<0, 35
IgE específica abeja (KU/l)	<0, 35		<0, 35	
IgG específica (mg/l)		9, 19	6, 85	5, 91
Triptasa sérica (mcg/l)				41, 4

mero 1 y número 2: positividad de la biopsia de médula ósea.

Los otros dos están siendo estudiados.

DISCUSIÓN

Una prueba cutánea negativa o poco valorable en un paciente con una anamnesis compatible con una reacción sistémica tras la picadura de un himenóptero y una IgE sérica específica negativa o baja debe hacer sospechar la existencia de una mastocitosis¹¹⁻¹³.

De los 4 casos clínicos que presentamos, sólo la paciente número 1 tenía unas pruebas cutáneas (tanto en *prick* como en intradermorreacción) negativas, en contra de lo esperado tras la gravedad del cuadro secundario a la picadura del himenóptero (las pruebas cutáneas se realizaron 3 meses después de la picadura).

Los otros 3 pacientes tenían pruebas cutáneas positivas, pero a concentraciones muy altas.

En los 4 casos, los pacientes no tenían ni tienen ninguna lesión cutánea sugestiva de mastocitosis cutánea.

Llama la atención que la IgE sérica total y la específica sean más bajas en los pacientes con anafilaxia secundaria a la picadura de los himenópteros y mastocitosis asociada^{12,14,15} comparados con los pacientes alérgicos al veneno de los himenópteros que habían sufrido una anafilaxia secundaria y no tenían una mastocitosis.

Al igual que lo descrito en la literatura, este hecho también se comprueba en nuestros pacientes.

En el caso de nuestra paciente número 1, la IgE sérica específica frente al veneno de abeja, vespula y polistes fue negativa, a pesar del shock anafiláctico tras la picadura de la avispa y del episodio menos grave que sucedió 18 años antes tras otra picadura de avispa.

Este dato parece justificarse por la abundancia de mastocitos tisulares, que absorberían grandes cantidades de IgE^{14,16}.

La liberación de la triptasa de los gránulos secretores es un hecho característico de la desgranulación de los mastocitos; aunque su función biológica no se ha aclarado aún totalmente, la triptasa de los mastocitos desempeña una función importante en la inflamación y sirve de marcador de la activación de los mastocitos.

La concentración de la triptasa sérica de los mastocitos está elevada en cuadros de anafilaxia y en la mastocitosis sistémica¹⁶, y es normal en las mastocitosis cutáneas.

Esta elevación de la triptasa es muy sugestiva de reacciones inmunitarias mediadas por la IgE, aunque también puede ocurrir tras una activación directa de los mastocitos.

La elevación de la triptasa sérica es muy indicativa de una mastocitosis^{8,11,16,17,21}.

En el caso de nuestros 4 pacientes (falta la confirmación mediante biopsia de la médula ósea en dos de ellos), los valores elevados de la triptasa sérica fueron los que nos orientaron hacia la sospecha diagnóstica de una mastocitosis sistémica.

La determinación de la triptasa sérica es una prueba económica, fácil y sencilla de realizar, y debería solicitarse en todos los pacientes que han sufrido una reacción anafiláctica de cualquier causa, incluida la relacionada con picaduras de himenópteros, y sobre todo cuando las pruebas cutáneas son negativas o dudosas o los valores de IgE específica son bajos e incluso negativos^{11,16,17,21}.

El diagnóstico definitivo de la mastocitosis sistémica lo da el estudio de la médula ósea, mediante biopsia, que debe incluir:

- El estudio citológico.
- El estudio histológico tradicional.
- El estudio inmunohistoquímico para detectar la triptasa mastocitaria.
- Y el estudio mediante la técnica de PCR de las mutaciones activadoras de *c-kit*⁹.

Los pacientes con una mastocitosis sistémica y una anafilaxia secundaria a picadura de los himenópteros requieren una atención especial, principalmente a causa de la posible reducción de la seguridad y eficacia de la inmunoterapia hiposensibilizante específica^{10,18,19}.

La mastocitosis sistémica se asocia a:

- 1) Un riesgo mayor de reacciones graves o muy graves tras una picadura de himenópteros.
 - 2) Falta de sensibilización (positividad) en las pruebas cutáneas, los estudios inmunoalérgicos (IgE sérica específica) o ambos.
 - 3) Aumento de efectos secundarios de la inmunoterapia específica.
 - 4) Disminución o falta de eficacia de la inmunoterapia.
 - 5) Fallos tras el tratamiento (incluso tras finalizar los años recomendados de tratamiento correctamente) con falta de la respuesta esperada tras una nueva picadura¹⁹.
- La eficacia del tratamiento con inmunoterapia específica en los pacientes con mastocitosis no se ha estudiado bien todavía¹⁰.

Hoy en día hay controversia entre los autores^{11-14,20} que dudan de la eficacia de la inmunoterapia en estos pacientes (incluso finalizada de forma correcta: 5 años) y que consideran que las posibles reacciones secundarias o efectos adversos de la propia inmunoterapia pueden ser incluso más graves y frecuentes que el peligro de una nueva picadura¹⁰ y entre los autores que defienden el beneficio de la inmunoterapia^{14,19} incluso recomendándola durante toda la vida²¹.

A. E. J. Dubois y cols.¹⁰ presentan 2 casos de pacientes (2 mujeres) con mastocitosis sistémica y anafilaxia tras la picadura de una avispa.

La primera paciente, de 44 años, había realizado de forma correcta la inmunoterapia específica hiposensibilizante con veneno de avispa durante 5 años tras una reacción sistémica grave secundaria a la picadura de una avispa vésputa (*yellow jacket*), con una prueba cutánea positiva, sin presentar ninguna reacción secundaria adversa al tratamiento en este tiempo. Se encontraba asintomática de su mastocitosis sistémica, diagnosticada 9 años después de la picadura de avispa por unas lesiones cutáneas sugestivas que se confirmaron con una elevación en la orina del metabolito de la histamina metilhistamina.

Se le había adiestrado y aconsejado llevar siempre con ella la epinefrina subcutánea.

El quinto año de tratamiento sufrió una picadura de avispa pero no utilizó la epinefrina, a pesar de lo recomendado. Sufrió un shock anafiláctico y a pesar de ser atendida de forma rápida y correcta (epinefrina en dos ocasiones y resto de medicamentos habituales en un centro sanitario) sufrió una parada cardíaca y falleció a los 5 días con el diagnóstico de muerte cerebral.

La segunda paciente, de 43 años, sufrió una reacción sistémica grave tras una picadura de avispa (también *yellow jacket*), con una prueba cutánea positiva y un RAST débilmente positivo (0,43 PRU/ml), por lo que se inició un tratamiento con inmunoterapia específica con veneno de avispa. A los 2,5 años de tratamiento sufrió una reacción sistémica 30 minutos después de la dosis de mantenimiento correspondiente; un mes más tarde presentó una reacción sistémica tras realizarse pruebas cutáneas a una concentración de 0,01 mcg/ml.

Se suspendió la inmunoterapia y se estudió de nuevo a la paciente. Se la diagnosticó de mastocitosis sistémica tras encontrarse en la orina cifras elevadas de metilhistamina y confirmarlo con una biopsia de la médula ósea. Se le recomendó, también en este caso, llevar siempre consigo epinefrina.

Quince meses después de suspender la inmunoterapia sufrió una picadura de avispa. A pesar de utilizar rápidamente la epinefrina subcutánea, como se le había recomendado, sufrió un shock anafiláctico con parada cardiorrespiratoria que no revirtió a pesar del tratamiento con otras nuevas dosis de epinefrina, corticoides i.v., dopamina, etc, por lo que falleció.

Los autores llaman la atención sobre el hecho de que no todos los pacientes con mastocitosis y anafilaxia secundaria al veneno de himenópteros tienen un buen pronóstico^{10,11}.

Ninguna de las 2 pacientes presentaba cifras elevadas en los estudios inmunoalérgicos y en la paciente número 1 se realizó un RAST *postmortem* que fue negativo.

Por el contrario, Engler y Davis¹⁴, presentan el caso de un paciente varón de 43 años de edad diagnosticado de mastocitosis indolente que sufrió shock anafiláctico tras la picadura de un himenóptero desconocido y respondió al tratamiento habitual.

Se confirmó mediante RAST la sensibilización al veneno de abeja y de avispa (una vez más, con valores bajos) y con una IgG específica frente a abeja y avispa.

Se decidió con su consentimiento administrar inmunoterapia hiposensibilizante específica con veneno de abeja y veneno de avispa de forma simultánea en una pauta rápida de 5 días bajo vigilancia hospitalaria. El paciente recibía 50 mg diarios de prednisona por vía oral de forma profiláctica así como con ranitidina y un antihistamínico.

Tras presentar una reacción sistémica moderada el cuarto día tras la inyección de veneno de abeja, que requirió tratamiento con epinefrina, la dosis de veneno de abeja se interrumpió hasta el día 10 y se continuó con la administración del veneno de avispa si bien la dosis se redujo al 50% hasta llegarse a la dosis acumulativa de 100 mcg el quinto día; la inmunoterapia con veneno de abeja se continuó el día 10 con una pauta rápida modificada, y se alcanzó la dosis acumulativa de 140 mcg el día 12.

El día 54 se alcanzó la dosis de mantenimiento de 100 mcg de veneno de abeja; la dosis alcanzada de veneno de avispa (*yellow jacket*) fue de 80 mcg. Se retiraron desde ese día los corticoides orales profilácticos (50 miligramos de prednisona oral al día). El día 68 se llegó a la dosis de mantenimiento de 100 mcg de veneno de avispa. No se observaron elevaciones en la cifra de triptasa sérica durante ese período.

El paciente continuó con dosis de mantenimiento cada 4-6 semanas de los dos venenos con buena tolerancia,

sin presentar ningún efecto secundario ni reacción adversa. A pesar de una nueva picadura de himenópteros (probablemente de avispa), el paciente no presentó ninguna reacción sistémica.

Los autores concluyen que con las adecuadas precauciones, y siempre valorando la relación riesgo/beneficio para el paciente, la inmunoterapia específica puede ser un tratamiento eficaz y con buenos resultados en pacientes con mastocitosis, aunque no sea el único tratamiento.

Aunque la eficacia de la inmunoterapia específica en estos pacientes esté o pueda estar disminuida, la mayor parte de ellos pueden tratarse de forma satisfactoria según algunos autores^{14,21}.

Ante la sospecha de falta de eficacia o de menor eficacia del tratamiento con inmunoterapia específica hiposensibilizante, a estos pacientes se les debería advertir siempre que eviten totalmente la posibilidad de una nueva picadura, y educarles en el manejo con destreza de la epinefrina subcutánea precargada, que siempre deben llevar con ellos^{10,19}.

En nuestros casos, los pacientes número 2 y 3 están siendo tratados con inmunoterapia específica con veneno de la avispa polistes.

El paciente número 2 comenzó el tratamiento en enero de 2001, y casi cumplidos 4 años de tratamiento correcto, no ha sufrido ninguna reacción secundaria adversa y tolera perfectamente la inmunoterapia.

La IgE específica frente a polistes se ha negativizado en la actualidad; no ha sufrido de momento ninguna nueva picadura y lleva siempre consigo y sabe manejar la epinefrina subcutánea precargada.

El paciente número 3 sufrió una nueva picadura de avispa a los 8 meses del inicio de la inmunoterapia, tal y como hemos descrito, que trató como se le había indicado con epinefrina subcutánea; no presentó pérdida de conciencia ni dificultad respiratoria, y el cuadro de malestar general cedió en unas 2-3 horas.

Permaneció en observación hospitalaria, pero no precisó nuevas dosis de epinefrina subcutánea ni requirió otras medidas urgentes.

Ha sufrido 2 nuevas picaduras este verano (al año y medio de iniciar inmunoterapia) con sólo reacciones locales leves.

Tolera muy bien la inmunoterapia (dosis de mantenimiento en nuestro servicio cada 5 semanas) y no ha presentado hasta el momento actual ninguna reacción adversa; la IgE específica frente a polistes se ha negativizado.

CONCLUSIONES

Son necesarios más estudios para evaluar la eficacia real de la inmunoterapia en estos pacientes y si el cociente riesgo/beneficio puede justificarla.

Una vez más cabe resaltar la importancia de un diagnóstico precoz de la enfermedad. Hay que tenerla siempre presente, a pesar de su rareza, y utilizar como prueba habitual la determinación de la triptasa sérica en todo paciente que haya sufrido una anafilaxia secundaria a la picadura de un himenóptero, sobre todo en aquéllos cuyas pruebas cutáneas sean negativas o dudosas o las determinaciones de IgE específica sean negativas o estén por debajo de los valores esperados.

Por último, es necesaria una colaboración eficaz, dinámica y sin trabas burocráticas entre los distintos especialistas implicados en el diagnóstico y tratamiento correcto de la enfermedad (alergólogos, hematólogos, dermatólogos, médicos de urgencia).

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a los doctores Luis Escribano y Rosa Núñez, de la Unidad de Mastocitosis, del Servicio de Hematología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid su inestimable ayuda y experiencia en el conocimiento y diagnóstico de esta enfermedad y sus consejos sobre el tratamiento más adecuado, pautas a seguir y evolución de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman AH. Inmunología celular y molecular. Quinta Edición. ELSEVIER España S.A. Sección V- El sistema inmunitario en la enfermedad. Capítulo 19: Hipersensibilidad inmediata. Páginas: 432-452.
2. Middleton's ALLERGY. Principles & Practice. 6ª Edición. Ed. Mosby. Vol. 2 Chapter 84: "Mastocytosis Syndromes". Dean D. Metcalfe. Pag: 1523-1535.
3. Harrison. Principios de Medicina Interna. Compendio .14ª Edición. Ed. Mc Graw-Hill. InterAmericana. Capítulo 148. Sección II: Alergia, inmunología y reumatología. Páginas: 896-897. Austen KF. Enfermedades por hipersensibilidad de tipo inmediato. Capítulo 310, pág: 2113, PMIH-14
4. Kraemer DM, Grunewald SM, Kolb-Maurer A. Systemic mastocytosis. Classification, symptoms, therapy. Med Klin (Munich) 2004;99(3):131-6.
5. Carrillo Muñoz R, Blanco Blanco A, Alegre Martín J, Capdevila Morell JA, Fernández de Sevilla T, Martínez Vázquez JM. Mastocitosis sistémica. Una enfermedad poco conocida. An Med Int 1993;10(3):138-142.

6. Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, Horny HP. "Diagnosis and classification of mast cells proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms". *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(1):3-11.
7. Kors JW, van Doormaal JJ, de Monchy JG. Anaphylactoid shock following Hymenoptera sting as a presenting symptom of systemic mastocytosis. *J Intern Med* 1993;233(3):255-8.
8. Castells MC. Mastocytosis: classification, diagnosis, and clinical presentation. *Allergy Asthma Proc* 2004;25 (1):33-36.
9. Escribano L. Mastocitosis. *Alergología e Inmunología Clínica*. Volumen 19. Extraordinario número 2. Octubre 2004 páginas 140-141.
10. Joanne N. G. Oude Elberink, Jan G. R. de Monchy, John W. Kors, Jaap J. van Doormaal, Anthony E.J. Dubois. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:153-4.
11. Birger Kranke, Gunter Sturm, Werner Aberer. Negative venom skin test results and mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):180-1.
12. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, Norman PS, Lichtenstein LM. Insect allergy with negative venom skin tests. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:897-901.
13. Reisman RE. Insect sting allergy: the dilemma of the negative skin test reactor. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:781-2.
14. Engler RJM, William S. Davis. Rush Hymenoptera venom immunotherapy: Successful treatment in a patient with systemic mast cell disease. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:556-9.
15. Müller M, Helbling A, Hunziker T, Wüthrich B, Pécoud A, Gilardi S et al. Mastocytosis and atopy: a study of 33 patients with urticaria pigmentosa. *Allergy* 1990;45:597-603.
16. Payne V, Kam PC. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* 2004;59(7):695-703.
17. Horny HP, Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res* 2001;25 (7):543-51.
18. Golden DBK, Tracy JM, Freeman TM, Hoffman DR, and the Insect Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:495-8.
19. Dubois AE. Mastocytosis and Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(4):291-5.
20. Reisman Robert E. Guidelines for management of people with histories of insect sting anaphylaxis and subsequent negative venom skin tests. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):364-5.
21. Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Muller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003;33(9):1216-20.