

Mastocitosis en la infancia, con especial referencia a la Urticaria Pigmentosa

G. Oliván Gonzalvo, J. Fleta Zaragoza, J. M.^a Pérez-González

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Resumen

Los autores revisan las características fundamentales de las mastocitosis, prestando especial énfasis en la forma cutánea diseminada, Urticaria Pigmentosa (U. P.), por tratarse de la más frecuente en la infancia. Actualmente se consideran las mastocitosis como una proliferación del Sistema Reticulo Endotelial orientada hacia una única línea celular, el mastocito, cuyo mecanismo etiopatogénico es desconocido.

La U. P. cursa con síntomas y signos clínicos bien diferenciados en la infancia, mediante los cuales y apoyados por otras pruebas complementarias ayudan al diagnóstico. El tratamiento se sustenta en la administración de antagonistas de la histamina, así como en medidas restrictivas de tipo alimenticio y farmacológico.

Palabras clave

Mastocitosis. Urticaria pigmentosa. Infancia. Histamina.

MASTOCYTOSIS IN INFANCY, WITH SPECIAL REFERENCE TO URTICARIA PIGMENTOSA

Summary

The authors review the fundamental characteristics of mastocytosis, laying special stress on the disseminated cutaneous form, Urticaria Pigmentosa (U. P.), this being the most frequent in infancy. At the present time, mastocytosis is considered as a proliferation of the Endothelial Reticulum System orientated towards just one cellular line, the mastocyte, the etiopathogenic mechanism of which is unknown.

The U. P. develops with highly differentiated clinical signs and symptoms in infancy, by means of which and supported by other complementary tests help the diagnosis. The treatment is supported by the administration of antagonists of histamine and, as well, by restrictive measures of an alimentary and pharmacological type.

Key words

Mastocytosis. Urticaria pigmentosa. Infancy. Histamine.

ACTA PEDIATR. ESP. 47 (4): 223-228 (1989)

Introducción

Nettleship describió el primer caso de mastocitosis como «forma rara de urticaria» (1). El término de urticaria pigmentosa (U. P.) fue establecido por Sangster (2), incluyéndose en la actualidad dentro de las mastocitosis, término acuñado por Sezary (3). El reconocimiento histológico de los mastocitos fue posible gracias a las investigaciones de Ehrlich, quien distinguió estas células en base a sus gránulos metacromáticos (4). Fue Unna quien estableció definitivamente la presencia de abundantes mastocitos en las lesiones dérmicas de la U. P. (5). Posteriormente se descubrieron localizaciones viscerales simultáneas, óseas, y alteraciones sistémicas sin interesar al tegumento (6).

El conocimiento de los sistemas asociados con estos síndromes fue aumentando al estudiar la farmacología, metabolismo, bioquímica y función de los mastocitos. Jorpes y cols. (7) estudiaron la síntesis de la heparina y Riley y West (8) identificaron la histamina en las reacciones antígeno-anticuerpo.

Fisiopatología de las mastocitosis

Los mastocitos están distribuidos en todo el organismo, especialmente en el tejido conectivo, a menudo adyacentes a vasos sanguíneos y linfáticos y nervios periféricos, y especialmente bajo las superficies epiteliales y mucosas. El origen de los mastocitos es incierto. Sin embargo, es probable que alguna de estas células pueda tener un origen linfoide y, posiblemente, tímico (9).

La característica fundamental de los mastocitos, es la presencia de granulaciones intracitoplásmicas que elaboran y almacenan numerosas sustancias biológicamente activas (Tabla I), que más tarde liberan brusca o lentamente en cantidades variables (10, 11). Este sistema mastocitario realiza diferentes funciones, muchas de ellas comprobadas en los últimos años (12).

En respuesta a estímulos IgE dependientes, los mastocitos se degranulan descargando mediadores y generando prostaglandinas (PG D₂) y leucotrienos. En la mastocitosis hay un número anormal de masto-

TABLA I
SUSTANCIAS ELABORADAS POR LOS
MASTOCITOS

- Mucopolisacáridos ácidos:
 - Heparina.
 - Acido hialurónico.
- Aminas:
 - Histamina
 - Serotonina (en animales).
- Sustancias de reacción lenta.
- Prostaglandinas:
 - PG D2.
- Factor quimiotáctico de los eosinófilos.
- Factor quimiotáctico de los neutrófilos.
- Factor de agregación plaquetaria.
- Sistema enzimático.

TABLA II
FACTORES PATOBIOLOGICOS EN MASTOCITOSIS

Histamina	Urticacia. Síntomas gastrointestinales
PG D2	Flush Síntomas cardiovasculares Síntomas gastrointestinales
Heparina	Sangrado en el sitio de la biopsia Púrpura y hemorragia (raro).
Proteasa neutra e hidrolasas ácidas	Fibrosis hepática Lesiones óseas

citos pero no en los tipos o concentración de mediadores preformados.

La mayoría de las manifestaciones de las mastocitosis son adscritas a los efectos de la liberación de histamina. Elevados niveles de metabolitos de PG D2 han sido detectados en orinas de pacientes con flushing, hipotensión y shock en ausencia de lesiones cutáneas, sugiriéndose que es el causante de estos síntomas (13). La presencia de heparina en estas células puede explicar las anomalías de la coagulación observadas en ciertos enfermos (14) (Tabla II).

También se ha incriminado la participación de los mastocitos en diferentes enfermedades como, alergia a la leche de vaca, enfermedad celíaca, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, «síndrome de muerte súbita del lactante», migraña, asma bronquial, eczema, urticaria, etc. (9).

Clasificación

De acuerdo con el tipo de lesiones, localización, gravedad y evolución se han propuesto varias clasificaciones, entre las que destacan la de Degos (15), Demis (16), Sagher y Even-Paz (17), Parker y Odland (18), Gianotti (19) y Schosser (20).

TABLA III
CLASIFICACION DE LAS MASTOCITOSIS

I. MASTOCITOSIS CUTANEAS

1. Mastocitosis diseminadas.
 - 1.1 Urticaria Pigmentaria.
 - 1.2 Mastocitosis Xantelasmaidea («en placa única»)
 - 1.3 Mastocitosis Multinodular Globulosa.
 - 1.4 Mastocitosis Papulosa.
 - 1.5 Mastocitosis Ampollosa.
2. Mastocitoma.
3. Mastocitosis difusas.

II. MASTOCITOSIS SISTEMICAS O CUTANEO-VISCE-RALES

(Reticulosis Mastocitaria)

Exponemos en Tabla III una adaptación de la clasificación de Degos.

Epidemiología

La incidencia real de las mastocitosis no se conoce con exactitud. De hecho, no son excepcionales, aunque muchas no se diagnostican, a pesar de que el 95 % de los pacientes tienen lesiones en piel (21). Las cifras varían según distintos autores y países, oscilando entre un 1,2 por 10.000 enfermos dermatológicos a un 84 por 10.000 (22).

En cuanto a la edad de presentación, casi la mitad de los casos se dan en niños y jóvenes, aunque la forma sistémica es más común en adultos. De todos modos, la afectación visceral fatal puede estar presente en épocas precoces de la vida (23).

Es más frecuente en la raza blanca, y en cuanto al sexo, se afectan ambos por igual. En la mayoría de los pacientes no existe una historia familiar ni una transmisión genética clara.

Teorías etiopatogénicas

Existen múltiples teorías para explicar la etiopatogenia de esta enfermedad sin que ninguna de ellas sea por el momento definitiva.

Entre los diversos factores, se han valorado infecciones, efectos tóxicos, procesos inflamatorios, disendocrinopatía, trastornos congénitos del metabolismo de la histamina y causas alérgicas (18, 23, 24, 25). También se emitió la hipótesis de que las mastocitosis correspondieran a un estado neoformativo xantomatoso. Algunos autores piensan se trate de una genodermatosis, con toda probabilidad transmitida mediante herencia autosómica dominante de penetrancia incompleta (26).

La teoría reticular es la que se acepta en la actualidad por la mayoría de los autores, ya que el hecho de que el mastocito tenga un origen reticular junto con

la existencia de formas sistémicas de la enfermedad, sugiere que sea una reticulopatía sistémica (16, 18, 22).

Urticaria pigmentosa

La U. P. es la forma clínica más frecuente de mastocitosis en la infancia, aunque puede aparecer a cualquier edad (23). El 50 % de los casos se inician antes de los 6 meses, el 75 % antes de la pubertad y el 25 % en la edad adulta, entre los 15 y 40 años. En la infancia suele evolucionar en tres fases:

1.^a Fase. Brote de pápulas urticariforme, rojas y pruriginosas, con tendencia a pigmentación, que se prolonga hasta los 2 años de edad o algo más. Si el debut es antes de la pubertad puede comenzar como dermatosis pigmentaria permanente, faltando la primera fase (24).

2.^a Fase. De estabilización, con máculas pigmentarias permanentes y etapas congestivas espontáneas sin brote de nuevas lesiones.

3.^a Fase. De declinación, con desaparición progresiva de las máculas, sólo turgentes al frotamiento. Más del 50 % de los niños en los que aparecen lesiones antes de los 2 años de edad, se supone que tendrán una resolución espontánea de dichas lesiones en la pubertad.

El aspecto clínico es el de una erupción monomorfa en tronco y porción proximal de las extremidades que casi siempre respeta cuero cabelludo, cara, palma de las manos y planta de los pies. Las máculas están bien delimitadas y son lisas, pequeñas y pigmentadas (Fig. 1). Al frotarlas aparece turgencia y edema palpable con prurito y quemazón, constituyendo el llamado «Signo de Darier», patognomónico (27). El tamaño de las máculas y su generalización, dan aspecto de «piel de leopardo». El prurito es constante o intermitente, a veces desencadenado por los cambios de temperatura. El dermatogrfismo es positivo en el 75 % de los casos, y en consecuencia aparece «flush» generalizado (15).

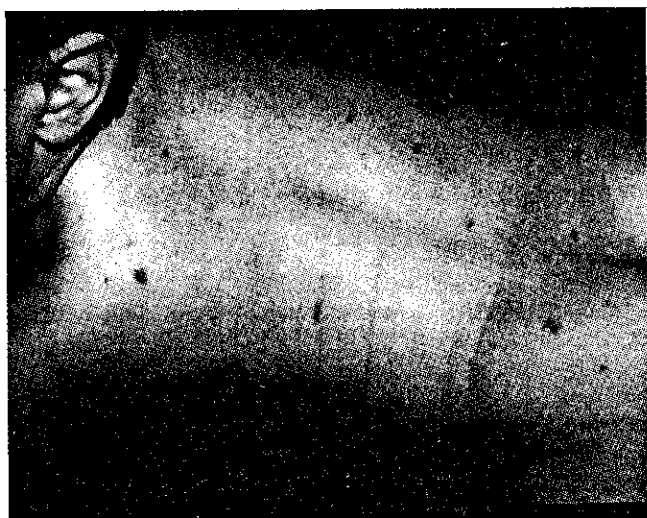


Figura 1: Urticaria pigmentosa en un niño de 2 años. Erupción monomorfa de elementos maculosos hiperpigmentados en tronco y porción proximal de extremidades.

Diagnóstico

De entre las mastocitosis cutáneas, las formas pigmentadas maculosas y las pápulo-nodulares no suelen presentar problemas en el diagnóstico, mientras que otras formas clínicas como la ampollosa dura y la difusa pueden ofrecer dificultades.

Junto a las lesiones dérmicas, existen otros datos clínicos que ayudan a completar el diagnóstico, y estos son los siguientes:

1. El Signo de Darier o «dermografismo circunscrito», que consiste en la urticación por frotamiento suave de una de las lesiones cutáneas (Fig. 2). Se acompaña de prurito y quemazón y está causado por la liberación de histamina por los mastocitos. Se inhibe por inyección local de procaína (28) y no se modifica con antihistamínicos y corticoides. La falta de respuesta puede ser consecuencia de mastocitos en periodo refractario.

2. Dermografismo en la piel que aparentemente no está afectada. Es debido al aumento de mastocitos en la piel normal. Es más frecuente en las formas infantiles.

3. «Flush Syndrome». Fenómeno consistente en una congestión de la facies o del tronco, de color rosa brillante sin cianosis, desencadenado espontáneamente o por estímulos térmicos, mecánicos o emocionales. Predomina en niños. Puede ser generalizado, con intenso prurito, acompañándose de cefaleas, dolores gástricos, diarrea, hipertermia, taquicardia e incluso pérdida de conciencia transitoria. Los episodios aparecen con periodicidad que varía entre 3 semanas y 6 meses, lo que sugiere un periodo refractario por depleción total de los gránulos intracitoplásmicos. Precisa distinguirlo del síndrome carcinoide donde interviene la serotonina (29).

4. Tests intradérmicos. La inyección de adrenalina al 1/1.000 en las lesiones produce eritema y urticación, que persiste a las 48 horas y remite en varios días. En la piel normal la reacción es mucho más intensa y puede producir necrosis (30).

Los exámenes complementarios aconsejables para



Figura 2: Signo de Darier.

TABLA IV MASTOCITOSIS: EXAMENES COMPLEMENTARIOS	
Histopatológicos	Biopsia cutánea Biopsia ósea Biopsia hepática, médula ósea, ganglios linfáticos.
Hematológicos	Hemograma Recuento y fórmula leucocitaria Plaquetas
Pruebas de coagulación	Tiempo de coagulación Tiempo de protrombina
Radiológicos	Rx Esqueleto Rx Tórax
Orina	Histaminuria Ac. Hialurónico (mucopolisacáridos)
Hepáticos	Transaminasas y fosfatasa alcalina
Otros	Gastroduodenoscopia Scanning óseo Tc ⁹⁹ , etc.

el diagnóstico de mastocitosis y que permiten descartar una forma sistémica se presentan en Tabla IV.

En la U. P., el examen histopatológico cutáneo muestra elevado número de mastocitos en dermis respecto al de un conjuntivo normal. Aunque pueden revelarse con hematoxilina-eosina, son precisas siempre tinciones metacromáticas, que ponen de manifiesto la existencia de un infiltrado de mastocitos que presentan en su citoplasma gránulos metacromáticos que son positivos al azul de toluidina y al Giemsa (Fig. 3). Esto constituye un hallazgo patognomónico. La microscopía electrónica confirmará el diagnóstico, al observar las típicas granulaciones intracitoplásmicas. La metacromasia, característica histoquímica crucial del mastocito se atribuye a la histamina, heparina y mucopolisacáridos ácidos (ácido hialurónico).

El cuadro histológico está condicionado por la densidad del infiltrado, por la etapa evolutiva en que se encuentra la enfermedad o por las formas clínicas (22, 31).

En las formas sistémicas puede ser de ayuda diagnóstica la presencia de tasas elevadas de histamina y ácido hialurónico en orina, que aumentan después de administrar liberadores de histamina (alfa-metil-dopa), polimixina B y codeína (32, 33).

Pronóstico

El pronóstico va a depender del tipo clínico, edad de comienzo y de los resultados de las exploraciones complementarias.

Respecto al tipo clínico, las formas solitarias «en placa única» y mastocitomas, al beneficiarse del tra-



Figura 3: Examen histopatológico cutáneo. Tinción con azul de toluidina (x600). Infiltrado de mastocitos en dermis superficial.

tamiento quirúrgico, son de buen pronóstico. Las formas maculosas, papulosas y nodulares, en general, son de buen pronóstico. Las formas cutáneo-difusas tienen mal pronóstico. Las formas sistémicas «benignas» ensombrecen el porvenir de estos pacientes porque el pronóstico dependerá de la progresiva afectación de los órganos internos. Las reticulosis mastocitarias graves evolucionan con gran rapidez (34).

En ausencia de manifestaciones sistémicas, el pronóstico viene determinado por las posibles complicaciones: úlcera péptica, estados de shock severo, graves reacciones alérgicas, habiéndose descrito incluso muertes repentinas.

Respecto a la U. P., cuando ésta comienza antes de los 10 años de edad, se ve afectación sistémica en menos de un 5 % de los pacientes. Si aparece con posterioridad a esta edad, hay de un 10 a un 30 % de posibilidades de que la U. P. infiltre el intestino, huesos y otros órganos (27). En resumen, la evolución es en general benigna, siendo obligado un control periódico, ya que no puede olvidarse la posibilidad de afectación sistémica, y la malignización de un proceso que inicialmente, y en ocasiones, sólo resulta inestético o un poco molesto (29, 35). Esta posibilidad es mayor aun en aquellos individuos donde la sintomatología cutánea se inicia en la edad adulta.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico o curativo, exceptuando las formas solitarias beneficiarias de la extirpación quirúrgica.

El tratamiento actual se apoya en los nuevos conocimientos bioquímicos sobre las sustancias que producen y liberan los mastocitos, actuando sobre ellas, sin que ninguno de ellos haya resultado totalmente satisfactorio. La U. P. en los niños suele cursar de forma asintomática y sólo en los casos sintomáticos se utilizan los antagonistas de histamina (27). Los anti-histamínicos tipo H1 (hidroxicina, clorfeniramina, defenhidramina, ciproheptadina), no influyen el curso de la enfermedad, pero limitan el prurito, la tendencia a la urticación, la formación de ampollas, y el «flush» (36). Son necesarias dosis altas y al suprimirlas recidivan por lo que su uso debe ser episódico. En todos los casos hay que tomar medidas restrictivas. No hay que olvidar que estos pacientes pueden desarrollar crisis congestivas tras la ingestión de determinados fármacos (codeína, morfina, salicilatos, polimixina B, atropina, procaína) (33), alimentos (plátanos, quesos, etc.) o alcohol, que producirían degranulación mastocitaria. Asimismo se evitarán los agentes estresantes (frío, calor, rayos solares, baños calientes, secado violento con toallas, etc.) en los pacientes con sintomatología de «flush syndrome» (37). Últimamente se está ensayando la PUVA-terapia* en los afectos de U. P., al parecer con buenos resultados, aunque la experiencia en niños es muy escasa (38).

Otra serie de fármacos, como los liberadores de histamina y serotonina (polimixina B, reserpina, metisergida, etc.), cimetidina, antagonistas de la heparina (sulfato de protamina), corticoides y ACTH, cromoglicato disódico, ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroideos, antimitóticos, (clorambucil), así como radiaciones han sido utilizados, con pobres resultados, en formas sistémicas (25, 39, 40, 41).

Bibliografía

- NETTLESSHIP, E.: Rare forms of urticaria. *Brit Med J*, 1869; 2: 23-6.
- SANGSTER, A.: An anomalous mottled rash, accompanied by pruritus, fachtions urticaria, and pigmentation, ¿urticaria pigmentosa? *Trans Clin Soc Lond*, 1878; 11: 161-6.
- SEZARY, A.: A propos de la nosologie de l'urticaria pigmentaire. Les mastocytomes. *Bull Soc Francs Der Syph*, 1936; 43: 357-9.
- EHRlich, P.: Beitrage zue kenntnis der Anilifarburgen und ihrez Verwendung in der Mikroskopichem Technick. *Arch F Mikr Anat Forsh*, 1877; 13: 263-9.
- UNNA, P. G.: Beitrage zur Anatomie und Pathogenese der Urticaria simplex und pigmentosa. *Derm Studien*, 1887; 3:1-9.
- LAGUNOFF, D.: Contributions of electron microscopy to the study of mast cells. *J Invest Dermatol*, 1972; 48: 296-311.
- JORPES, E.; HOLMGRN, H.; WILANNDER, O.: Heparin in walls and in the eyes. *A Mikr Anat Forsch*, 1937; 42: 279-85.
- RILEY, J. F.; WEST, G. B.: Presence of histamine in tissue mast cells. *J Physiol (London)*, 1963; 120: 528-34.
- HEATLEY, R. V.: El mastocito gastrointestinal. *Scand J Gastroenterol*, 1983; 1: 129-33.
- NARANJO, R.: Mastocitosis. *Med Clin*, 1984; 83: 770-6.
- LEWIS, A.; AUSTEN, K. F.: Mastocitosis. Chemical mediators and therapeutic interventions. En: Fitzpatrick T. B., Eisen, A. Z., Wolff, K., Fredeberg, I., Austen, K. F., ed. Update. *Dermatology in General Medicine*. Nueva York, McGraw-Hill 1983; 197-203.
- CAMBAZARD, F.: Les fonctions du mastocyte. *Ann Dermatol Venereol*, 1983; 110: 75-9.
- ROBERTS, L. J. II et al.: Mastocytosis without urticaria pigmentosa. A frequently unrecognized cause of recurrent syncope. *Trans Assoc Am Physicians*; 1982; 95: 36-9.
- QUINTANILLA, E.; RODRIGO, A.; TEMIÑO, M. A.; AYESA, C.; PEREZ, F.: Urticaria pigmentosa. A propósito de dos casos. *Acta Ped Esp*, 1981; 450: 136-40.
- DEGOS, R.: Urticare pigmentaire. Mastocytose. *Dermatologie*. Vol. 1. Paris, Ed Flammarion 1974; 119-22.
- DEMIS, J.: Mast cell disease. Urticaria pigmentosa. En: Dermis, J., Crouse, R., Dobson, R., McGuire, J. ed. *Clinical Dermatology*. Vol 1. Sec. IV. Nueva York, Harper and Row Pub 1974.
- SAGHER, F.; EVEN-PAZ, Z.: Mastocytosis and mast-cells. *Year Book Medical Publishers Inc*, 1967.
- PARKER, F.; ODLAND, F.G.: The mastocytosis syndrome. En: Fitzpatrick T. B., Arndt, K. A., Clark, W. H. Jr., Eisen, A. Z., Van Scott, E. J., Vaughn, J. H., eds. *Dermatology in General Medicine*. New York, McGraw-Hill Book Co. 1971: 577-83.
- GIANOTTI, F.; GELMENTTI, C.: Aspetti clinici delle mastocitosi. *Min Derm*, 1978; 113: 755-9.
- SCHOSSE, R. H.; OWEN, L. G.; CALLEN, J. P.: Mastocytosis. En: Callen J. P., ed. Cutaneous aspects of internal disease. Chicago. *Year Book Medical Pub*, 1981; 539-41.
- LEWIS, R. A.; AUSTEN, K. F.: The mastocytosis syndrome. En: Fitzpatrick T. B., Eisen, A. Z., Wolff, K., Fredeberg, I. M., Austen, K. F. Third edition. *Dermatology in General Medicine*. Nueva York, McGraw-Hill, 1986: 1898-1904.
- NARANJO, R.; CAMACHO, F.; DULANTO, F.; ARMILLO, M.; DIAZ-FLORES, L.: Mastocitosis. A propósito de 35 observaciones. *Morfol Norm Patol Secc B Anat Patol*, 1979, 3: 223-52.
- DEGOS, R.: Urticare pigmentaire. Mastocytosis. *Rev Prat Fr*, 1977; 27: 2.237-59.
- CAPLAN, R. M.: The natural course of urticaria pigmentosa. *Arch Dermatol*, 1963; 87: 146-57.
- DULANTO, F.: La reticulosis lipomelánica de los ganglios linfáticos superficiales. *Rev Clin Esp*, 1956; 62: 19-28.
- ALVAREZ QUIÑONES, P.; GARCIA, M.: Mastocitosis familiares. *Med Cut*, 1972; 6: 365-8.
- SCHANER, L.; PRESS, S.: Urticaria pigmentosa (mastocitosis). *Clin Ped Nort (ed. esp.)*, 1983; 4: 619-20.
- GRUPPER, C.: Les épreuves pharmacodynamiques dans l'urticare pigmentaire: la disparition de l'érectilité après infiltration novocainique. *Bull Soc Fr Dermatol Sygp*, 1952; 59: 464-5.
- OLIVAN, G.; YECORA, M. D.; MARTIN, J.; PEREZ GONZALEZ, J. M.: Urticaria pigmentosa. *An Esp Pediat*, 1988; 28: 561-4.

* 8-metoxipsoralen oral (8-MOP) seguido de radiación ultravioleta de onda larga (UVA)

30. MOLINA, J. A.; NARANJO, R.; LOZANO, E.; BAYES, R.: Mastocitosis (urticaria pigmentosa). *Arch Pediatr*, 1978; 29: 361-71.
31. CARAPETO, F.: Formas histológicas de la urticaria pigmentosa. *Actas Dermo-Sifiligr*, 1969; 60: 89-97.
32. SUTTER, M. C.; GUY BEAULIEU M, Sc.; BIRT, A. R.; WINNIPEG, M. D.: Histamine liberation by codeine and polymyxin B in urticaria pigmentosa. *Arch Dermatol*, 1962; 86: 217-21.
33. ASBOE-HANSEN, G.; CLAUSEN, J.: Mastocytosis (urticaria pigmentosa) with urinary excretion of hyaluronic acid. Changes induced by polymyxin B. *Amer J Med*, 1964; 36: 144-9.
34. BOCH-BANYERAS, J. M.; BORONAT, M.; ALONSO, L.; CAROL, J.; MARTIN, M.; ASO, C.; ALLENDE, E.: Expresividad clínica de la mastocitosis. Presentación de tres casos con una forma sistémica neonatal. *An Esp Pediatr*, 1980; 13: 247-54.
35. ARNOULD, G.; BEUREY, J.; WEBER, M.; ANDRE, J. M.: Formes syncopales des mastocytoses. *Nouv Presse Med*, 1971; 79: 1.345-6.
36. CAPLAN, R. M.: Urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *JAMA*, 1965; 194: 1.077-84.
37. MUÑOZ, M. M.; BERNAOLA, E.; PURAS, A.; MOLI-NA, J.; DELGADO, A.: Mastocitosis en la infancia. Estudio clínico y anatomopatológico de seis observaciones. *Arch Pediatr*, 1982; 33: 31-8.
38. CHRISTOPHERS, E.; HONIGSMANN, H.; WOLFF, K.; LANGNER, A.: PUVA-treatment of urticaria pigmentosa. *Brit J Dermatol*, 1978; 98: 701-6.
39. GERRARD, D. M.; KO, C.: Urticaria pigmentosa; treatment with cimetidine and chlorpheniramine. *J Pediatr*, 1979; 94: 843-9.
40. JAMES, M. D.: The treatment of urticaria pigmentosa. *Clin Exp Dermatol*, 1982; 7: 311-6.
41. HIRSON, C.: Urticaria pigmentosa with disseminated mastocytosis controlled with chlorambucil. *Proc R Soc Med*, 1965; 58: 697-703.

Fecha de recepción: 20-9-88
 Fecha de aceptación: 21-10-88

G. OLIVAN GONZALVO
 Hospital Clínico Universitario
 Avda. San Juan Bosco, 15
 50009 Zaragoza