

Mastocitose*

Mastocytosis

Luciana Cirillo Maluf¹
Carlos D'Aparecida dos Santos Machado Filho³

Jefferson Alfredo de Barros²

Resumo: A mastocitose é caracterizada pelo acúmulo patológico e ativação de mastócitos nos tecidos e órgãos. Embora a classificação da mastocitose e seus critérios diagnósticos sejam bem aceitos, há necessidade de estabelecer parâmetros para aplicação de testes diagnósticos, avaliação clínica e respostas aos tratamentos. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão extensa da literatura, oferecendo conhecimento global sobre os mecanismos etiopatológicos e fisiopatológicos, dando especial ênfase à diagnose, classificação e tratamento da mastocitose, promovendo a educação médica continuada.

Palavras-chave: Mastocitose; Mastocitose cutânea; Mastocitose sistêmica; Urticária pigmentosa

Abstract: Mastocytosis is characterized by pathologic accumulation and activation of mast cells in tissues and organs. Although the classification for mastocytosis and diagnostic criteria are well accepted, there remains a need to define standards for the application of diagnostic tests, clinical evaluations, and responses to treatment. The objective of this article was to make an extensive literature review, providing comprehensive knowledge about the etiopathological and pathophysiological mechanisms, with a special emphasis on diagnosis, classification and treatment of mastocytosis, promoting continued medical education.

Keywords: Mastocytosis; Mastocytosis, cutaneous; Mastocytosis, systemic, Urticaria pigmentosa

INTRODUÇÃO

Mastocitose é um quadro raro caracterizado pela proliferação e o subsequente acúmulo de mastócitos^{1,2,3} na pele e/ou em outros órgãos e tecidos, principalmente na medula óssea e no trato gastrointestinal.^{3, 4}

Pode ser subdividida em: mastocitose cutânea (MC) e mastocitose sistêmica (MS). A MC é mais frequente na infância e seu início costuma ser precoce (até um ano de vida).⁵ Nos adultos, ela geralmente surge entre a terceira e a quarta décadas de vida. Já a MS, caracterizada pelo acúmulo dessas células em outros órgãos e tecidos, costuma ter início a partir da terceira década de vida, podendo ser progressiva e até fatal.¹ Existem artigos mostrando predileção

pelo sexo masculino, sexo feminino ou igualdade entre eles.^{1,6}

Nas últimas décadas houve progresso no estudo de sua etiopatogenia, com o reconhecimento de mutações gênicas específicas.^{7,8,9,10} Devido ao avanço no conhecimento da oncogênese, do crescimento e da diferenciação do mastócito, a hiperplasia patológica dessa célula tornou-se mais bem compreendida e elucidada, apesar de não totalmente esclarecida.^{4,10,11}

A relação entre a mastocitose primariamente cutânea e aquela que desde o início se apresenta com alterações hematológicas ainda não está bem compreendida.⁹

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 17.02.2009.

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC. Preceptor da disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP), Brasil.

² Residente da disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP), Brasil.

³ Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo. Regente da disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP), Brasil.

HISTÓRICO

Em 1869, Nettleship e Tay descreveram o quadro em criança de dois anos de idade com lesões típicas da mastocitose como uma forma pouco frequente de urticária.^{5,12,13,14} O mastócito no tecido conjuntivo foi descrito pela primeira vez em 1877 por Paul Ehrlich, que utilizou a tinta anilina para corar essa célula de vermelho arroxeado, sofrendo o fenômeno de metacromasia, e observou a grande quantidade de grânulos no seu interior.^{12,15} Unna demonstrou que havia mastócitos nas lesões de pele da urticária pigmentosa (UP);¹⁶ e em 1949 a mastocitose sistêmica foi reconhecida por Ellis ao encontrar mastócitos na necropsia de criança com infiltração orgânica difusa.¹²

REVISÃO DA LITERATURA

O mastócito humano origina-se da célula pluri-potencial (CD34+) da medula óssea e através da corrente sanguínea migra para um tecido específico, onde sofre sua maturação plena, adquirindo grande quantidade de grânulos no seu interior e assumindo sua morfologia definitiva.^{4,7,10} O destino do mastócito parece ser determinado por sequência de moléculas aderidas na sua superfície, caracterizada pela genética familiar.⁷ A regulação do número de mastócitos e sua diferenciação estão sob controle de fatores produzidos tanto na medula óssea como por influência de células locais (ex.: fibroblastos) adjacentes a eles.⁷ Os fibroblastos contribuem para sua diferenciação e maturação local às custas do chamado *stem cell factor* (SCF; também denominado ligante c-kit^{7,9}), do fator de crescimento do nervo e de outros mecanismos.^{4,15} Assim como na maturação e diferenciação, outros fatores são responsáveis pela regulação da apoptose do mastócito, incluindo: fatores de crescimento, receptores TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*), IgE, receptores Toll-like e proteínas bcl-2.¹⁷

As células progenitoras dos mastócitos, no processo de desenvolvimento celular, expressam um receptor tirosina quinase (c-kit) específico para o ligante c-kit. Ao ocorrer essa interação, promove-se o crescimento e a diferenciação dos mastócitos.^{8,9,15}

Os precursores CD34+, o c-kit e o CD13- se desenvolvem nos mastócitos na presença de um fator específico de crescimento.^{4,15} Esses progenitores também foram observados no sangue periférico, sugerindo a existência de um grupo distinto de células além dos linfócitos e células mononucleares.¹⁵

Os mastócitos tendem a se localizar nos tecidos perivasculares e em localizações-sentinelas para a pronta resposta a estímulos de noxas e alérgenos. Eles, juntamente com os basófilos (leucócitos originados na medula óssea, com grânulos densos de vários tamanhos¹⁸), expressam grande afinidade pelos receptores da imunoglobulina E (IgE), Fc ϵ RI, os quais, ao serem

ativados, promovem sua degranulação.^{11,12,15}

A ativação e degranulação mastocitária também podem ocorrer a partir de outros estímulos: opioides, componentes da cascata de complemento, neuropeptídeos (peptídeo intestinal vasoativo, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e substância P), superóxido aniônico, contraste radiológico, lipoproteínas de baixa densidade, fatores de liberação de histamina, quemoquinas, bactérias patogênicas, parasitas, enterotoxina B, mudança da osmolaridade, etc. Foi demonstrado que a interleucina 1 (IL-1), catecolaminas e interações intercelulares (ex.: mastócito-fibroblasto) podem ativar o mastócito e expressar suas citoquinas.¹⁵ Radiações ionizantes também levam à liberação, principalmente, da triptase e consequente degranulação do mastócito dérmico.¹⁹ Outro estudo revela que os principais fatores desencadeantes na criança são: alimento, seguido de venenos de insetos e fármacos.²⁰ Bussman *et al.* descreveram a manipulação mecânica do mastocitoma como outro estímulo induzindo à degranulação mastocitária horas após, levando a sintomas sistêmicos e elevação transitória da triptase sérica.²¹

Os mediadores pré-formados liberados pelos mastócitos são: histamina, proteoglicanas (heparina, sulfato de condroitina E), serotoninas, proteases (triptase, quimase, β -glucuronidase, catepsina G, etc.), algumas citoquinas (TNF- α) e fator de crescimento dos fibroblastos. Os produtos neoformados incluem: mediadores lipídicos (prostaglandina D2 e leucotrienos, gerados do ácido aracdônico), tromboxanas, ácido 5,12-hidroxiicosatetraenoico, radicais do nitrogênio e do oxigênio, citoquinas e quemoquinas. A liberação desses produtos promove inflamação, causando vasodilatação, recrutamento e adesão de células, remodelamento e fibrose, e angiogênese.¹⁵

O mastócito humano também é capaz de expressar citoquinas pleiotrópicas e fatores de crescimento, tais como: TNF- α , fator de estimulação de colônia de macrófagos, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, fator de crescimento do endotélio vascular, entre outros.^{4,15}

Cheng *et al.*, em 2007, mostraram pela primeira vez uma protease transmembrânica tipo II: a matriptase, a qual tem distribuição no epitélio do ser humano na população geral, mas cuja expressão também está relacionada à progressão de doenças/células tumorais derivadas do epitélio. A matriptase de células cancerosas em várias linhagens tumorais pode ser ativada pela tripsina, sugerindo uma ativação simultânea na proteólise extracelular. Nesse estudo, as biópsias revelaram matriptase positiva nos mastócitos, sendo encontrada também em neoplasias mastocitárias.²²

No tecido, os mastócitos se diferenciam em dois subgrupos quanto à sua estrutura, bioquímica e função: os mastócitos da mucosa (MM) e os do tecido

conjuntivo (MTC).^{4,15} Os MM expressam predominantemente triptase e geralmente estão próximos às células linfocitárias *T-helper 2*. Pacientes portadores de alergia e parasitose apresentam grande número de MM; já no paciente HIV-positivo, seu número encontra-se diminuído pela dependência única do linfócito *T-helper*.⁴ Os MTC, entretanto, expressam mais triptase, quimase, carboxipeptidase e catepsina G. Predominam no trato gastrointestinal, pele, sinóvia e tecido subcutâneo. Sua proliferação é vista em fibroses, sendo relativamente inalterada nas alergias, nas parasitoses e na infecção pelo HIV⁴ (Quadro1).

Os mastócitos estão envolvidos na patogênese de doenças, como: asma, artrite reumatoide, aterosclerose, cistite intersticial, doença inflamatória intestinal, esclerose sistêmica progressiva, doença crônica enxerto *versus* hospedeiro, doenças fibrosantes, sarcoidose, asbestose, cardiopatia isquêmica, queloides e malignidades, entre outras.¹⁵ Certas doenças, como infecções agudas, doenças cardiovasculares e cânceres, induzem à liberação de mediadores mastocitários protetores ao organismo; já outros mediadores atuam como inflamatórios potentes na urticária, angioedema, broncoespasmo e colapso cardiovascular, causando extremo dano ao organismo. Muitos pacientes sofrem com os sintomas clínicos mediadores-dependentes.²³ Mesmo assim, esse balanço no mecanismo etiopatológico da mastocitose ainda não está bem esclarecido.^{24,25}

QUADRO 1: Distribuição tecidual e mediadores mastocitários

Subtipos de mastócitos	MTC	MM
Distribuição nos tecidos		
Pele	++	-
Submucosa intestinal	++	+
Mucosa intestinal	+	++
Alvéolo	-	++
Brônquios	+	++
Mucosa nasal	++	++
Conjuntiva	++	+
Síntese de mediadores		
Histamina	+++	+++
Quimase	++	-
Triptase	++	++
Carboxipeptidase	++	-
Catepsina G	++	-
PGD 2	++	++
TNF- α	++	++
IL-4, IL-5, IL-6, IL-13	++	++

Fonte adaptada: Krishnaswamy G et al.¹⁵

Onde: - ausência; +, ++, +++ presença em termos quantitativos

PATOGÊNESE

O receptor tirosina quinase (c-kit) e o SCF são considerados essenciais para o crescimento e diferenciação dos mastócitos. Defeitos no c-kit ou no gene do SCF trariam deficiências nos mastócitos, assim como outras mutações no c-kit proto-oncogene levariam ao aumento do tempo de vida médio dessas células e de seus progenitores. É o caso da mutação no c-kit D816V, frequentemente detectada em pacientes com mastocitose sistêmica.^{4,9,13,23} Estudo recente mostrou a existência das tirosinas quinases Lyn e Fyn, que regulam o sinal da transdução mastocitária, inibindo e estimulando a degranulação, respectivamente.¹¹

No ser humano, há estudos demonstrando que mutações no c-kit e níveis elevados desse proto-oncogene estão associados ao desenvolvimento da mastocitose.^{7,15} O ligante c-kit tem muitos efeitos biológicos nos mastócitos, incluindo diferenciação, crescimento, localização, indução à hiperplasia e produção de seus mediadores.¹⁵

De acordo com o tipo da mastocitose, pode haver aumento progressivo de mastócitos e de seus progenitores; mas ainda se sabe pouco sobre os fatores que interferem na patogenia de cada uma das variantes dessa doença. A patogenia da mastocitose cutânea, geralmente autolimitada na criança, não está bem esclarecida. Ainda permanece dúvida se ocorre um acúmulo monoclonal de mastócitos na pele.⁹ Na urticária pigmentosa, por exemplo, a doença é restrita à pele, não se encontra mutação no c-kit em um número considerável de pacientes e não há evidências de envolvimento sistêmico da medula óssea pelos critérios da WHO (*World Health Organization*).^{1,9} Como poucos desses pacientes apresentam mutação no c-kit, permanece a hipótese segundo a qual, se houver mutação no códon 816 do c-kit, haveria provável programação para que a doença se tornasse sistêmica e persistente.⁹ No entanto, estudo feito em 2008 relata que a expressão do CD25 nos mastócitos cutâneos em adultos com urticária pigmentosa tem valor preditivo para MS, porém não se sabe se está associada à doença sistêmica indolente pré-existente. Esse marcador, quando em expressões abundantes, pode falar a favor de neoplasia de medula óssea.²⁶

Na MS foram evidenciados o crescimento monoclonal mastocitário e a mutação do códon D816V do proto-oncogene do c-kit, detectáveis na maioria dos pacientes.^{4,9,13,23,27} Foi observado um aumento evidente de mutação do proto-oncogene c-kit D816V em grupo de pacientes com recorrência dos sintomas da doença sem lesões cutâneas e com biópsias aparentemente normais de medula óssea.²⁸

A fisiopatologia molecular da mastocitose está mais bem compreendida, com atualização na classificação baseando-se nos diferentes fatores de crescimento celular e nas anormalidades oncogênicas.²⁹

CLASSIFICAÇÃO

Para a classificação e o diagnóstico da mastocitose, os critérios da WHO são os mais utilizados (Quadro 2).^{1,2,9,13,23}

Em relação à MC, as subcategorias são baseadas no exame dermatológico, no exame anátomo-patológico da pele e na ausência dos critérios para diagnóstico da MS. Foram definidas as seguintes variantes, conforme os critérios da WHO: mastocitose cutânea máculo-papulosa (urticária pigmentosa – UP), mastocitose cutânea difusa e mastocitoma (Quadro 3).^{1,23} Há alguns subtipos menos comuns, como a forma nodular, a forma em placa e a telangiectásica (telangiectasia macular eruptiva *perstans* – TMEP).^{1,9}

No entanto, a classificação da mastocitose cutânea ainda é controversa, e novas classificações têm sido sugeridas.¹⁴

Grattan e Black adotam a classificação clínica desenvolvida por Tranis *et al.* e modificada por Metcalfe, na qual a mastocitose é dividida em quatro categorias relacionadas ao prognóstico, abrangendo desde a forma indolente, com envolvimento preferencialmente cutâneo e prognóstico muito bom, até as formas agressivas, com prognóstico reservado

QUADRO 2: Classificação da *World Health Organization* (WHO) para a mastocitose

Classificação da WHO
Mastocitose cutânea
MC máculo-papulosa
MC difusa
Mastocitoma de pele
Mastocitose sistêmica indolente
MS latente
MS isolada da medula óssea
Mastocitose sistêmica associada à clonagem hematopoética não mastocítica
Mastocitose sistêmica agressiva
Com eosinofilia
Leucemia mastocítica
Sarcoma mastocítico
Mastocitoma extracutâneo

Fonte modificada: Valent P et al.²

QUADRO 3: Subclassificação da mastocitose cutânea

Subclassificação da mastocitose cutânea (MC)
Urticária pigmentosa – UP (MC máculo-papulosa)
UP típica
Forma em placa
Forma nodular
Telangiectasia macular eruptiva <i>perstans</i> (TMEP)
MC difusa
Mastocitoma solitário de pele

Fonte: Jaffe ES et al.¹

(Quadro 4).³⁰ Já Prendiville e Krol utilizam uma classificação modificada dos critérios da WHO (Quadro 5).³¹

Na maior parte dos casos de MC, o *rasb* máculo-papuloso é observado. O achado propedêutico típico é o sinal de Darier, caracterizado pela formação de urtica após fricção da lesão.^{6,9,23} Podem ser observadas bolhas na pele, particularmente no paciente com envolvimento difuso.⁹ O prurido é o sintoma mais frequente.^{4,6} Nas crianças, o quadro costuma regredir espontaneamente até a puberdade e não é frequente a progressão para MS.^{9,23}

A UP, forma de mastocitose mais comum,^{4,6,31} geralmente aparece entre os três e nove meses de idade.³¹ A doença costuma ficar confinada à pele.⁴ As lesões são numerosas, vermelho-acastanhadas, podendo surgir como máculas, pápulas e, às vezes, como nódulos ou placas com distribuição principalmente no tronco^{4,31} (Figura 1). A lesão pode ser redonda ou ovalada e variar entre um milímetro a alguns centímetros de tamanho. O dermatografismo está presente em um terço dos pacientes.³² A clínica difere conforme a faixa etária. No adulto, as lesões são caracterizadas por máculas vermelho-acastanhadas ou pápulas levemente elevadas, e variam de 3 a 4 mm de diâmetro, com distribuição simétrica, porém aleatória, e concentrando-se mais no tronco e coxas. Palmas, plantas, face e couro cabeludo geralmente são poupados.⁵ O acometimento na criança costuma ser mais extenso, com lesões variando entre 5 e 15 mm, mais hiperpigmentadas do que eritematosas. O tronco é a parte mais acometida, e o envolvimento de face e couro cabeludo é raro. As lesões têm bordas mais nítidas e raramente confluem ou se apresentam de forma difusa.⁵ O acometimento ósseo e a hepatoesplenomegalia são incomuns, mas podem ser encontrados devi-

QUADRO 4: Classificação clínica da mastocitose

Classificação clínica da mastocitose
I) Mastocitose indolente
a) Cutânea
Urticária pigmentosa
Mastocitoma
Telangiectasia macular eruptiva <i>perstans</i> (TMEP)
Mastocitose cutânea difusa
b) Sistêmica (mastócito extracutâneo em pelo menos um órgão)
II) Mastocitose associada à alteração hematológica
a) Alteração mieloproliferativa
b) Alteração mielodisplásica
III) Mastocitose agressiva com linfadenopatia e eosinofilia
IV) Leucemia mastocítica

Fonte: Grattan CEH et al.⁸

do à hiperplasia de mastócitos nesses órgãos.³¹ Uma subvariante é a forma em placa não pigmentada, a qual costuma ocorrer preferencialmente na infância.¹

O mastocitoma se apresenta como nódulo de coloração vermelho-acastanhada, rósea ou amarelada. Sua superfície geralmente é lisa, mas pode apresentar-se rugosa como casca de laranja. As lesões são redondas ou ovais e variam de 1 a 5 cm de tamanho,³¹ podendo, porém, atingir mais de 15 cm de diâmetro.⁴ São únicas ou em número máximo de cinco, isoladas.⁴ Surgem ao nascimento ou, mais comumente, durante a infância⁴ e correspondem a 10-15% dos casos de MC.³¹ Poucos são os sintomas associados à lesão solitária e quando ocorrem são prurido generalizado, urticária e bolhas; raramente aparecem sintomas sistêmicos. Após dois meses da lesão inicial, dificilmente surgem novas lesões no paciente.³¹ Não foi observado envolvimento de medula óssea e/ou visceral, sendo o prognóstico bom, com remissão espontânea em quase todos os pacientes.¹⁴

A MC difusa é rara. A pele é frequentemente espessada, liquenificada e de consistência amolecida, com grande número de pápulas amareladas. As manifestações iniciais geralmente ocorrem aos três meses de idade com o aparecimento súbito de uma bolha serossanguinolenta, que evolui com espessamento da pele, cuja superfície se torna uniformemente eritematosa.⁴ Sintomas sistêmicos coincidem com os surtos de degranulação dos mastócitos e incluem: rubor, hemorragia, hipotensão, diarreia, dispneia e até choque.^{4,31} Na criança, a anafilaxia só ocorre nos quadros

de acometimento difuso da pele; já no adulto, sua incidência é maior.³³

Na TMEP, as lesões são máculas hiperpigmentadas ou eritemato-acastanhadas, geralmente extensas, telangiectásicas e com localização preferencial no tronco.^{4,5,31} A TMEP é mais comum em jovens e adultos e rara em crianças.¹³ Ocorre em menos de 1% dos pacientes com MC, em geral nas mulheres adultas, de meia-idade.⁵ Alguns autores classificam a TMEP como uma subvariante da UP no adulto; outros descrevem essa forma clínica caracterizando-a por número pequeno de grandes lesões (> 1 cm) as quais são levemente pigmentadas, com máculas telangiectásicas, apresentando número mínimo ou ausente de mastó-

QUADRO 5: Classificação da mastocitose

Classificação da mastocitose

Mastocitose cutânea

- 1) Urticária pigmentosa
- 2) Mastocitose cutânea difusa
- 3) Mastocitoma
- 4) TMEP

Mastocitose Sistêmica (não associada a alterações hematológicas ou leucemia mastocítica)

- 1) Mastocitose sistêmica indolente
- 2) Mastocitose sistêmica latente

Mastocitose sistêmica (associada a outras alterações hematológicas)

- 1) Síndrome mieloproliferativa
- 2) Síndrome mielodisplásica
- 3) Leucemia mieloide aguda
- 4) Linfoma Não Hodgkin

Mastocitose sistêmica agressiva

- 1) Leucemia mastocítica
- 2) Sarcoma mastocítico
- 3) Mastocitoma extracutâneo

Fonte: Prendiville JS et al.³¹



FIGURA 1 (A e B): Paciente com urticária pigmentosa apresentando numerosas pápulas eritemato-acastanhadas no tronco

citosis no exame anátomo-patológico.¹

Há várias expressões clínicas da MC, sendo relatado caso de anetodermia cutânea como forma incomum de apresentação.²¹ Outra variante clínica foi descrita como pústulas associadas a sintomas sistêmicos, levando ao erro diagnóstico de urticária crônica ou anafilaxia idiopáticas.²⁹ Foi relatada também a lesão xantelasmoide da MC.³⁴

A MS pode ou não estar associada a malignidade e raramente ocorre na infância.³¹ Seu diagnóstico é baseado nos critérios maiores e menores da classificação da WHO: um maior e um menor ou três menores (Quadro 6).^{1,2,9,35,36}

Após conferência em 2005, houve nova tentativa de consenso para padronizar a classificação da mastocitose e facilitar seu diagnóstico, conduta, tratamento e seguimento clínico. Segundo ela, era preciso diferenciar o pré-diagnóstico de mastocitose cutânea (*"mastocytosis in the skin"* – MIS) de um diagnóstico definitivo de mastocitose, baseando-se nos critérios da mastocitose sistêmica, para depois classificá-la em MC ou MS.²³

HISTOPATOLOGIA

O mastócito normal apresenta núcleo redondo ou ovalado e citoplasma com grânulos. Não se observa nucléolo. Uma típica lesão de UP revela a presença de mastócitos em toda a papila dérmica, estendendo-se e adentrando a derme reticular. No mastocitoma, os mas-

tócitos têm citoplasma abundante e preenchem as dermes papilar e reticular, podendo atingir a derme profunda e o tecido celular subcutâneo. Não ocorre atipia celular. Na mastocitose difusa ocorre infiltração mastocitária na derme papilar e reticular alta. Nas lesões nodulares, em placa ou infiltradas, a microscopia costuma ser semelhante à do mastocitoma solitário.¹

As colorações de Giemsa e azul de toluidina demonstram os grânulos metacromáticos do mastócito^{1,8} (Figura 2).

DIAGNÓSTICO

Na investigação da doença, deve ser analisado primeiramente o quadro clínico por meio da anamnese e do exame físico do paciente. Na suspeita da doença, é necessário o exame anátomo-patológico da lesão para a comprovação do diagnóstico. Exames laboratoriais complementares podem ser solicitados na busca do quadro sistêmico.⁸

O hemograma completo também deve ser solicitado no início da investigação e em intervalos curtos quando há suspeita de envolvimento sistêmico.⁸ Outros exames serão necessários conforme a apresentação clínica: ultrassom de abdome na suspeita de mastocitose sistêmica; densitometria óssea no caso de dor óssea no adulto;⁸ mielograma caso haja alterações como anemia, leucocitose persistente, eosinofilia inexplicada, dor óssea, hepatoesplenomegalia ou linfadenomegalia.⁸ Na ausência de lesão cutânea, pacientes com suspeita de mastocitose devem ser submetidos à biópsia e a um aspirado de medula óssea para diagnóstico e caracterização do subtipo da doença.⁷ O exame de urina de 24 horas, com a dosagem do ácido 5-hidroxiindolacético e das metanefrinas, ajuda a descartar a possibilidade de tumor carcinoide ou feocro-

QUADRO 6: Critérios de diagnóstico da mastocitose sistêmica

Mastocitose sistêmica

Critério maior

Múltiplos infiltrados densos de mastócitos (número ≥ 15 mastócitos agregados) na biópsia de medula óssea e/ou em outro tecido extracutâneo, confirmados pela imuno-histoquímica ou outra coloração específica.

Critério menor

- Encontro de 25% ou mais de mastócitos alongados ou com morfologia atípica na biópsia de medula óssea ou de outros tecidos extracutâneos; ou a presença de mais de 25% dos mastócitos imaturos ou atípicos no aspirado de medula óssea.
- Deteção da mutação kit no códon 816 na medula óssea, sangue ou outro tecido extracutâneo.
- Presença de mastócitos na medula óssea, sangue ou outro tecido extracutâneo com a coexpressão do CD117 com o CD2 e/ou o CD25.
- Triptase sérica total persistentemente > 20 ng/ml (exceto se houver associação com alteração clonal hematológica, na qual esse parâmetro é perdido).

Fonte modificada: Jaffe ES et al.¹

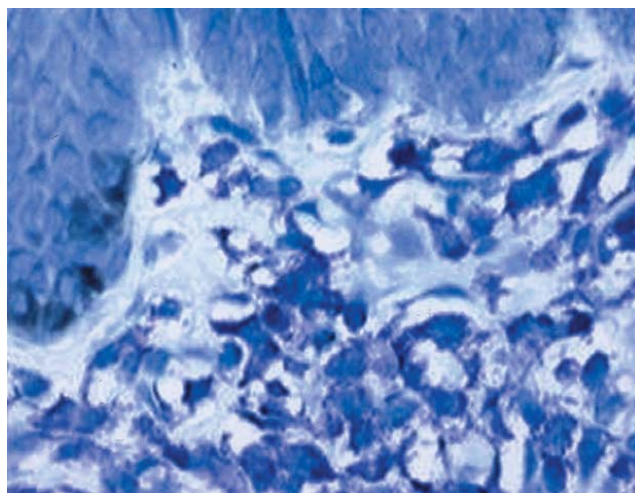


FIGURA 2: Em destaque, observam-se mastócitos aumentados em número, submetidos à coloração pelo método do azul de toluidina, pela qual os grânulos ficam metacromáticos na cor púrpura (aumento de 400 x). Trata-se de um caso de urticária pigmentosa

mocitoma na investigação da mastocitose.⁷ Níveis elevados de histamina, tanto urinária quanto plasmática, auxiliam no diagnóstico de mastocitose sistêmica com envolvimento difuso, especialmente quando há sintomas gastrointestinais. A dosagem dos mediadores liberados pelos mastócitos também pode ser útil para demonstrar atividade da doença.³¹

A citoquímica e a imuno-histoquímica ajudam a diferenciar o mastócito de outras células que contêm grânulos, e a dosagem bioquímica dos produtos secretados (histamina, prostaglandina D2, triptase, heparina e seus metabólitos) pelos mastócitos é considerada mais confirmatória do que diagnóstica.³² A citometria de fluxo com identificação, enumeração e caracterização do mastócito por imunofenotipagem é o método de escolha na última década.^{23,37}

A dosagem sérica de triptase é geralmente < 20 ng/ml na MC.⁹ Entretanto, há estudos mostrando que a interpretação da triptase sérica na infância é mais difícil que no adulto devido à hipótese de a relação entre a quantidade de grânulos dos mastócitos e o volume corporal da criança, e o volume de pele acometida sobre o total ser diferente entre as duas faixas etárias. Mesmo assim, a monitorização sérica deve ser realizada, uma vez que pode sugerir o envolvimento da medula óssea.^{8,23} Se aumentada, deve-se solicitar ultrassom-*scan* de abdome, densitometria óssea e exames para localizar a dor óssea, caso exista.⁸ Na mastocitose, uma vez alta a dosagem sérica da triptase, esta fica permanentemente acima dos níveis da normalidade.³⁸

A partir do quadro clínico sugestivo de mastocitose, além do exame anátomo-patológico da pele, deve-se investigar, se possível, a presença de matriptase positiva, sendo este um novo recurso para a diagnose da doença.²²

Os exames de seguimento do paciente somente serão pedidos se qualquer um dos iniciais estiver alterado. Quando há suspeita clínica de mastocitose sistêmica, deve-se solicitar anualmente um hemograma para avaliar a contagem de células, dosagem de sódio, potássio, cálcio e magnésio e dosagem sérica da triptase.⁸

TERAPÊUTICA

O tratamento consiste em aliviar os sintomas, principalmente o prurido, além de evitar os fatores desencadeantes da degranulação dos mastócitos:^{2,23,32,33} fricção, mudança brusca de temperatura, exercício físico, *stress* emocional, anestesia geral, bebida alcoólica, anti-inflamatório não esteroidal, narcóticos, contraste radiológico, alguns medicamentos (polimixina B, dextran)^{2,32,33} e radiação ionizante.¹⁹

Esses pacientes também são mais sensíveis a venenos de animais, podendo ocorrer anafilaxias; portanto devem ser bem orientados quanto a sua doença, seus fatores desencadeantes e os possíveis ris-

cos. Devem saber como agir em caso de emergência e portar medicações como epinefrina, corticoides e anti-histamínicos.^{32,33} A maioria dos subtipos da doença tem um curso benigno, sendo as medicações dadas com o objetivo de diminuir ou evitar a ativação mastocitária.⁴

Os anti-histamínicos são utilizados para combater o prurido, sendo a duração do tratamento dependente do quadro clínico.³² Os antagonistas dos receptores de histamina H1 podem controlar esses sintomas. As manifestações gastrointestinais podem ser controladas por antagonistas dos receptores H2, evitando assim a hiperacidose e a ulceração.⁴ Há relatos mostrando que os inibidores de bomba de prótons são superiores aos antagonistas de H2 nesses casos.³² Pacientes com diarreia também são beneficiados com antagonistas de H2, com ou sem cromoglicato de sódio (estabilizador de membranas). Este também pode ser benéfico para o *flushing*, prurido e manifestações do sistema nervoso central,⁴ além de dores musculares.³²

A doxepina tem a vantagem de ser um H2 antagonista mais ativo que as medicações H1 antagonistas. Entretanto, os anti-histamínicos não sedativos são em geral utilizados como primeira escolha no tratamento.³²

O cetotifeno, outro estabilizador de membranas, mostrou reduzir o prurido nos pacientes com UP, embora não tenha demonstrado vantagens sobre a hidroxizina.^{4,32}

A fototerapia com raios UVA isolada ou em combinação com psoralênico (PUVA) pode ser usada em adolescentes ou adultos quando as manifestações da pele estão resistentes a tratamentos prévios.⁴ Mas foram relatados casos de recorrência da doença ao cessar o tratamento.³²

Na lesão bolhosa, deve-se atentar para cuidados locais e prevenção de infecções.⁴ Bolhas extensas devem ser tratadas na unidade de grandes queimados, considerando a possibilidade de sangramento de pele e do trato gastrointestinal.³²

Nos casos de anetoderma, há descrição de boa resposta com PUVAterapia.²¹ Também foi citada a fototerapia com UVA-1,³⁹ utilizada nos casos de urticária pigmentosa, com bons resultados.⁴⁰

As telangiectasias e a UP também poderiam ser tratadas com o *laser Nd:Yag*, com melhora das lesões, porém sem a destruição dos mastócitos.³² *Dye Laser* pulsado também é sugerido para TMEP, que tende a ser crônica e recorrente, reduzindo a reação urticariforme e as lesões.⁴¹ Pacientes com má absorção podem necessitar de prednisona via oral, apesar dessa medicação poder acentuar o acometimento ósseo causado pelo mastócito.⁴

A criança, habitualmente, trata-se com sintomáticos.⁴² Para mastocitomas isolados e com sintomato-

logia, a primeira escolha é o corticoide tóxico oclusivo,⁴ que ajuda a controlar o prurido e diminuir as lesões.³² Heide *et al.* demonstraram o uso de propionato de fluticasona 0,05% diluído e sob oclusão.⁴³ Porém, deve-se ter cuidado com a atrofia de pele secundária a essa medicação.³² Se não houver melhora, pode-se fazer exérese total da lesão.⁴ Crianças com mastocitose e história de anafilaxia e choque anafilático devem estar orientadas quanto à automedicação e administração de adrenalina injetável na forma Epi-Pen, se necessário.^{2,4}

A aspirina é um potente modulador da histamina, favorecendo o tratamento dos pacientes com episódios recorrentes de *flushing*, e sua introdução deve ser ainda intra-hospitalar, com supervisão e associada a um antagonista H1; nunca isoladamente.⁴

Apesar de a maioria dos agentes citorredutores (que promovem a diminuição no número de leucócitos⁴⁴) ser efetiva na MS, estes também diminuem os sintomas da MC; porém a recomendação inicial mais frequente para formas cutâneas e mastocitose indolente é a orientação e informação sobre a doença, seus riscos e fatores desencadeantes, além da administração de sintomáticos.⁴⁵ Experimentos *in vitro*, no entanto, mostraram que os mastócitos com mutação no c-kit D816V eram resistentes ao agente inibidor da tirosina quinase imatinib, sendo necessárias novas gerações dessa classe de medicamentos.⁴⁶ Estudos realizados com retinoides mostram seu efeito inibidor do crescimento celular e apoptótico dos mastócitos, sendo agentes antitumorais.⁴⁷

Quanto ao tratamento da mastocitose sistêmica, não há um consenso, podendo-se utilizar várias formas terapêuticas. Os citorredutores (em especial a quimioterapia) são geralmente reservados para a mastocitose de evolução progressiva com organopatia documentada e infiltração mastocitária.⁴⁸ Comumente empregam-se agentes citostáticos e citorredutores de primeira e segunda linha, tais como: alfa-interferon, 2-clorodeoxiadenosina (cladribine; 2-Cda) e outros.^{47,48}

O tratamento da mastocitose sistêmica agressiva deve ser planejado com cautela, buscando o diagnóstico da mastocitose sistêmica com ou sem comprometimento hematopoiético.² Na mastocitose sistêmica agressiva com alteração hematológica e na leucemia mastocítica, pode ser utilizado alfa-interferon com sucesso. A quimioterapia e o transplante de medula óssea podem ser úteis no paciente com alteração hematopoiética associada e a esplenectomia pode prolongar a vida desses pacientes.⁴ Foi descrito também o uso de corticoides sistêmicos.³² Na sua forma isolada, a mastocitose sistêmica agressiva pode ser efetivamente combatida com ciclosporina associada a metilprednisolona.³²

A mastocitose é um exemplo típico para o emergente campo farmacogenético, o qual irá predi-

zer os resultados das drogas baseando-se na constituição genética de cada paciente em combinação com o subtipo da doença.⁸ Atualmente muito se sabe sobre os defeitos específicos dos genes nesses pacientes, porém algumas alterações genéticas e moleculares ainda estão sendo identificadas, com potencial uso terapêutico no futuro.^{2,36}

PROGNÓSTICO

A mastocitose na criança tem um prognóstico favorável, geralmente com involução espontânea.^{32,42} A maior parte dos mastocitomas regridem espontaneamente^{21,32} e 50% das mastocitoses máculo-papulosas (UP) melhoram na adolescência.³²

Segundo estudo realizado por Kiszewski *et al.*, a UP tem bom prognóstico, com cura espontânea em 80-90% dos casos,^{14,21} sendo o envolvimento visceral e/ou da medula óssea raro e benigno.¹⁴ Também foi observado maior potencial de regressão espontânea da doença quando esta responde às medicações.²³

A prognose da mastocitose difusa é variável, visto que a bolha tende a sumir, a urticária e a hiperpigmentação podem persistir e o acometimento neonatal pode ser letal. Vísceras e medula óssea são frequentemente acometidas.¹⁴ Adultos e crianças com comprometimento difuso da pele têm maior risco de desenvolver anafilaxia grave, apesar de rara. Esta é mais frequente na MS.³³ A presença de bolhas e a mutação no proto-oncogene c-kit sugerem prognóstico mais reservado.³² Já a mastocitose sistêmica possui prognose dependente de seu subtipo e de sua associação com doenças hematológicas.^{1,48}

DISCUSSÃO

A mastocitose pode ocorrer em qualquer idade. Knut Brockow *et al.* observaram que 65% dos pacientes com mastocitose cutânea eram crianças e que 80% das lesões surgiam antes de um ano de idade.³⁰ Além disso, 25% dos casos eram congênitos.⁵ Nos adultos, a MC geralmente aparece na 3ª ou 4ª década de vida, sem predileção por sexo.^{1,5} Apesar disso, a mastocitose na infância é rara e subdiagnosticada, sendo vista com maior frequência na área da dermatologia.⁴⁹

Em aproximadamente 80% dos pacientes com mastocitose, somente a pele é envolvida. No restante dos pacientes, com a forma sistêmica, a medula óssea é quase sempre acometida, sendo a biópsia um procedimento necessário para confirmação diagnóstica. O sangue periférico raramente demonstra mastócitos circulantes. Outros órgãos frequentemente acometidos são: sistema esquelético, trato gastrointestinal, baço, linfonodos e fígado,⁵⁰ porém qualquer tecido pode sofrer infiltração dessas células. Lesões de pele ocorrem em mais de 50% dos pacientes com mastocitose sistêmica, geralmente indolente.¹

Quanto à mastocitose cutânea, a UP é a forma mais comum, seguida do mastocitoma e, por último, da MC difusa.^{14,42} O sinal de Darier está presente em mais de 90% dos casos, sendo considerado diagnóstico clínico; contudo, sua negatividade não exclui a doença. Sinais sistêmicos, como hepato e esplenomegalia, são mais frequentes na MC difusa, assim como prurido, linfadenopatia e diarreia.¹⁴ Formações de bolhas transitórias podem ser observadas tanto na UP como no mastocitoma. Fator genético está presente em aproximadamente 1/6 dos casos de UP, ao passo que não há história familiar nos casos de mastocitoma.⁴²

A anafilaxia é mais frequente em mulheres adultas e na forma sistêmica, sendo a MS também mais prevalente nessa faixa etária que na infância.^{2,33,51} Estudos demonstram que a anafilaxia recorrente e sem causa aparente pode ser devida à mastocitose,^{20,27,28,52} sempre que se descartam os principais fatores desencadeantes na infância.²⁰ A anafilaxia também pode ser desencadeada por teste de *stress*/exercício físico.⁵³ Foi descrito caso de anafilaxia pós-anestesia subdural e geral, sendo pesquisada a causa através de testes intradérmicos e dosagem de triptase sérica. Os testes foram negativos para as drogas utilizadas e após 12 semanas a dosagem sérica de tripsina permanecia alta, suspeitando-se de mastocitose.³⁸

A prevalência de outras doenças alérgicas coexistentes com a mastocitose é similar à da população geral.⁵¹ A forma sistêmica é mais frequente no adulto que na criança.^{2,23}

Peter Valent *et al.* relatam que, na maioria dos casos pediátricos e na grande parte dos casos de mastocitose indolente em adultos, a lesão de pele sugere o diagnóstico, sendo este confirmado pelo exame anátomo-patológico. Na criança, a biópsia de medula óssea só é realizada se houver sinais de visceromegalia ou anormalidades significativas no sangue periférico.² Porém, no adulto, o diagnóstico inclui o estudo da medula.² Em contraste com a MS indolente, a forma agressiva e o crescimento de células hemato-

poiéticas não mastocíticas frequentemente exibem lesões urticária pigmentosa-*like*.² Salientam a importância da dosagem da triptase sérica, uma vez que na maioria dos pacientes com MS seus níveis estão maiores que 20 ng/ml.^{2,23} Porém, a triptase sérica pode elevar-se em outras desordens hematológicas e, transitariamente, numa reação alérgica grave, não sendo exclusiva da MS. Portanto, sua dosagem deve ser repetida em algumas semanas, quando o paciente apresentar episódio de hipotensão (anafilactóide) e, permanecendo alta, deve-se fazer o mielograma e/ou a biópsia da medula óssea. Caso contrário, o estudo da medula já é solicitado para diagnosticar ou descartar MS, ou outra neoplasia mieloide.²

A MS é considerada persistente, com clonagem de progenitores mielomastocíticos, sendo que na maioria dos indivíduos é detectada a mutação D816V no *c-kit*.^{2,23} O marcador CD25+ nos mastócitos cutâneos em adultos com UP pode ser indicativo de doença sistêmica, devendo esta ser investigada e estratificada.^{26,27}

Além disso, há um subgrupo de MS com mutação encontrada tanto em mastócitos como em células não pertencentes à linhagem hematopoiética. Nesse sentido, MS é considerada pela WHO como um grupo separado das desordens mieloproliferativas dentro das neoplasias hematopoiéticas.²

Embora o avanço no conhecimento da doença esteja sendo grande, ainda há necessidade de padronizar os meios diagnósticos entre os centros médicos pelo mundo, para que se possam realizar estudos multicêntricos maiores.⁵⁴ □

AGRADECIMENTO

Agradecemos à Dra. Milvia M. S. S. Enokihara pela foto da histopatologia.

REFERÊNCIAS

- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001. p.293-302.
- Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, Horny HP. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non- mast cell hematopoietic neoplasms. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:3-12.
- Fraitag-Spinner S. Mastocytoses cutanées. *Ann Dermatol Venereol.* 2007;134:589-92.
- van Gysel D, van Shaik RHN, Oranje AP. Mastocytosis. In: Harper J, Orange AP, Prose N, editors. *Textbook of pediatric dermatology.* 2nd ed. Cambridge (MA): Blackwell; 2006. v.1. p.703-17.
- Brockow K. Urticária pigmentosa. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24:287-316.
- Akoglu G, Erkin G, Cakir B, Boztepe G, Sahin S, Karaduman A, et al. Cutaneous mastocytosis: demographic aspects and clinical features of 55 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:969-73.
- Metcalf DD. The mastocytosis syndrome. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Lowell AG, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in general medicine.* 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. v.2, p.1902-8.
- Grattan CEH, Black AK. Urticaria and mastocytosis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology.* 7th ed. Oxford: Blackwell Science; 2004. v.3. p.31-7.
- Valent P, Akin C, Sperr WR, Mayerhofer M, Fodinger M, Fritsche-Polanz R, et al. Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma.* 2005;46:35-48.
- Henz BM. Exploring the mast cell enigma: a personal reflection of what remains to be done. *Exp Dermatol.* 2008;17:91-9.
- Kopecká A, Panaszek B, Fal AM. Intracellular signaling in IgE-dependent mast cell activation. *Arch Immunol Ther Exp.* 2006;54:393-401.
- Parker RI, Metcalfe DD. Basophils, mast cells, and systemic mastocytosis. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al, editors. *Hematology: basic principles and practice.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p.911-25.
- Akin C. Clonality and molecular pathogenesis of mastocytosis. *Acta Haematol.* 2005;114:61-9.
- Kiszewski AE, Duran-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, Gutierrez-Castrellon P, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18:285-90.
- Krishnaswamy G, Ajitawi O, Chi DS. The human mast cell: an overview. *Methods Mol Biol.* 2006;315:13-34.
- Metcalfe DD. Regulation of normal and neoplastic human mast cell development in mastocytosis. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2005;116:185-204.
- Gerabeulet A, Hartmann K, Mekori YA. Mast cell apoptosis. *Methods Mol Biol.* 2006;315:407-23.
- Carneiro J, Junqueira LC. Células do sangue. In: *Histologia Básica.* 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995. p.191-204.
- Albrecht M, Müller K, Köhn FM, Meineke V, Meyerhofer A. Ionizing radiation induces degranulation of human mast cells and release of tryptase. *Int J Radiat Biol.* 2007;83:535-41.
- Ott H, Lehmann S, Wurpts G, Merk HF, Viardot-Helmer A, Rietschel E, Baron JM. Anaphylaxis in childhood and adolescence. *Hautarzt.* 2007;58:1032-40.
- Bussmann C, Hagemann T, Hanfland J, Haidl G, Bieber T, Novak N. Flushing and increase of serum tryptase after mechanical irritation of a solitary mastocytoma. *Eur J Dermatol.* 2007;17:332-4.
- Cheng MF, Jin JS, Wu HW, Chiang PC, Sheu LF, Lee HS. Matriptase expression in the normal and neoplastic mast cells. *Eur J Dermatol.* 2007;17:375-80.
- Valent P, Akin C, Escribano L, Hartmann K, Brockow K, Castells M, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:435-53.
- Castells M. Mast cell mediators in allergic inflammation and mastocytosis. *Immunol Allergy North Am.* 2006;26:465-85.
- Guillén EJ, Vargas RMA, Mendoza ME, Zepeda OB, Sienra MJJ, Del Rio NBE. Urticaria and angioedema. *Ver Alerg Mex.* 2007;54:54-65.
- Hollmann TJ, Brenn T, Hornick JL. CD25 expression on cutaneous mast cells from adult patients presenting with urticaria pigmentosa is predictive of systemic mastocytosis. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:139-45.
- Akin C, Scott LM, Kocabas CN, Kushnir-Sukhov N, Brittain E, Noel P, Metcalfe DD. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with "idiopathic" anaphylaxis. *Blood.* 2007;2331-3.
- Greenhawt M, Akin C. Mastocytosis and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7:387-92.
- Kong JS, Teuber S, Hallett R, Gershwin ME. Mastocytosis: the great masquerader. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;30:53-60.
- Metcalfe DD. Classification and diagnosis of mastocytosis: current status. *J Invest Dermatol.* 1991;96:2s-4s.
- Prendiville JS, Krol AL. Mastocytosis. In: Schachner LA, Hansen RC. *Pediatric dermatology.* 3rd ed. St Louis (Mo): Mosby; 2003. p.753-9.
- Almahroos M, Kurban AK. Management of mastocytosis. *Clin Dermatol.* 2003; 21:274-7.
- Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy.* 2008;63:226-32.
- Chraïbi H, Belgnaoui F, Benessahraoui M, Mirrane H, Mansouri F, Hassam B. Mastocytose xanthelasmaïde de l'adulte. *Ann Dermatol Venereol.* 2008;135:87-8.
- Horny HP, Sotlar K, Valent P. Mastocytosis: state of the art. *Pathobiology.* 2007; 74:121-32.
- Akin C, Valent P, Escribano L. Urticaria pigmentosa and mastocytosis: the role of immunophenotyping in diagnosis and determining response to treatment. *Curr*

- Allergy Asthma Rep. 2006;6:282-8.
37. Escribano L, Garcia Montero AC, Núñez R, Orfao A, Red Española de Mastocitosis. Flow cytometric analysis of normal and neoplastic mast cell: role in diagnosis and follow-up of mast cell disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26:535-47.
 38. Eussell WJ, Snith WB. Pseudoanaphylaxis. *Anaesth Intensive Care.* 2006;34:801-3.
 39. Comte C, Picot E, Peyron JL, Dereure O, Guillot B. UVA-1 phototherapy: properties and indications. *Ann Dermatol Venereal.* 2007;134:407-15.
 40. Tuchinda C, Kerr HÁ, Taylor CR, Jacobe H, Bergamo BM, Elmets C, et al. UVA1 phototherapy for cutaneous diseases: an experience of 92 cases in the United States. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006; 22: 247-53.
 41. Rose RF, Daly BM, Sheeha-Dare R. Treatment of an unusual solitary mast cell lesion with the pulsed dye laser resulting in cosmetic improvement and reduction in the degree of urticarial reaction. *Dermatol Surg.* 2007;33:851-3.
 42. Ben-Amitai D, Metzker A, Cohen HA. Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. *Isr Med Assoc J.* 2005;7:320-2.
 43. Heide R, de Waard-van der Spek FB, den Hollander JC, Tank B, Oranje AP. Efficacy of 25% diluted fluticasone propionate 0.05% cream as wet-wrap treatment in cutaneous mastocytosis. *Dermatology.* 2007;214:333-5.
 44. [abrale.org.br](http://www.abrale.org.br) [homepage]. Leucemia na Infância, março 2006 [acesso 18 Ago 2008]. Disponível em: http://www.abrale.org.br/apoio_profissional/artigos/leucemia_infancia.php
 45. Pardanani A, Akin C, Valent P. Pathogenesis, clinical features and treatment advances in mastocytosis. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19:595-615.
 46. Hungness SI, Akin C. Mastocytosis: advances in diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007;7:248-54.
 47. Ohashi E, Miyajima N, Nakagawa T, Takahashi T, Kagechika H, Mochizuki M, et al. Retinoids induce growth inhibition and apoptosis in mast cell tumor cell lines. *J Vet Med Sci.* 2006;68:797-802.
 48. Pardanani A. Systemic mastocytosis: bone marrow pathology, classification, and current therapies. *Acta Haematol.* 2005;114:41-51.
 49. Renke J, Lange M. Mastocytosis in childhood. *Przegl Lek.* 2006;63:551-3.
 50. Santos JB, Montenegro L, Guimarães PB, Corrêa P, Carvalho SC, Duque Z. Urticária pigmentosa em adulto com apresentação clínica exuberante. *An Bras Dermatol.* 2006;81(Supl 3):S332-5.
 51. González OD, de la Hoz CB, Núñez LR, Sánchez ML, Cuevas AM, Diéguez MC, 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. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1547-55.
 52. Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:39-43.
 53. Psaltis PJ, Dundon BK, Leong DP. Acute anaphylaxis following exercise stress testing. *Intern Med J.* 2007;37:343-4.
 54. Valent P. Diagnostic evaluation and classification of mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26:553-547.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:
Luciana Cirillo Maluf
Rua Marcos Mélega, 150 - D-1 Alto de Pinheiros
05466 010 Santo André SP
Tel./Fax: 11 3023-0789
E-mail. lcmaluf@hotmail.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Barros JA, Maluf LC, Machado Filho CD. Mastocitose. *An Bras Dermatol.* 2009;84(3):213-25.

QUESTÕES

- 1) Quais os principais fatores de regulação do número de mastócitos?
 - a) Fatores genéticos
 - b) O ligante c-kit
 - c) Fatores originados na medula óssea e influência dos fibroblastos locais
 - d) TNF- α e proteínas bcl-2
- 2) A promoção do crescimento e da diferenciação celular mastocitária depende de:
 - a) Fibroblastos locais
 - b) Receptores CD34+ e CD13-
 - c) TNF- α e IgE
 - d) Interação do receptor tirosina quinase (c-kit) específica para o ligante c-kit
- 3) Qual a localização principal dos mastócitos?
 - a) Sistema linfático, para recepção de estímulos externos
 - b) Medula óssea, para maturação e diferenciação celular
 - c) Corrente sanguínea, para circulação e pronta resposta a estímulos externos
 - d) Tecidos perivasculares e localizações-sentinela, para pronta resposta a estímulos externos
- 4) Os mastócitos expressam grande afinidade com qual receptor para sua degranulação?
 - a) Fc ϵ RI
 - b) C-kit
 - c) Fc ϵ RII
 - d) Receptor de interleucina-1
- 5) No paciente portador de HIV:
 - a) Há grande número de mastócitos do tecido conjuntivo.
 - b) Não há alteração no número de mastócitos da mucosa.
 - c) Há diminuição no número de mastócitos do tecido conjuntivo.
 - d) Há diminuição no número de mastócitos da mucosa.
- 6) Os mastócitos da mucosa e os mastócitos do tecido conjuntivo são mais encontrados, respectivamente, em:
 - a) Pele e mucosa intestinal / brônquios e conjuntiva
 - b) Submucosa intestinal e conjuntiva / alvéolos e mucosa intestinal
 - c) Mucosa intestinal e alvéolos / pele e mucosa nasal
 - d) Conjuntiva e pele / alvéolos e submucosa intestinal
- 7) São mediadores pré e neoformados, respectivamente, nos mastócitos:
 - a) Triptase, histamina e heparina / prostaglandina D2 e tromboxana
 - b) Quimase, leucotrienos e serotonina / ácido 5,12-hidroxi-eicosatetraenoico e prostaglandina D2
- 8) A degranulação dos mastócitos leva a:
 - a) Remodelamento celular e fibrose; vasoconstricção; recrutamento e adesão celular
 - b) Ação anti-inflamatória; remodelamento celular e fibrose; angiogênese
 - c) Ação inflamatória; recrutamento e adesão celular; vasodilatação
 - d) Recrutamento e adesão celular; inflamação; vasoconstricção
- 9) A mutação no c-kit D816V fala a favor de:
 - a) Mastocitose sistêmica
 - b) Mastocitose cutânea
 - c) Neoplasia de medula óssea
 - d) Leucemia mastocítica
- 10) A classificação da mastocitose cutânea está baseada nos seguintes critérios:
 - a) Exame anátomo-patológico, idade do paciente e exame dermatológico
 - b) Ausência de critérios para diagnóstico de mastocitose sistêmica, exame clínico e tempo de surgimento da lesão
 - c) História familiar, exame anátomo-patológico e idade do paciente
 - d) Exame dermatológico, exame anátomo-patológico e ausência de critérios para diagnóstico de mastocitose sistêmica
- 11) Qual o sinal clínico-dermatológico encontrado na mastocitose e sua definição?
 - a) Fenômeno de Köebner – pressão friccional sobre a pele determina separação da epiderme.
 - b) Sinal de Sampaio – aparecimento de ponteados hemorrágicos ao raspar as escamas.
 - c) Sinal de Nikolski – aparecimento de lesões semelhantes às da dermatose por trauma.
 - d) Sinal de Darier – fricção da lesão determina urticária.
- 12) O sintoma mais frequente encontrado na mastocitose:
 - a) Lesões máculo-papulosas pelo corpo
 - b) Anafilaxia
 - c) Telangiectasias pelo corpo
 - d) Prurido
- 13) Assinale a alternativa correta sobre a mastocitose cutânea na criança:
 - a) Costuma regredir espontaneamente até a puberdade, sendo incomum sua progressão para mastocitose sistêmica.

- b) A TMEP é a forma mais frequente na infância.
 c) O dermatografismo está presente em todos os pacientes.
 d) Na UP, palmas das mãos, plantas dos pés, face e couro cabeludo geralmente são acometidos.
- 14) Assinale a alternativa correta:
 a) O aparecimento de sintomas sistêmicos concomitantemente ao mastocitoma é comum.
 b) A mastocitose difusa é rara e são incomuns os sintomas sistêmicos. A anafilaxia é mais frequente na criança que no adulto.
 c) O mastocitoma corresponde a 10-15% dos casos de mastocitose cutânea, surgindo mais comumente na infância.
 d) As lesões cutâneas na TMEP são mais prevalentes nas extremidades, sendo mais comuns em adultos e jovens.
- 15) Na suspeita clínica da doença:
 a) Após exame clínico-dermatológico, solicitar exames laboratoriais gerais de sangue.
 b) Após anamnese e exame clínico-dermatológico, fazer exame anátomo-patológico para comprovação diagnóstica.
 c) Fazer exame anátomo-patológico e mielograma para descartar doenças sistêmicas.
 d) Após exame clínico-dermatológico, fazer exames laboratoriais e aspirado de medula óssea para descartar doenças sistêmicas.
- 16) Sobre a mastocitose:
 a) A UP tem bom prognóstico, sendo a forma mais comum no adulto.
 b) A maior parte dos mastocitomas regredem espontaneamente e 50% das UPs melhoram na adolescência.
 c) A mastocitose difusa geralmente tem bom prognóstico e quase não acomete outros órgãos.
 d) O sinal de Darier é patognomônico da doença e está presente em quase 90% dos casos.
- 17) Assinale a alternativa correta sobre o tratamento da doença:
 a) Deve-se fazer profilaxia com anti-histamínicos, mesmo nos indivíduos assintomáticos.
 b) A fototerapia com UVA é a primeira escolha de tratamento, com raros efeitos colaterais.
 c) Consiste basicamente no alívio dos sintomas e orientações sobre a doença, evitando os fatores desencadeantes.
 d) A prednisona VO é o tratamento de escolha da mastocitose cutânea.
- 18) Qual a conduta frente a um paciente com mastocitose cutânea:
 a) Após exame clínico-dermatológico, solicitar biópsia da lesão da pele e mielograma para descartar mastocitose sistêmica e tratá-lo com anti-histamínicos continuamente.
 b) Após anamnese e exame clínico-dermatológico, solicitar triptase sérica para descartar mastocitose sistêmica e tratar somente se houver sintomas.
 c) Fazer anamnese e exame clínico-dermatológico; em seguida solicitar biópsia da lesão de pele e tratá-lo com sintomáticos se houver sintomas.
 d) Na suspeita clínica da doença, solicitar biópsia de qualquer parte da pele, exames laboratoriais, US abdominal, densitometria óssea e aspirado de medula óssea; além de tratá-lo com sintomáticos continuamente.
- 19) Marque a alternativa correta:
 a) A triptase sérica é um exame fidedigno para diagnosticar mastocitose sistêmica.
 b) Níveis elevados de histamina são patognomônicos da mastocitose.
 c) A citometria de fluxo com identificação, enumeração e caracterização do mastócito por imunofenotipagem é o método de escolha para o diagnóstico.
 d) Para pacientes com suspeita de mastocitose e que não apresentam lesões cutâneas, a conduta é expectante e de observação clínica.
- 20) Sobre a mastocitose, assinale a alternativa correta:
 a) Pacientes com comprometimento difuso da pele têm maior risco de desenvolver anafilaxia grave.
 b) A mutação do proto-oncogene c-kit e o surgimento de bolhas sugerem bom prognóstico para a doença.
 c) A anafilaxia ocorre mais em crianças do sexo masculino entre um e cinco anos.
 d) Na mastocitose sistêmica, quase 100% dos casos têm comprometimento da medula óssea, porém ele é subclínico.

Gabarito

Dermatoses bolhosas auto-imunes. 2009; 84(2): 111-24.

1. d	11. d
2. a	12. d
3. b	13. d
4. a	14. c
5. c	15. c
6. c	16. d
7. b	17. d
8. b	18. b
9. c	19. a
10. a	20. b