

Um Novo Olhar sobre a *Telangiectasia Macularis Eruptiva Perstans*

André Pinho¹, José Carlos Cardoso², Hugo Oliveira², Óscar Tellechea³, Américo Figueiredo⁴

¹Interno complementar de Dermatologia e Venereologia/Residente, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

²Assistente Hospitalar/Consultant of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

³Chefe de Serviço/Consultant Chief of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

⁴Professor e Director do Serviço de Dermatologia/Professor and Head of Dermatology Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

RESUMO – A *telangiectasia macularis eruptiva perstans* (TMEP) é uma forma rara de mastocitose cutânea com semiologia e histologia próprias, mas não isenta de controvérsia em relação à sua individualização enquanto entidade nosológica. Para alguns autores, a presença exclusivamente de lesões maculosas telangiectásicas a par de dilatação do plexo vascular superficial e de infiltrados mastocitários pouco densos na derme superficial é suficiente para o diagnóstico de TMEP. Ainda assim, em algumas classificações vigentes esta entidade não é considerada separadamente de outras formas de mastocitose cutânea, pois em muitos casos com lesões telangiectásicas também se podem observar lesões de urticária pigmentosa. Nós apresentamos um caso de mastocitose cutânea com características clínicas, dermatoscópicas e histológicas compatíveis com TMEP, de aparecimento na oitava década de vida e sem outros sintomas de ativação mastocitária, além do prurido. Porém, o estudo complementar revelou a presença concomitante de mastocitose sistémica indolente. Adicionalmente, revimos a evidência mais recente a favor do reconhecimento e individualização desta entidade.

PALAVRAS-CHAVE – Mastocitose Cutânea; Telangiectasia; Urticária Pigmentosa.

A New Insight over *Telangiectasia Macularis Eruptiva Perstans*

ABSTRACT – *Telangiectasia macularis eruptiva perstans* (TMEP) is a rare form of cutaneous mastocytosis with distinctive semiology and histopathology, but that is not free of controversy regarding its individualization as a nosological entity. For some authors, the presence of exclusively telangiectatic macules, along with superficial vascular plexus dilation and low density of mast cell infiltrates in the upper dermis is enough for diagnosis of TMEP. However, some current classifications do not consider this entity separately from other types of cutaneous mastocytosis, because in many cases with telangiectatic lesions, lesions of urticaria pigmentosa can also be observed. We sought to present a case of cutaneous mastocytosis first appearing in the eighth decade of life, with the characteristic clinical, dermoscopic and histopathological findings of TMEP and with no mast cell activation symptoms other than pruritus. However, the complementary workup revealed concurrently the presence of indolent systemic mastocytosis. We additionally revised the most recent evidence favouring the recognition and individualization of this entity.

KEY-WORDS – Mastocytosis, Cutaneous; Telangiectasis; Urticaria Pigmentosa.

Correspondência: André Pinho
Serviço de Dermatologia - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto - 3000-075, Coimbra, Portugal
Tel.: 00 351 239400420

Recebido/Received
24 Junho/24 June 2016
Aceite/Accepted
11 Agosto/11 August 2016

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A mastocitose cutânea (MC) é um diagnóstico infrequente no adulto e classicamente pode ser classificada como urticária pigmentosa (ou MC maculopapulosa), mastocitoma solitário, ou MC difusa.¹ A mastocitose nodular e a telangiectasia *macularis eruptiva perstans* (TMEP) são variantes em relação às quais há controvérsia quanto à sua individualização enquanto entidades nosológicas.^{1,2}

Desde o relato do primeiro caso de TMEP, em 1930, este termo foi aplicado indiscriminadamente, tanto para se referir a uma forma específica de MC, composta unicamente por máculas telangiectásicas eritematosas, como a uma variante telangiectásica e não pigmentada de urticária pigmentosa.^{3,4}

A TMEP já não é considerada uma entidade separada da urticária pigmentosa na atual classificação das mastocitoses da Organização Mundial de Saúde.¹ No início de 2016, um painel de *experts* reconheceu que alguns adultos podem apresentar predominantemente máculas telangiectásicas eritematosas e fixas, sobretudo a nível torácico, mas geralmente associadas a lesões de urticária pigmentosa noutras localizações. Assim sendo, o painel propôs que a presença de telangiectasias, por si só, não deveria levar à criação de um grupo distinto de MC.⁵ Porém, não se pronunciaram acerca da classificação dos casos (raros) que apresentam

exclusivamente lesões telangiectásicas e com histologia característica.

Muito do conhecimento acerca da TMEP ainda assenta em relatos de casos isolados, ou pequenas séries, o que dificulta a compreensão das suas características clínicas e história natural, incluindo a potencial associação com mastocitose sistémica (MS).

Apresentamos um caso de MC compatível com TMEP, de aparecimento no tardio na vida adulta, e que constituiu a primeira manifestação de MS. Acessoriamente discutimos a evidência que suporta o reconhecimento e individualização desta entidade.

CASO CLÍNICO

Mulher de 75 anos, caucasiana com antecedentes de hipertensão arterial, acidente vascular cerebral aos 65 anos e gamopatia monoclonal de significado incerto (GMSI) IgG-lambda recém-diagnosticada, medicada com ramipril e amlodipina.

Referenciada à dermatologia por múltiplas lesões maculosas eritematovioláceas, telangiectásicas, confluentes, com disposição reticulada, envolvendo sobretudo o decote e mamas e em menor extensão a face interna das coxas (Figs. 1A e 1B). As lesões evoluíam há cerca de um ano,



Figura 1 - Lesões maculosas eritematovioláceas, confluentes ao nível das mamas e decote (A); Em maior ampliação, as lesões apresentam componente telangiectásico e estão dispostas de forma reticulada (B); Intensa reação urticariforme (sinal de Darier positivo) após fricção da pele lesional (C); Dermatoscopia mostrando padrão vascular reticular, com vasos telangiectásicos e vasos puntiformes sobre fundo eritematoacastanhado.

Caso Clínico

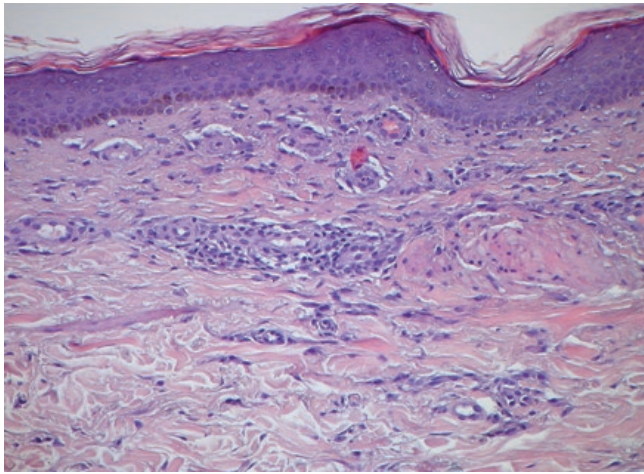


Figura 2a - Dilatação do plexo vascular superficial e presença de um infiltrado constituído predominantemente por células fusiformes com distribuição perivascular e na derme papilar, aspetos compatíveis com mastocitose cutânea/ TMEP (H&E, ampliação de 100X).

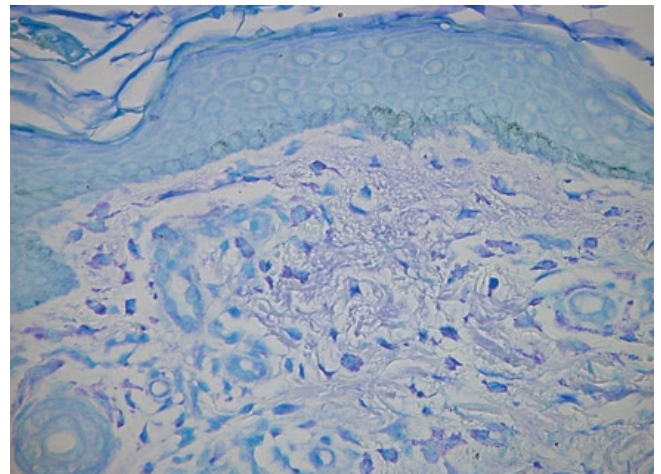


Figura 2b - Na coloração com azul de toluidina as células fusiformes apresentam fina granulação citoplasmática e correspondem a mastócitos (ampliação de 200X).

eram ocasionalmente pruriginosas, tornando-se proeminentes com o calor. Quando aplicada fricção sobre a pele lesional do tórax gerava-se intensa reação urticariforme (sinal de Darier positivo) (Fig. 1C). A dermatoscopia evidenciou a presença de telangiectasias e vasos puntiformes com disposição linear sobre um fundo eritemato-acastanhado, formando um padrão vascular reticular (Fig. 1D).⁶ A biópsia de pele lesional (H&E) revelou dilatação do plexo vascular superficial e um infiltrado constituído predominantemente por células fusiformes em distribuição perivascular e na derme papilar (Fig. 2A). Na coloração com azul de toluidina verificou-se que as células fusiformes apresentavam fina granulação citoplasmática, correspondendo, por isso, a mastócitos (Fig. 2B), estando presentes em número superior a 25 por campo de grande ampliação. Os aspetos clínicos e patológicos eram assim compatíveis com MC, mais propriamente TMEP.

A doente negava outras queixas de ativação mastocitária além do prurido, nomeadamente episódios de *flushing*,

taquicardia, diarreia, astenia, dor músculo-esquelética, hipotensão sintomática, ou dispneia.

Laboratorialmente apresentava marcado aumento da triptase sérica (550ug/L, normal <11,4ug/L), fosfatase alcalina (437U/L, normal <120U/L) e gamaglutamiltransferase (308U/L, normal <38U/L), sem outras alterações de relevo, nomeadamente citopenias, ou hipoalbuminémia. Na endoscopia digestiva com biópsia da mucosa gástrica detetou-se gastrite crónica atrófica ativa com infeção por *Helicobacter pylori*, sem evidência de mastócitos. Ecograficamente apresentava aumento das dimensões do lobo esquerdo do fígado, de ecoestrutura normal e algumas adenopatias hilares. Na radiografia e cintigrafia do esqueleto não se detetaram lesões ósseas líticas.

A biópsia de medula óssea mostrou de infiltração medular por MS, com agregados de mastócitos com positividade focal para CD2 e c-kit. A citometria de fluxo confirmou a já conhecida GMSI e evidenciou expressão aberrante de CD25

Tabela 1 - Critérios para diagnóstico de mastocitose sistémica da OMS 2008¹

MASTOCITOSE SISTÉMICA	
1 critério major + 1 critério minor ou 3 critérios minor	
Critério major	<ul style="list-style-type: none">• Infiltrados multifocais densos (> 15 agregados) de mastócitos na biópsia MO e/ou noutro tecido extracutâneo
Critérios minor	<ul style="list-style-type: none">• Biópsia MO: \geq 25% mastócitos de aspeto fusiforme, ou morfológicamente atípicos• Detecção de mutação no codão 816 de KIT na MO, ou extracutânea• Mastócitos MO, sangue, ou extracutâneos CD2 e/ou CD 25 positivos• Triptase sérica total > 20 ng/ml (na ausência de distúrbio clonal hematopoiético)

MO – medula óssea; OMS – Organização Mundial de Saúde

Caso Clínico

Tabela 2 - Variantes da mastocitose sistémica de acordo com a classificação da OMS 2008⁷

VARIANTES DA MASTOCITOSE SISTÉMICA	
1 - Mastocitose isolada da MO	
2 - Mastocitose sistémica indolente (MSI) *	<ul style="list-style-type: none"> • Preenche critérios para MS. Sem sinais "C" • Sem evidência de doença clonal hematológica não mastocítica
2.1 - Mastocitose de medula óssea	<ul style="list-style-type: none"> • Igual à MSI, mas sem envolvimento cutâneo
2.2 - Mastocitose sistémica latente *	<ul style="list-style-type: none"> • Igual à MSI, mas com ≥ 2 achados B e nenhum sinal "C"
3 - Mastocitose sistémica agressiva	<ul style="list-style-type: none"> • Cumpre critérios de MS; ≥ 1 sinais "C". Sem leucemia mastocítica
4 - MS associada a doença clonal hematológica não mastocítica	
5 - Leucemia mastocítica	
6 - Sarcoma de células mastocíticas	
7 - Mastocitoma extracutâneo	
	<p>Sinais B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biópsia MO com $>30\%$ infiltração por mastócitos* e/ou triptase total >200 $\mu\text{g/L}^*$ • Hepatomegalia com função normal*, e/ou esplenomegalia sem hiperesplenismo e/ou linfadenopatias* • Sinais de displasia ou mieloproliferação insuficientes para diagnóstico de neoplasia hematopoiética
	<p>Sinais C</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disfunção MO manifestada por ≥ 1 citopenia (leucócitos $<1000/\mu\text{L}$, Hb $<10\text{g/dL}$, plaquetas $<100.000/\mu\text{L}$), sem malignidade hematológica não mastocítica • Hepatomegalia palpável com disfunção hepática, ascite e/ou hipertensão portal • Envolvimento esquelético com grandes lesões osteolíticas e/ou fraturas patológicas • Esplenomegalia palpável com hiperesplenismo • Malabsorção com perda de peso por infiltração mastocitária gastrointestinal

MO – medula óssea; MS – mastocitose sistémica; MSI – mastocitose sistémica indolente; * critérios presentes no caso apresentado

nos mastócitos. A pesquisa da mutação de D816V de c-kit foi positiva em todas as linhagens da medula óssea tratando-se, por isso, de mutação germinativa.

Por esta altura a doente cumpria todos os critérios necessários para o diagnóstico de MS (Tabela 1).⁷ Ainda que tivesse como antecedentes a GMSI, não se tratando de um neoplasia hematológica com significado clínico, mas sim uma entidade subclínica, não foi classificada como apresentando MS associada a doença clonal hematológica não mastocítica. Por outro lado, preenchia critérios para a MS indolente, mais propriamente para a forma latente (Tabela 2).⁷

Foi recomendada evicção dos fatores desencadeantes de desgranulação mastocitária, (nomeadamente o calor) e prescrita desloratadina 2 id e dipropionato de betametasona tópico id, com redução do prurido e do eritema de algumas lesões. A doente tem sido mantida em seguimento por dermatologia, medicina interna e hematologia, com doença estável após 1 ano de seguimento.

DISCUSSÃO

As mastocitoses caracterizam-se pela acumulação e proliferação anormal de mastócitos dentro de um ou mais órgãos, sendo a pele aquele mais frequentemente afectado.⁸

De acordo com Ackerman (1997), o diagnóstico de TMEP assenta na combinação de uma erupção cutânea característica - máculas telangiectásicas e eritematosas, de pequenas dimensões, irregulares, com distribuição ampla, simétrica e bilateral - com os seguintes critérios histológicos: aumento no número de mastócitos, rodeando os capilares dilatados do plexo vascular superficial, ao nível do terço superior da derme.⁹

No entanto, na TMEP a carga mastocitária cutânea é tipicamente inferior àquela observada noutras formas de MC, o valor de triptase séria é geralmente normal e o sinal Darier frequentemente negativo.¹⁰

A TMEP está entre as formas menos prevalentes de MC, podendo corresponder a menos de 1% dos casos, e é predominantemente encontrada em adultos, havendo inclusivamente casos descritos com início na nona década de vida.^{2,11} Estudos realizados em Portugal confirmam a baixa prevalência desta entidade. Enquanto numa série de 23 adultos com MC do Centro Hospitalar do Porto o diagnóstico de urticária pigmentosa foi estabelecido em 88% dos casos (n=21), a TMEP foi apenas detetada em 1 caso (4,2%).¹² Por outro lado, numa série de 32 crianças com MC do Hospital Curry Cabral foram apenas observados casos de urticária pigmentosa (n=17, 53.1%) e mastocitomas (n=15, 46.9%), e nenhum de TMEP.¹³

A incerteza quanto à individualização da TMEP enquanto forma específica de MC remonta à data da descrição original, por Webers e Hellenschmied, de uma mulher de 60 anos, com lesões maculosas telangiectásicas e eritematosas, de contornos mal definidos, assintomáticas, ao nível do tórax anterior e membros, com mais de duas décadas de evolução. As máculas desapareciam à vitropressão, deixando pigmentação acastanhada, e tornavam-se salientes e mais eritematosas com a fricção. Nesta altura consideraram estar perante uma entidade distinta da urticária pigmentosa.¹⁴

No entanto, depois de Weber ter avaliado uma jovem de 26 anos com lesões maculosas acastanhadas que lembravam urticária pigmentosa, mas que após a fricção adquiriam um aspeto eritematoso e saliente, semelhante às do primeiro caso, Webers considerou que a TMEP deveria ser vista como uma variante rara, não pigmentada e telangiectásica de urticária pigmentosa (UP), que afeta primariamente adulto.^{14,15}

Durante décadas este conceito prevaleceu, tendo sido assumido que esta variante de UP se associava a um bom prognóstico.⁴ Em 1998 Sarkany *et al* propuseram que a TMEP passasse a ser vista como entidade distinta da UP, mas limitada aos casos com unicamente máculas telangiectásicas não pigmentadas e sem lesões de UP, em quem seria excepcional a ocorrência de MS. Reconheceram, contudo, que em adultos com aparecimento de novo de lesões de UP, também podem ser observadas lesões telangiectásicas, sem que tal traduzisse verdadeira TMEP. Nestes casos haveria maior risco de desenvolvimento de MS.³

Muita da literatura entretanto publicada sobre a TMEP

tem a limitação de incluir indiscriminadamente casos dos dois grupos previamente referidos, o que pode ter gerado informação contraditória.

No caso que apresentámos, a extensão observada das lesões cutâneas e a objetivação de um sinal de Darier intensamente positivo podem ser reflexo de elevado valor da triptase séria (550ug/L), que se correlaciona com a carga mastocitária na pele, mas também na medula óssea.¹⁶ Por outro lado, o aparecimento tardio das lesões cutâneas também fez suspeitar da possibilidade de MS.

Num estudo retrospectivo de 2014, em que foram revisitos 59 casos com MC de aparecimento na idade adulta, incluindo casos com TMEP, verificou-se que 57 (97%) destes cumpriam critérios para MS, sem contudo ser feita distinção entre a percentagem com TMEP e outras formas de MC. Demonstrou-se, pela primeira vez que o aparecimento de MC no adulto é preditiva de MS, devendo o exame de medula óssea ser obrigatório.⁷

Mais recentemente, em 2016, foi publicado um estudo prospetivo envolvendo dois centros de referência em mastocitose, em França, que inclui 243 adultos, 34 dos quais com TMEP, com o objetivo de melhor conhecer as características clínicas e associação com MS neste subgrupo.¹⁰ Nesta coorte, o diagnóstico de MS foi estabelecido em 16 (47%) doentes, sendo que 13 (38,1%) foram classificados com a forma indolente e 3 (8,8%) com MS agressiva. Em relação aos sintomas decorrentes da ativação mastocitária, 32 (94,1%) doentes apresentavam pelo menos 1 sintoma e 24 (70,6%) tinham 2 ou mais sintomas. O grupo com MS apresentava valores medianos significativamente superiores de triptase séria (16µg/L), em relação ao grupo sem MS (6,7µg/L).¹⁰

O nosso caso tem a particularidade de apresentar uma mutação patogénica D816V do c-kit em todas as linhagens medulares e não apenas na linhagem mastocitária, fator que se associa a maior risco de evolução de forma indolente para forma agressiva de MS.^{17,18} Esta mutação específica, ativadora de c-kit, está presente em mais de 80% dos adultos com MS e confere resistência ao tratamento com os inibidores das cinases de tirosina, imatinib e dasatinib.^{5,19}

Não existe, até ao momento, nenhuma terapia capaz de alterar o curso natural da MC, nomeadamente da TMEP.^{20,21} Assim, a abordagem terapêutica passa pela evicção dos fatores desencadeantes da desgranulação mastocitária e tratamento sintomático.²¹ Os desencadeantes mais comuns incluem calor, stress físico e emocional, álcool, veneno de himenópteros, anti-inflamatórios não esteroides, narcóticos, agentes de contraste iodado e alguns relaxantes musculares (succinilcolina, rocurónio, atracúrio).^{2,20}

Os antagonistas dos recetores H1 da histamina podem ser eficazes na redução do prurido, enquanto os anti-H2 podem melhorar simultaneamente as queixas digestivas. O cetotifeno, além de efeito anti-H1 também estabiliza os mastócitos, limitando a sua desgranulação.^{2,20} Os anti-leucotrienos podem ser benéficos para controlo a curto prazo dos sintomas de ativação mastocitária.²

Nos casos refratários aos fármacos anteriores podem ser

Caso Clínico

tentados corticosteroides tópicos, em ciclos curtos, para redução da infiltração cutânea mastocitária. O mesmo princípio se aplica à utilização da fototerapia PUVA ou UVB de banda estreita, nos casos com prurido refratário.²⁰

A abordagem terapêutica à MS indolente inclui as medidas previamente referidas para tratamento da MC.²¹ As terapias sistêmicas citorredutoras para diminuir a infiltração mastocitária – interferão alfa-2b, cladribina, hidroxiureia, prednisolona – não estão geralmente indicadas, pela sua toxicidade.²² A monitorização clínica e analítica regulares são importantes para deteção precoce de alterações compatíveis com progressão para formas avançadas de MS.²¹

Em conclusão, consideramos que a TMEP, pelas suas características clínicas e histológicas próprias deverá ser vista como uma entidade separada das demais formas de MC. A sua ocorrência no adulto deverá alterar para a possibilidade de MS concomitante, devendo levar à realização regular de exame de medula óssea. Ainda assim, são necessários mais estudos sobre esta forma rara de MC, para melhor se conhecer esta entidade e eventualmente poder vir a ser reintegrada nas classificações sobre mastocitoses.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Protecção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

REFERÊNCIAS

1. Horny H, Metcalfe D, Bennett J. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri AS, editors) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues .4th ed. Lyon: International Agency of Research and Cancer (IARC); 2008.
2. Maluf LC, Barros JA, Machado Filho CD. Mastocitose. An Brasil Dermatol. 2009; 84: 213-25.
3. Sarkany RPE, Monk BE, Handfield-Jones SE. Telangiectasia macularis eruptiva perstans: a case report and review of the literature. Clin Exp Dermatol. 1998; 23:38-9.
4. Marrouche N, Grattan C. TMEP or not TMEP: That is the question. J Am Acad Dermatol. 2014; 70:581-2.
5. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137:35-45.
6. Akay BN, Kittler H, Sanli H, Harmankaya K, Anadolu R. Dermatoscopic findings of cutaneous mastocytosis. Dermatology. 2009; 218:226-30.
7. Berezowska S, Flaig MJ, Rueff F, Walz C, Haferlach T, Krokowski M, et al. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. Mod Pathol. 2014; 27:19-29.
8. Fraitag-Spinner S. Mastocitoses cutanées. Ann Dermatol Vénéreol. 2007; 134:589-92.
9. Ackerman AB. Urticaria Pigmentosa. In: Ackerman AB, editor. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An algorithmic method based on pattern analysis Baltimore: Williams and Wilkins; 1997.p. 887-1.
10. Severino M, Chandesris M-O, Barete S, Tournier E, Sans B, Laurent C, et al.. Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP): A form of cutaneous mastocytosis with potential systemic involvement. J Am Acad Dermatol. 2016; 74:885-91.
11. Martin-Fuentes A, Pastor-Nieto MA, De Eusebio-Murillo E. Telangiectatic macules in a 90-year-old woman. Actas Dermosifiliogr. 2012; 103:65-6.
12. Fernandes IC, Teixeira MA, Freitas I, Selores M, Alves R, Lima M. Adult mastocytosis: a review of the Santo António Hospital 's experience and an evaluation of World Health Organization criteria for the diagnosis of systemic disease. An Brasil Dermatol. 2014; 89:59-66.
13. Macias VC, Amaro C, Freitas I, Vieira R, Cardoso J. Mastocitose cutânea na infância – estudo retrospectivo de 32 doentes. Rev Soc Port Dermatol Venereol. 2013;70:5.
14. Weber FP, Hellenschmied R. Telangiectasia macularis eruptiva perstans. Br J Dermatol. 1930; 42:374-82.
15. Weber FP. Urticaria pigmentosa in an adult. Proc R Soc Med. 1930; 24:95-6.
16. Brockow K, Akin C, Huber M, Metcalfe DD. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: Relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology. J Am Acad Dermatol. 2003; 48:508-16.
17. Escribano L, Álvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, Garcia-Montero A, Núñez R, Almeida J, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: A long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. J Allergy Clin Immunol. 2009; 124:514-21.
18. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez R, Prados A, et al.. KIT mutation in mast

- cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood*. 2006; 108:2366-72.
19. Vega-Ruiz A, Cortes JE, Sever M, Manshour T, Quintás-Cardama A, Luthra R, et al. Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. *Leuk Res*. 2009; 33: 1481-4.
 20. Watkins CE, Bokor WB, Leicht S, Youngberg G, Krishnaswamy G. *Telangiectasia macularis eruptiva perstans*: more than skin deep. *Dermatol Reports*. 2011; 3: e12.
 21. Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood*. 2013; 121:3085-94.
 22. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li C-Y, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol*. 2009; 84:790-4.