

## MASTOCITOSE CUTÂNEA NA INFÂNCIA – ESTUDO RETROSPETIVO DE 32 DOENTES

Vasco Coelho Macias<sup>1</sup>, Cristina Amaro<sup>2</sup>, Isabel Freitas<sup>2</sup>, Raquel Vieira<sup>2</sup>, Jorge Cardoso<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/ Resident, Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/ Consultant, Dermatology and Venereology

<sup>3</sup>Chefe de Serviço, Diretor do Serviço de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief, Head of Department of Dermatology and Venereology

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Curry Cabral, Lisboa, Portugal

**RESUMO – Introdução:** A designação de mastocitose engloba várias entidades clinicamente distintas caracterizadas pela acumulação tissular de mastócitos. A pele é o órgão mais frequentemente envolvido. Consideram-se 4 padrões clínicos de mastocitose cutânea: urticária pigmentosa (UP), mastocitose cutânea difusa, mastocitoma e telangiectasia macularis eruptiva perstans. Na infância, a doença é habitualmente autolimitada e exclusivamente cutânea. **Material e Métodos:** Apresenta-se um estudo retrospectivo dos doentes com mastocitose cutânea observados na Consulta de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Curry Cabral entre 2001 e 2010. **Resultados:** Foram englobados 32 doentes (20 do sexo masculino e 12 do sexo feminino). Em 90.6% dos casos, as manifestações surgiram antes dos 2 anos. Apenas foram observadas UP (53,1%) e mastocitomas (46,9%). O tronco e a raiz dos membros foram as localizações preferenciais. O sinal de Darier estava presente em 87,5% dos casos (94,1% das UP e 80% dos mastocitomas). As manifestações associadas foram: prurido (40,6%), formação de bolha (28,1%), flushing (18,8%) e dermatografismo (12,5%). Não foram documentados casos de mastocitose sistémica. Dois doentes tinham história familiar de mastocitose cutânea. Não foram detetadas alterações laboratoriais significativas. Nos 16 casos determinados, os níveis séricos de Triptase-alfa foram normais. **Discussão:** Estes resultados estão de acordo com a literatura, nomeadamente em relação às formas clínicas mais frequentes, localizações habituais, elevada frequência do sinal de Darier e idade precoce de início. Quando determinados, os níveis séricos de Triptase-alfa foram normais, o que está de acordo com a ausência de envolvimento sistémico. A maior prevalência no sexo masculino tem sido relatada em alguns estudos.

**PALAVRAS-CHAVE** – Mastocitose cutânea; Criança.

## CUTANEOUS MASTOCYTOSIS IN CHILDHOOD – RETROSPECTIVE STUDY OF 32 PATIENTS

**ABSTRACT – Introduction:** Mastocytosis is a broad term that includes a set of clinically distinct entities characterized by the accumulation of mast cells in tissues. The skin is the organ most frequently involved. There are four clinical patterns of cutaneous mastocytosis: urticaria pigmentosa (UP), diffuse cutaneous mastocytosis, mastocytoma and telangiectasia macularis eruptiva perstans. In childhood, the disease is usually limited to the skin. **Material and Methods:** Retrospective study of patients with cutaneous mastocytosis of the Pediatric Dermatology Outpatient Clinic at Hospital de Curry Cabral between 2001 and 2010. **Results:** Thirty-two patients were included (20 male and 12 female). In 90.6% of the cases, the manifestations began before two years of age. Only urticaria pigmentosa (53.1%) and mastocytomas (46.9%) were observed. The trunk and proximal portion of the limbs were the preferred locations. Darier's sign was present in 87.5% of cases (94.1% of UP and 80% of mastocytomas). The associated manifestations were pruritus (40.6%), blistering (28.1%), flushing (18.8%) and dermatographism (12.5%). There were no cases of systemic mastocytosis. Two patients had a family history of cutaneous mastocytosis. No significant laboratory abnormalities were detected. In the 16 cases determined, serum levels of alpha-tryptase were within normal range. **Discussion:** These results are consistent with the literature, particularly in relation to common clinical forms, the usual locations, high frequency of Darier's sign

## Artigo Original

and early age of onset. Once determined, the serum levels of alpha-tryptase were normal, which is consistent with the absence of systemic involvement. The higher prevalence in males has been reported before.

**KEY-WORDS** – Mastocytosis, cutaneous; Child.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

Recebido/Received – Agosto/August 2012; Aceite/Accepted – Outubro/October 2012

### Correspondência:

Dr. Vasco Macias

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de Curry Cabral

Rua da Beneficência, nº 8

1069-166 Lisboa, Portugal

E-mail: vmcmacias@gmail.com

### INTRODUÇÃO

Os mastócitos são células que têm origem na célula hematopoética pluripotente CD34+ que terminam a sua maturação nos tecidos periféricos, onde adquirem os grânulos citoplasmáticos que lhes são característicos<sup>1</sup>. Durante este processo de proliferação e diferenciação, o fator das células estaminais (SCF) desempenha um papel fundamental através da ligação ao respetivo recetor na membrana celular dos mastócitos (c-kit)<sup>2</sup>.

No indivíduo saudável, os mastócitos distribuem-se na derme, sistema respiratório, aparelho gastrointestinal e trato genitourinário onde desempenham funções de defesa, libertando o conteúdo dos seus grânulos (histamina, proteoglicanos, proteases, prostaglandina D2, leucotrieno C4 e outras citocinas) após estimulação.

A designação genérica de mastocitose engloba um conjunto de entidades, clinicamente distintas, caracterizadas pela proliferação e acumulação de mastócitos nos tecidos<sup>3</sup>. A pele é o órgão mais frequentemente envolvido<sup>4</sup>. Habitualmente a mastocitose surge durante a infância sendo, nestes casos, formas maioritariamente cutâneas e autolimitadas em oposição às formas do adulto, onde o envolvimento sistémico e a evolução para a cronicidade são frequentes<sup>5</sup>.

A etiologia é ainda tema de debate, no entanto, estudos recentes demonstraram presença da mutação ativadora c-kitD816V, sobretudo implicada nas formas não familiares do adulto<sup>6</sup>.

Consideram-se quatro formas clínicas de mastocitose cutânea: mastocitoma, urticária pigmentosa, *telangiectasia macularis eruptiva perstans* e mastocitose cutânea difusa.

O presente estudo teve como objetivo determinar as formas de apresentação e manifestações mais frequentes nos doentes com mastocitose, observados na Consulta de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Curry Cabral entre 2001 e 2010.

### MATERIAL E MÉTODOS

Apresenta-se um estudo retrospectivo e descritivo, efetuado a partir da análise dos processos clínicos referentes aos doentes com diagnóstico de mastocitose cutânea observados na Consulta de Dermatologia Pediátrica do Hospital de Curry Cabral entre 01.01.2001 e 31.12.2010. O diagnóstico foi confirmado através de biópsia cutânea em 23 doentes, nos restantes o diagnóstico foi clínico. Foi recolhida a seguinte informação clínica: sexo, idade à altura do diagnóstico, localização e morfologia das lesões, história familiar e pessoal, manifestações associadas e resultados analíticos.

### RESULTADOS

Do total de 32 doentes identificados, 12 (37,5%)

## Artigo Original

eram do sexo feminino e 20 (62,5%) do sexo masculino. A idade dos doentes na data do diagnóstico está ilustrada na Fig. 1. Em cerca de 60% dos casos, o diagnóstico foi estabelecido antes dos 6 meses de idade e em 90% antes dos 2 anos. As formas clínicas observadas foram urticária pigmentosa (UP) em 17 doentes (53,1%) e mastocitoma em 15 doentes (46,9%) (Fig. 2 e Fig. 3).

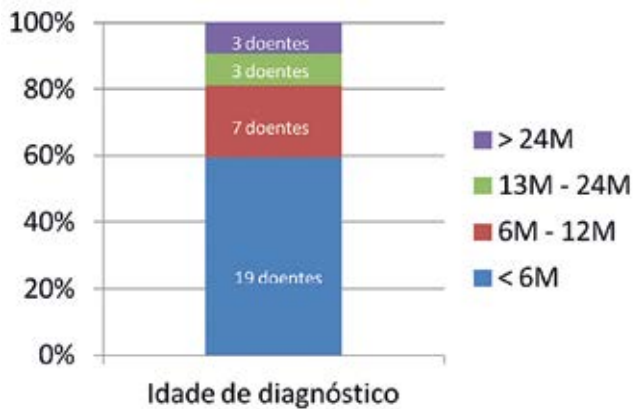


Fig 1 - Idade de diagnóstico.



Fig 2 - Urticária pigmentosa (UP).



Fig 3 - Mastocitomas.

A localização das lesões está detalhada na Tabela 1. As manifestações cutâneas associadas estão registadas na Tabela 2. Apenas um doente com um mastocitoma do braço não tinha manifestações associadas. Foram registados episódios de hipotensão e dispneia num doente de seis meses de idade, com mastocitoma da perna esquerda (3x1cm) desde os dois meses. A avaliação analítica complementar, para despiste de envolvimento sistémico, incluindo os níveis séricos de Triptase-alfa, não revelou alterações. O doente foi submetido a exérese da referida lesão com regressão dos sintomas.

Apurou-se provável história familiar de UP em dois casos: no irmão de doente seguido por UP e no tio de um doente seguido por mastocitoma, ambos os familiares não foram observados na consulta. Verificou-se história pessoal de rinite alérgica num doente com UP.

Todos os doentes foram submetidos a avaliação analítica complementar (hemograma e IgE) que não revelou alterações significativas. Em 16 doentes (11 UP e 5 mastocitomas) foram determinados os níveis séricos de Triptase-alfa (análise disponível após 2005). Todos tinham valores dentro do intervalo da normalidade (valor médio 5,5ng/mL).

Tabela 1 - Distribuição das lesões cutâneas

LOCALIZAÇÃO	URTICÁRIA PIGMENTOSA	MASTOCITOMA
Face	5 (29,4%)	1 (6,7%)
Tronco	16 (94,1%)	9 (60%)
Membros	9 (52,9%)	3 (20%)
Acral	1 (5,9%)	2 (13,3%)*

\*Nota: documentou-se presença de mastocitoma plantar.

## Artigo Original

**Tabela 2 - Manifestações cutâneas associadas**

MANIFESTAÇÕES	URTICÁRIA PIGMENTOSA	MASTOCITOMA	TOTAL
Sinal de Darier	16 (94,1%)	12 (80%)	87,5%
Prurido	11 (64,7%)	2 (13,3%)	40,6%
Bolha	3 (17,7%)	6 (40%)	28,1%
Flushing	2 (11,8%)	4 (26,7%)	18,8%
Dermografismo	4 (23,5%)	0	12,5%

### DISCUSSÃO

Apesar de se considerar que a mastocitose cutânea tem uma incidência semelhante em ambos os sexos, no presente estudo verificou-se um predomínio de doentes do sexo masculino o que está de acordo com outras séries anteriormente publicadas (56,6%<sup>7</sup> - 65%<sup>8</sup>). À altura do diagnóstico, a maioria dos doentes tinha menos de 6 meses de idade, sendo que, na quase totalidade, o diagnóstico foi efetuado antes dos 2 anos. Estes dados são consistentes com os publicados<sup>7-10</sup>.

A UP, seguida pelo mastocitoma, foi a forma de mastocitose cutânea mais frequente, no entanto alguns estudos demonstraram resultados díspares. Torrelo et al<sup>11</sup>, Azaña et al<sup>9</sup>, Stein<sup>3</sup> e Kiszewski et al<sup>8</sup>, à semelhança do presente estudo, documentaram uma maior prevalência de UP (58,4-90% dos casos) seguido pelo mastocitoma (10-40% dos casos). Em oposição, no trabalho de Hannaford e Rogers<sup>7</sup> o mastocitoma foi a forma mais frequente (51%).

As lesões cutâneas podem ter qualquer localização, no entanto, o tronco, seguido dos membros, foi a localização mais frequente, especialmente nas formas de UP, onde esta localização foi registada em mais de 90% dos doentes. No total, apenas três doentes tinham lesões acrais: um doente com lesões de UP e dois com mastocitomas, o que está de acordo com as séries anteriormente publicadas<sup>12</sup>. De salientar que se verificou a presença de um mastocitoma na planta do pé, localização pouco frequente, estando descritos na literatura apenas dois casos com lesões palmares<sup>7,13</sup>.

Com exceção de um doente com mastocitoma localizado ao braço, todos os restantes tinham manifestações cutâneas associadas. O sinal de Darier, foi documentado em mais de 90% das UP e 80% dos mastocitomas. Este achado tem uma sensibilidade de 88-92%<sup>3,11,14-17</sup> e, apesar de considerado patognomónico de mastocitose, pode ser, raramente, encontrado noutras patologias<sup>18-23</sup>. De acordo com o publicado por Kettelhut et al<sup>24</sup> e Uzzaman et al<sup>25</sup>, o prurido foi o sintoma mais frequentemente verificado nos doentes com UP. De referir, contudo, que existem séries onde este sintoma foi mais

raro<sup>7</sup>. A formação de bolha foi mais frequente nos mastocitomas, o que poderá estar em relação com a libertação das proteases contidas nos grânulos dos mastócitos. Habitualmente esta manifestação resolve entre os 3 e 5 anos de idade. À semelhança de outros dados publicados, o flushing ocorreu em cerca de 18% dos doentes<sup>26</sup>. O facto de ter ocorrido com maior frequência nos mastocitomas pode indicar que esta manifestação poderá estar relacionada com o volume de mastócitos presente.

Dois doentes tinham provável história familiar de mastocitose cutânea. Apesar de habitualmente ser considerada uma doença esporádica, estão descritos na literatura cerca de 50 casos familiares<sup>27-29</sup>. Alguns autores defendem um padrão de transmissão autossómica dominante para a forma de mastocitose cutânea difusa<sup>30</sup>. Apenas um doente com UP tinha história de atopia (rinite alérgica) o que reforça os resultados de outros estudos, onde não se verificou uma maior prevalência de atopia nos doentes com mastocitose em relação à população geral<sup>31</sup>.

Em 16 doentes foi pedida avaliação analítica complementar com doseamento sérico de Triptase-alfa. Todos os doentes tinham valores inferiores a 20ng/mL (critério *minor* para diagnóstico de mastocitose sistémica, de acordo com a OMS). Este valor de *cut-off* parece um bom indicador preditivo de envolvimento sistémico, uma vez que doentes com níveis superiores a 22ng/mL têm 98% de risco de envolvimento medular<sup>32</sup>, sendo que valores inferiores são normalmente típicos de formas exclusivamente cutâneas<sup>33</sup>.

A mastocitose cutânea na infância tem, habitualmente, um prognóstico favorável. O tratamento médico, com antihistamínicos, é apenas sintomático não alterando a história natural da doença. Deve, contudo, salientar-se a importância da evicção dos estímulos que podem provocar desgranulação dos mastócitos: exercício físico, calor, alguns alimentos e fármacos.

### BIBLIOGRAFIA

1. Kirshenbaum AS, Goff JP, Kessler SW, Metcalfe DD.

- Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells. *J Immunol.* 1991;46:1410:1415.
2. Kitamura Y, Kasugai T, Arizono N, Matsuda H. Development of mast cells and basophils: processes and regulation mechanisms. *Am J Med Sci.* 1993;306:185-91.
  3. Stein DH. Mastocytosis: a review. *Pediatr Dermatol.* 1986;3:365-75.
  4. Soter NA. Mastocytosis and the skin. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000;14(3):537-55.
  5. Heide R, Beishuizen A, de Groot H, Den Hollander JC, Van Doormaal JJ, De Monchy JG, et al. Mastocytosis in children: a protocol for management. *Ped Dermatol.* 2008;25:493-500.
  6. Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, Yang Y, Grandpeix-Guyodo C, Leventhal P, et al. Pediatric Mastocytosis is a Clonal Disease Associated with D816V and Other Activating c-KIT Mutations. *J Invest Dermatol.* 2010; 130:804-15.
  7. Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Austral J Dermatol.* 2011;42:15-21.
  8. Kiszewski AE, Durán-Mckinster C, Orozco-Covarubias L, Gutiérrez-Castrellón P, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous Mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:285-90.
  9. Azana JM, Torrelo A, Mediero I, Zambrano A. Urticaria pigmentosa: a review of 67 pediatric cases. *Pediatr Dermatol.* 1994;11:102-6.
  10. Caplan R. The natural course of urticaria pigmentosa. *Arch Dermatol.* 1963;87:146-57.
  11. Torrelo FA, Navarro CL, Escribano ML, Zambrano AZ. Estudios clínicos y de laboratorio: diagnóstico, tratamiento y clasificación de la mastocitosis pediátrica. Estudio de 172 casos. *Actas Dermosif.* 1998;89:461-76.
  12. Flageul B. Mastocytose cutanée. *Rev Prat.* 2006;56:1745-51.
  13. Lee H, Yoon D, Kim C, Kim T. Solitary mastocytoma on the palm. *Pediatr Dermatol.* 1998;15:386-7.
  14. Longley J, Dufft TP, Kohn S. The mast cell and mast cell disease. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:545-61.
  15. Golkar L, Bernhard DJ. Mastocytosis. *Lancet.* 1997;349:1379-85.
  16. Fine JD. Mastocytosis. *Int J Dermatol.* 1980;19:117-22.
  17. Loubeyres S, Léaute-Labrière C, Roul S, Labbe L, Bioulac-Sage P, Taieb A. Classification et prise en charge des mastocytoses de l'enfant. *Ann Dermatol Venereol.* 1999;126:20-5.
  18. Nagayo K, Sakai M, Mizuno N. Juvenile xanthogranuloma with Darier's sign. *J Dermatol.* 1983;10: 283-5.
  19. Yen A, Sanchez R, Oblender M, Raimer S. Leukemia cutis: Darier's sign in a neonate with acute lymphoblastic leukemia. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:375-8.
  20. Raj S, Khopkar U, Wadhwa SL, Kapasi A. Urticaria-pigmentosa-like lesions in acute lymphoblastic leukaemia (2 cases). *Dermatology.* 1993;186:226-8.
  21. Foucar E, Piette WW, Tse DT, Goeken J, Olmstead AD. Urticating histiocytosis: A mast cell rich variant of histiocytosis X. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:867-73.
  22. Ollivaud L, Cosnes A, Wechsler J, Gaulard P, Bagot M, Haioun C, et al. Darier's sign in cutaneous large T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:506-7.
  23. Lewis FM, Colver GB, Slater DN. Darier's sign associated with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Dermatol.* 1994;130:126-7.
  24. Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *J Invest Dermatol.* 1991;96:15-8.
  25. Uzzaman A, Maric I, Noel P, Kettelhut BV, Metcalfe DD, Carter MC. Pediatric-onset mastocytosis: a long term clinical follow-up and correlation with bone marrow histopathology. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:629-34.
  26. 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.
  27. Rosbotan JL, Malik NM, Syrris P, Jeffery S, Bedlow A, Gharraie S, et al. Lack of c-kit mutation in familial urticaria pigmentosa. *Br J Dermatol.* 1999;140:849-52.
  28. Fowler JF, Parsley WM, Cotter PG. Familial urticaria pigmentosa. *Arch Dermatol.* 1986;122:80.
  29. Anstey A, Lowe DG, Kirby JD. Familial mastocytosis: a clinical, immunophenotypic, light and electron microscopic study. *Br J Dermatol.* 1991;125:583-7.
  30. Oku T, Hashizume H, Yokote R, Sano T, Yamada M. The familial occurrence of bullous mastocytosis (diffuse cutaneous mastocytosis). *Arch Dermatol.* 1990;126:1478.
  31. González de Olano D, de la Hoz Caballer B, López RN, Muñoz LS, Agustín MC. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1547-55.
  32. Donker ML, van Doormaal JJ, van Doormaal FF, Kluin PM, van der Veer Em, de Monchy J, et al. Biochemical markers predictive for bone marrow involvement in systemic mastocytosis. *Hematol J.* 2008;93:120-3.
  33. Heide R, van Doorn K, Mulder PG, van Toorenbergen AW, Beishuizen A, de Groot H, et al. Serum tryptase and SCORMA (SCORing Mastocytosis) Index as disease severity parameters in childhood and adult cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol.* 2008;34:462-8.