



# Urticária pigmentosa: mastocitose cutânea na infância

*Urticaria pigmentosa: cutaneous mastocytosis in a child*

Claudia Salvini B.M. da Fonseca, MD<sup>1</sup>, Elisângela Ferreira Vasconcellos, MD<sup>1</sup>, Juliana Salvini B.M. da Fonseca<sup>2</sup>, Raquel Machado Barbosa<sup>1</sup>, Vivian Santos C. Oliveira<sup>1</sup>

## RESUMO

A mastocitose é uma doença rara caracterizada pela proliferação e subsequente acúmulo de mastócitos na pele e/ou órgãos internos. Esta patologia pode ser dividida em cutânea e sistêmica. A cutânea é mais frequente na infância; o infiltrado de mastócitos é limitado à pele, geralmente tem uma evolução benigna e regride espontaneamente na adolescência. A urticária pigmentosa é a apresentação cutânea mais comum. São máculas, pápulas, nódulos ou placas, de coloração vermelho-acastanhada, com predileção pelo tronco. O sinal de Darier ocorre em 90% dos pacientes. Este trabalho tem como objetivo relatar um caso de mastocitose cutânea na infância, no qual o quadro clínico e a biópsia de pele foram suficientes para o diagnóstico. Em pacientes com mastocitose, é importante enfatizar a necessidade do acompanhamento periódico com realização de exames laboratoriais e de imagem, conforme a sintomatologia apresentada pelo paciente, e informar a família sobre a doença e acerca da maior predisposição à anafilaxia.

**Descritores:** Mastocitose, urticária pigmentosa, infância.

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis, RJ.

<sup>2</sup> Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, RJ.

## ABSTRACT

Mastocytosis is a rare disease characterized by proliferation and subsequent accumulation of mast cells in the skin and/or internal organs. Presentation can be cutaneous or systemic. The cutaneous form is more common in childhood; mast cell infiltration is limited to the skin, clinical course is usually benign, and the disease regresses spontaneously in adolescence. Urticaria pigmentosa is the most common cutaneous presentation. It includes macules, papules, nodules, or plaques, brownish red in color, with a predilection for the trunk. Darier's sign is present in 90% of the patients. The present study reports on a case of cutaneous mastocytosis in childhood in which clinical evaluation and skin biopsy were sufficient to establish diagnosis. In patients with mastocytosis, regular monitoring with laboratory tests and imaging exams is extremely important, according to the symptoms presented by the patient. Likewise, the need to inform the family about the characteristics of the disease and the higher risk of anaphylaxis is underscored.

**Keywords:** Mastocytosis, urticaria pigmentosa, childhood.

## Correspondência para:

Claudia Salvini B. Martins da Fonseca  
E-mail: claudiasalvini@hotmail.com

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em 20.07.2012,  
aceito em 30.10.2013.

## INTRODUÇÃO

A mastocitose é uma doença rara caracterizada pela proliferação e subsequente acúmulo de mastócitos na pele e/ou órgãos internos, principalmente na medula óssea e no trato gastrointestinal<sup>1</sup>. Varia desde proliferação isolada e indolente até doenças agressivas e sistêmicas<sup>2</sup>.

O mastócito origina-se da célula pluripotente CD 34+ na medula óssea. Liberado na corrente sanguínea, segue em direção aos tecidos específicos para que ocorra sua maturação final. As células progenitoras dos mastócitos, em seu processo de desenvolvimento celular, expressam um receptor tirosina quinase (c-kit) específico para o

ligante c-kit. Ao ocorrer esta ligação ocorre o crescimento e a diferenciação dos mastócitos<sup>1</sup>. Quando acontece uma alteração nesta ligação há acentuada sobrevivência e proliferação do mastócito. A principal alteração, na maior parte dos casos de mastocitose, é uma mudança no receptor c-kit D816V<sup>2</sup>.

A classificação das categorias da mastocitose e o diagnóstico são feitos segundo os critérios da World Health Organization (WHO) e são baseados no exame físico e dermatológico, presença de agregados mastocitários na biópsia de pele e/ou aspirado de medula óssea, análise molecular para a mutação D816 V KIT e dosagem do nível sérico de triptase (> 20 ng/mL)<sup>3,4</sup>. Uma vez confirmada a mastocitose, podemos utilizar a classificação WHO para subdividir a doença em diversas categorias (Tabela 1).

**Tabela 1 -** Classificação das categorias de mastocitose conforme a World Health Organization WHO

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mastocitose cutânea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Urticária pigmentosa (UP)</li> <li>Mastocitose cutânea difusa (MCD)</li> <li>Mastocitoma cutâneo</li> <li>Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP)</li> </ul> </li> <li>• <b>Mastocitose sistêmica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mastocitose sistêmica indolente</li> <li>Mastocitose sistêmica associada a doença hematológica clonal das linhagens não mastocitárias</li> <li>Mastocitose sistêmica agressiva</li> <li>Leucemia mastocítica</li> </ul> </li> <li>• <b>Mastocitoma extracutâneo</b></li> <li>• <b>Sarcoma mastocitário</b></li> </ul>
---

A mastocitose pode ser dividida em cutânea e sistêmica. A cutânea é mais frequente na infância, o infiltrado de mastócitos é limitado à pele, tem uma evolução benigna e geralmente regride espontaneamente na adolescência. Já a forma sistêmica costuma ter início na terceira década, podendo apresentar-se como uma forma indolente até uma forma agressiva<sup>3</sup>.

As manifestações cutâneas podem ser subdivididas em:

- **Urticária pigmentosa (UP):** é a apresentação cutânea mais comum, geralmente surge no primeiro ano de vida e resolve espontaneamente, na maioria

dos casos, ainda na infância. São máculas, pápulas, nódulos ou placas, múltiplos e de coloração vermelho-acastanhadas. A lesão pode ser redonda ou oval, acometendo principalmente o tronco. O dermatografismo pode estar presente em um terço dos pacientes e o sinal de Darier (eritema mais edema intralesional após fricção da lesão) em 90% dos pacientes. O acometimento sistêmico é raro. Nos adultos as lesões são menores, têm bordas bem definidas e raramente confluem ou se apresentam como mastocitose cutânea difusa (MCD)<sup>1</sup>.

- **Mastocitoma:** apresenta-se como nódulo, único ou no máximo de até cinco, redondo ou oval, medindo entre 1-5 cm, de coloração rósea, amarelada ou vermelho-acastanhada. O acometimento sistêmico raramente ocorre, tendo um prognóstico favorável, com remissão espontânea das lesões<sup>1,2</sup>.
- **MCD:** apresentação rara, que consiste na infiltração difusa da pele por mastócitos, podendo ter lesões isoladas. Comumente todo o tegumento está envolvido e há queixa de prurido intenso em axilas e região inguinal. Na forma sistêmica pode haver anafilaxia<sup>1</sup>.
- **Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP):** ocorre em menos de 1% dos pacientes com MC, e raramente em crianças<sup>1</sup>.

Em todas as formas de mastocitose podem ser observadas lesões cutâneas bolhosas, variante rara e geralmente já presente no período neonatal<sup>5</sup>, frequentemente associada a acometimento sistêmico, sendo necessário um acompanhamento mais cuidadoso por apresentar prognóstico reservado<sup>1</sup>.

Na apresentação da mastocitose sistêmica pode haver acometimento da pele e/ou órgãos internos. Geralmente há algum acometimento cutâneo, mas há casos em que eles são discretos ou ausentes. O quadro clínico é variável, pois pode ser devido à liberação dos mediadores dos mastócitos ou da infiltração de mastócitos em órgãos<sup>6</sup>.

A degranulação dos mastócitos leva ao aparecimento de prurido, *flushing*, hipotensão, taquicardia, síncope, anafilaxia, úlcera péptica, síndrome disabsortiva, náuseas, vômitos, diarreia ou dor abdominal<sup>7</sup>. Já a infiltração dos mastócitos nos órgãos, dependendo da localização, irá ter uma sintomatologia diversa. O acometimento da medula óssea manifesta-se com anemia, leucopenia, leucocitose, trombocitopenia, eosinofilia, sangramentos e alterações ósseas, com clínica de dor, fratura e osteoporose<sup>5,6</sup>. No trato gastrointestinal os infiltrados podem desencadear hepatoesplenomegalia, cirrose, hipertensão porta, sangramento de varizes esofagianas e ascite, enquanto que no sistema nervoso os sintomas são de cefaleia, convulsão, tonturas e distúrbios psiquiátricos<sup>6</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As manchas hipercrômicas da mastocitose cutânea devem ser diferenciadas de outras lesões pigmentadas, como efélides (sardas), lentigo, nevos, mosaico pigmentar ou hiperpigmentação pós-inflamatória<sup>8</sup>. Dentre as síndromes que cursam com lesões café-ao-leite a mais comum é a neurofibromatose, doença autossômica dominante, de caráter progressivo, que geralmente surge na infância e apresenta desordens cognitivas e esqueléticas. Outras síndromes também relacionadas são as de McCune-Albright, Legius, Noonan<sup>8</sup>. Também devem ser incluídos no diagnóstico diferencial o xantogranuloma disseminado juvenil e a *leukemia cutis*<sup>2</sup>.

Em relação à mastocitose sistêmica, o diagnóstico diferencial é amplo. Os tumores neuroendócrinos (feocromocitoma, VIP, carcinoma medular de tireoide e os tumores carcinoides) secretam substâncias que causam *flushing*, hipo ou hipertensão, diarreia e sintomas respiratórios, em várias combinações<sup>9</sup>. Pacientes que exibem diarreia, dor abdominal e síndrome disabsortiva sem o acometimento cutâneo devem ser avaliados quanto à síndrome carcinoide, VIP ou Síndrome de Zollinger-Ellison<sup>6</sup>.

Quando apresentam lesões osteoclásticas e osteolíticas devem-se excluir a doença de Paget, hiperparatiroidismo, linfoma, metástases, mielofibrose, osteopetrose e osteosclerose relacionado ao flúor<sup>6</sup>.

## TRATAMENTO

O objetivo do tratamento é o controle dos sinais e sintomas provocados pela liberação dos mediadores dos mastócitos. É importante evitar fatores que desencadeiam a degranulação dos mastócitos, como calor, frio, pressão, estresse, ansiedade, endoscopia, manipulação do trato gastrointestinal, infecções, medicamentos (aspirina, anti-inflamatórios não hormonais, morfina, codeína, dolantina, meperidina, dextrometorfano, dimemorfan e outros)<sup>10</sup>.

Deve ser evitado o uso de bloqueadores alfa e beta-adrenérgicos e antagonistas dos receptores colinérgicos<sup>10</sup>.

No tratamento da mastocitose cutânea podemos utilizar emolientes, corticoides tópicos, inibidores de calcineurina, PUVA, UVA-1, banda estreita de UVB, laser (na TMEP) e cirurgia para mastocitoma<sup>11</sup>. Os anti-histamínicos H1 são indicados para combater o prurido, enquanto os H2 são utilizados na hiperacidose, ulceração e diarreia<sup>1</sup>. A doxepina é um antidepressivo tricíclico que apresenta atividade de bloqueio H1, sendo uma alternativa.

O cromoglicato dissódico é utilizado em casos de dor abdominal, diarreia, *flushing* e manifestações do

sistema nervoso central. Em casos não responsivos de dor abdominal, podem ser associados o ibuprofeno ou aspirina e até mesmo baixas doses de prednisona por curto período<sup>12</sup>.

Pacientes com *flushing* podem se beneficiar do uso da aspirina, um potente modulador da histamina, que deve ser introduzido em ambiente hospitalar, sempre em associação com os anti-histamínicos H1<sup>1</sup>.

Na mastocitose sistêmica não há consenso definido, mas podem ser utilizados agentes citostáticos e citoredutores. Em casos de evolução agressiva, pode-se utilizar quimioterapia, esplenectomia ou transplante de medula óssea<sup>1</sup>.

Pacientes com mastocitose podem se beneficiar com terapia anti-IgE, podendo ser utilizada na prevenção de episódios de anafilaxia<sup>13</sup>. O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, tipo IgG-1, que atua na redução de IgE sérica e da IgE recém-formada que está acoplada ao linfócito B, prevenindo sua ligação a receptores de alta afinidade (FceRI) em mastócitos e basófilos. Os receptores de alta afinidade que não estão acoplados à IgE tornam-se mais instáveis e são autofagocitados, havendo diminuição destes receptores na membrana destas células, o que gera um aumento no limiar para a deflagração da degranulação<sup>12,14</sup>.

A imunoterapia para insetos himenópteros deve ser prescrita a pacientes com anafilaxia mediada por IgE, demonstrada por testes cutâneos e/ou IgE específicas, pois protege 75% dos pacientes numa próxima reexposição. Cuidados devem ser tomados na aplicação da imunoterapia como o uso de pré-medicamentos (anti-histamínicos, corticoides e antileucotrienos) e realização do procedimento em ambiente com suporte para tratar um possível episódio de anafilaxia. Casos de reação anafilactoide a veneno de himenópteros têm sido relatados em 20% dos pacientes com mastocitose sem IgE específica<sup>15</sup>.

Caso o paciente seja submetido à anestesia geral ou local, parto ou uso de contraste iodado, deve-se realizar um protocolo com o uso de corticoide, anti-histamínicos H1 e H2, assim como associar antileucotrienos antes do procedimento. No caso da anestesia geral, deve ser escolhido o etomidato como indutor, o vencurônio como relaxante muscular e os fluoranos na manutenção da anestesia. A anafilaxia pode ser desencadeada por morfina e seus derivados, assim como os coloides. Sempre que possível substituir a anestesia sistêmica pela local, utilizando os derivados do tipo amida (lidocaína), pois esta é mais segura<sup>10</sup>.

## DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

S.V.S, feminina, branca, 3 anos e 7 meses, natural de Petrópolis, RJ. Mãe relata aparecimento de manchas

café com leite aos 3 meses de vida, negando sintomas sistêmicos, prurido ou piora das lesões com exposição solar, calor, frio ou alimentos. Criança com história de rinite alérgica, sem história prévia de broncoespasmo ou infecções.

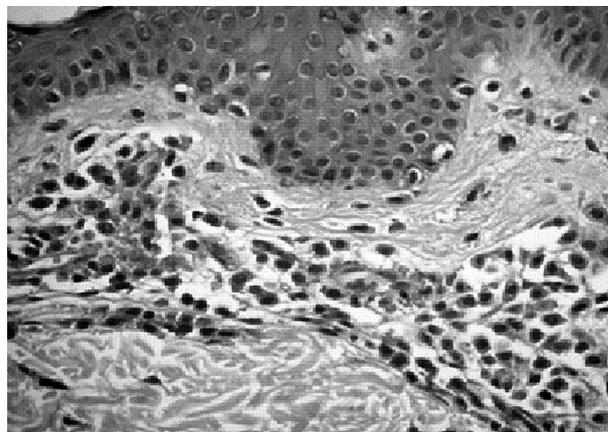
Ao exame, a criança se encontrava em bom estado geral, corada e hidratada, com manchas acastanhadas, arredondadas e bem delimitadas, em região torácica, abdominal, perineal, coxas e membros superiores (Figura 1). O restante do exame físico estava sem alterações.



**Figura 1** - Manchas café-ao-leite em dorso e nádegas

Biópsia de pele revelou discreta hiperqueratose em epiderme e importante infiltrado inflamatório perivascular composto por células com citoplasma amplo com granulações reacionais à coloração pela técnica de Giemsa na derme (Figura 2), compatíveis com mastocitose.

Foram solicitadas avaliação laboratorial hematológica, provas de função hepática e renal, além de radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal, tendo como alterações: AST 56 U/L (N = 12-38 U/L) e eosinofilia. A criança foi encaminhada aos serviços de Dermatologia e Hematologia para acompanhamento. Foi indicado o uso de protetor solar e repelente, e foram dadas orientações em relação aos sinais de anafilaxia e ao curso clínico da doença.



**Figura 2** - Biópsia de pele mostrando infiltrado de mastócitos perivascular (40x). Coloração por hematoxilina-eosina

## DISCUSSÃO

É interessante frente a uma UP estarmos cientes da sua evolução benigna na grande maioria dos casos. Portanto, nestes pacientes, o quadro clínico e a biópsia da lesão cutânea são suficientes para o diagnóstico. Devemos realizar hemogramas seriados, bioquímica e outros exames conforme a sintomatologia associada, como ultrassonografia abdominal, prova de função hepática, densitometria óssea, dentre outros<sup>1,16</sup>.

Caso não haja regressão do quadro até a adolescência deve-se realizar um estadiamento da doença, incluindo exame físico, hemograma, dosagem da triptase sérica, biópsia da medula óssea, análise molecular para a mutação D816 V KIT, exames laboratoriais e/ou radiológicos, conforme a clínica<sup>3</sup>.

A mastocitose indolente pode evoluir, mas não muito frequentemente, para formas mais agressivas. Dois bons parâmetros preditivos seriam o aumento de beta-2-microglobulina, e a presença de mutação KIT em todas as linhagens hematopoiéticas<sup>16</sup>.

Com sua clínica variável, os sintomas da mastocitose sistêmica podem preceder em anos o diagnóstico. Sendo assim, diante de um paciente com episódios recorrentes de *flushing*, vômitos, diarreia, perda da consciência e anafilaxia devemos investigar quanto a um possível quadro de mastocitose<sup>9</sup>.

Na infância, o risco de desenvolver episódios de anafilaxia está restrito a pacientes com lesões cutâneas extensas<sup>4</sup>. Adultos com mastocitose têm um risco maior de desenvolver anafilaxia em comparação às crianças. Entre os adultos, a anafilaxia predomina naqueles com envolvimento sistêmico e com poucas lesões cutâneas. O nível de triptase sérica basal elevada sugere um maior risco de anafilaxia<sup>4</sup>.

Em 2001, foi proposto um sistema de pontuação na mastocitose cutânea, conhecido como SCORMA. O sistema é baseado em três domínios: (a) extensão da pele acometida; (b) intensidade da lesão baseada na pigmentação/eritema, vesiculação, elevação e sinal de Darier; e (c) presença de cinco sintomas subjetivos: fator desencadeante, rubor, diarreia, prurido e dor óssea local. Para calcular o índice final é usada a fórmula  $(A/5 + 5B + 2C/5)$ . O SCORMA é uma ferramenta útil para monitorar a progressão da doença e parece haver uma moderada correlação entre seu índice e o nível sérico da triptase, auxiliando a identificar os pacientes mais predispostos à anafilaxia<sup>1</sup>.

A paciente do caso descrito vem evoluindo de forma favorável, assintomática, com exames laboratoriais normais. Devemos acompanhá-la, orientando em relação à necessidade de evitar fatores desencadeantes físicos e farmacológicos; informar quanto a profilaxia medicamentosa caso venha necessitar de uma intervenção cirúrgica; e orientar quanto a um “kit de emergência” para um episódio de anafilaxia. Acreditamos ser de grande valia a dosagem da triptase sérica pela possível relação entre seus níveis elevados e o maior risco de anafilaxia. Apesar da UP apresentar uma evolução benigna, devemos estar atentos à possibilidade de acometimento sistêmico, através de uma anamnese minuciosa e exames laboratoriais, com a finalidade de uma intervenção precoce, garantindo uma melhor qualidade de vida para a paciente.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Cristiane Bedran Milito, patologista responsável pela análise histopatológica, e às dermatologistas Fatima Maria Alves Minuzzo e Luciana Teixeira Velloso pelo auxílio na avaliação da paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Maluf LC, Barros JÁ, Filho CASM. Mastocitose. Rev Bras Dermatol. 2009;84(3):213-25.
2. Burnett MM, Huang MS, Seliem RM. Caso 39-2007: a 5-month-old girl with skin lesions. N Engl J Med. 2007;357:2616-23.
3. George TI, Horny HP. Systemic mastocytosis. Hematol Oncol Clin N Am. 2011;25:1067-83.
4. 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.
5. Fernandes EI, Faria BC, Cartell A, Santos BA, Cestari TF. Mastocitose sistêmica na infância: relato de 3 casos. J Pediatr (Rio J). 2002;78(2):176-80.
6. Butterfield JH. Systemic mastocytosis: clinical manifestations and differential diagnosis. Immunol Allergy Clin N Am. 2006;26:487-513.
7. Lee JK, Whittaker SJ, et al. Gastrointestinal manifestations of systemic mastocytosis. World J Gastroenterol. 2008;14(5):7005-8.
8. Shah KA. The Diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules. Pediatr Clin N Am. 2010;57:1131-53.
9. Murali MR, Castells MC, Song JY, Dudzinski DM, Hasserjian RP. Case 9-2011: a 37 year old man with flushing and hypotension. N Eng J Med. 2011;364:1155-65.
10. REMA - Red Española de Mastocitosis. [Citado em: 12/07/12] Disponível em: www.mastocitosis.org.
11. British Association of Dermatologists. Cutaneous mastocytosis: successful treatment with narrowband ultraviolet B phototherapy. Clinical and Experimental Dermatology. 2010;35:914-26.
12. Chang TW, Shuing YY. Anti- IgE as a mast-cell stabilizing therapeutic agent. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1203-12.
13. Carter MC, Robyn JA, Bressler PB, Walker JC, Shapiro GG, Metcalfe DD. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119:1550-1.
14. Sarinho E, Cruz AA. Anticorpo monoclonal anti-IgE no tratamento da asma e de outras manifestações relacionadas à doença alérgica. J Pediatr (Rio J). 2006;82(5):S127-132.
15. Olano DG, Twose IA, Lopez MIE, Munoz LS, Durana AD, Vega A, et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with hymenoptera venom anaphylaxis. J Allergy Clin Immunology. 2008;121:519-26.
16. Escribano L, Twose IA, Munoz LS, Montero AG, Nunez 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.
17. Heide R, Doorn KV, Mulder PG, Toorenenbergen AW, Beishuizen A, Groot H, et al. Serum tryptase and SCORMA (Scoring Mastocytosis) Index as disease severity parameters in childhood and adult cutaneous mastocytosis. Clinical and Experimental Dermatology. 2009;34(4):462-8.