



## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA MASTOCITOSE CUTÂNEA NA INFÂNCIA

Sylvia Simões<sup>1</sup>, Sérgio Luiz Bach<sup>2</sup>

### Resumo

A mastocitose é uma condição caracterizada pelo acúmulo de mastócitos clonais em vários órgãos e sistemas orgânicos. A mastocitose cutânea (MC) é uma condição que se manifesta predominantemente na pele, embora seus sintomas possam ter efeitos sistêmicos. É uma condição que pode ocorrer em todas as faixas etárias, com a maioria dos casos ocorrendo em crianças. A ativação e degranulação dos mastócitos podem ser desencadeadas por vários estímulos e é o que normalmente desencadeia os sintomas. As manifestações clínicas incluem sintomas como prurido, vermelhidão, urticária, dor abdominal, náuseas, vômitos e síncope. A classificação da mastocitose inclui subtipos como urticária pigmentosa, mastocitose difusa e mastocitoma cutâneo. Pelo fato de ser uma doença rara e apresentar muitos sintomas indesejáveis, o presente trabalho tem como objetivo identificar o tratamento farmacológico mais efetivo da MC na infância, e também demonstrar os tratamentos farmacológicos que agravaram os sintomas da MC. A MC requer tratamentos variados, como anti-histamínicos, corticosteroides, PUVA e estabilizadores de mastócitos. Alguns medicamentos devem ser evitados, pois podem desencadear sintomas. A escolha do tratamento depende da gravidade das lesões e da resposta individual do paciente. Consultar um especialista é essencial para desenvolver um plano de tratamento personalizado.

**Palavras-chave:** "Mastocitose". "Mastocitose cutânea". "Tratamento farmacológico da mastocitose".

### Abstract

Mastocytosis is a condition characterized by the abnormal accumulation of mast cells in various organs and body systems, primarily in the skin but with systemic effects. It can affect people of all ages, with a higher incidence in children. Mast cell activation triggers symptoms such as itching, rashes, and abdominal discomfort, potentially leading to nausea, vomiting, and fainting. There are different types of mastocytosis, such as urticaria pigmentosa and cutaneous mastocytoma. Given the rarity of the disease and the range of uncomfortable symptoms, the aim of this work is to identify the most effective pharmacological treatment for cutaneous mastocytosis in childhood. Additionally, to highlight medications that may exacerbate mastocytosis symptoms. Treatment for mastocytosis involves a range of options, such as antihistamines, corticosteroids, PUVA, and mast cell stabilizers. Some medications should be avoided, as they can trigger or worsen symptoms. The choice of appropriate treatment depends on the severity of the lesions and the individual response of each patient. Therefore, it is essential to consult a specialist to develop a personalized treatment plan.

**Keywords:** "Mastocytosis". "Cutaneous Mastocytosis". "Mastocytosis Pharmacological Treatment"

### Introdução

A mastocitose é uma condição médica caracterizada pela proliferação excessiva de mastócitos nos tecidos, manifestando-se principalmente na pele, medula óssea e trato gastrointestinal. A Organização Mundial da Saúde (OMS) categoriza a mastocitose em duas principais formas: a mastocitose cutânea (MC), e a mastocitose sistêmica (MS). A mastocitose sistêmica (MS) em geral,

1 Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); Endereço para correspondência: sylvia.simoese@utp.edu.br

2 Farmacêutico, Prof. Dr. Universidade Tuiuti do Paraná; Endereço para correspondência: sergio.bach@utp.br



afeta adultos e resulta no acúmulo de mastócitos em órgãos como a medula óssea, pele, estômago, intestino, fígado, baço e gânglios linfáticos. Esse acúmulo pode causar uma ampla gama de sintomas, incluindo distúrbios gastrointestinais, disfunção da medula óssea e de outros órgãos, bem como distúrbios hematológicos graves, como leucemia. É importante ressaltar que a mastocitose é uma doença rara, e, portanto, sua prevalência e incidência são muito baixas (FERNANDES, 2002).

A mastocitose cutânea (MC) é uma condição que se manifesta predominantemente na pele, embora seus sintomas possam ter efeitos sistêmicos. Existem diversos subtipos de mastocitose cutânea, incluindo a mastocitose cutânea máculo-papulosa, a mastocitose cutânea difusa e o mastocitoma cutâneo, cada um com características próprias (FERREIRA et.al., 2020).

As manifestações clínicas da MC podem variar, abrangendo sintomas como prurido, vermelhidão, urticária, dor abdominal, náuseas, vômitos, pré-síncope ou síncope. A maioria dos pacientes procura atendimento dermatológico devido ao surgimento de lesões na pele, mas em outros casos, a doença pode se iniciar com uma síndrome de ativação mastocitária associada a anafilaxia ou sintomas constitucionais, como fadiga, e mialgia, que são típicos das formas iniciais e avançadas da doença (SILVA, 2008).

Por se tratar de uma doença rara, não há tratamento específico para a mastocitose cutânea. Tal raridade causa uma série de dificuldades no processo de pesquisa, desenvolvimento e aprovação de medicamentos específicos. Na infância, o início precoce dos sinais e sintomas está diretamente relacionado a um bom prognóstico e reforça a importância de um diagnóstico precoce. O tratamento da MC ainda é conservador e tem como objetivo evitar os gatilhos e minimizar os sintomas sem necessariamente buscar uma cura. Apesar de, na maioria dos casos, se tratar de uma doença benigna, tem evolução imprevisível, algumas vezes com respostas insatisfatórias ao tratamento (CARVALHO et.al., 2004).

Segundo Rama et.al. (2020) a classificação da MC é controversa pois novas classificações surgem de acordo com novos estudos, portanto é comum encontrar diferentes classificações na literatura. Por se tratar de uma condição rara, o diagnóstico precoce se faz difícil e os sinais e sintomas são muitas vezes confundidos com reações alérgicas, o que pode interferir de forma significativa no tratamento adequado. Atualmente o tratamento da MC é profilático, independente de idade, sexo, gravidade da doença e sintomas associados.

O presente trabalho tem como objetivo identificar o tratamento farmacológico mais efetivo da MC na infância, analisando características clínicas e resultados de estudos de caso, bem como os tratamentos farmacológicos que agravaram os sintomas da MC.

## **Materiais e Métodos**

O presente trabalho trata-se de uma revisão de bibliografia e consiste de uma pesquisa onde foram analisados artigos datados a partir de 2002 até 2023, que contém as palavras-chave: “mastocitose”, “mastocitose cutânea”, “tratamento farmacológico da mastocitose”, “urticária



pigmentosa”, “mastocitoma”, “mastocitose difusa”, “diagnóstico mastocitose”, “classificação mastocitose”, procedentes das bases de dados eletrônicas Scientific Electronic Library Online (scielo), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Google Scholar, PubMed e outros. O levantamento de informações ocorreu entre os meses de março a novembro 2023.

## Resultados e Discussão

A mastocitose é um grupo de doenças caracterizadas pela hiperativação e/ou expansão e acúmulo de mastócitos clonais em diversos órgãos e sistemas e a causa mais comum, em muitos pacientes, está relacionada a uma mutação ativadora no gene c-kit, que codifica um receptor de tirosina quinase transmembrana. A presença de certas mutações nesse gene leva a uma maior sensibilidade ao fator de crescimento de células-tronco. A ligação do fator de crescimento de células-tronco ao receptor c-kit, em condições normais, desencadeia o crescimento, a proliferação, a diferenciação, a sobrevivência das células mastocitárias e a liberação de mediadores mastocitários. Em crianças, essa mutação KIT D816V é detectada em aproximadamente 25% a 35% dos casos de mastocitose pediátrica (CUNHA et.al. 2021). A ativação e degranulação dos mastócitos podem ser desencadeadas por uma variedade de estímulos que podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1 - Estímulos que podem levar à degranulação dos mastócitos

Agentes físicos
<ul style="list-style-type: none"><li>- exercício físico</li><li>- calor, banhos quentes</li><li>- exposição ao frio</li><li>- pressão ou fricção das lesões cutâneas, fricção vigorosa da pele</li><li>- ingestão de bebidas quentes, alimentos condimentados ou álcool</li></ul>
Fatores emocionais
<ul style="list-style-type: none"><li>- stress</li><li>- ansiedade</li></ul>
Drogas e medicamentos
<ul style="list-style-type: none"><li>- ácido acetilsalicílico</li><li>- AINE: ibuprofeno, diclofenaco, indometacina, outros</li><li>- codeína, morfina, buprenorfina, dolantina, petidina</li><li>- relaxantes musculares</li><li>- opiáceos</li><li>- polimixina B, quinino</li><li>- indutores utilizados na anestesia geral</li><li>- anestésicos locais, contendo o grupo éter: procaína, prilocaína (EMLA), cloroprocaína, pentocaína</li><li>- contrastes utilizados em estudos radiológicos</li></ul>
Alimentos
<ul style="list-style-type: none"><li>- chocolate</li><li>- morango</li><li>- banana</li><li>- frutos secos</li><li>- queijo e outros laticínios (exceto leite)</li><li>- conservas</li><li>- mariscos</li></ul>



## Outros

- veneno de cobra, veneno de abelha, vespa, picada de insetos
- polipeptídeos liberados por áscaris, caranguejo, lagosta
- toxinas bacterianas

Fonte: Carvalho (2004)

A mastocitose é uma condição que pode se manifestar em todas as faixas etárias, porém cerca de 65% dos pacientes com mastocitose cutânea são crianças e estima-se que a prevalência da mastocitose na faixa etária pediátrica seja de 10 casos por 100.000 habitantes. A mastocitose cutânea é frequentemente diagnosticada na infância, e a maioria das crianças apresenta lesões cutâneas nos primeiros dois anos de vida. De 10 a 20% das lesões cutâneas estão presentes no nascimento. Em muitos casos, essas lesões cutâneas desaparecem durante a puberdade. Aproximadamente 25% dos casos são congênitos. No entanto, a mastocitose na infância é uma condição rara e muitas vezes não é diagnosticada adequadamente, sendo mais comumente identificada no contexto dermatológico (CUNHA et.al. 2021).

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), divide a MC em três principais subtipos: mastocitose cutânea máculo-papulosa, anteriormente conhecida como urticária pigmentosa, mastocitose cutânea difusa e mastocitoma cutâneo (FERREIRA et.al. 2020).

Segundo Maluf, 2009, apesar da implementação da classificação da MC pela OMS e dos critérios que definem o envolvimento cutâneo em pacientes com mastocitose, ainda existe a necessidade de uma definição mais precisa de algumas subformas de manifestações cutâneas.

A forma mais comum de mastocitose, a Urticária Pigmentosa (UP), geralmente se manifesta entre os três e nove meses de idade. Essa condição costuma ser restrita à pele. As lesões são numerosas, apresentando tons de vermelho-acastanhados, podendo se manifestar como manchas, pápulas e, ocasionalmente, como nódulos ou placas, principalmente no tronco. Essas lesões podem ser redondas ou ovais, variando em tamanho de um milímetro a alguns centímetros. Cerca de um terço dos pacientes apresentam uma resposta à pressão ou fricção na pele, chamada de dermatografismo, resultando muitas vezes em um sintoma característico da mastocitose cutânea, o flushing (vermelhidão) (Fig. 1, próxima página). O sinal de Darier (Fig. 2, próxima página) está presente em mais de 90% dos casos de UP e é considerado um critério para diagnóstico clínico, embora sua ausência não exclua a doença. Na infância, o tronco é a área mais afetada, e o envolvimento do rosto e couro cabeludo (Fig. 3, próxima página) é raro (FERREIRA, et.al. 2020).

A variante do mastocitoma se manifesta como um nódulo de coloração vermelho-acastanhada, rosada ou amarelada. Elas podem surgir ao nascimento ou, mais comumente, durante a infância, representando cerca de 10-15% dos casos de mastocitose. Poucos pacientes com lesões solitárias apresentam sintomas associados, como prurido generalizado, urticária e bolhas, e sintomas sistêmicos são raros. Após os primeiros dois meses do surgimento da lesão inicial, é improvável que novas lesões apareçam no paciente (CUNHA, 2020).





Figura 1 - Flushing (vermelhidão)  
Fonte: autoria própria



Figura 2 - Sinal de Darier  
Fonte: autoria própria



Figura 3 - Nódulo em couro cabel  
Fonte: autoria própria

Segunda Cunha, 2020 sintomas sistêmicos, como hepatomegalia e esplenomegalia, são mais comuns na mastocitose cutânea difusa, assim como prurido (Fig. 4), linfadenopatia e diarreia. A formação transitória de bolhas pode ser observada tanto na UP quanto no mastocitoma (FERREIRA, et.al. 2020).



Figura 4 – Prurido  
Fonte: autoria própria



Na maioria dos casos pediátricos, as lesões cutâneas fornecem pistas para o diagnóstico, que pode ser confirmado por exame anátomo-patológico. Em crianças, a biópsia de medula óssea somente é realizada se houver sinais de aumento de órgãos internos ou anormalidades significativas no sangue periférico. É importante ressaltar a relevância da dosagem da triptase sérica, uma vez que a maioria dos pacientes com mastocitose apresenta níveis elevados (superiores a 20 ng/ml). No entanto, a triptase sérica também pode aumentar em outras doenças hematológicas e temporariamente em reações alérgicas graves. Portanto, a dosagem deve ser repetida após algumas semanas, especialmente se o paciente vivenciar episódios de hipotensão (anafilaxia), e se os níveis permanecerem altos, a medula óssea é avaliada. Caso contrário, o estudo da medula óssea é solicitado para diagnosticar ou descartar a mastocitose ou outras neoplasias mieloides (CARVALHO et.al. 2004).

Uma vez que a mastocitose na pele é diagnosticada, é necessário avaliar a extensão clínica da doença. Para isso, pode-se utilizar o índice SCORMA (SCORing MAstocytosis), que consiste em avaliar três componentes. A extensão do envolvimento cutâneo é analisada na parte A, expressa como a porcentagem da superfície corporal afetada. Por definição, o mastocitoma cutâneo representa 1% da superfície corporal, enquanto na mastocitose cutânea difusa, considera-se que 100% da pele está afetada (FERREIRA, 2020).

A intensidade da doença é avaliada na parte B, levando em consideração uma lesão cutânea típica representativa da maioria das lesões, idealmente em áreas não expostas ao sol. Nesta lesão, são avaliados a pigmentação/eritema, vesiculação, infiltração e a presença do sinal de Darier. Cada item é classificado de 0 a 3 (0 = ausente e 3 = grave) (FERREIRA, 2020).

Finalmente, na parte C, são considerados cinco parâmetros (fatores desencadeantes, flushing, diarreia, prurido e dor óssea), que são classificados pelo paciente de acordo com a escala visual analógica, até um valor máximo de 10 (0 = ausente e 10 = persistente). A fórmula utilizada para calcular o índice SCORMA é  $A/5 + 5B + 2C/5$ , resultando em um valor final do índice SCORMA que varia entre 5.2 e 100 (FERREIRA, 2020).

Segundo Ferreira, 2020 atualmente, a forma mais rápida e eficaz de documentar a extensão clínica da doença cutânea é por meio do registro fotográfico. A heterogeneidade da mastocitose é evidenciada pelo fato de que a doença pode começar na idade pediátrica, com tendência à regressão espontânea durante a adolescência.

O tratamento de pacientes com MC começa com o manejo dos sintomas mediados pelas células mastocitárias, como prurido, rubor e cólicas gastrointestinais. O prurido e o rubor são frequentemente tratados com um antagonista do receptor H1, como a hidroxizina, ou com anti-histamínicos não sedativos, como cetirizina ou fexofenadina. Para alívio adicional, pode ser adicionado um anti-histamínico do tipo H2, como ranitidina ou famotidina. Alguns pacientes também podem se beneficiar da adição de um inibidor de leucotrienos ou de cromoglicato dissódico (cromolina sódica), que pode aliviar os sintomas gastrointestinais. Apesar desses medicamentos, os pacientes frequentemente continuam relatando dores de cabeça, rubor, sintomas gastrointestinais e



dor musculoesquelética. Isso provavelmente se deve à incapacidade desses agentes em bloquear completamente a histamina e outros mediadores das células mastocitárias (CARTER et.al. 2015).

A administração rápida de epinefrina é indicada para o tratamento de episódios de hipotensão que podem ocorrer espontaneamente ou após picadas de insetos e injeção de meios de contraste. Os pacientes devem ser treinados na autoadministração de epinefrina injetável. Pacientes com episódios recorrentes de hipotensão também podem se beneficiar da administração profilática de anti-histamínicos H1 e H2. A administração oral de psoraleno em combinação com luz ultravioleta tipo A (PUVA) tem sido usada no tratamento da mastocitose cutânea para aliviar o prurido e o rubor. Em pacientes que respondem ao tratamento, os efeitos terapêuticos geralmente são alcançados dentro de dois meses, diminuem com a redução da terapia e retornam ao estado inicial após a interrupção do tratamento. As lesões cutâneas de mastócitos também podem ser tratadas eficazmente com corticosteroides tópicos sob curativos oclusivos, o que leva a uma redução no número de mastócitos dérmicos no local do tratamento (CARTER et.al. 2015).

Outras opções de tratamento mencionadas na literatura incluem o cetotifeno, que age como estabilizador da membrana celular das células mastocitárias e tem propriedades anti-histamínicas. Os corticosteroides tópicos podem ser usados em casos de urticária pigmentosa extensa ou mastocitose difusa. Conforme as lesões desaparecem, a quantidade de células mastocitárias diminui. Embora possam ocorrer recidivas após a suspensão do tratamento, a melhora pode persistir por mais de um ano. Acredita-se que a resposta aos corticosteroides seja devido à redução da produção local do fator de células-tronco, que é essencial para a sobrevivência das células mastocitárias locais. Entretanto, o uso crônico de corticosteroides tópicos em crianças deve ser realizado com cautela devido ao risco de supressão adrenal (FERNANDES, 2002).

## Conclusão

Conclui-se, portanto que o tratamento mais eficaz para a mastocitose cutânea pode variar de acordo com a gravidade e a extensão das lesões cutâneas, bem como a resposta individual do paciente. Os tratamentos e abordagens comuns para a MC incluem os antagonistas de receptores de histamina (anti-histamínicos), os corticosteroides tópicos, a PUVA (psoraleno mais luz ultravioleta A) e os estabilizadores de mastócitos.

Em relação aos tratamentos farmacológicos que o paciente deve evitar pois são fatores desencadeantes, estão o ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco, indometacina, codeína, morfina, buprenorfina, dolantina, petidina, relaxantes musculares, opiáceos, polimixina B, quinino, indutores utilizados na anestesia geral e anestésicos locais contendo o grupo éter.

A escolha do tratamento mais eficaz dependerá da avaliação médica do paciente, do tipo e da extensão das lesões cutâneas, bem como da gravidade dos sintomas. A discussão sobre as opções de tratamento com um dermatologista ou especialista em mastocitose cutânea é essencial para desenvolver um plano de tratamento adequado para cada caso.





## Referências

CARTER, M. C.; METCALFE, D. D.; KOMAROW, H. D. Mastocytosis. *Immunology and allergy clinics of North America*, v. 34, n. 1, 1 fev. 2014.

CARVALHO, S. et al. NASCER E CRESCER Mastocitose Cutânea Difusa -que abordagem? A propósito de um caso clínico. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://repositorio.chporto.pt/bitstream/10400.16/619/1/Mastocitose%20cut%C3%A2nea.pdf>>. Acesso em: 03 ago. 2023.

COSTA, A. L. F. DA; CARVALHO, T. C. B.; SOUSA, A. V. L. DE. Mastocitose bolhosa na criança: relato de caso. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 80, p. 603–606, 1 dez. 2005.

CUNHA, F. et al. Mastocitose em idade pediátrica: Caracterização de um período de 5 anos num hospital central. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, v. 29, n. 2, 6 jul. 2021.

FERNANDES, E. I. Mastocitose Na Infância: Estudo Anátomo- Patológico E Imuno-Histoquímico. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002.

FERREIRA, S.; FERNANDES, I.; CABRAL, R.; et al. Manifestações Cutâneas nas Mastocitoses: Atualização. *Acta Médica Portuguesa*, v. 33, n. 4, p. 275, 2020.

GUERRER, B. L. Aspectos clínicos da mastocitose cutânea em 36 pacientes pediátricos. *acervodigital.ufpr.br*, 2020.

MACIAS, V. C. et al. MASTOCITOSE CUTÂNEA NA INFÂNCIA – ESTUDO RETROSPETIVO DE 32 DOENTES. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, v. 70, n. 4, p. 459–463, 1 jan. 2012.

MALUF, L. C.; BARROS, J. A. DE; MACHADO FILHO, C. D. DOS S. Mastocitose. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 84, p. 213–225, 1 jul. 2009.