

# Mastocitose sistémica – a propósito de um caso clínico

Systemic mastocytosis – a clinical case report

**Marco Melo\***, **Adelaide Deus\***, **António Aragão\*\***, **Eduardo Magalhães\*\*\***, **Fernando Santos<sup>§</sup>**, **Maria Helena Saldanha<sup>§§</sup>**

## Resumo

*Os A.A. descrevem o caso clínico de um indivíduo do sexo masculino, de 51 anos de idade, internado para estudo de um quadro clínico com evolução de cerca de 15 dias, caracterizado por cansaço fácil, tosse não produtiva, edema e lesões tipo urticária pigmentosa em ambas as pernas, para além de hipertermia nocturna. Dos antecedentes pessoais, salienta-se um episódio de shock histamínico em 1992.*

*Em relação ao exame objectivo, verificou-se acentuada palidez cutâneo-mucosa, temperatura subfebril, conglomerados adenopáticos nas cadeias axilar e inguinal, bilateralmente, para além de hepatoesplenomegalia homogénea e indolor.*

*Dos exames auxiliares de diagnóstico, destacamos: anemia macrocítica e trombocitopenia; hipergamaglobulinemia IgG; marcadores tumorais negativos; T.A.C. toracoabdominal: “(...) ligeiro derrame pleural bilateral, hepatoesplenomegalia homogénea e presença de adenopatias lombo-aórticas”; biópsia óssea: “envolvimento da medula óssea por nódulos de proliferação fibroblástica associada a infiltrado linfóide e de mastócitos, consistente com o diagnóstico de mastocitose sistémica. “As biópsias cutânea e hepática demonstraram, também, envolvimento daqueles órgãos no processo.*

\*Médico do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\*Assistente Hospitalar Graduada de Hematologia Clínica

§Chefe de Serviço de Medicina Interna e Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

§§Directora do Serviço de Medicina I dos Hospitais da Universidade de Coimbra e Professora Catedrática da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra  
Serviço de Medicina I dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 17/04/2002

*Effectuou terapêutica com metilprednisolona e ciclosporina A, obtendo-se melhoria clínica e analítica significativas.*

**Palavras chave:** anemia, trombocitopenia, mastocitose sistémica

## Abstract

*The A.A. describe a clinical case concerning an adult male, 51 years old, suffering from easy tiredness, dry cough, nocturnal fever along with oedema and pigmented lesions on both legs, of 15 days duration. In his past history he had suffered an episode of histaminic shock in 1992.*

*Clinical findings: slightly raised body temperature, paleness of the skin and mucosae, bilateral axillary and inguinal adenopathic conglomerates coexisting with painless and homogeneous hepatic and splenic enlargement. Both legs were covered with brown macular diffuse lesions, compatible with pigmented urticaria.*

*Laboratory findings revealed the presence of macrocytic anaemia thrombocytopenia; hypergammaglobulinemia IgG; negative tumour markers; thoracic and abdominal computerized axial tomography showed “(...) slight bilateral pleural effusion, homogeneous hepatic and splenic enlargement with the presence of enlarged lumbar and aortic lymph nodes”. Bone marrow biopsy result revealed “a medullary invasion by fibroblastic proliferation nodes associated with a lymphocytic and mast cells infiltration, allowing the diagnosis of Systemic mastocytosis “. Cutaneous and hepatic biopsies also showed the involvement of these organs in the pathologic process.*

*The patient was treated with methylprednisolone and cyclosporine A with remarkable reduction of symptoms*

**Key words:** Anaemia, Thrombocytopenia, systemic mastocytosis

## História clínica

Indivíduo do sexo masculino, com 51 anos de idade, raça caucasóide, casado, empregado numa oficina de reparação de automóveis há 30 anos, natural e residente no Concelho de Cantanhede, distrito de Coimbra.

Internado no serviço de Medicina I dos H.U.C., por quadro clínico com evolução de aproximadamente 15 dias, caracterizado por sudorese nocturna, tosse não produtiva, dispneia de esforço e astenia progressiva incapacitante. Fazia também referência à existência de lesões máculo-papulares

vermelho-acastanhadas, moderadamente pruriginosas, em ambas as pernas. Negava sintomas e ou sinais de discrasia sanguínea, bem como perda de peso, não sendo evidentes queixas específicas de órgão.

Em relação a antecedentes pessoais, há a destacar o facto de ser fumador de 20 cigarros/dia e o contacto com radiadores de automóveis há 30 anos.

Do ponto de vista dos antecedentes médico-cirúrgicos, destaca-se, em 1992, um episódio de choque histamínico despoletado por fenacetina e ácido acetilsalicílico, na sequência de acidente de viação, que motivou internamento hospitalar.

No que respeita a antecedentes familiares, há a referir a morte do pai, com 52 anos de idade, por neoplasia gástrica.

Objectivamente, constatou-se razoável estado geral e de nutrição (índice de massa corporal de 22 kg/m<sup>2</sup>), palidez cutâneo-mucosa marcada e temperatura axilar de 37.5°C. A auscultação cardíaca revelou um sopro sistólico mitral de grau II/VI. À palpação detectou-se existência de conglomerados adenopáticos indolores, móveis, de consistência duro-elástica, não aderentes aos planos profundos, nas cadeias axilares e inguinais, bilateralmente. Em ambas as pernas eram visíveis lesões máculo-papulares de tonalidade acastanhada, múltiplas e coalescentes, com edema circundante (Fig. 1 e Fig. 2).

Notou-se hepatomegalia homogénea e indolor, com o bordo do fígado localizado cerca de 3 cm abaixo do rebordo costal, na linha médio-axilar, bem como esplenomegalia indolor e homogénea com aproximadamente 8 cm. Restante exame objectivo sem anomalias dignas de menção.

As hipóteses de diagnóstico colocadas foram: neoplasia (doença linfoproliferativa ou outra), atendendo aos antecedentes familiares do doente e ao rebato sistémico do quadro clínico; patologia do foro infeccioso, nomeadamente endocardite, atendendo à existência de hipertermia e de um sopro sistólico mitral *de novo*.

No que respeita aos exames auxiliares de diagnóstico, destacava-se: Hemograma – eritropenia e trombocitopenia

( $1,53 \times 10^{12}$  e  $30 \times 10^6/L$ , respectivamente); hemoglobina: 4,9 g/dl; hematócrito 15,5 %; volume globular médio: 101 fl; fórmula leucocitária normal; velocidade de sedimentação: 105 mm, na 1ª. Hora, e fosfatase alcalina de 115 U/l. Os níveis de lisosima eram normais. Em relação a marcadores imunológicos, salienta-se hipergamaglobulinemia policlonal IgG e IgA. O proteinograma electroforético e a telerradiografia do tórax não evidenciavam anomalias e os marcadores tumorais eram negativos.

A ecocardiografia transtorácica revelou: “(...) válvula aórtica com cúspides fibrocalcificadas e insuficiência ligeira; imagens filamentosas aderentes à válvula aórtica que podem (probabilidade intermédia) corresponder a vegetações, pelo que se sugere *follow up*”. O doente foi também submetido a T.A.C. tóraco-abdominal que revelou hepatoesplenomegalia homogénea e adenopatias lombo-aórticas, as maiores das quais com 21 e 22 mm de diâmetro. O medulograma foi inconclusivo, por difícil aspiração, pelo que se efectuou biópsia medular óssea, que revelou medula envolvida por nódulos de proliferação fibroblástica associados a infiltrado linfóide e de mastócitos.

A biópsia hepática mostrou presença de mastócitos nos espaços porta e em alguns sinusóides, e a biópsia cutânea (retalho do membro inferior) identificou também presença de mastócitos intersticiais. O diagnóstico final foi de mastocitose sistémica.

A terapêutica pautou-se pela transfusão de várias unidades de concentrado eritrocitário, num total de oito unidades, bem como hidroxizina (25 mg *per os*, de 12/12 h) ranitidina (300 mg *per os*, de 12/12 h) e paracetamol (500 mg *per os*, em S.O.S.).

O doente foi posteriormente transferido para o serviço de hematologia do nosso hospital, onde prosseguiu a terapêutica com metilprednisolona (80 mg *per os* id) ciclosporina A (200 mg *per os*, id) e ácido fólico (10 mg *per os* id).

Assistiu-se a melhoria clínica significativa, não se tendo notado qualquer intercorrência, embora os parâmetros hematológicos se mantivessem em níveis bastante inferiores



Fig. 1



Fig. 2

**Quadro I – Mastocitose sistêmica (a propósito de um caso clínico) – Evolução dos parâmetros hematológicos desde o internamento até o momento actual. Durante este período, o doente foi transfundido com 10 unidades de concentrado eritrocitário.**

Data	15.08	25.9	17.10	21.02	02.05	28.11	21.01
Eritrócitos ( $10 \times 10^{12}/L$ )	1,53	2,47	2,84	3,89	3,54	1,77	1,86
Hemoglobina (g/dl)	4,9	7,6	9,3	12,8	11,7	6,0	6,1
Hematócrito	15,5	23,0	28,0	38,0	34,2	18,1	18,4
V.G.M. (fl)	101	93	98,5	97,8	96,4	102,8	98,8
Leucócitos ( $10 \times 10^6/L$ )	4,7	4,90	5,60	8,90	11,0	7,20	3,30
Plaquetas ( $10 \times 10^6/L$ )	30	27	43	80	87	98	54

à normalidade aquando da alta hospitalar – hemoglobina: 7,6 g/dl; eritrócitos:  $1,53 \times 10^{12}/L$ ; plaquetas:  $27 \times 10^6/L$ ; V.G.M.: 93 fl; a velocidade de sedimentação era, nesta altura, de 42 mm (1ª hora).

Atendendo a que o doente se encontrava clinicamente bem, apirético, hemodinamicamente estável e sem sinais de perturbação da crase sanguínea, teve alta para o domicílio, medicado com metilprednisolona, ciclosporina A e ácido fólico nas mesmas doses do internamento, bem como hidroxizina (25 mg de 8/8 horas) e omeprazole (20 mg de 12/12 horas).

Observado em consulta externa no dia 13/10/00, não referia queixas dignas de registo, notando-se redução de quatro e 1 cm nas dimensões do baço e do fígado, respectivamente. Apresentava hemograma com eritrócitos de  $2,84 \times 10^{12}/L$ , hemoglobina de 9,30 g/dl e  $43 \times 10^6/L$  plaquetas. A cinética do ferro revelou a existência de sobrecarga naquele metal (197 mg/dl) e ferritina de 947 ng/ml, sem, contudo, condicionar disfunção orgânica aparente. Manteve, em ambulatório, a terapêutica já referida.

Observado novamente em consulta externa a 21/02/01, não referia qualquer queixa digna de menção e ao exame objectivo, para além de aumento significativo do peso e fácies cushingóide, não havia anomalias a registar. De referir o desaparecimento das lesões de urticária pigmentosa. Do ponto de vista analítico, é de referir elevação significativa dos parâmetros hematológicos — hemoglobina: 12,8 g/dl; eritrócitos  $3,89 \times 10^{12}/L$ ; leucócitos:  $8,90 \times 10^6/L$ ; e plaquetas:  $80 \times 10^6/L$ .

O *Quadro 1* mostra a evolução dos parâmetros analíticos (hemograma), desde o internamento até ao momento actual.

A 28/11/01, apresentava o seguinte hemograma – eritrócitos:  $1,77 \times 10^{12}/L$ ; hemoglobina: 6,9 g/dl; concentração de hemoglobina corpuscular média: 33,3 pg e plaquetas  $98 \times 10^6/L$ , tendo sido reinternado. Do ponto de vista clínico, apresentava cansaço fácil, dispneia de esforço e acentuada pali-

dez cutâneo-mucosa. Tendo em mente um processo iatrogénico induzido pela corticoterapia, ponderou-se a hipótese de hidroxúria, mas, de acordo com a literatura, a terapêutica não interfere no tempo de sobrevida e a qualidade de vida do doente em questão parece estar melhorada com o regime de associação metilprednisolona e ciclosporina A. Por este motivo, o doente recebeu nova transfusão e retomou a terapêutica nas doses que anteriormente fazia, suplementado com omeprazol (40 mg *per os* id) e sucralfato (1g *per os* 4 id).

## Discussão

A mastocitose sistêmica é uma doença que resulta da proliferação neoplásica de mastócitos envolvendo frequentemente a pele e outros órgãos tais como medula óssea, fígado, baço e gânglios linfáticos<sup>1,2</sup>.

Na maioria dos pacientes, a sintomatologia deve-se à libertação de mediadores mastocitários, entre os quais histamina, serotonina, heparina e outros. Diversos factores, entre os quais o calor, exercício físico, *stress* físico e emocional, álcool, aspirina, opiáceos, anti-inflamatórios não esteróides e produtos de contraste iodado, poderão precipitar a desgranulação mastocitária e, por conseguinte, dar origem a uma panóplia de sintomas tais como: *flushing*, cefaleias, urticária, prurido, náuseas e vômitos, dor abdominal, diarreia, broncospasma e, eventualmente, hipotensão arterial, síncope e hemorragia digestiva<sup>2</sup>. No caso em questão, estávamos perante uma forma de apresentação mais subtil, com um quadro clínico de carácter consumptivo, de evolução subaguda e no qual as manifestações cutâneas de urticária pigmentosa, associadas às alterações laboratoriais, nos orientaram para a realização de estudos anátomo-patológicos que nos conduziram ao diagnóstico.

A urticária pigmentosa é a manifestação cutânea mais frequente neste tipo de patologia, ocorrendo em mais de 90% dos doentes com a forma indolente da doença. Caracteriza-se pela existência de erupção geralmente máculo-papular

de tonalidade vermelho-acastanhada, pruriginosa, podendo atingir toda a superfície cutânea e até mesmo as mucosas.<sup>3</sup> A inexistência das referidas lesões, bem como de outras alterações cutâneas constituem, segundo vários autores, factores de mau prognóstico nos doentes com mastocitose sistêmica.

No que diz respeito à localização extracutânea, segundo a literatura, a medula óssea é o órgão mais frequentemente atingido (90% dos casos).<sup>4</sup> As organomegalias são também frequentes, sendo comum a infiltração hepática e a esplenomegalia, esta associada a hiperesplenismo, podendo contribuir para o aparecimento de alterações hematológicas como as citopenias periféricas.<sup>5</sup> As adenopatias surgem em menos de 50 % dos doentes com mastocitose sistêmica; no entanto, os casos de hepatoesplenomegalia associados a adenopatias devem ser estritamente vigiados devido a possível evolução para uma forma mais agressiva da doença.<sup>5</sup>

As alterações hematológicas mais frequentes na mastocitose sistêmica são: anemia (30-50% dos casos); trombocitopenia e leucopenia (15-20%); eosinofilia (menos de 40%) e basofilia (menos de 7% dos casos).<sup>5</sup>

Exceptuando a sintomatologia resultante do atingimento gastrointestinal e ósseo, não presentes no nosso doente, todas as restantes alterações descritas podem ser encontradas no caso que aqui apresentamos.

O diagnóstico foi obtido através do estudo histológico da medula óssea, que é um dos elementos-chave para a documentação da entidade nosológica. Importantes também como meios auxiliares de diagnóstico são o exame macro e microscópico da pele e o doseamento dos mediadores mastocitários em urina de 24 horas.<sup>5</sup>

A terapêutica estipulada no presente caso respeita as linhas gerais traçadas pela literatura, isto é, prioritariamente dirigida para a prevenção e inibição da desgranulação mastocitária, com a evicção das substâncias já citadas e o recurso a fármacos anti-histamínicos(H1 e H2).<sup>6</sup>

Devido à infiltração maciça da medula óssea, bem como ao atingimento de outros órgãos pelas células mastocitárias, presente no nosso doente, a terapêutica foi complementada com metilprednisolona e ciclosporina A. O recurso a tais fármacos, constituindo pois uma terapêutica mais agressiva, está indicado, entre outras situações, nos casos caracterizados por envolvimento ósseo extenso, hepatoesplenomegalia e linfadenopatias, causadas pela infiltração mastocitária. Tal associação parece ter benefício igualmente nos casos com atingimento cutâneo, melhorando nomeadamente as lesões de urticária pigmentosa, o que sucedeu no presente caso. Desta forma, não foi necessário recorrer à fototerapia, indicada nestas situações, até porque o grau de envolvimento cutâneo, a nosso ver, não o justificava.

A gastrite iatrogénica induzida pelos corticosteróides fez-nos ponderar a substituição da associação metilprednisolona e ciclosporina por hidroxiureia que, embora não constituindo terapêutica de primeira linha, reduz a infiltração

mastocitária.<sup>7</sup> No entanto, devido à ausência de benefício em termos de sobrevida evidenciada em algumas séries, decidiu-se reintroduzir a terapêutica inicial associada a citoproteção gástrica, em regime de internamento.

O interferon  $\alpha$ -2b está indicado e parece ter utilidade na diminuição da sintomatologia dos doentes com formas agressivas da doença que não respondem às outras modalidades terapêuticas; contudo, não há evidência, até à data, de que tal terapêutica altere o curso da doença.<sup>7</sup>

As células mastocitárias, pertencendo à linha histiocitária, são pouco sensíveis à terapêutica imunossupressora. Por isso, a grande finalidade do tratamento não será tanto a cura, mas, sim, retardar a evolução da doença.

Sendo tão importante o controlo da desgranulação mastocitária quanto a terapêutica imunossupressora, não se poderá esquecer os fármacos anti-histamínicos (H1 e H2), por forma a evitar os episódios de anafilaxia e, eventualmente, a morte.

O prognóstico da mastocitose depende de vários factores. No que diz respeito à idade, as formas pediátricas são, na maioria dos casos, autolimitadas, regredindo muitas vezes espontaneamente. No adulto, o prognóstico parece ser mais reservado nas mulheres, nos pacientes com mais de 60 anos de idade e nos casos com hemopatia associada. Na leucemia de mastócitos, felizmente rara, a sobrevida não ultrapassa, em média, os seis meses.<sup>8,9</sup>

## Bibliografia

1. O Lortholary, L Laroche, P Lortholary et al. Mastocytoses systémiques et mastocytoses malignes. *La Presse Medicale* 1990; 19: 125-128.
2. Barbara J Bain: Review: Systemic Mastocytosis and other Mast cell Neoplasms. *British Journal of Hematology* 1999;106:9-17.
3. Nicholas A Soter. Mastocytosis and The Skin. *Haematology/Oncology Clinics of North America* 2000;14(3):537-550.
4. JoDavid Fine. Mastocytosis-Review. *International Journal of Dermatology* 1980;19:117-123.
5. L Escribano Mora, J Villarrubia Espinosa, C Cerveró Santiago y C Bellas Menéndez: Mastocitosis Sistémica. Clasificación, Clínica, Diagnóstico y Tratamiento. *Medicine* 1996;7(31): 1367-1372.
6. Tharp. The spectrum of mastocytosis. *American Journal of Medical Sciences* 1985;289(3): 119-132.
7. Alexandra S Worobec. Treatment of Systemic Mast Cell Disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2000;14(3): 659-680.
8. Torrey E, Simpson K, Wilbur S, Munoz P, Skikne B. Malignant mastocytosis with circulating mast cells. *American Journal of Hematology* 1991;37(4): 283.
9. Valent P, Homy HP, Escribano L et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consense proposal. *Leukemia Research* 2001; 25(7): 603-625.