



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RITA FERREIRA MARTINS

Síndrome de ativação mastocitária

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE IMUNOLOGIA CLÍNICA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR CELSO PEREIRA

DR^a ISABEL CARRAPATOSO

ABRIL/2020

ÍNDICE GERAL

RESUMO	5
Palavras-Chave.....	6
ABSTRACT	7
Key-Words	8
I. INTRODUÇÃO	9
II. MATERIAIS E MÉTODOS.....	13
III. RESULTADOS	14
1. CLASSIFICAÇÃO	14
1.1. Síndrome de ativação mastocitária primária	14
1.2. Síndrome de ativação mastocitária secundária.....	17
1.3. Síndrome de ativação mastocitária idiopática	17
2. APRESENTAÇÃO CLÍNICA	19
3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	22
4. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA	25
4.1. Avaliação geral	26
4.2. Estudo alergológico	27
4.3. Marcadores de ativação mastocitária.....	28
4.4. Biópsia líquida	30
4.5. Biópsia e aspirado de medula óssea	31
4.6. Biópsia cutânea	33
4.7. Abordagem do compromisso ósseo.....	33
4.8. Proposta de algoritmo diagnóstico.....	35
5. ABORDAGEM TERAPÊUTICA.....	36
5.1. Evicção de desencadeantes	36
5.2. Tratamento dirigido aos mediadores mastocitários	37
5.3. Corticoterapia sistêmica.....	40
5.4. Citorredução farmacológica	40
5.5. Inibidores da tirosina quinase	42
5.6. Situações clínicas particulares.....	42
5.7. Proposta de algoritmo terapêutico	47
IV. DISCUSSÃO	48
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Síndrome de ativação mastocitária: critérios diagnósticos.	12
Figura 2. Classificação da síndrome de ativação mastocitária.	14
Figura 3. Manifestações clínicas mais frequentes e de maior valor diagnóstico na síndrome de ativação mastocitária.	19
Figura 4. Proposta de algoritmo diagnóstico perante a suspeita de síndrome de ativação mastocitária.	35
Figura 5. Algoritmo terapêutico proposto na síndrome de ativação mastocitária.	47

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Principais mediadores mastocitários e respetivas manifestações clínicas.	10
Tabela 2. Classificação da mastocitose de acordo com a atualização de 2016 da Organização Mundial de Saúde.	15
Tabela 3. Critérios diagnósticos da mastocitose sistémica de acordo com a atualização de 2016 da Organização Mundial de Saúde.	16
Tabela 4. Mastocitose sistémica: achados B e C.	20
Tabela 5. Condições clínicas envolvidas no diagnóstico diferencial da síndrome de ativação mastocitária.	22
Tabela 6. Sistema de pontuação utilizado pela <i>Red Española de Mastocitosis</i> na previsão de patologia clonal em doentes com SAM.	26
Tabela 7. Causas de um valor elevado de triptase sérica em condições basais.	29

SIGLAS E ACRÓNIMOS¹

AAS – ácido acetilsalicílico

ADN – ácido desoxirribonucleico

AINEs – anti-inflamatórios não esteroides

ASO-PCR – reação de polimerase em cadeia com oligonucleótidos específicos de alelo

APTT – tempo de tromboplastina parcial ativada

CPA – carboxipeptidase A

CPARA – Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas

CTX – telopeptídeo c-terminal

DGS – Direção Geral da Saúde

DRC – doença renal crónica

EDA – endoscopia digestiva alta

FA – fosfatase alcalina

FcεRI – recetor IgE de alta afinidade

FDA – *Food and Drug Administration*

FDG – fluorodesoxiglicose

IBP – inibidor da bomba de prótons

IFNα – interferão alfa

IgE – imunoglobulina E

IM – intramuscular

IL-6 – interleucina-6

LDH – desidrogenase láctica

LTE4 – leucotrieno E4

MC – mastocitose cutânea

MO – medula óssea

MS – mastocitose sistémica

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPG – osteoprotegerina

PAF – fator de ativação plaquetária

SIGLAS E ACRÓNIMOS¹: continuação

PCR – proteína C-reativa

PET – tomografia por emissão de positrões

PGD2 – prostaglandina D2

PT – tempo de protrombina

RANKL – ligando do recetor ativador do fator nuclear *kappa-B*

REMA – *Red Española de Mastocitosis*

RMN – ressonância magnética nuclear

SAM – síndrome de ativação mastocitária

SAMM – síndrome de ativação mastocitária monoclonal

SCF – *stem cell factor*

SP – sangue periférico

TC – tomografia computadorizada

TNF α – fator de necrose tumoral alfa

UP – urticária pigmentosa

¹Quando a tradução do inglês alterava o sentido da sigla ou acrónimo, optou-se por manter o inglês.

RESUMO

Identificados em 1878 por Paul Ehrlich, os mastócitos são células multifuncionais complexas e um elemento-chave do sistema imunitário. A ativação mastocitária, embora comum e possivelmente necessária para a manutenção da sobrevivência, associa-se a inúmeros processos patológicos, encontrados com frequência na prática médica.

A síndrome de ativação mastocitária inclui um grupo heterogêneo de doenças e descreve uma constelação de sintomas sistêmicos graves, secundários à libertação de mediadores vasoativos e inflamatórios pelos mastócitos ativados. Para que a síndrome de ativação mastocitária seja considerada, ter-se-ão de reunir três critérios diagnósticos: presença de sintomas sistêmicos recorrentes e consistentes com a ativação mastocitária; envolvimento documentado dos mastócitos por estudos bioquímicos; e resposta apropriada a tratamentos que tenham como alvo os mastócitos e/ou os mediadores mastocitários. Atualmente, o biomarcador mais específico de ativação mastocitária é a triptase.

Uma vez definida, esta entidade pode ser dividida em primária, secundária ou idiopática. Na variante primária (clonal), existe uma mutação ao nível das células progenitoras, o que leva a uma produção anormal de mastócitos, em termos qualitativos e/ou quantitativos. Incluem-se aqui dois subgrupos: a mastocitose e a síndrome de ativação mastocitária monoclonal. Na variante secundária (não clonal), os mastócitos são normalmente produzidos na medula óssea, mas ocorre uma ativação reativa desencadeada por processos mediados por imunoglobulina E ou por outros mecanismos. Em alguns doentes, porém, não é encontrada uma causa clara para os episódios, surgindo a designação idiopática. A caracterização diagnóstica é fundamental para discriminar com precisão o tipo e estadiamento da síndrome, tendo óbvias implicações no plano terapêutico a adotar.

O tratamento deve, pois, ser personalizado, e integrar medidas gerais (evicção de desencadeantes), bem como farmacológicas, ajustadas a cada situação clínica. Abordam-se os grupos de fármacos preconizados e o algoritmo terapêutico.

Com base numa revisão exaustiva da literatura, o presente trabalho pretende elencar os aspetos clínicos, diagnósticos e terapêuticos deste distúrbio relativamente incomum e mal caracterizado. Paralelamente, pretende-se sensibilizar os profissionais de saúde para esta síndrome, o que possibilitará um diagnóstico mais precoce e um enquadramento clínico mais ajustado, bem como encorajar novas linhas de investigação.

Palavras-Chave: Mastócitos, Ativação Mastocitária, Mastocitose, Triptase, *c-KIT*, Alergia, Anafilaxia, Osteoporose.

ABSTRACT

Identified by Paul Ehrlich in 1878, mast cells are complex multifunctional cells and a key component of immune system. Mast cell activation, although common and possibly necessary for maintenance of survival, is associated with several pathological processes that are frequently seen in clinical practice.

Mast cell activation syndrome includes a heterogeneous group of disorders and designates a constellation of severe systemic symptoms, secondary to the release of vasoactive and inflammatory mediators by activated mast cells. It is important to satisfy all three diagnostic criteria before concluding that a given patient suffers from mast cell activation syndrome: presence of recurrent systemic symptoms consistent with mast cell activation; documented participation of mast cells by biochemical studies; and appropriate response to medications targeting mast cells and/or mast cell mediators. Currently, the most specific biomarker of mast cell activation is tryptase.

Once defined, this syndrome must be divided into primary, secondary or idiopathic. In the primary (clonal) entity, there is a mutation of the progenitor cells, which leads to an abnormal production of mast cells, in qualitative and/or quantitative terms. Two subgroups are described here: mastocytosis and monoclonal mast cell activation syndrome. In the secondary (non-clonal) entity, mast cells are normally produced in the bone marrow, but reactive activation occurs by immunoglobulin E mediated processes or by other mechanisms. In some patients, however, no clear cause for the mast cell activation episodes is found. These patients are termed to have idiopathic mast cell activation syndrome. A diagnostic characterization is essential to accurately discriminate these patients, with obvious implications for the therapeutic plan to be adopted.

Treatment approach must be individualized and integrates general measures (avoidance of triggers), as well as pharmacological measures adjusted to each clinical situation. Groups of recommended drugs and therapeutic algorithm are addressed in this paper.

Based on an exhaustive literature review, the present work intends to list the clinical, diagnostic and therapeutic aspects of this relatively unusual and poorly characterized disorder. At the same time, it is intended to make health professionals aware of this syndrome, which will enable an earlier diagnosis and a more adjusted clinical framework, as well as encourage new lines of research.

Key-Words: Mast Cells, Mast Cell Activation, Mastocytosis, Tryptase, *c-KIT*, Allergy, Anaphylaxis, Osteoporosis.

I. INTRODUÇÃO

Identificados pela primeira vez em 1878 por Paul Ehrlich, os mastócitos são células multifuncionais do sistema imunitário [1]. Derivam dos precursores mieloides comuns da medula óssea (MO) mas, ao contrário das restantes células hematopoiéticas, só terminam a sua diferenciação nos tecidos periféricos, sob influência do microambiente local [2]. Morfologicamente, têm 7 a 12 µm de diâmetro e apresentam uma forma redonda a oval, com um núcleo redondo central e inúmeros grânulos citoplasmáticos [1].

Os mastócitos estão presentes em todos os tecidos humanos, principalmente naqueles que se encontram na interface com o exterior: pele, mucosa respiratória e trato gastrointestinal [1]. Graças a esta distribuição privilegiada são verdadeiras células sentinelas, atuando como primeira linha de defesa contra patógenos, alergénios e outros agentes ambientais potencialmente prejudiciais [1, 3]. Encontram-se também estrategicamente localizados na proximidade de células nervosas e de vasos sanguíneos e linfáticos, pelo que têm a capacidade de libertar mediadores inflamatórios locais para células e tecidos distantes [4]. O microambiente tem influência no fenótipo destas células, pelo que mastócitos de diferentes tecidos são fenotipicamente distintos [5, 6]. Nos tecidos humanos distinguem-se, com base na expressão de proteases, dois subtipos principais: os mastócitos que expressam triptase, quimase, carboxipeptidase A (CPA) e catepsina G (M-Tc) predominam na pele e no tecido conjuntivo; os mastócitos que expressam apenas triptase (M-T) predominam no parênquima pulmonar e na mucosa intestinal [3, 7]. Dada a plasticidade inerente a esta célula, mudanças fenotípicas podem ocorrer em qualquer fase da sua existência [7, 8].

Embora constituam uma população celular relativamente reduzida, os mastócitos participam em diversos processos biológicos necessários para a manutenção da homeostasia [1, 8]. Destaca-se o papel na resposta imunitária inata (defesa do hospedeiro face a agentes infecciosos e neutralização de toxinas) e adquirida, bem como na reparação tecidual e angiogénese [1, 5]. Não obstante, os mastócitos têm sido implicados na patogénese de diversas situações clínicas, onde se incluem as doenças inflamatórias, autoimunes, cardiovasculares e neoplásicas (crescimento e neovascularização tumorais) [7, 8].

A biologia dos mastócitos é extremamente complexa, já que estes expressam um grande número de recetores membranares que, por sua vez, permitem a ativação celular face a um vasto espetro de moléculas endógenas e exógenas [3]. O KIT (CD117, c-KIT) é um recetor tirosina quinase do tipo III, e é um dos mais relevantes recetores mastocitários [1, 9]. O seu

ligando, o *stem cell factor* (SCF), é um fator de crescimento fulcral para a sobrevivência, diferenciação, proliferação, migração e ativação dos mastócitos [9]. Mutações de ganho-de-função do proto oncogene *c-KIT* levam a uma ativação constitutiva do recetor KIT e associam-se a doenças neoplásicas, onde se inclui a mastocitose [1, 8].

As reações de hipersensibilidade imediata (do tipo I) mediadas por imunoglobulina E (IgE) constituem o mecanismo de ativação mastocitária mais estudado e clinicamente mais relevante [1]. No entanto, os mastócitos também podem ser ativados por vários estímulos não mediados por IgE, como por exemplo: hormonas; fragmentos do complemento; outras imunoglobulinas; agentes infecciosos e péptidos antimicrobianos; neuropéptidos; toxinas; quimiocinas, citocinas e outros mediadores inflamatórios; alguns medicamentos; e estímulos físicos, como pressão ou temperatura [10].

Independentemente do mecanismo subjacente, a consequência final da ativação mastocitária traduz-se na libertação de substâncias biologicamente ativas [1]. Uma vez estimulados, os mastócitos libertam mediadores previamente formados e armazenados nos grânulos citoplasmáticos, através de uma rápida desgranulação, bem como mediadores sintetizados *de novo* [5]. Os mediadores previamente formados incluem aminas biogénicas (histamina, serotonina), proteases (triptase, CPA, quimase), proteoglicanos (heparina, sulfato de condroitina) e citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α). Os mediadores sintetizados *de novo* incluem produtos fosfolipídicos obtidos a partir do metabolismo da membrana celular (fator de ativação plaquetária (PAF), prostaglandinas, leucotrienos) e mediadores proteicos, como citocinas e quimiocinas [1]. É ainda importante salientar que a secreção de mediadores é seletiva, isto é, os mastócitos podem libertar diferentes mediadores em resposta a diferentes estímulos ativadores [11]. A grande diversidade de mediadores mastocitários (mais de 200) justifica o amplo espectro de manifestações clínicas verificadas no decurso da ativação mastocitária [1, 12]. A Tabela 1 discrimina algumas delas [1, 10].

Tabela 1. Principais mediadores mastocitários e respetivas manifestações clínicas.

Mediadores pré formados	Histamina	Cefaleias, hipotensão, obstrução nasal/rinorreia/crises esternutórias, urticária +/- angioedema, prurido, <i>flushing</i> , náuseas/vómitos, diarreia, dor abdominal.
	Triptase	Diátese hemorrágica, broncoespasmo, proliferação fibroblástica e síntese de colagénio

Mediadores pré formados	Quimase/CPA	Hipertensão, taquicardia
	Heparina	Diátese hemorrágica
Mediadores fosfolipídicos	PAF	Edema do pulmão, urticária, broncoconstrição, hipotensão, taquicardia, cólicas abdominais
	Prostaglandina D2 (PGD2)	Secreção mucosa, broncoconstrição, instabilidade vascular, vasodilatação periférica, vasoconstrição coronária e pulmonar, inibição da agregação plaquetária, ativação de células dendríticas, recrutamento de eosinófilos e neutrófilos, aumento da libertação de histamina pelos basófilos
	Leucotrieno E4 (LTE4)	Broncoconstrição, hiperreatividade brônquica, instabilidade vascular, aumento da permeabilidade vascular, secreção de muco, formação de edema
Citocinas	Indução e regulação da resposta inflamatória, angiogénese	
Quimiocinas	Recrutamento de outras células inflamatórias e regulação da resposta imunitária	

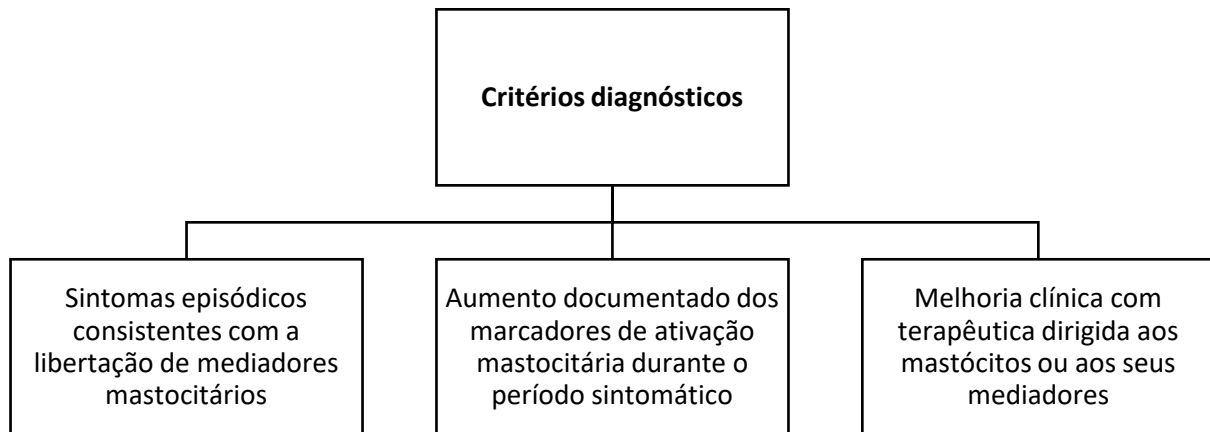
Tabela 1. Principais mediadores mastocitários e respetivas manifestações clínicas: continuação.

A síndrome de ativação mastocitária (SAM) designa uma entidade clínica descrita, pela primeira vez, em 2010, e compreende um grupo de doenças nas quais os doentes apresentam sintomas multissistémicos diretamente precipitados pela libertação de mediadores mastocitários [13, 14]. Para que este diagnóstico possa ser estabelecido, ter-se-ão de reunir, obrigatoriamente, três critérios:

- 1) Presença de sintomas agudos e recorrentes, envolvendo dois ou mais sistemas de órgãos simultaneamente;
- 2) Envolvimento documentado dos mastócitos por estudos bioquímicos, isto é, os episódios sintomáticos terão de estar associados a uma elevação de um ou mais mediadores mastocitários;
- 3) Resposta clínica apropriada a tratamentos que tenham como alvo os mastócitos e/ou os mediadores mastocitários (Figura 1) [13-15].

Como nenhum sintoma é patognomónico de SAM, é importante satisfazer os três critérios antes de se concluir que os sintomas de um dado doente são consequência da ativação mastocitária. O marcador mais específico de ativação mastocitária é a triptase e os valores obtidos durante o período sintomático devem ser comparados com os valores basais do mesmo indivíduo [15].

Figura 1. Síndrome de ativação mastocitária: critérios diagnósticos.



A SAM é uma entidade clínica extremamente heterogénea e com grande impacto na qualidade de vida [16]. Tendo em conta a variabilidade marcada, destaca-se a dificuldade clínica para a avaliar, diagnosticar e tratar com eficácia [12]. Deste modo, o presente trabalho prende-se, fundamentalmente, com dois objetivos: familiarizar os profissionais de saúde com a SAM, através de uma revisão da literatura mais atual, e abrir portas a investigações futuras, indispensáveis a uma melhoria da qualidade de vida destes doentes.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração da presente revisão bibliográfica, procedeu-se a uma pesquisa e seleção de artigos científicos na plataforma de dados do Pubmed (NCBI), que decorreu entre março de 2019 e março de 2020, e teve como objetivo a recolha de bibliografia relativa ao tema.

Como abordagem inicial, foi utilizado o termo de pesquisa “Mast Cell Activation Syndrome”. Deu-se primazia aos artigos de revisão publicados entre o ano de 2015 e o ano de 2020, redigidos em língua inglesa, com texto completo e relativos a estudos em humanos. Foram obtidos, assim, um total de 199 artigos. Privilegiaram-se as seguintes palavras-chave: *Mast Cell(s)*, *Mast Cell Activation*, *Mast Cell Activation Syndrome*, *Mastocytosis*, *Mast Cell Mediators*, *Tryptase*, *Anaphylaxis*, *Allergy*, *c-KIT*, *Osteoporosis*.

Posteriormente, os artigos foram lidos na íntegra, e selecionados tendo em conta a sua relevância científica e atualização. Da mesma forma, foram excluídos dados repetidos ou artigos que não se enquadravam no âmbito da revisão, restando 50 artigos. Foram ainda realizadas pesquisas adicionais dirigidas aos subtemas abordados. Neste contexto, utilizaram-se os seguintes termos e equações de pesquisa:

- "Mastocytosis, Systemic/diagnosis"[Mesh] OR "Mastocytosis, Systemic/diagnostic imaging"[Mesh]
- "Food Hypersensitivity/diagnosis"[Mesh]

Desta forma foi possível incluir outras 6 publicações. Foram também consideradas, pela sua relevância ao tema, 40 referências bibliográficas resultantes das pesquisas anteriores e de outras publicações científicas, incluindo artigos prévios ao período definido entre 2015 e 2020.

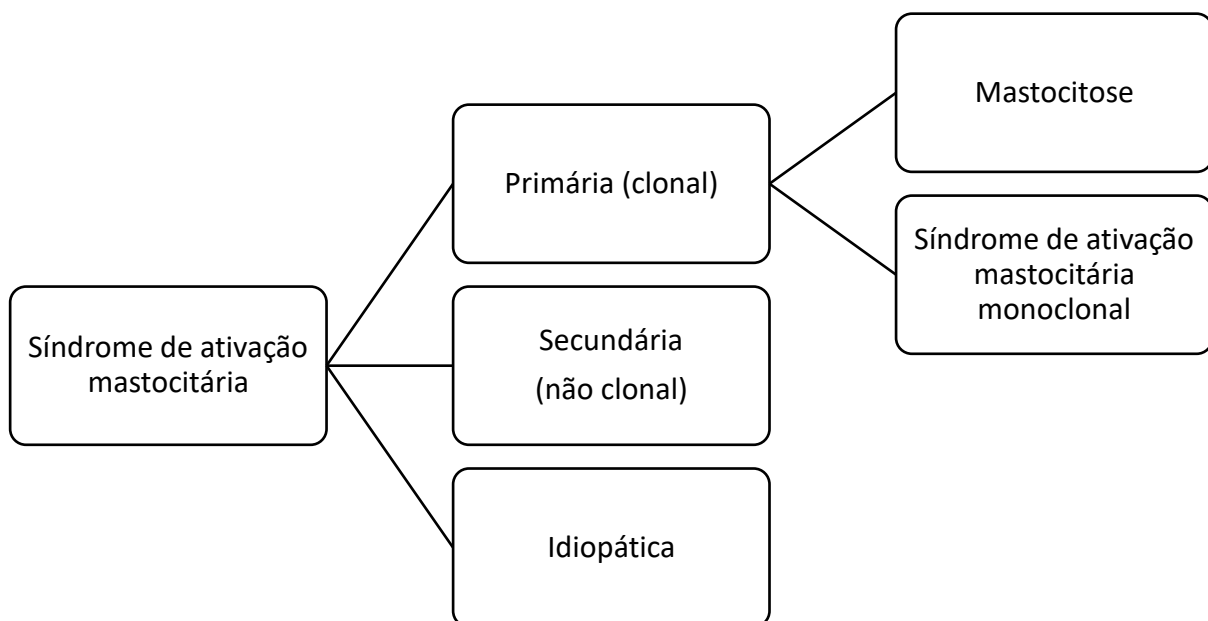
Por fim, foram ainda consultadas quatro normas de orientação clínica da Direção Geral da Saúde (DGS) e Ordem dos Médicos.

III. RESULTADOS

1. CLASSIFICAÇÃO

Existem duas circunstâncias nas quais a ativação mastocitária origina um processo patológico. A primeira circunstância ocorre quando os mastócitos são produzidos de forma anormal (quantitativa ou qualitativamente). Na segunda circunstância, os mastócitos são normais em morfologia e número, mas a sua ativação é desproporcionalmente exagerada face à necessidade de proteger o organismo. Um exemplo extremo de ativação mastocitária inapropriada é a anafilaxia [15]. Neste contexto, e de acordo com a etiologia subjacente, a SAM pode ser classificada em SAM primária (ou clonal) e em SAM secundária (ou não clonal), distinguindo-se ainda a SAM idiopática (Figura 2) [17, 18].

Figura 2. Classificação da síndrome de ativação mastocitária.



1.1. Síndrome de ativação mastocitária primária

A SAM primária, também designada de clonal, resulta de um defeito intrínseco ao nível dos progenitores mastocitários, o que, por sua vez, conduz a uma população celular alterada [15]. Marcadores clonais estão presentes e incluem, por exemplo, a mutação *D816V* ao nível do gene *c-KIT* ou a expressão aberrante de CD25 por parte dos mastócitos [14]. A SAM primária engloba duas categorias principais: a mastocitose e a síndrome de ativação mastocitária monoclonal (SAMM) (Figura 2) [17, 18].

A mastocitose é uma doença heterogénea, caracterizada pela proliferação e acumulação dos mastócitos em diferentes tecidos [19]. De acordo com a atualização de 2016 da Organização Mundial de Saúde (OMS), pode ser classificada em mastocitose cutânea (MC), mastocitose sistémica (MS) ou sarcoma mastocitário (Tabela 2) [20]. A MC engloba a MC maculopapular ou urticária pigmentosa (UP), a MC difusa e o mastocitoma cutâneo [21]. Por sua vez, a MS subdivide-se em MS indolente, MS quiescente, MS associada a neoplasia hematológica de diferente linhagem, MS agressiva e leucemia mastocitária [22]. Sintomas de ativação mastocitária podem ocorrer em todos os subtipos mencionados [15].

Tabela 2. Classificação da mastocitose de acordo com a atualização de 2016 da Organização Mundial de Saúde.

Mastocitose cutânea (MC)	MC maculopapular = UP
	MC difusa
	Mastocitoma cutâneo
Mastocitose sistémica (MS)	MS indolente
	MS quiescente
	MS associada a neoplasia hematológica
	MS agressiva
	Leucemia mastocitária
Sarcoma mastocitário	

A MC ocorre tipicamente em crianças e limita-se à pele [23]. No entanto, sintomas sistémicos podem estar presentes, já que os mastócitos ativados são capazes de libertar mediadores que atuam à distância [15]. A MS é mais comum em adultos e acomete pelo menos um órgão extra cutâneo (MO, trato gastrointestinal, gânglios linfáticos, baço, fígado), com ou sem envolvimento da pele [24, 25]. Finalmente, os sarcomas mastocitários são tumores extremamente raros, tendo já sido relatados ao nível dos pulmões, da laringe, do cólon e intracranianos [26, 27, 28, 29]. Geralmente acabam por se transformar em leucemia mastocitária [30].

As mutações do gene *c-KIT* são a marca molecular da mastocitose e estão presentes na maior parte dos doentes. A MS associa-se frequentemente a uma mutação somática pontual no *codão 816 (D816V)* e a sua presença constitui um dos critérios minor para o diagnóstico desta entidade. Nas crianças, a frequência da mutação *D816V* é mais baixa, e o tipo e localização das alterações nos restantes casos variam significativamente [31, 32].

Os critérios diagnósticos da MS, estabelecidos pela OMS e atualizados em 2016, encontram-se descritos na Tabela 3. O critério *major* corresponde a uma infiltração mastocitária multifocal, normalmente documentada na MO. Os critérios *minor* incluem uma morfologia celular alterada, uma expressão anormal de CD2 e/ou CD25, uma mutação ativadora ao nível do *codão 816* do *c-KIT* (*D816V*), e uma concentração persistente de triptase sérica superior a 20 ng/ml. Quando o critério *major* e um *minor* ou três critérios *minor* coexistem, o diagnóstico pode ser estabelecido [20].

Tabela 3. Critérios diagnósticos da mastocitose sistêmica de acordo com a atualização de 2016 da Organização Mundial de Saúde.

Critério <i>major</i>	Infiltrado mastocitário multifocal (≥ 15 mastócitos/aglomerado) na MO e/ou outros órgãos extra cutâneos
Critérios <i>minor</i>	Mastócitos de morfologia atípica
	Mutação pontual do <i>codão 816</i> do <i>c-KIT</i>
	Expressão de CD2 e/ou CD25 pelos mastócitos
	Triptase sérica basal ≥ 20 ng/ml (não pode ser considerado se neoplasia hematológica associada)

Em aproximadamente 10% dos casos, a MC com início na infância pode evoluir para MS, persistindo na vida adulta. Nestas circunstâncias, pode observar-se uma variante histopatológica rara, denominada MS bem diferenciada, em que os mastócitos têm uma morfologia normal e não expressam o marcador de superfície CD25. Da mesma forma, a mutação *D816V* pode não estar presente [15].

A SAMM ocorre em doentes com sintomas de ativação mastocitária e com evidência de mastócitos neoplásicos, mas que não satisfazem os requisitos para MS. Nestes casos, estão presentes apenas um ou dois critérios *minor*, não há envolvimento cutâneo e, de uma forma geral, os níveis basais de triptase sérica encontram-se normais ou ligeiramente elevados [23]. Embora alguns doentes venham a apresentar MS em biópsias futuras, a maioria não progride nesse sentido [15].

1.2. Síndrome de ativação mastocitária secundária

Na SAM secundária os mastócitos são normalmente produzidos na MO e estão presentes em número normal nos tecidos, embora também possam estar aumentados em resposta a um meio inflamatório – hiperplasia mastocitária reativa [15]. A marca patológica da SAM não clonal corresponde à ativação inapropriada dos mastócitos face a estímulos que, de outro modo, seriam tolerados. Tal pode dever-se a uma alteração do limiar de ativação celular, a uma expressão anormal de recetores e mediadores ou a mudanças do microambiente tecidual que influenciem a expressão e função dos mediadores mastocitários. Podem também existir defeitos ao nível das vias de sinalização celular. Porém, a base genética da SAM secundária não se encontra ainda esclarecida [33].

Os fatores que desencadeiam os episódios de ativação mastocitária secundária podem ser mediados por IgE ou não mediados por IgE [15]. Nos últimos incluem-se estímulos mecânicos, exercício físico, alterações térmicas, infeções crónicas ou agudas, *stress* emocional, toxinas e medicamentos, bem como doenças inflamatórias, autoimunes e neoplásicas [15, 18]. Nem sempre é fácil encontrar uma correlação entre estes estímulos e a ocorrência de ativação mastocitária, mas deve ser feito um esforço nesse sentido [11].

Num considerável número de doentes, vários fatores podem atuar em conjunto e levar a eventos anafiláticos potencialmente fatais. Por exemplo, em indivíduos com o diagnóstico de MS é frequentemente documentada uma alergia dependente de IgE, mais comumente a veneno de himenópteros. Estes doentes sofrem, portanto, de uma combinação de SAM primária e secundária, o que requer especial atenção e implica uma terapêutica personalizada [34, 35]. Na SAMM, o risco de anafilaxia grave é semelhante ao risco dos doentes com MS [36].

1.3. Síndrome de ativação mastocitária idiopática

Em alguns casos, apesar de uma avaliação abrangente, não é encontrada uma causa para a ocorrência dos episódios de ativação mastocitária [15]. Nestas situações, não há evidência de clonalidade nem são identificados fatores desencadeantes, pelo que a SAM toma a designação de idiopática [17]. Estes doentes poderão ter subjacente uma causa primária ou secundária identificável e devem ser reclassificados à medida que o conhecimento nesta área se aprofunda [15].

Algumas publicações têm vindo a sugerir uma associação entre a SAM idiopática e diversas entidades clínicas, entre as quais se destacam a síndrome de taquicardia postural ortostática e a síndrome de Ehlers-Danlos [37, 38, 39]. Até à data, não há evidência que implique a ativação mastocitária nestas condições, e considerá-la nestas circunstâncias pode levar à utilização heterodoxa de terapêuticas agressivas e desnecessárias [11, 14].

Importa notar que a classificação da SAM é ainda um tópico extremamente incoerente, na medida em que vários especialistas utilizam terminologias diferentes [5]. Grande parte da literatura utiliza o termo “síndrome de ativação mastocitária” como sinónimo de SAM idiopática [14, 40].

2. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os sinais e sintomas da SAM são o resultado direto da libertação e, conseqüentemente, dos efeitos dos mediadores mastocitários. De acordo com os critérios diagnósticos, estes sintomas devem ser agudos e recorrentes, e afetar, pelo menos, dois sistemas de órgãos em simultâneo [14]. O fenótipo clínico é muito variável de doente para doente, embora os sintomas cutâneos, cardiovasculares, respiratórios, gastrointestinais e neuropsiquiátricos (cefaleias) sejam os mais frequentemente relatados [11, 33, 41]. Os sintomas respiratórios e o angioedema são manifestações atípicas na doença clonal, sendo mais comumente encontrados na SAM secundária ou na SAM idiopática. Pelo contrário, a hipotensão e a pré-síncope/síncope são altamente sugestivas de SAM primária, sendo a hipersensibilidade a veneno de himenópteros igualmente mais prevalente nesta situação. Outros sintomas e sinais podem estar presentes, embora deva haver prudência na atribuição dos mesmos a fenómenos de ativação mastocitária [15, 33]. A Figura 3 discrimina as manifestações clínicas de maior valor diagnóstico na SAM [11].

Figura 3. Manifestações clínicas mais frequentes e de maior valor diagnóstico na síndrome de ativação mastocitária.

Cardiovasculares	Cutâneas	Respiratórias	Gastrointestinais
<ul style="list-style-type: none">• Hipotensão• Taquicardia• Síncope• Pré-síncope	<ul style="list-style-type: none">• Eritema facial• Prurido• Urticária• Angioedema	<ul style="list-style-type: none">• Dispneia• Sibilância• Estridor inspiratório	<ul style="list-style-type: none">• Dor abdominal• Diarreia• Náuseas• Vômitos

No caso das doenças clonais, e mais concretamente na MS, a acumulação dos mastócitos neoplásicos ao nível dos tecidos pode interferir na funcionalidade orgânica [15]. Os achados B (indicativos de uma carga mastocitária elevada, mas sem evidência de disfunção orgânica) e os achados C (disfunção orgânica causada pela infiltração celular) encontram-se descritos na Tabela 4 e são utilizados para distinguir a MS quiescente da MS agressiva (pelo menos um achado C) [24, 30]. A MS avançada engloba a MS agressiva, a MS associada a neoplasia hematológica e a leucemia mastocitária, e são estes doentes que se apresentam, frequentemente, com manifestações clínicas resultantes da infiltração mastocitária:

hepatomegalia, hipertensão portal, ascite, esplenomegalia, hiperesplenismo, perda ponderal por mal absorção intestinal, citopenias periféricas e/ou adenopatias [6, 24].

Tabela 4. Mastocitose sistêmica: achados B e C.

Achados B	Infiltração celular > 30% na biópsia de MO e/ou triptase sérica > 200 ng/ml
	Sinais de displasia ou mieloproliferação em linhagem não mastocitária (critério insuficiente para o diagnóstico definitivo de neoplasia hematológica associada)
	Hepatomegalia sem disfunção orgânica e/ou esplenomegalia palpável sem hiperesplenismo e/ou adenopatias
Achados C	Disfunção da MO: citopenia(s) periférica(s)
	Hepatomegalia palpável com disfunção orgânica, ascite e/ou hipertensão portal
	Envolvimento esquelético: lesões osteolíticas, com ou sem fraturas patológicas
	Esplenomegalia palpável com hiperesplenismo
	Mal absorção intestinal com perda ponderal

Na MS, o envolvimento ósseo é uma expressão clínica comum, sob a forma de osteopenia (com ou sem lesões líticas), osteoporose (com ou sem fraturas patológicas) e/ou osteosclerose [42]. As manifestações mais frequentes são a osteopenia e a osteoporose, e as fraturas patológicas verificam-se maioritariamente a nível vertebral [43, 44]. O género masculino, a idade avançada, a ausência de urticária pigmentosa (UP) e a elevação de marcadores de reabsorção óssea são fatores que se associam a um risco aumentado de fraturas [42, 45, 46].

A histamina, a triptase, o ligando do recetor ativador do fator nuclear *kappa-B* (RANKL) e a interleucina-6 (IL-6) são alguns dos mediadores mastocitários que parecem desempenhar um papel importante na remodelação óssea. A histamina potencia a reabsorção óssea ao aumentar a expressão do RANKL e estimular a formação e ativação dos osteoclastos. Pelo

contrário, a triptase parece ativar os osteoblastos e estimular a produção de osteoprotegerina (OPG), promovendo a osteogénese [44]. Níveis elevados de triptase associam-se a uma maior densidade óssea em doentes com MS [47].

O compromisso ósseo na SAM secundária é um parâmetro que ainda precisa de ser investigado pois, até à data, não existem estudos conclusivos relativos à prevalência de osteoporose e de fraturas patológicas nestes doentes. Contudo, é possível que esta população também seja de alto risco, dados os potenciais efeitos dos mediadores mastocitários, nomeadamente da histamina, ao nível do metabolismo ósseo [43].

3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os sinais e sintomas que ocorrem no decurso da ativação mastocitária são frequentemente encontrados na prática clínica [18]. No entanto, são inespecíficos e podem ser consequência de múltiplas outras entidades clínicas [48]. Por exemplo, o eritema facial pode ser uma manifestação da SAM, mas também de doenças endócrinas (hipertiroidismo), neoplásicas (tumor carcinoide, feocromocitoma), dermatológicas (rosácea) e autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, entre outras). Adicionalmente, pode ser um efeito adverso de vários medicamentos, e ocorrer noutras circunstâncias, como é o caso do *flushing* benigno [11]. A Tabela 5 enumera várias entidades clínicas que podem mimetizar a SAM [6, 14, 18, 48]. Está para além do objetivo do presente trabalho discutir a abordagem diagnóstica e terapêutica de todas estas condições; no entanto, é importante não esquecer que muitas delas são extremamente mais frequentes do que a SAM no quotidiano clínico [14].

Tabela 5. Condições clínicas envolvidas no diagnóstico diferencial da síndrome de ativação mastocitária.

Cutâneas	Angioedema adquirido, angioedema hereditário, pêfigo vulgar, rosácea, <i>flushing</i> benigno, urticária crónica, dermatite atópica ou de contacto, dermatoses tóxicas agudas.
Endócrinas	Hipotiroidismo ou hipertiroidismo, tirotoxicose, insuficiência adrenal, menopausa, hipoglicémia, hipopituitarismo.
Gastrointestinais	Doença inflamatória intestinal, síndrome funcional intestinal, intoxicação alimentar, isquémia mesentérica, esofagite ou gastroenterite eosinofílica, úlcera péptica.
Cardiovasculares	Hipersensibilidade coronária (síndrome de Kounis), hipertensão arterial de enorme labilidade, hipotensão ortostática, arritmias paroxísticas, endocardite/endomiocardite, doença coronária, estenose aórtica, tromboembolismo pulmonar, derrame pericárdico agudo.
Neoplásicas	Carcinoma medular da tiróide, síndrome carcinoide, feocromocitoma, VIPoma,

Neoplásicas (continuação)	insulinoma ou outros tumores secretores, tumores das paratiroides, neoplasias hematológicas mieloides, neoplasias geniturinárias.
Neuropsiquiátricas	Doenças convulsivas (epilepsia), esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, insuficiência cerebrovascular, enxaquecas, síndrome da taquicardia postural ortostática, neuropatia autonómica, reação vasovagal, ansiedade, ataques de pânico, somatização.
Imunológicas	Vasculites, lúpus eritematoso sistémico, eritema nodoso, esclerodermia, dermatomiosite, síndrome do extravasamento capilar sistémico.
Medicamentosas e tóxicas	Síndrome serotoninérgico, intoxicação escombroide (histamina), <i>flushing</i> induzido pela niacina, toxicidade anticolinérgica, toxicidade esteroide, exposição a simpaticomiméticos, tratamento com inibidores da monoamina oxidase + tiramina, hábitos toxicofílicos, alcoolismo, <i>red man syndrome</i> (vancomicina).
Infeciosas	Septicémia, encefalite aguda, meningite aguda, infeções parasitárias agudas (doença de Chagas).

Tabela 5. Condições clínicas envolvidas no diagnóstico diferencial da síndrome de ativação mastocitária: continuação.

Algumas publicações [49, 50, 51] têm vindo a ampliar os critérios diagnósticos da SAM, associando manifestações clínicas atípicas a testes laboratoriais não validados. Fadiga, edema, acufenos, obstipação, sinais de prostatite, lombalgia e múltiplas entidades neuropsiquiátricas são alguns exemplos de condições que têm sido tidas em conta sem qualquer tipo de precisão ou fundamento. Do mesmo modo, alguns sinais e/ou sintomas típicos da ativação mastocitária podem perder o seu valor diagnóstico quando ocorrem isoladamente, ou quando são crónicos em vez de episódicos. Considerar a SAM nestas circunstâncias e descurar uma condição subjacente potencialmente tratável é preocupante, e

a realização de uma história clínica detalhada e de um exame objetivo completo é inquestionavelmente importante. Mesmo perante um diagnóstico bem estabelecido do ponto de vista clínico e laboratorial, outras comorbidades devem ser corretamente avaliadas e tratadas de forma independente [11, 14].

Descrita pela primeira vez em 2014, a alfa-triptasemia hereditária é uma doença de transmissão autossômica dominante que resulta do aumento do número de cópias do gene TPSAB1, que codifica a alfa-triptase. Quanto maior o número de cópias do gene, maior é a elevação do valor sérico de triptase, e mais graves são os sintomas e as comorbidades associadas. Esta é uma entidade prevalente, que afeta 4 a 6% da população geral, e origina um fenótipo clínico variável onde se podem incluir distúrbios atópicos, gastrointestinais, neuropsiquiátricos e do tecido conjuntivo [52 - 54]. A etiologia deste complexo sintomático continua por esclarecer, principalmente porque a alfa-triptase é uma proenzima inativa. Atualmente, não há evidência que sugira um processo de ativação mastocitária, e os mastócitos destes doentes não demonstram hiperatividade quando comparados com os de indivíduos com valores normais de triptase sérica. Deste modo, a alfa-triptasemia hereditária não entra na definição de SAM, embora deva ser considerada no diagnóstico diferencial [14, 15].

4. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Nenhuma manifestação clínica ou exame complementar de diagnóstico pode, isoladamente, estabelecer o diagnóstico de SAM. Assim, importa desenvolver uma abordagem sistemática e individualizada na avaliação destes doentes [48].

Em primeiro lugar, importa intuir se os sintomas se relacionam com a ativação mastocitária, em termos de probabilidade. Neste contexto, devem ser tidas em conta as características do quadro clínico (sintomas típicos de ativação mastocitária e resposta prévia (caso exista) a determinados tratamentos, inclusivamente dirigidos aos mastócitos e/ou mediadores mastocitários). Naturalmente, devem ser excluídos outros diagnósticos diferenciais. A realização de uma história clínica detalhada e de um exame objetivo completo é absolutamente crucial.

Em segundo lugar, dever-se-á verificar se todos os critérios diagnósticos são cumpridos: presença de episódios sintomáticos recorrentes e graves, envolvendo dois ou mais sistemas de órgãos, e que se associam a uma elevação aguda de mediadores mastocitários, com destaque para a triptase. Se assim não for, os sintomas também se podem dever a um fenómeno de ativação mastocitária, mas com maior benignidade ou mesmo estritamente localizado, pelo que o diagnóstico de SAM não pode ser estabelecido.

Por fim, e uma vez confirmado o diagnóstico, a causa subjacente deve ser investigada (primária, secundária ou idiopática). Em alguns doentes, um estudo alérgico deteta, com frequência, uma alergia mediada por IgE. Noutros, as lesões cutâneas, evidentes ao exame objetivo, levantam a suspeita de mastocitose [34]. Quando estas lesões não estão presentes, deve ter-se em conta o valor basal de triptase sérica, e pode aplicar-se a pontuação REMA (*Red Española de Mastocitosis*). A pontuação REMA permite calcular o risco de MS em doentes que se apresentam com sintomas de ativação mastocitária, e baseia-se no género do doente, no valor basal de triptase sérica e no quadro clínico (Tabela 6). Uma pontuação ≥ 2 sugere um alto risco de MS, com uma sensibilidade e especificidade de 86% e 73%, respetivamente. Na suspeita de MS, deve proceder-se a biópsia e aspirado de MO [30, 55].

Nalguns casos de MS indolente, em que as manifestações cutâneas não estão presentes e o valor basal de triptase é normal ou está ligeiramente aumentado, o diagnóstico é particularmente difícil e requer uma elevada suspeição clínica [23]. Nestes casos, pode pesquisar-se a mutação *D816V* no sangue periférico (SP) como método de rastreio [30]. Contudo, um resultado negativo para este marcador genotípico não exclui a doença, pelo que,

perante uma forte suspeita clínica, a biópsia de MO deve ser sempre considerada, tendo em conta a maior sensibilidade e especificidade [9].

Tabela 6. Sistema de pontuação utilizado pela *Red Española de Mastocitosis* na previsão de patologia clonal em doentes com SAM.

Variáveis		Pontuação
Género	Masculino	+1
	Feminino	-1
Sintomas clínicos	Sem urticária ou angioedema	+1
	Urticária ou angioedema	-2
	Pré-síncope e/ou síncope	+3
Triptase sérica basal	<15 ng/ml	-1
	>25 ng/ml	+2

A avaliação clínico-laboratorial destes doentes tem, naturalmente, de ser muito abrangente, e ajustada e priorizada na dependência dos sucessivos resultados analíticos obtidos, bem como do perfil clínico, atendendo à idade, sexo, duração da sintomatologia, comorbilidades existentes e respostas prévias a tratamentos iminente sintomáticos.

Para o efeito, são elencados, de seguida, os procedimentos diagnósticos na avaliação de doentes com SAM. A Figura 4 ilustrará, posteriormente, o algoritmo diagnóstico proposto.

4.1. Avaliação geral

Alguns procedimentos diagnósticos de avaliação do estado geral são importantíssimos, já que podem permitir escalonamentos analíticos mais específicos e dirigidos. Alguns destes procedimentos estão amplamente disponíveis, são pouco onerosos e podem discriminar os doentes que requerem uma maior celeridade na referenciação a consultas de especialidade, ou mesmo priorizar as condutas clínicas mais diferenciadas e exigentes.

Neste contexto, consideram-se fundamentais na avaliação do estado geral os seguintes procedimentos:

- Hemograma, com discriminação da fórmula leucocitária e contagem plaquetar;
- Provas sumárias na avaliação da coagulação, incluindo protrombinémia, tempo de protrombina (PT) e tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT);
- Estudo analítico bioquímico alargado no sangue periférico, incluindo:

1. Parâmetros da função hepática e renal;
2. Ionograma sérico: sódio, potássio, cloro, cálcio, fosfato e magnésio;
3. Desidrogenase láctica (LDH);
4. Ferritina sérica;
5. Perfil lipídico: colesterol (concentração total, HDL e LDL) e triglicerídeos;
6. Doseamentos séricos das vitaminas D, B12 e B9 (ácido fólico);
7. Doseamento das imunoglobulinas séricas, incluindo IgE, IgG, IgA e IgM;
8. Proteinograma electroforético;
9. Marcadores sumários de inflamação: velocidade de sedimentação globular na 1ª hora, proteína C-reativa (PCR), beta-2 microglobulina.

Estes procedimentos diagnósticos têm uma elevada rentabilidade no plano clínico e na posterior persecução de estudos mais dirigidos, uma vez que podem indicar alterações sugestivas de envolvimento mais abrangente e sistémico e, desta forma, orientar e racionalizar os recursos laboratoriais. Alguns estudos mais dirigidos, e guiados pela história clínica, pelo exame objetivo e pelos resultados dos procedimentos laboratoriais anteriormente descritos, podem englobar a realização de um esfregaço de sangue periférico (SP), de uma ecografia e/ou tomografia computadorizada (TC) toraco-abdominal na avaliação de organomegalias ou ascite, de estudos endoscópicos do tubo digestivo, de avaliações imagiológicas (estáticas e/ou funcionais) do esqueleto, entre outros [56].

4.2. Estudo alergológico

Dependendo dos dados da anamnese de cada doente, sempre que seja presumida uma etiologia alérgica mediada por IgE, os testes cutâneos devem ser enquadrados. Os testes cutâneos por picada (*prick test*) são muito sensíveis e específicos, e devem ser realizados com baterias de alergénios ajustadas à presunção clínica: grupos de alimentos, venenos de himenópteros, entre outros. Quando existe presunção de etiologia a alimentos, os testes *prick-prick* com alimentos em natureza ou processados devem ser realizados, pois são mais eficientes, sensíveis e específicos do que os extratos alergénicos comerciais. Sempre que disponíveis, devem ainda ser realizados testes a panalergénios moleculares, muito úteis na aferição da reatividade cruzada entre classes de alergénios filogenicamente distintos. Na avaliação da alergia a veneno de himenópteros, os testes *prick* devem ser complementados com testes intradérmicos, também em concentrações crescentes de alergénios.

Os doseamentos de IgE específica para alergénios (*ImmunoCAP*) devem ser preconizados na dependência dos resultados dos testes cutâneos, quando existe indisponibilidade de

extratos alergénicos considerados pertinentes, ou quando manifestamente os testes *in vivo* não podem ser realizados.

Os testes de provocação específicos são o *gold standard* no diagnóstico da doença alérgica, particularmente quando subsistem dúvidas entre os testes laboratoriais *in vivo* e *in vitro*. No entanto, podem ter uma aplicação muito limitada ou serem mesmo contraindicados em situações clínicas particulares, nomeadamente na extrema gravidade, na presença de comorbilidades ou na impossibilidade de descontinuar tratamentos em curso [35, 36, 57].

4.3. Marcadores de ativação mastocitária

Para que o diagnóstico de SAM possa ser estabelecido com segurança, os doentes devem apresentar uma elevação de mediadores mastocitários que coincida com o período sintomático [14]. Embora os mastócitos armazenem e segreguem um vasto número de mediadores, não é possível dosear laboratorialmente a maior parte deles na clínica de rotina [10].

A triptase é o biomarcador mais específico de ativação e carga mastocitárias. A grande maioria provém dos mastócitos, embora os basófilos também possam produzir e armazenar esta protease em quantidades negligenciáveis (0,4%) [10, 15]. A triptase pode ser categorizada em α -triptase, uma proenzima, e em β -triptase, uma isoforma madura com atividade proteolítica [11, 48]. A β -triptase é armazenada nos grânulos secretores, pelo que a sua concentração aumenta na sequência da desgranulação mastocitária; a α -triptase é segregada de forma contínua e, como tal, é a isoforma detetada no sangue em condições basais [10, 33, 48]. Nos adultos, o valor médio de triptase é de 5 ng/ml, e valores superiores a 11,4 ng/ml consideram-se elevados [15].

A libertação de β -triptase na circulação durante um episódio de ativação mastocitária origina uma elevação transitória do valor sérico de triptase total. Este valor atinge o pico em sensivelmente 60 minutos, e pode demorar até 24 horas a retroceder ao nível basal [15, 58]. No entanto, a amostra de sangue periférico para análise deve ser colhida, preferencialmente, 30 a 120 minutos após o aparecimento dos sintomas, e, no máximo, até 4 horas depois [11, 33, 59]. A colheita deve ser realizada para tubo seco com gel ativador, sem anticoagulante. Deverá proceder-se a centrifugação para separação do soro, armazenado a temperatura ambiente (ou preservado entre 2 a 8°C) por um máximo de 2 dias até à realização do procedimento técnico por fluorezimoensaio (ImmunoCAP system). Não sendo possível o procedimento técnico em tempo razoável, a preservação da amostra deve ocorrer a -20 ou

-70°C [60]. Um aumento na triptase sérica de, pelo menos, 20% do valor basal + 2 ng/ml é considerado significativo e sugere envolvimento mastocitário. Esta fórmula é válida independentemente do valor basal de triptase sérica, e tem a capacidade de excluir formas ligeiras e locais de ativação mastocitária, que não cumprem os critérios de ativação mastocitária sistémica. Assim, este pressuposto é aceite como o *gold standard* na avaliação e diagnóstico da SAM [58]. O valor basal de triptase deve ser obtido, no mínimo, 24 a 48 horas após a resolução completa da sintomatologia [14, 34].

Apesar de ser o marcador mais específico de ativação mastocitária, pode observar-se uma elevação da triptase sérica em circunstâncias distintas, nomeadamente na doença renal crónica (DRC), na alfa-triptasemia hereditária, e em diversas neoplasias hematológicas (Tabela 7) [18, 48]. Assim, níveis persistentemente aumentados de triptase não são sugestivos de ativação mastocitária [58]. Só um aumento rápido, significativo e transitório da triptase sérica é considerado específico e, como tal, pode ser usado como um critério sólido no diagnóstico da SAM [34]. Da mesma forma, um valor de triptase normal em condições basais não exclui esta entidade clínica [48].

Tabela 7. Causas de um valor elevado de triptase sérica em condições basais.

Hematológicas	Mastocitose sistémica
	Leucemia mieloide crónica
	Leucemia mieloide aguda
	Leucemia eosinofílica crónica
	Leucemia basofílica crónica
	Leucemia basofílica aguda
	Síndrome mielodisplásico
	Neoplasia mieloproliferativa
	Leucemia mielomastocítica
Não hematológicas	Doenças atópicas
	Infeções crónicas por parasitas
	Doença renal crónica (DRC) terminal
	Alfa-triptasemia hereditária
	Indivíduos saudáveis
	Resultado falso positivo*

*Os resultados falsos positivos estão relacionados com a presença de anticorpos heterofílicos; contudo, a nova geração de testes laboratoriais consegue minimizar esta interferência.

Para além da triptase, outros produtos derivados dos mastócitos podem documentar o seu envolvimento. Destacam-se a N-metil-histamina (metabolito da histamina), a 11- β -prostaglandina F2 α (metabolito da PGD2) e o LTE4. Estes marcadores podem ser avaliados através de uma amostra de urina das 24 horas ou de uma única colheita urinária (obtida, idealmente, 3 horas após o evento suspeito) [14]. O doseamento de N-metil-histamina no soro é possível, mas a semivida de apenas 1 hora e 30 minutos requer uma determinação quase imediata, pelo que na prática é pouco exequível.

Infelizmente, os marcadores supracitados são menos específicos do que a triptase, e ainda não foram estabelecidos limiares diagnósticos para nenhum deles [18, 34]. Não obstante, a elevação de um (ou mais) destes mediadores é clinicamente importante, já que pode constituir um alvo terapêutico [61].

A heparina, o sulfato de condroitina, a cromogranina A, a serotonina, o PAF e a quimase são alguns exemplos de mediadores mastocitários que, atualmente, não desempenham qualquer papel no diagnóstico ou tratamento da SAM. Da mesma forma, a medição da histamina plasmática ou urinária é desaconselhada [11, 59].

4.4. Biópsia líquida

A deteção da mutação *D816V* numa amostra de SP de um doente com MS, na ausência de mastócitos circulantes, foi descrita pela primeira vez em 1995 [62]. Desde então, vários grupos [63-67] têm confirmado a exequibilidade da pesquisa da mutação nos leucócitos do SP, através de métodos altamente sensíveis, como a reação de polimerase em cadeia com oligonucleótidos específicos de alelo (*ASO-PCR*), que permite uma avaliação qualitativa e quantitativa. Um estudo prospetivo recente [68] confirmou a concordância entre a análise da mutação no SP e na MO: dos 44 testes positivos no SP, 43 foram também positivos na MO. Contudo, dos 14 testes negativos no SP, 5 revelaram-se positivos na MO, o que indica que a biópsia não pode ser evitada quando a suspeita clínica é forte.

Tem-se verificado que, na mastocitose, a carga alélica da mutação se correlaciona com o subtipo da doença, aumentando com a sua progressão. Inversamente, a resposta à terapêutica citorredutora faz-se acompanhar de uma redução dessa mesma carga alélica. Com base nestas observações, recomenda-se a medição da carga alélica do *c-KIT D816V* na monitorização (menos invasiva) do curso natural da doença e da resposta ao tratamento [64, 69, 70].

4.5. Biópsia e aspirado de medula óssea

A biópsia e o aspirado de MO são um passo importante na abordagem diagnóstica, principalmente na suspeita de uma causa primária de SAM. Esta avaliação é imprescindível para diagnosticar e estadiar a MS, permitindo ainda a detecção de uma segunda neoplasia hematológica, se presente. Contudo, a análise da MO não identifica, *per si*, a ativação mastocitária [11, 15, 23, 33].

As principais indicações para biópsia de MO incluem um valor basal de triptase sérica elevado (>20 ng/ml), história de episódios inexplicados de hipotensão e/ou síncope, anafilaxia idiopática ou induzida por veneno de himenópteros, lesões cutâneas características (UP) em adultos, presença inexplicada de osteoporose, hepatoesplenomegalia ou adenopatias, alterações ao nível do hemograma, detecção da mutação *D816V* no SP ou uma pontuação REMA elevada (≥ 2) [5, 6, 33, 34, 55]. Como mais de 90% dos casos de mastocitose com início na infância resolvem na adolescência, crianças com lesões cutâneas típicas não são candidatas a investigações invasivas, exceto quando exista hepatoesplenomegalia, adenopatias, alterações ao nível do hemograma ou níveis de triptase persistentemente elevados (>20 ng/ml) [6, 15].

A informação clínica cedida ao anatomopatologista é fundamental, já que são necessários estudos adicionais para uma boa rentabilidade diagnóstica. Ao estudo histológico convencional com coloração por hematoxilina/eosina, devem suceder-se colorações de Giemsa e azul de toluidina, que confirmam os grânulos metacromáticos do mastócito. Também a imunofenotipagem dos mastócitos é um complemento extremamente útil na detecção e avaliação da infiltração mastocitária ao nível da MO. Os mastócitos normais são positivos para a expressão de triptase (o marcador mais sensível) e de CD117 (*c-KIT*), e consistentemente negativos para a expressão de CD2 e CD25. Por sua vez, na MS, os mastócitos neoplásicos são frequentemente positivos para a expressão de CD2 e/ou CD25. O marcador de superfície CD30 pode vir a ser um importante marcador de prognóstico, já que a sua sobre-expressão se verifica, com frequência, nas variantes mais agressivas da doença [22, 71].

Mais recentemente, a expressão celular obtida por biópsia convencional de tecido pode recorrer à avaliação por citometria de fluxo, após um fracionamento e maceração do tecido sólido. Esta abordagem multiparamétrica permite uma maior abrangência no estudo de marcadores de superfície celulares, muitíssimo mais limitada na imunohistopatologia convencional. Assim, este procedimento altamente diferenciado e especializado, com ampla

aplicação e com validação científica em inúmeras patologias, nomeadamente as do foro oncológico, pode constituir uma estratégia muito eficiente na avaliação da expressão de mastócitos, qualquer que seja a focalização biopsada [71, 72, 73].

A identificação da mutação *D816V* nos mastócitos neoplásicos por estudos moleculares é, igualmente, um passo extremamente relevante do procedimento, já que a mutação pode não ser encontrada no sangue periférico [11, 40]. Para além de ser um critério diagnóstico *minor* de MS (relatada em mais de 80% dos casos), a presença da mutação pode orientar a terapêutica, na medida em que estes doentes poderão vir a beneficiar do tratamento com certos inibidores da tirosina quinase [11, 25]. A REMA recomenda a pesquisa da mutação, não só nos mastócitos da MO, mas também noutras populações celulares, mieloides (monócitos e/ou neutrófilos) e linfoides. O envolvimento de outras linhagens celulares constitui o fator de prognóstico independente mais importante na progressão da MS indolente para variantes mais agressivas da doença [22].

Em 5-10% dos doentes com MS, a mutação *D816V* não é detetada. Tal pode decorrer de, pelo menos, três fatores críticos:

- 1) Os doentes são, de facto, positivos para a mutação, mas a baixa carga mastocitária leva a um resultado falso negativo, ou porque o método de deteção não é suficientemente sensível (a *ASO-PCR* é o método mais sensível), ou porque a amostra não é a mais adequada;
- 2) Os doentes são apenas portadores do *c-KIT wild-type*;
- 3) Os doentes apresentam uma mutação do *c-KIT* mais rara, que não é detetada por *ASO-PCR*. Estas mutações menos frequentes podem contribuir para a heterogeneidade clínica da MS e representar novos alvos terapêuticos. Na sua determinação, ter-se-ão de utilizar outros métodos, nomeadamente a sequenciação de nova geração [24, 69].

Ocasionalmente, é possível estabelecer o diagnóstico de MS através de uma biópsia que não envolva a MO, com a aplicação dos mesmos critérios. As biópsias gastrointestinais (realizadas através de uma endoscopia digestiva alta (EDA) ou colonoscopia) representam um desafio próprio, já que os mastócitos do trato gastrointestinal podem ser negativos para a expressão de triptase, e o seu número pode estar aumentado noutras condições clínicas, como a doença inflamatória intestinal. Esta particularidade pode levar a um diagnóstico incorreto, principalmente se os outros critérios patológicos não estiverem presentes nas amostras biopsadas [15, 40]. As biópsias de outros órgãos, como o fígado ou o baço, não são geralmente recomendadas para fins diagnósticos, nem para demonstrar a infiltração

mastocitária como causa da disfunção orgânica, exceto em situações absolutamente ocasionais [23].

4.6. Biópsia cutânea

Nas crianças, o diagnóstico de MC é majoritariamente clínico e baseia-se na morfologia típica das lesões cutâneas (critério diagnóstico *major*) [32]. A urticária pigmentosa (UP) é a forma mais comum de MC, sendo caracterizada pela presença de máculas e pápulas de tonalidade variável (vermelha a castanha). Estas lesões diferem em número e tamanho, e envolvem preferencialmente o tronco [74]. Ao acariciar ou esfregar, as lesões agravam (tornam-se mais pruriginosas, eritematosas ou edematosas). Esta reação, que se denomina sinal de Darier, é causada pela libertação de mediadores mastocitários induzida pelo estímulo físico, e está presente em 90% dos casos de UP [75]. A biópsia cutânea e respetiva avaliação histopatológica confirmam o diagnóstico, com a deteção de uma mutação ativadora do *c-KIT* ou de um número aumentado de mastócitos tecidulares (critérios diagnósticos *minor*). No estabelecimento do diagnóstico, o critério *major* deve associar-se, no mínimo, a um critério *minor* [32]. O estudo histopatológico deve, sempre que possível, ser complementado pelo estudo em citometria de fluxo, à semelhança do descrito anteriormente. Alguns grupos [76, 77, 78] têm ainda evidenciado o papel da dermatoscopia na MC.

Nos adultos, este diagnóstico só pode ser assumido após a exclusão de MS através de uma biópsia de MO [21].

4.7. Abordagem do compromisso ósseo

De um modo geral, a avaliação da osteopatia na MS compreende o estudo bioquímico (avaliação do estado geral), bem como estudos imagiológicos estáticos e funcionais.

No estudo bioquímico, devem constar os marcadores de formação óssea (fosfatase alcalina (FA), cálcio, fosfato, magnésio, OPG e osteocalcina), assim como os marcadores de reabsorção óssea, destacando-se o telopeptídeo C-terminal (CTX). Naturalmente, a avaliação imagiológica óssea é fundamental, com enfoque nas áreas mais frequentemente envolvidas (radiografia da coluna vertebral) e nas afetadas pela anamnese e pelo exame físico. A radiografia do esqueleto pode estar indicada na exclusão de lesões focais (líticas ou escleróticas). Da mesma forma, os estudos funcionais podem e devem ser considerados para uma correta avaliação clínico-diagnóstica; a osteodensitometria destaca-se como o exame *gold-standard* na avaliação da osteopenia/osteoporose nestes doentes [43].

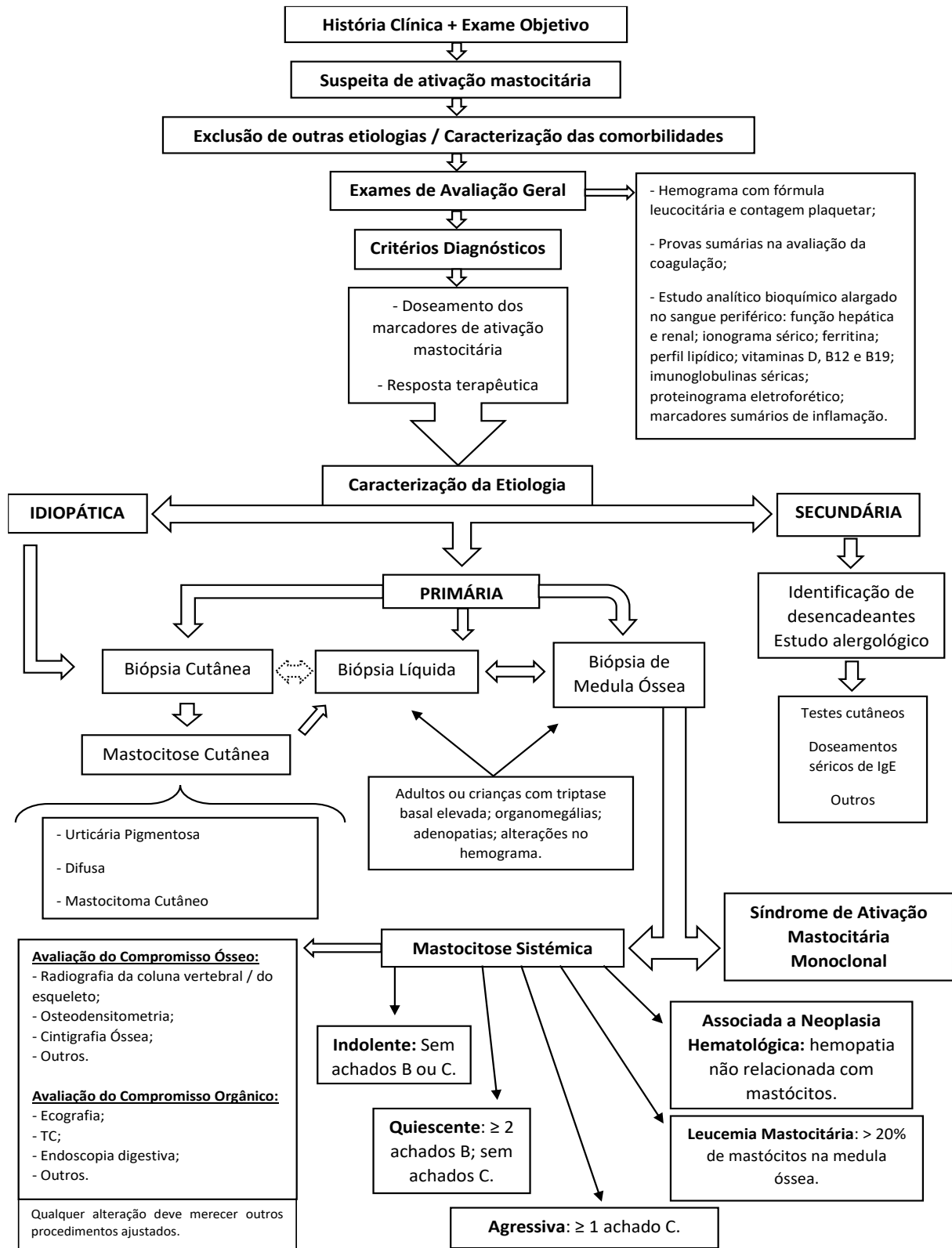
A frequência desta avaliação dependerá da presença de sintomas esqueléticos ou de achados C (Tabela 4), da rapidez do declínio da densidade mineral óssea e da resposta ao tratamento [59]. Ainda que não existam orientações específicas, recomenda-se que, em doentes osteoporóticos, a densitometria óssea seja realizada anualmente até que se atinja a estabilidade, e menos frequentemente (12 a 24 meses) a partir daí. Nos doentes com osteopenia, sem fatores de risco e com um valor sérico normal de CTX, a densitometria óssea poderá ser realizada a cada 2-3 anos [43].

A TC, a ressonância magnética nuclear (RMN), a cintigrafia óssea e a tomografia por emissão de positrões (PET) permitem um estadiamento clínico mais preciso, embora não estejam formalmente consignados na literatura relativamente à avaliação do compromisso ósseo nestes doentes [79]. A cintigrafia óssea (*Tc-99m-MDP*) é mais sensível do que a radiologia no estudo do envolvimento ósseo, e uma captação patológica está presente em 74% dos casos. O padrão de atividade varia, verificando-se uma captação óssea difusa ou, menos frequentemente, focal [80]. A PET com fluorodesoxiglicose (FDG) não parece ser um marcador sensível de ativação ou proliferação mastocitárias, já que não se verifica uma captação significativa de FDG nas formas mais comuns de MS (incluindo a MS agressiva). Contudo, detetam-se captações patológicas de FDG na MS associada a neoplasia hematológica e no sarcoma mastocitário, sugerindo o potencial contributo deste exame neste tipo de doentes [81].

4.8. Proposta de algoritmo diagnóstico

A Figura 4 indica uma proposta de algoritmo diagnóstico perante a suspeita de SAM.

Figura 4. Proposta de algoritmo diagnóstico perante a suspeita de SAM.



5. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento da SAM é complexo e, até ao momento, as orientações terapêuticas baseiam-se maioritariamente na opinião de peritos. A abordagem inicial, recomendada em todos os doentes, passa pela identificação e evicção de desencadeantes específicos, e pelo tratamento dirigido aos mediadores mastocitários. Neste contexto, os anti-histamínicos H1 são o grupo farmacológico de primeira linha. Se os sintomas persistirem, os anti-histamínicos H2, o cromoglicato de sódio, os antagonistas dos recetores dos leucotrienos/inibidores da 5-lipoxigenase, o ácido acetilsalicílico (AAS), o omalizumab e a corticoterapia sistémica podem ser considerados [82]. Não existem ensaios clínicos que demonstrem a superioridade de um determinado regime terapêutico, pelo que as combinações farmacológicas se baseiam, fundamentalmente, no quadro clínico, nos resultados laboratoriais, nos custos, e na tolerabilidade do doente ao tratamento. Na MS avançada, dada a elevada carga mastocitária, a citorredução está indicada. Seja qual for o caso, uma intervenção individualizada é unanimemente recomendada [48].

5.1. Evicção de desencadeantes

A prevenção dos episódios de ativação mastocitária pressupõe, em primeiro lugar, a identificação e evicção de fatores que desencadeiam os sintomas [11]. Como existe uma grande variabilidade individual a este respeito, a evicção geral de todos os desencadeantes possíveis não se recomenda por rotina. Em vez disso, deve proceder-se a um aconselhamento individualizado, nomeadamente com a realização de testes cutâneos, complementados por doseamentos dirigidos e/ou em consonância com os resultados dos testes *in vivo* [33, 82]. O *stress* emocional é um fator desencadeante *major* em todos os grupos de doentes, e deve ser gerido de forma apropriada através de métodos farmacológicos ou não farmacológicos (psicoterapia e/ou acompanhamento psiquiátrico) [15, 59].

As reações alimentares mediadas por IgE são uma causa relativamente comum de SAM secundária. Os estudos que abordam o contributo dos alimentos com alto teor de histamina são limitados, e não há evidência que demonstre o benefício de uma dieta pobre em alimentos com elevado teor de aminas biogénicas na gestão dos sintomas [15, 48].

Os procedimentos dentários, os procedimentos invasivos/cirúrgicos, o parto, a vacinação e o uso de produtos de contraste em estudos radiológicos implicam particular ponderação clínica. Os regimes profiláticos incluem uma combinação de anti-histamínicos, antagonistas dos

recetores dos leucotrienos e prednisona (0,5 mg/kg) para procedimentos *major*, e anti-histamínicos para procedimentos *minor*. Contudo, não foram ainda formuladas recomendações consensuais [59].

5.2. Tratamento dirigido aos mediadores mastocitários

O tratamento da SAM é maioritariamente dirigido aos mediadores mastocitários, visando o controlo sintomático através da redução da síntese/libertação destes mediadores ou do bloqueio dos seus recetores [82]. A intervenção deve ter em conta o quadro clínico do doente e, se possível, deve ser dirigida aos mediadores ou metabolitos urinários elevados [11].

5.2.1. Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos H1 são amplamente utilizados e constituem a opção farmacológica de primeira linha na terapêutica de manutenção da SAM, tendo em conta o baixo custo, o perfil de efeitos secundários e a grande experiência clínica com este grupo farmacológico [48].

A histamina é um mediador mastocitário clinicamente importante, que exerce os seus efeitos através de quatro recetores acoplados à proteína G (H1, H2, H3 e H4) [83]. Os anti-histamínicos H1 são antagonistas dos recetores H1, pelo que impedem a ligação da histamina a este nível, limitando, naturalmente, os seus efeitos.

Os anti-histamínicos H1 de segunda geração (cetirizina/levocetirizina, fexofenadina, loratadina/desloratadina) são preferíveis em relação aos de primeira geração (difenidramina, hidroxizina, clorfeniramina), já que apresentam menos efeitos sedativos e anticolinérgicos e uma maior duração de ação, com eficácia semelhante [48]. Os agentes mais utilizados são a cetirizina (10 mg, até 4 vezes por dia), a desloratadina e a levocetirizina (5 mg, até 4 vezes por dia), a fexofenadina (até 180 mg, duas vezes por dia) e a hidroxizina (25 mg a cada 6 horas). Este último tem uma prescrição absolutamente excecional, pelos efeitos sedativos marcados. As doses devem ser ajustadas de acordo com a gravidade dos sintomas e, nas crianças, a idade e o peso devem ser tidos em conta [82]. A cetirizina (2,5 mg bid entre 2-6 anos e 5 mg bid entre 6-12 anos), a desloratadina (1,25 mg id entre 1-5 anos e 2,5 mg id entre 5-11 anos) e a levocetirizina (1,25 mg bid entre 2-6 anos) podem ser consideradas nas populações pediátricas [84].

Pelas suas múltiplas propriedades, alguns anti-histamínicos H1 merecem particular destaque. A rupatadina antagoniza os recetores do PAF, e tem demonstrado eficácia no controlo dos

sintomas cutâneos, da taquicardia e das cefaleias em doentes com mastocitose. O contributo da rupatadina nas outras variantes da SAM é promissor, mas os estudos ainda não são conclusivos. A ciproheptadina é antagonista dos recetores da serotonina, e tem sido considerada em doentes com diarreia, eritema facial e cefaleias [6]. Por fim, o cetotifeno apresenta propriedades estabilizadoras dos mastócitos, e pode ser utilizado no controlo dos sintomas cutâneos, gastrointestinais e neuropsiquiátricos [11, 82].

Os anti-histamínicos H2 impedem a ligação da histamina aos recetores H2, que se localizam principalmente no trato gastrointestinal. Assim, este grupo farmacológico deve ser considerado como terapêutica adjuvante em doentes com sintomas predominantemente gastrointestinais. Entre os agentes disponíveis estão a ranitidina (150 mg a cada 12 horas), a famotidina (10 mg a cada 12 horas) e a cimetidina (400 mg, 2 vezes por dia). Quando os anti-histamínicos H2 não são suficientes no controlo sintomático, pode associar-se um inibidor da bomba de prótons (IBP) [48, 82].

Importa referir que alguns anti-histamínicos (H1 e H2) podem associar-se a um declínio das funções cognitivas, principalmente nas populações mais envelhecidas. Os efeitos cardíacos (prolongamento do intervalo QT) de alguns anti-histamínicos H1 de primeira geração são dependentes da dose, e podem levar a arritmias ventriculares potencialmente fatais [11, 82].

Os antagonistas dos recetores H3 e H4 estão a ser desenvolvidos e poderão vir a merecer aplicabilidade terapêutica [11]. Os anti-histamínicos H4 podem ser particularmente relevantes em doentes com envolvimento medular, já que estes recetores são muito abundantes nessa localização.

5.2.2. Cromoglicato de sódio

O cromoglicato de sódio é um estabilizador das membranas dos mastócitos, impedindo a sua desgranulação. Impede, por isso, que os mediadores biológicos sejam libertados para os tecidos aquando de um estímulo efetor, por mecanismos relacionados com a atividade dos canais de potássio membranares [85]. A sua formulação oral é maioritariamente utilizada no controlo dos sintomas gastrointestinais [48]. A dose inicial de 100 mg por dia deve ser escalada até à dose recomendada (200 mg, 4 vezes por dia), durante um período de 8 semanas, e de uma forma gradual [59]. Geralmente, são necessários 2 a 3 meses até que se atinja uma resposta clínica significativa [82].

5.2.3. Tratamento dirigido aos leucotrienos

Os antagonistas dos recetores dos leucotrienos (montelucaste e zafirlucaste) e os inibidores da 5-lipoxigenase (zileuton) podem ser particularmente benéficos em doentes com níveis elevados destes mediadores, resultantes da desgranulação mastocitária [48]. Atualmente, o montelucaste é a única molécula deste grupo comercializada em Portugal. Permite uma ligação com elevada afinidade e seletividade aos recetores *CysLT* do tipo 1 e, conseqüentemente, uma inibição dos efeitos fisiológicos dos LTC₄, LTD₄ e LTE₄. Apesar da sua elevada segurança, a sua prescrição só deve ser ponderada quando o contributo destes mediadores for, objetivamente, considerado relevante, ou quando coexista doença respiratória. A dose recomendada em adultos é de 10 mg por dia *per os*. Para crianças entre os 2-5 anos e entre os 6-14 anos estão disponíveis comprimidos para mastigar de 4 mg e 5 mg, respetivamente [86].

5.2.4. Ácido acetilsalicílico

O AAS é um inibidor da cicloxigenase e, como tal, reduz a produção de prostaglandinas [48]. Este fármaco tem sido usado, principalmente, no tratamento do *flushing* refratário, e pode ser particularmente benéfico em doentes com níveis elevados de 11- β -prostaglandina F₂ α . A sua eficácia na SAM foi demonstrada com doses que variam entre 81 mg por dia e 650 mg duas vezes por dia [61, 82]. No entanto, a intolerância aos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) está presente em aproximadamente 25-30% destes doentes, pelo que a exclusão desta intolerância é condição para o tratamento com AAS [59].

5.2.5. Omalizumab

O omalizumab é um anticorpo monoclonal que se liga à fração livre da IgE humana, prevenindo a sua ligação aos recetores mastocitários, e modulando a própria expressão do recetor IgE de alta afinidade (Fc ϵ RI) na superfície da célula. Presentemente só está aprovado no tratamento da asma alérgica e da urticária crónica, e apenas para idades superiores a 12 anos. A sua utilização (*off-label*) na SAM tem demonstrado alguns benefícios, principalmente na prevenção de episódios anafiláticos. A dose recomendada é de 300 mg a cada 4 semanas, à semelhança do que se verifica no tratamento da urticária crónica espontânea grave. Se em doentes com patologia alérgica concomitante o seu contributo é inquestionável, a sua prescrição pode merecer interesse em doentes não respondedores aos grupos farmacológicos anteriormente mencionados, antes de um incremento para fármacos mais agressivos e com maiores efeitos adversos [48, 87].

5.3. Corticoterapia sistêmica

Os corticosteroides ligam-se aos recetores dos glucocorticoides, inibindo a produção de citocinas e de outros mediadores com atividade inflamatória. Se, em ciclos curtos, apresentam um indiscutível efeito anti-inflamatório, em tratamento prolongado, os efeitos adversos são pronunciados (imunossupressão, osteoporose, atrofia cutânea, diabetes mellitus, obesidade visceral, glaucoma, cataratas, necrose avascular e hipertensão arterial) e requerem estrita monitorização clínica [88].

Pelas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, os corticosteroides sistêmicos têm vindo a ser considerados no tratamento da SAM, embora com pouca robustez científica. Este grupo farmacológico não deve ser utilizado como terapêutica de primeira linha, estando principalmente indicado em doentes com sintomas mais graves e refratários. Tendo em conta o perfil de efeitos secundários, a serem prescritos deverão atender à dose mínima necessária para o controlo sintomático [15, 48]. Uma vez atingido esse controlo, o tratamento deve ser reduzido de forma gradual e progressiva. Podem ser necessárias baixas doses de manutenção [11, 82].

Os glucocorticoides são maioritariamente recomendados nas formas avançadas de MS com ascite e mal absorção intestinal, embora também possam ser considerados na dor abdominal severa, na doença cutânea difusa refratária à terapêutica tópica, na prevenção da anafilaxia e na osteosclerose difusa (uma forma de envolvimento ósseo pouco frequente na MS) [82]. A prednisolona é a molécula mais preconizada, sugerindo-se uma dose inicial de 1mg/kg/dia em dose única matinal, e sempre que clinicamente possível uma redução paulatina até à dose mínima [89].

Importa salientar que a eficácia da corticoterapia sistêmica no tratamento agudo da anafilaxia não se encontra ainda bem estabelecida, e apenas deverá ser proposta em situações de extrema gravidade e com resposta insuficiente à terapêutica com adrenalina [48].

5.4. Citorredução farmacológica

A terapêutica citorredutora tem como objetivo reduzir a carga mastocitária neoplásica. Está maioritariamente indicada nas formas avançadas da MS (em interdisciplinaridade com a Hematologia Clínica), embora também possa ser considerada em casos excecionais de MS indolente ou quiescente, após uma avaliação rigorosa do risco-benefício [11, 82]. Esta

modalidade terapêutica não deve ser considerada na SAM secundária ou idiopática [14, 48]. O interferão-alfa (IFN- α) e a cladribina são os agentes citostáticos mais comumente utilizados, com uma taxa de resposta global de 50-70% [11].

O IFN- α interage com os recetores membranares do interferão do tipo I, o que desencadeia uma série de mecanismos de sinalização celular que, por sua vez, culminam na ativação de múltiplas proteínas imunomoduladoras. O tratamento com IFN- α tem vindo a demonstrar eficácia no alívio dos sintomas, na redução da infiltração neoplásica ao nível da MO e na resolução (completa ou parcial) dos achados C e das manifestações cutâneas [59]. Contudo, apresenta um início de eficácia clínica prolongado, e os efeitos secundários frequentes (sintomas gripais, dores ósseas, depressão, hipotireoidismo) tornam-no relativamente difícil de tolerar. O tratamento é iniciado com 1-3 milhões de unidades, por via subcutânea, 3 vezes por semana. Se tolerado, a dose deve ser gradualmente aumentada para 3-5 milhões de unidades, 3 a 5 vezes por semana. A administração concomitante de corticosteroides (prednisona, 30-60 mg por dia, durante 2 a 3 meses) pode aumentar a eficácia e a tolerabilidade ao tratamento [11, 23, 82]. Na gravidez, o IFN- α é mais seguro do que a cladribina [90].

A cladribina (2-clorodesoxiadenosina) é um análogo da purina que causa apoptose celular após a sua fosforilação intracelular em 2-clorodesoxiadenosina-59-trifosfato, que se incorpora no ácido desoxirribonucleico (ADN) e causa a rutura das cadeias de ADN. Este efeito ocorre independentemente de uma divisão celular ativa, o que é ideal na mastocitose, onde se verifica um baixo índice mitótico, exceto nas variantes mais avançadas e raras da doença. Esta propriedade é também responsável pela toxicidade da cladribina (mielossupressão, imunossupressão e aumento da suscetibilidade a infeções oportunistas) [91]. A cladribina tem demonstrado eficácia em todos os subtipos de MS, e pode ser utilizada como terapêutica de primeira linha ou como terapêutica de alívio (em doentes previamente submetidos a outras opções citoredutoras, como o IFN- α ou o midostaurin). Geralmente, o tratamento é feito com doses de 0,13-0,17 mg/kg/dia, durante 5 dias, a cada 4-12 semanas, e até 9 ciclos [23]. No entanto, as doses e vias de administração mais adequadas ainda precisam de ser investigadas em ensaios clínicos futuros.

O transplante de MO pode ser uma opção terapêutica nas variantes avançadas da MS, principalmente nos casos em que existe uma neoplasia hematológica associada [92].

5.5. Inibidores da tirosina quinase

Dada a elevada frequência de mutações ativadoras do gene *c-KIT*, os inibidores da tirosina quinase têm vindo a ser explorados no tratamento da mastocitose [82].

O midostaurin é um inibidor multiquinase com atividade contra a mutação *D816V* do *c-KIT* [11]. Em abril de 2017 foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) no tratamento de adultos com MS avançada, aliviando a sintomatologia e apresentando efeitos citorredutores [82, 93]. A taxa de resposta global é de aproximadamente 60% e os efeitos secundários frequentes (náuseas, vômitos, mielossupressão) são geralmente reversíveis com a utilização de antieméticos (ondansetron) e com o ajuste da dose [11, 59, 82]. A dose recomendada é de 100 mg, duas vezes por dia [93]. Dada a eficácia clínica e o perfil de toxicidade favorável, o midostaurin pode vir a substituir o IFN- α e a cladribina no tratamento da MS avançada; para já, não existe um consenso relativo à sequência mais apropriada destas modalidades terapêuticas [11, 23, 82]. No futuro, este agente pode vir a ser utilizado no controlo sintomático em doentes com MS indolente ou quiescente que não respondem à terapêutica convencional (tratamento dirigido aos mediadores mastocitários), e como terapêutica de manutenção após transplante de MO [23].

O imatinib e o masitinib não estão indicados na maioria dos doentes, já que não são eficazes na presença da mutação *D816V* do *c-KIT*. Nos raros casos em que as mutações se encontram fora do *exão 17*, o tratamento com imatinib pode ser benéfico [82]. Da mesma forma, os resultados com o dasatinib e com o ibrutinib não têm demonstrado uma eficácia clínica significativa no contexto da SAM primária [14, 59].

O avapritinib é um inibidor da tirosina quinase potente e altamente seletivo, com atividade contra as variantes mutantes do *c-KIT* (incluindo a mutação *D816V*) [23, 59]. O avapritinib tem vindo a demonstrar resultados promissores, com respostas terapêuticas rápidas e duradouras, bem como efeitos secundários manuseáveis [11, 59]. No entanto, ainda não se encontra disponível para uso clínico [14].

5.6. Situações clínicas particulares

5.6.1. Gestão da anafilaxia

A anafilaxia é uma emergência médica que requer tratamento imediato, sendo a precocidade da intervenção essencial para o sucesso terapêutico. O tratamento pode e deve ser iniciado

no domicílio, mas o doente terá sempre de manter continuação de cuidados e monitorização em meio hospitalar. O desencadeante conhecido ou provável deve ser removido de imediato.

Perante um episódio crítico de anafilaxia, na dependência da SAM, deverão ser contempladas todas as orientações constantes da Norma de Orientação Clínica para esta entidade, da responsabilidade da DGS/Ordem dos Médicos [94, 95, 96].

A administração precoce de adrenalina por via intramuscular (IM), na dose ajustada à idade e atendendo ao estado clínico, constitui a primeira linha de tratamento. A administração, preferencialmente na face ântero-lateral da coxa e numa dose máxima de 0,5 mg (0,01 mg/kg), pode ser repetida após 5 minutos, até um total de três administrações. Se necessário, por falta de resposta, pode proceder-se à administração endovenosa lenta em unidade de cuidados intensivos. É fundamental a verificação e manutenção da permeabilidade da via aérea, com administração de oxigénio e eventual entubação e ventilação assistida. Outras medidas incluem a administração de anti-histamínicos H1 e H2, corticosteroides, soros endovenosos e broncodilatadores, para além das medidas gerais, como a colocação do doente em decúbito dorsal com os membros inferiores elevados [94].

Após a estabilização clínica, o doente deve ser monitorizado durante, pelo menos, 8 a 24 horas, e encaminhado para consulta de Imunoalergologia para confirmação do diagnóstico e orientação clínico-terapêutica [95]. Tratando-se de um doente com o diagnóstico estabelecido de SAM, a observação pelo clínico assistente deve ocorrer com a maior brevidade possível. Qualquer episódio de anafilaxia é de registo obrigatório no Catálogo Português de Alergias e outras Reações Adversas (CPARA) [96].

Os dispositivos auto injetáveis de adrenalina (dois, no mínimo) devem ser obrigatoriamente prescritos a todos os indivíduos com história de episódios anafiláticos, bem como a doentes de alto risco (MS com níveis elevados de triptase sérica) [59]. Doentes com MS e anafilaxia dependente de alergia a veneno de himenópteros devem iniciar imunoterapia específica vitalícia, já que esta terapêutica tem uma elevadíssima eficácia e é *lifesaving*. Todavia, este tratamento envolve riscos, e deve ser realizado em serviços especializados, com disponibilidade de meios de reanimação. Alguns trabalhos sustentam que a administração concomitante de omalizumab (anticorpo monoclonal anti-IgE) pode otimizar o tratamento [82].

5.6.2. Mastocitose cutânea

Na MC, as medidas gerais (banhos de água tépida, eliminação/evicção de desencadeantes) e os anti-histamínicos costumam ser suficientes no controlo sintomático. Ainda assim, alguns tratamentos tópicos, onde se incluem os emolientes cutâneos, os corticosteroides tópicos de moderada potência e o cromoglicato de sódio em creme/pomada (0,21-4% a cada 6-8h) podem ser considerados. Os emolientes cutâneos podem ser úteis na redução da sensibilidade a estímulos físicos, como a fricção. Os corticosteroides tópicos podem aliviar os sintomas e aumentar o limiar de ativação mastocitária, mas só devem ser prescritos por um curto período de tempo [32, 59].

A fototerapia (radiação ultravioleta do tipo A/psolareno) pode ser ponderada em alguns doentes com MC resistente à terapêutica convencional ou em casos excepcionais de UP, verificando-se uma redução do prurido e um melhor controlo da doença. No entanto, as recidivas são frequentes com a descontinuação do tratamento, e o risco-benefício deve ser avaliado com base nos efeitos adversos da terapêutica a longo prazo (aumento do risco de cancro da pele) [82].

No caso do mastocitoma cutâneo isolado, a remoção cirúrgica só é considerada se os sintomas forem graves. Se forem necessários procedimentos cirúrgicos (onde também se inclui a biópsia cutânea), os anti-histamínicos e os corticosteroides orais podem ser considerados como terapêutica profilática, e administrados antes do procedimento [75].

5.6.3. Osteoporose

Os bifosfonatos são o tratamento farmacológico de primeira linha da osteoporose induzida pela MS, bloqueando o efeito dos osteoclastos e modulando a sobrevivência e função dos osteoblastos; contudo, o recetor que medeia estes efeitos ainda não é conhecido [43, 88]. O alendronato (*per os*, 10 mg por dia ou 70 mg por semana), o risedronato (*per os*, 5 mg por dia ou 35 mg por semana), o ibandronato (*per os*, 150 mg por mês) e o zoledronato (intravenoso, 5 mg anualmente) estão entre os agentes disponíveis em Portugal. Genericamente, dever-se-ão cumprir as orientações da DGS em documento normativo relativo à osteoporose [97]. Os bifosfonatos e o IFN α podem ter um efeito sinérgico [42].

Os níveis de vitamina D também devem ser avaliados, suplementando-se em caso de défice (em dose até 5000 UI/dia). Importa assegurar uma ingestão diária de cálcio em quantidades apropriadas, e os fatores de risco tradicionais (tabagismo, alcoolismo, corticoterapia) devem

ser corrigidos. Se necessária, a suplementação com cálcio não deve exceder os 1500 mg/dia, e deve ocorrer simultaneamente à suplementação com vitamina D. Deve ainda garantir-se a prática de exercício físico (ajustado à condição clínica do doente) [43, 82, 97].

No caso de falência terapêutica ou de intolerância aos bifosfonatos, os inibidores do *RANKL*, onde se inclui o denosumab, podem ser considerados [82]. Em condições limite, o tratamento cirúrgico (vertebroplastia) pode ser ponderado em doentes selecionados, com dor refratária associada a fraturas de compressão vertebrais [98].

Relativamente aos mediadores de desgranulação mastocitária, nomeadamente a histamina, a utilização de anti-histamínicos H1 e de estabilizadores dos mastócitos tem sido considerada na abordagem terapêutica da osteopatia induzida pela MS; porém, ainda não existem estudos conclusivos quanto à sua eficácia [43].

5.6.4. Gestação e amamentação

As recomendações relativas ao tratamento da SAM durante a gravidez e a amamentação são escassas, e a abordagem mais aceite passa por equilibrar o melhor controlo sintomático e a minimização de riscos para o feto.

Em relação aos anti-histamínicos H1, a administração de loratadina e cetirizina nas doses aprovadas pode considerar-se segura (categoria B). A loratadina deve ser a primeira escolha em mulheres grávidas, e a utilizar-se será na dose mínima eficaz e durante o menor período de tempo possível. Vários anti-histamínicos são excretados no leite materno e, embora não se conheçam efeitos perniciosos nas crianças, devem ser evitados durante a amamentação, exceto se clinicamente necessários. Mais uma vez, a loratadina e a cetirizina devem ser preferencialmente consideradas, acrescentando-se ainda a desloratadina. O facto de não existirem estudos relativamente aos outros anti-histamínicos H1 não implica, contudo, que sejam menos seguros.

Os anti-histamínicos H2, o cromoglicato de sódio e o montelucaste (categoria B) não têm demonstrado um risco aumentado de malformações congénitas *major* ou de parto pré-termo, e não estão contraindicados durante a amamentação. O Xolair Pregnancy Registry (EXPECT) [99] estudou 188 mulheres grávidas sob tratamento com omalizumab (categoria B) durante o primeiro trimestre da gestação, e não se detetaram diferenças na frequência de anomalias fetais. Não existem dados relativos à sua excreção no leite humano e os efeitos na criança

amamentada são desconhecidos, pelo que não deve ser considerado nestas circunstâncias, exceto em situações extremas.

Os glucocorticoides não são recomendados durante a gravidez (categoria C), já que a sua utilização no primeiro trimestre da gestação se associa a um risco três vezes aumentado de malformações congénitas (fendas do palato). Adicionalmente, o tratamento prolongado com corticosteroides orais aumenta o risco de diabetes gestacional, hipertensão materna e, mais raramente, rutura prematura de membranas e pré-eclâmpsia. A utilização de doses moderadas de glucocorticoides durante a amamentação parece ser segura, já que são excretadas quantidades reduzidas no leite materno.

Embora os estudos relativos ao tratamento com IFN α na gravidez (categoria C) sejam limitados, não se tem verificado uma associação com complicações fetais ou malformações. Em casos graves de MS refratária ao tratamento conservador, o IFN α pode ser considerado. A cladribina (categoria D) demonstrou efeitos teratogénicos e mortalidade fetal em estudos com animais, e não se recomenda a sua utilização durante a gravidez e a amamentação. Da mesma forma, o tratamento com o midostaurin ou com o imatinib (categoria D) não se preconiza em gestantes ou mulheres em idade fértil que não utilizam contraceção, e a amamentação deve ser descontinuada.

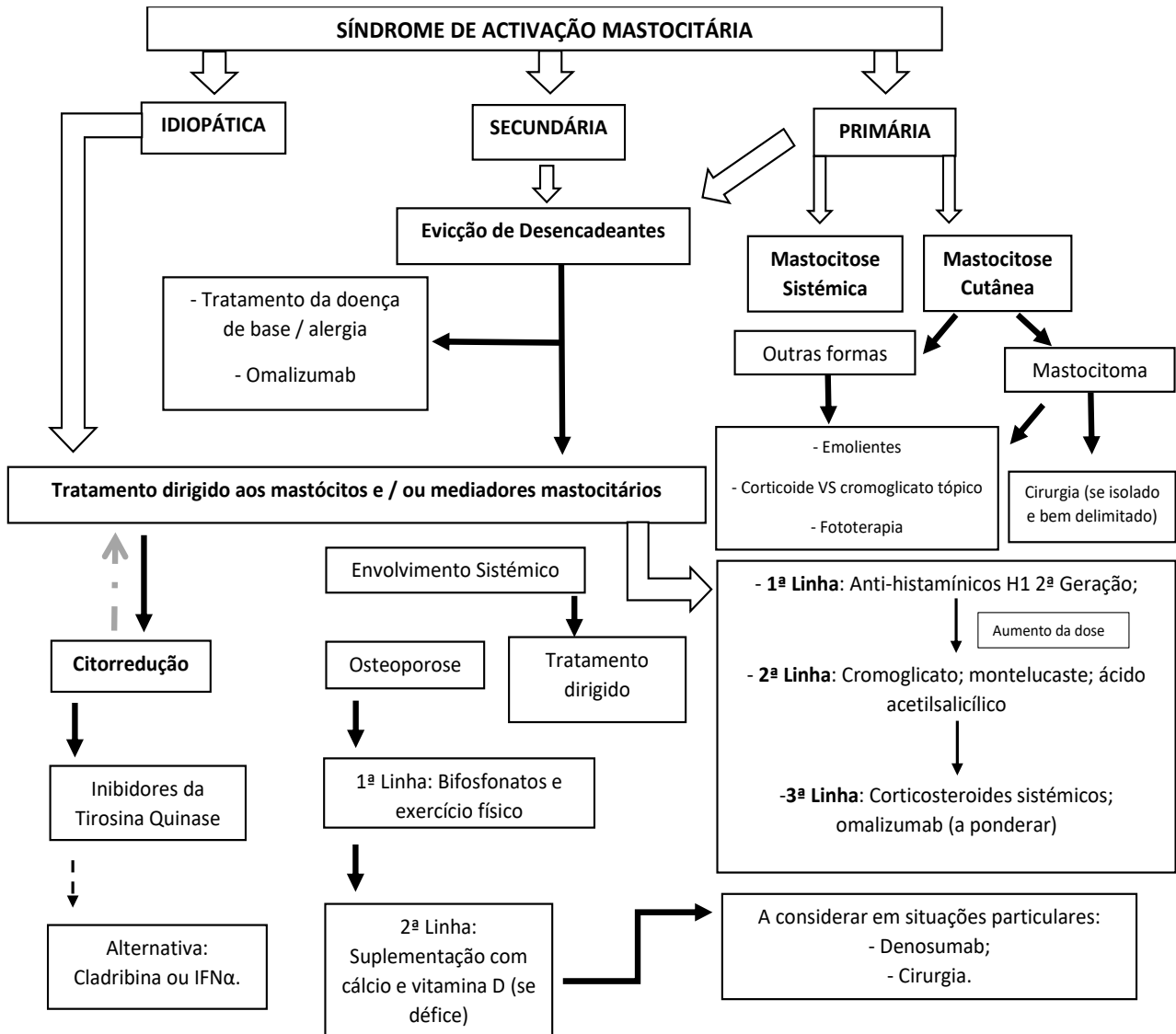
O tratamento da anafilaxia na gravidez é semelhante ao da população geral; no entanto, a grávida deve ser posicionada em decúbito lateral para prevenir a diminuição do retorno venoso pelo útero gravídico. A preocupação relativa ao uso de epinefrina durante a gestação prende-se com a possibilidade de redução do fluxo sanguíneo; no entanto, o elevado risco de hipoperfusão ou de contrações uterinas desencadeadas pela anafilaxia supera essa preocupação. Qualquer evidência de sofrimento fetal implica o tratamento agressivo da hipotensão e/ou hipoxemia, e pode equacionar-se uma cesariana emergente, se os benefícios para a mãe e para o bebé superarem os riscos.

Para terminar, considera-se boa prática clínica evitar qualquer tipo de medicação durante a gravidez e a amamentação, já que nenhum medicamento é completamente seguro. Assim, as modalidades terapêuticas mencionadas só devem ser consideradas se estritamente necessárias, e quando o benefício para a progenitora supera os potenciais riscos para o feto. Quando imprescindíveis, utilizar-se-ão as doses mínimas eficazes, e durante o período de tempo mais curto possível [84, 90, 98].

5.7. Proposta de algoritmo terapêutico

A Figura 5 evidencia uma proposta de algoritmo terapêutico na SAM.

Figura 5. Algoritmo terapêutico proposto na síndrome de ativação mastocitária.



Todas as reduções ou incrementos terapêuticos têm de ser enquadrados clinicamente. A monitorização clínica e terapêutica deve ser muito frequente.

IV. DISCUSSÃO

Embora já tenham sido descritos há mais de 140 anos, os mastócitos continuam a ser um desafio do ponto de vista biológico, e o contributo que desempenham na patogénese de diversas condições clínicas (alérgicas, sistémicas e mesmo oncológicas) está longe de ser completamente compreendido.

A síndrome de ativação mastocitária é uma entidade heterogénea e relativamente rara, que se caracteriza pela libertação massiva de mediadores mastocitários inflamatórios e vasoativos. Tratando-se de uma condição clínica que foi descrita apenas há 10 anos, e face ao reduzido número de doentes que podem ser incluídos em estudos, existem inúmeros parâmetros a esclarecer. Na verdade, embora se tenha assistido a uma introdução dos critérios diagnósticos e a alguns avanços relativos ao tratamento no último decénio, muitos aspetos inerentes à abordagem diagnóstica e terapêutica precisam ainda de ser colmatados.

Um correto esclarecimento diagnóstico depende, em larga escala, da documentação bioquímica do envolvimento dos mastócitos na geração dos sintomas (para além da história clínica, naturalmente). Porém, até ao presente, a triptase é o único biomarcador laboratorial suficientemente específico. Assim sendo, considera-se imprescindível identificar outros biomarcadores com exequibilidade de determinação em sangue periférico, e com robustez suficiente nos aspetos diagnósticos e de monitorização clínica. Da mesma forma, seria importante que se estabelecessem limiares diagnósticos para os metabolitos urinários N-metil-histamina, 11- β -prostaglandina F₂ α e LTE₄, bem como fórmulas standardizadas que evidenciem um aumento digno de ativação mastocitária massiva, tendo sempre em conta o valor basal de cada doente. O desenvolvimento de um teste com exequibilidade na rotina clínica que discriminasse as duas formas de triptase (α -triptase e β -triptase) poderia ainda auxiliar substancialmente na abordagem destes doentes.

Uma vez estabelecido o diagnóstico, a diferenciação desta síndrome em primária (clonal), secundária (não clonal) ou idiopática também acarreta dificuldades.

Em relação às formas primárias, o número frequentemente reduzido de mastócitos neoplásicos ao nível da MO dificulta a identificação da doença. Por este motivo, a implementação e desenvolvimento de métodos altamente sensíveis é fundamental. Sublinha-se, assim, a importância da citometria de fluxo na otimização da caracterização laboratorial destes doentes, já que esta técnica permite uma avaliação da expressão de marcadores de superfície celular muito mais abrangente do que a histopatologia tradicional,

independentemente da focalização biopsada. Do mesmo modo, os estudos moleculares utilizados na deteção da mutação *D816V* do gene *c-KIT* devem também ser dotados de uma elevada sensibilidade e especificidade, e recomenda-se, neste sentido, a utilização da *ASO-PCR*. Para além da vertente diagnóstica, esta técnica pode vir a ser considerada um *gold standard* na monitorização (clínica e terapêutica) pouco invasiva destes doentes, através da quantificação da carga alélica mutante no SP. Nos poucos casos em que a mutação *D816V* não está presente, devem aplicar-se procedimentos menos sensíveis, mas mais abrangentes, como a sequenciação de nova geração, que permitam identificar potenciais mutações menos frequentes do *c-KIT*. A diversidade genética pode constituir a base da heterogeneidade clínica inerente a estas doenças clonais, e abrir portas a novas modalidades terapêuticas, dirigidas a estes alvos moleculares.

Em relação às formas secundárias, atualmente muito limitadas aos mecanismos mediados por IgE, o estudo alergológico é absolutamente fulcral. De facto, o avanço no conhecimento da fisiopatologia da doença alérgica tem permitido identificar vias de sinalização, de modulação e de ativação dos recetores mastocitários e dos seus ligandos. Se a citometria de fluxo já permite intuir respostas clínicas relativamente ao omalizumab, também esta técnica poderá ser determinante na definição de outros marcadores de superfície celular, que possam ter implicações diagnósticas, orientando, posteriormente, para outras linhas de investigação que venham a definir novas estratégias de tratamento [100].

As formas designadas de idiopáticas terão, necessariamente, uma causa subjacente (primária ou secundária), e a evicção de resultados falsos negativos, bem como um maior conhecimento da biologia dos mastócitos, serão necessários na reclassificação destes doentes. Adicionalmente, falta esclarecer o eventual contributo dos mastócitos em condições com manifestações clínicas sobreponíveis às da SAM, destacando-se aqui a alfa-triptasemia hereditária.

Importa realçar que a abordagem diagnóstica mencionada na presente revisão é a que tem vindo a ser aconselhada na literatura científica; contudo, não existem *guidelines* com a participação de diferentes sociedades científicas internacionais e de peritos nesta temática. Um documento consensual seria, seguramente, de enorme importância na qualidade da abordagem clínica, do diagnóstico e do tratamento destes doentes.

A intervenção terapêutica é complexa e, de momento, faltam opções eficazes, seguras, com poucos efeitos adversos e com um efeito duradouro e consistente. A escassez de ensaios clínicos controlados e randomizados, bem como o tamanho reduzido das amostras em muitos

casos, dificultam a seleção de um tratamento baseado na evidência científica. Como tal, o desenvolvimento de novos ensaios clínicos, multicêntricos e de âmbito mundial, assume uma importância crucial. Só assim será possível determinar, convenientemente, a eficácia dos tratamentos já disponíveis (e para os quais não há ainda uma evidência robusta), bem como estabelecer níveis de evidência consistentes quanto aos regimes terapêuticos/combinções farmacológicas nas várias formas da SAM.

O desenvolvimento de inibidores da tirosina quinase nos últimos anos constituiu o avanço mais substancial no tratamento destes doentes. O midostaurin, um inibidor multiquinase aprovado em 2017 para o tratamento da MS avançada, pode vir a substituir as terapêuticas citorredutoras convencionais (IFN α e cladribina) dentro de pouco tempo, tendo em conta a eficácia clínica e o melhor perfil de tolerabilidade. O avapritinib tem demonstrado resultados promissores e poderá estar disponível para uso clínico em breve. Adicionalmente, um novo agente inibidor da tirosina quinase (*DCC-2618*), com eficácia *in vitro* nas mutações do exão 17 do *c-KIT*, começará a ser estudado em humanos, e pode vir a apresentar, igualmente, resultados promissores [23]. Mais uma vez se reforça que é fundamental investir em estudos que esclareçam os mecanismos celulares e moleculares subjacentes a estas doenças, e que permitam o desenvolvimento de novos alvos e modalidades terapêuticas, quiçá mais eficazes. Acredita-se que a medicina personalizada e de precisão melhorará a gestão e a qualidade de vida destes indivíduos.

Não existem estudos específicos que avaliem o prognóstico dos doentes com SAM [11]. No entanto, estima-se que a esperança média de vida se mantenha inalterada na maior parte dos doentes, à exceção dos casos de MS avançada, que se comportam como doenças oncológicas agressivas [82]. A forma mais comum de MS (indolente) associa-se a uma esperança média de vida comparável à da população geral [98].

O aconselhamento e a capacitação dos doentes são extremamente relevantes na relação médico-doente e frequentemente úteis na gestão da ansiedade, visto que as informações que circulam podem variar em qualidade, induzindo, por vezes, preocupações desnecessárias. Daí que sejam necessárias ferramentas de informação aos doentes, com plena validação científica, e que possam contribuir também para a vertente fulcral em qualquer tratamento que é a literacia em saúde.

Dada a complexidade destas doenças e a multiplicidade de possíveis fatores desencadeantes de sintomas decorrentes da libertação de mediadores mastocitários, é importante que todos

os doentes sejam portadores de documentação sobre a sua doença e sobre os fatores a evitar.

Por fim, salienta-se a necessidade da referenciação destes doentes para centros com elevados níveis de especialização clínica, diagnóstica e terapêutica, para otimização e racionalização no controlo desta situação clínica pouco frequente, e que vise uma abordagem coordenada e multidisciplinar, absolutamente crítica em distúrbios com reduzida incidência e prevalência na clínica quotidiana.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González-de-Olano D, Álvarez-Twose I. Mast Cells as Key Players in Allergy and Inflammation. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28(6): 365-78.
2. Dahlin JS, Hallgren J. Mast cell progenitors: origin, development and migration to tissues. *Mol Immunol*. 2015; 63: 9-17.
3. Olivera A, Beaven MA, Metcalfe DD. Mast cells signal their importance in health and disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142: 381-93.
4. Siebenhaar F, Redegeld FA, Bischoff SC et al. Mast Cells as Drivers of Disease and Therapeutic Targets. *Trends Immunol*. 2018; 39: 151-62.
5. Theoharides TC, Tsilioni I, Ren H. Recent advances in our understanding of mast cell activation – or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15(6): 639-56.
6. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med*. 2015; 373: 163-72.
7. Wilcock A, Bahri R, Bulfone-Paus S, Arkwright PD. Mast cell disorders: From infancy to maturity. *Allergy*. 2019; 74: 53-63.
8. Silva EZM, Jamur MC, Oliver C. Mast Cell Function: A New Vision of an Old Cell. *J Histochem Cytochem*. 2014; 62: 698-738.
9. Baird JH, Gotlib J. Clinical Validation of KIT Inhibition in Advanced Systemic Mastocytosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018; 13: 407-16.
10. Butterfield JH, Ravi A, Pongdee T. Mast Cell Mediators of Significance in Clinical Practice in Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2018; 38: 397-410.
11. Weiler CR, Austen KF, Akin C, et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144(4): 883-96.
12. Molderings GJ, Haenisch B, Brettner S, et al. Pharmacological treatment options for mast cell activation disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2016; 389: 671-94.
13. Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 1099-104.
14. Weiler CR. MCAS: Tools for Diagnosis and Differential Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8(2): 498-506.
15. Akin, C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140: 349-55.
16. Jennings SV, Slee VM, Zack RM, et al. Patient Perceptions in Mast Cell Disorders. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2018; 38: 505-25.

17. Valent P, Akin C, Arock M et al. Definitions, Criteria and Global Classification of Mast Cell Disorders with Special Reference to Mast Cell Activation Syndromes: A Consensus Proposal. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 157: 215-25.
18. Valent P, Akin C. Doctor, I Think I Am Suffering from MCAS: Differential Diagnosis and Separating Facts from Fiction. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7: 1109-14.
19. Valent P, Elberink JNGO, Gorska A, et al. The Data Registry of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): Set Up, Projects, and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7: 81-7.
20. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis 2016: Updated WHO Classification and Novel Emerging Treatment Concepts. *Blood*. 2017; 129(11): 1420-7.
21. Matito A, Azaña JM, Torrelo A, Alvarez-Twose I. Cutaneous Mastocytosis in Adults and Children: New Classification and Prognostic Factors. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2018; 38: 351-63.
22. Sánchez-Muñoz L, Henriques AF, Alvarez-Twose I, Matito A. Bone Marrow Expression of Mast Cell Disorders. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2018; 38: 379-95.
23. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2019; 94: 363-77.
24. Shomali W, Gotlib J. The new tool "KIT" in advanced systemic mastocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; 2018(1):127-36.
25. Bibi S, Arock M. Tyrosine Kinase Inhibition in Mastocytosis: KIT and Beyond KIT. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2018; 38: 527-43.
26. Ayadi L, Abid N, Makni S, et al. An unusual tumour of the lung. *Pathologica*. 2015; 107: 14-8.
27. Horny HP, Parwaresch MR, Kaiserling E, et al. Mast cell sarcoma of the larynx. *J Clin Pathol*. 1986; 39: 596-602.
28. Schwaab J, Horny HP, Jonescheit J, et al. Mast cell sarcoma mimicking metastatic colon carcinoma. *Ann Hematol*. 2014; 93: 1067-9.
29. Guenther PP, Huebner A, Sobottka SB, et al. Temporary response of localized intracranial mast cell sarcoma to combination chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001; 23: 134-8.
30. Volertas S, Schuler CF 4th, Akin C. New Insights into Clonal Mast Cell Disorders Including Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018; 38(3): 341-50.
31. Falchi L, Verstovsek S. Kit Mutations: New Insights and Diagnostic Value. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2018; 38: 411-28.
32. Broesby-Olsen S, Carter M, Kjaer HF, et al. Pediatric Expression of Mast Cell Activation Disorders. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2018; 38: 365-77.

33. Hamilton MJ. Nonclonal Mast Cell Activation Syndrome: A Growing Body of Evidence. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2018; 38: 469-81.
34. Valent P, Akin C, Bonadonna P, et al. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients With Suspected Mast Cell Activation Syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2019.
35. Bonadonna P, Bonifacio M, Lombardo C, Zanotti R. Hymenoptera Allergy and Mast Cell Activation Syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016; 16: 5.
36. Bonadonna P, Scaffidi L. Hymenoptera Anaphylaxis as a Clonal Mast Cell Disorder. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2018; 38: 455-68.
37. Seneviratne SL, Maitland A, Afrin L. Mast Cell Disorders in Ehlers-Danlos Syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017; 175: 226-36.
38. Doherty TA, White AA. Postural orthostatic tachycardia syndrome and the potential role of mast cell activation. *Auton Neurosci.* 2018; 215: 83-8.
39. Bonamichi-Santos R, Yoshimi-Kanamori K, Giavina-Bianchi P, Aun MV. Association of Postural Tachycardia Syndrome and Ehlers-Danlos Syndrome with Mast Cell Activation Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018; 38(3): 497-504.
40. Akin C. Mast Cell Activation Syndromes Presenting as Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2015; 35: 277-85.
41. Hsieh FH. Gastrointestinal Involvement in Mast Cell Activation Disorders. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2018; 38: 429-41.
42. Greene LW, Asadipooya K, Corradi PF, Akin C. Endocrine manifestations of systemic mastocytosis in bone. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016; 17: 419-31.
43. Orsolini G, Viapiana O, Rossini M, et al. Bone Disease in Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2018; 38: 443-54.
44. Renke J, Kedzierska-Mieszkowska S, Lange M, et al. Mast cells in mastocytosis and allergy – Important player in metabolic and immunological homeostasis. *Adv Med Sci.* 2019; 64: 124-30.
45. Van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JG, et al. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy.* 2012; 67(3): 431-8.
46. Rossini M, Zanotti R, Bonadonna P, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolente systemic mastocytosis. *Bone.* 2011; 49(4): 880-5.
47. Kushnir-Sukhov NM, Brittain E, Reynolds JC, Akin C, Metcalfe DD. Elevated tryptase levels are associated with greater bone density in a cohort of patients with SM. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006; 139: 265-70.
48. Khokhar D, Akin C. Mast Cell Activation: When the Whole Is Greater than the Sum of Its Parts. *Med Clin N Am.* 2020; 104: 177-87.

49. Afrin LB, Butterfield JH, Raithel M, Molderings GJ. Often seen, rarely recognized: mast cell activation disease – a guide to diagnosis and therapeutic options. *Ann Med*. 2016; 48:190-201.
50. Afrin LB, Self S, Menk J, Lazarchick J. Characterization of mast cell activation syndrome. *Am J Med Sci*. 2017; 353: 207-15.
51. Afrin LB. Mast cell activation disease and the modern epidemic of chronic inflammatory disease. *Transl Res*. 2016; 174: 33-59.
52. Lyons JJ, Sun G, Stone KD, et al. Mendelian inheritance of elevated serum tryptase associated with atopy and connective tissue abnormalities. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 1471-4.
53. Lyons JJ. Hereditary alpha tryptasemia: genotyping and associated clinical features. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018; 38(3): 483-495.
54. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multi-system disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet*. 2016; 48: 1564-9.
55. Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 157: 275-80.
56. Rama TA, Moreira A, Delgado L. Abordagem diagnóstica e terapêutica das mastocitoses – Uma proposta de orientação clínica. *Rev Port Imunoalergologia*. 2020; 28(1): 31-49.
57. Oriel RC, Wang J. Diagnosis and Management of Food Allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2019; 66(5): 941-954.
58. Valent P, Bonadonna P, Hartmann K, et al. Why the 20% + 2 Tryptase Formula Is a Diagnostic Gold Standard for Severe Systemic Mast Cell Activation and Mast Cell Activation Syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019; 180: 44-51.
59. Castells M, Butterfield J. Mast Cell Activation Syndrome and Mastocytosis: Initial Treatment Options and Long-Term Management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7: 1097-106.
60. Thermo Fisher Scientific Features ImmunoCAP Tryptase Assay 2012. Available: <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/MS-1216-P#/MS-1216-P> Acedido em 3/04/2020
61. Ravi A, Butterfield J, Weiler CR. Mast Cell Activation Syndrome: Improved Identification by Combined Determinations of Serum Tryptase and 24-Hour Urine 11 β Prostaglandin2 α . *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2: 775-8.

62. Nagata H, Worobec AS, Oh CK, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92(23): 10560-4.
63. Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sánchez-Muñoz L, et al. Detection of the KIT D816V mutation in peripheral blood of systemic mastocytosis: diagnostic implications. *Mod Pathol*. 2015; 28(8): 1138-49.
64. Hoermann G, Gleixner KV, Dinu GE, et al. The KIT D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease. *Allergy*. 2014; 69(6): 810-3.
65. Kristensen T, Vestergaard H, Moller MB. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. *J Mol Diagn*. 2011; 13(2): 180-8.
66. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, et al. Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol*. 2014; 89(5): 493-8.
67. Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy*. 2014; 69: 1267-74.
68. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, et al. Prospective evaluation of the diagnostic value of sensitive KIT D816V mutation analysis of blood in adults with suspected systemic mastocytosis. *Allergy*. 2017; 72(11): 1737-43.
69. Arock M, Sotlar K, Akin C, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia*. 2015; 29: 1223-32.
70. Erben P, Schwaab J, Metzgeroth G, et al. The KIT D816V expressed allele burden for diagnosis and disease monitoring of systemic mastocytosis. *Ann Hematol*. 2014; 93(1): 81-8.
71. Rastogy L, Dass J, Dhingra G, et al. Massive splenomegaly: flow cytometry as a diagnostic tool for systemic mastocytosis. *Blood Res*. 2018; 53: 250-63.
72. Bárcena P, Jara-Acevedo M, Tabernero MD, et al. Phenotypic profile of expanded NK cells in chronic lymphoproliferative disorders: a surrogate marker for NK-cell clonality. *Oncotarget*. 2015; 6(40): 42938-51.
73. Martín-Sierra C, Martins R, Laranjeira P, et al. Functional and Phenotypic Characterization of Tumor-Infiltrating Leukocyte Subsets and Their Contribution to the Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma. *Translational Oncology*. 2019; 12: 1468-79.

74. Micali G, Verzi AE, Quattrocchi E, et al. Dermatoscopy of Common Lesions in Pediatric Dermatology. *Dermatol Clin*. 2018; 36: 463-72.
75. Leung AKC, Lam JM, Leong KF. Childhood Solitary Cutaneous Mastocytoma: Clinical Manifestations, Diagnosis, Evaluation, and Management. *Current Pediatric Reviews*. 2019; 15: 42-6.
76. Akay BN, Kittler H, Sanli H, et al. Dermatoscopic findings of cutaneous mastocytosis. *Dermatology*. 2009; 218: 226-30.
77. Vano-Galvan S, Alvarez-Twose I, De las Heras E, et al. Dermoscopic features of skin lesions in patients with mastocytosis. *Arch Dermatol*. 2011; 147: 932-40.
78. Miller MD, Nery NS, Gripp AC, et al. Dermatoscopic findings of urticaria pigmentosa. *Na Bras Dermatol*. 2013; 88(6): 986-8.
79. Valent P, Akin C, Gleixner KV, et al. Multidisciplinary Challenges in Mastocytosis and How to Address with Personalized Medicine Approaches. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(12): 1-17.
80. Chehab M, Copelan A, Al-faham Z, et al. Systemic Mastocytosis: A Rare Cause of Single Vertebral Body Uptake on Bone Scan. *Radiology Case*. 2015; 9(2): 31-41.
81. Djelbani-Ahmed S, Chandesris MO, Mekinian A, et al. FDG-PET/CT findings in systemic mastocytosis: a French multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(13): 2013-20.
82. Gulen T, Akin C. Pharmacotherapy of mast cell disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017; 17: 295-303.
83. Lieberman P. The basics of histamine biology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 106(2 Suppl): S2-5.
84. Costa C, Gonçalo M. Diagnostic and Therapeutic Approach of Chronic Spontaneous Urticaria: Recommendations in Portugal. *Acta Med Port*. 2016; 29(11): 763-81.
85. Sinniah A, Yazid S, Flower RJ. The Anti-allergic Cromones: Past, Present, and Future. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 827.
86. Benninger MS; Waters H. Montelukast: Pharmacology, Safety, Tolerability and Efficacy. *Clinical Medicine: Therapeutics*. 2009; 1: 1253-61.
87. Larenas-Linnemann DES, Parisi CAS, Ritchie C, et al. Update on Omalizumab for Urticaria: What's New in the Literature from Mechanisms to Clinic. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018; 18(5): 33.
88. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids – Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016; 42(1): 15-31.
89. Cardet JC, Akin C, Lee MJ. Mastocytosis: update on pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14(15): 2033-45.

90. Lei D, Akin C, Kovalszki A. Management of Mastocytosis in Pregnancy: A Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5: 1217-23.
91. Akin C. Cladribine for mastocytosis: benefits and risks. *Blood.* 2015; 126: 931-2.
92. Ustun C, Gotlib J, Popat U, et al. Consensus opinion on allogeneic hematopoietic cell transplantation in advanced systemic mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22: 1348-56.
93. Kim ES. Midostaurin: First Global Approval. *Drugs.* 2017; 77: 1251-9.
94. Norma de Orientação Clínica número 014/2012 de 16/12/2012, Anafilaxia: Abordagem Clínica. Atualizada a 18/12/2014. Direção Geral da Saúde. Acessível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0142012-de-16122012-png.aspx> (consultado em 19/03/2020).
95. Norma de Orientação Clínica número 004/2012 de 16/12/2012, Anafilaxia: Registo e Encaminhamento. Atualizada a 18/12/2014. Direção Geral da Saúde. Acessível em: <https://nocs.pt/anafilaxia-registo-encaminhamento> (consultado em 19/03/2020).
96. Norma de Orientação Clínica número 002/2012 de 04/07/2012, Registo de Alergias e Outras Reações Adversas. Atualizada a 11/08/2015. Direção Geral da Saúde. Acessível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0022012-de-04072012-pdf.aspx> (consultado em 19/03/2020).
97. Norma de Orientação Clínica número 027/2011 de 29/09/2011, Tratamento Farmacológico da Osteoporose Pós-menopáusicas. Direção Geral da Saúde. Acessível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0272011-de-29092011-jpg.aspx> (consultado em 19/03/2020).
98. Gotlib J, Gerds AT, Bose P, et al. Systemic Mastocytosis, Version 2.2019: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018; 16(12): 1500–37.
99. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 407-12.
100. Deza G, Bertolín-Colilla M, Pujol RM, et al. Basophil FcεRI Expression in Chronic Spontaneous Urticaria: A Potential Immunological Predictor of Response to Omalizumab Therapy. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(6): 698-704.