

Mastocitose Sistêmica – Relato de Caso

Systemic mastocytosis – case report

Guilherme de Castro Santos¹, José Renan da Cunha Melo²

RESUMO

A mastocitose sistêmica é um raro transtorno clonal dos mastócitos e de seus precursores. Embora de baixa incidência, a mastocitose sistêmica tem importância epidemiológica, pela morbimortalidade e pelo subdiagnóstico observados no nosso meio. Os sintomas da mastocitose sistêmica são advindos do acúmulo patogênico e da ativação dos mastócitos. Estudos recentes revelaram diferenças significativas entre a biologia celular e molecular dos mastócitos de indivíduos com mastocitose e de indivíduos normais. Esses achados podem ser usados tanto na formulação do critério diagnóstico quanto na elaboração de novas estratégias terapêuticas. É relatado caso de paciente do sexo masculino, 58 anos, com história de febre de origem indeterminada, astenia, adinamia, ascite e plaquetopenia internado no Hospital das Clínicas da UFMG com diagnóstico laboratorial de mastocitose sistêmica.

Palavras-chave: Mastocitose Sistêmica; Proteínas Proto-Oncogênicas c-kit; imatinib.

ABSTRACT

Systemic mastocytosis is a rare disturb of the mast cells and its progenitors. Even so the low incidence, the disease is epidemiologically important because of the high mortality and the misdiagnosed cases. The symptoms are due to systemic infiltration and activation of pathologic mast cells. Recent studies have documented the difference between the molecular and cellular biology of mast cells in patients with mastocytosis and those of healthy individuals. These findings are being used in formulating diagnostic criteria as well as dictating new treatment approaches to the disease. Is reported a clinic case of a male, 58 years old, with the history of fever of undetermined origin and malaise, ascitis and low platelets. The diagnosis criteria for systemic mastocytosis were established.

Key words: Mastocytosis, Systemic; Proto-Oncogene Proteins c-kit; imatinib mesylate.

INTRODUÇÃO

Embora as manifestações clínicas da mastocitose sistêmica (MS) sejam reconhecidas desde a metade do século 19, muitos dos nossos conhecimentos acerca da base celular e molecular da doença são derivados de estudos realizados nos últimos 10 anos. Esse conhecimento tem contribuído para a etiologia, diagnóstico, classificação e terapia da MS. Sintomas relacionados com a degranulação mastocítica são frequentemente relatados em todas as categorias de mastocitose. Esses podem ser: hiperemia cutânea, dispepsia, diarreia, dor abdominal, dor músculo-esquelética e hipotensão.

¹ Residente em Cirurgia Geral Hospital Israel Pinheiro IPSEMG. Belo Horizonte – MG, Brasil;
² Professor Titular. Departamento de Cirurgia da Faculdade de medicina da UFMG. Belo Horizonte – MG, Brasil.

Recebido em: 19/11/2008
Aprovado em: 27/05/2009

Instituição:
Hospital das Clínicas. Faculdade de Medicina.
Universidade Federal de Minas Gerais.
Belo Horizonte – MG, Brasil

Endereço para correspondência:
Guilherme de Castro Santos
Rua Guajajaras, 712, 1502 – Centro
Belo Horizonte – MG, Brasil
CEP: 30180-100
E-mail: gcs2000@gmail.com

São causas para a degranulação mastocitária os agentes físicos, fatores emocionais, drogas e toxinas.¹

Dependendo do número e da extensão dos órgãos acometidos, a doença pode apresentar-se como um espectro de manifestações clínicas. A evolução benigna desse espectro está relacionada com a mastocitose cutânea, com baixo envolvimento sistêmico e com idade de início antes de dois anos. Esses pacientes apresentam urticária pigmentosa e têm bom prognóstico, com diminuição ou regressão da doença até antes da puberdade. Por outro lado, a mastocitose em adultos tem evolução menos favorável. Geralmente, observa-se acometimento em outros órgãos além da pele. Os tecidos extracutâneos geralmente afetados são medula óssea, baço, fígado, linfonodos e trato gastrointestinal. O tipo de evolução da doença está diretamente relacionado com a estratégia terapêutica a ser adotada. Portanto, o correto diagnóstico e a classificação da doença são importantes para um prognóstico acurado.² Como qualquer outro transtorno clonal do sistema hematopoiético, o diagnóstico da MS não deve ficar restrito ao exame clínico. A mastocitose cutânea, quando presente, pode facilitar sobremaneira o diagnóstico.

RELATO DE CASO

HAE, 58 anos, sexo masculino, cor branca, casado, aposentado, com passado de exposição ocupacional a produtos químicos, natural e procedente de Itabira-MG. Previamente hígido, procurou atendimento médico no mês de abril de 2003, com febre de origem indeterminada, dores articulares, astenia e adinamia. Evoluiu com esplenomegalia, linfodomegalia periaórtica e esplênica, febre, anemia e plaquetopenia. O aspirado de medula óssea realizado no mês de maio do mesmo ano mostrou medula óssea moderadamente hiper celular, com evidente hiperplasia do setor granulocítico, com eosinofilia leve. Discreta deseritropoese em série eritrocítica. Setor megacariocítico com algumas formas hipobuladas e micromegacariócitos. O cariótipo de medula apresentou: 46, XY. Exames laboratoriais realizados em junho de 2003 exibiram ausência de translocação BRC-ABL (cromossomo Philadelphia). Na época foi estabelecido diagnóstico de doença mieloproliferativa crônica do tipo leucemia mieloide crônica. Paciente evoluiu com piora do quadro clínico, perda

ponderal e fraca resposta ao tratamento estipulado. Submetido a esplenectomia e biopsia hepática no dia 15 de agosto do mesmo ano. Estudo anatomo-patológico revelou neoplasia hematolinfopoética de baixo grau infiltrando baço, linfonodos abdominais e fígado e metaplasia mieloide no fígado. Análises esplênicas e hepáticas mais detalhadas realizadas em Centro Especializado no dia 28 de agosto apuraram positividade para triptase e CD117(c-kit) (Figura 1), acusando fibrose, eosinófilos e infiltração por células neoplásicas de citoplasma claro (Figura 2) condizentes com mastócitos. A análise do caso em conjunto incluindo biopsia anterior de medula óssea, biópsia de linfonodo, de baço e de fígado confirmou o diagnóstico de mastocitose. Paciente evoluiu com regressão parcial do quadro febril, contudo, com resposta insatisfatória ao tratamento estipulado. Foi submetido a diversas internações em vários serviços médicos na cidade de Belo Horizonte, com progressiva piora do quadro clínico. Evoluiu posteriormente com ascite e plaquetopenia persistentes. Foi admitido no Serviço de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) no dia 02 de fevereiro de 2004. Internado com quadro de ascite volumosa, adinamia e astenia. Em tratamento, na época, com cromoglicato de sódio, tendo sido usado também interferon alfa. Paciente apresentava evolução progressiva, com queda do estado geral e já tinha sido submetido a duas paracenteses a partir das quais foram retirados aproximadamente 10 L de líquido ascítico. Sinais de insuficiência hepática à internação. Iniciado tratamento com furosemida endovenosa, prednisona 20 mg diários e paracentese de alívio, com células atípicas linfóides sem crescimento bacteriano em cultura. Evoluiu com sepse sem foco determinado, respondendo bem à vancomicina. Recebeu alta no dia 26 de março de 2004. Iniciou tratamento com imatinib 400 mg diários, após resultado do sequenciamento de DNA do proto-oncogene c-kit, que demonstrou ausência de mutação do códon 816. Nova internação no dia 27 de abril de 2004, com quadro de exantema difuso e hipotensão. Aventada hipótese de farmacodermia com suspensão do imatinib e início de altas doses de hidrocortisona. Paciente evoluiu mal, com pancitopenia e choque séptico, respondendo bem à amicacina e ceftazidima. Recebeu alta no dia 17 de maio de 2004. Piora progressiva do estado geral, tendo a família optado por tratamento domiciliar. Foi a óbito em sua residência no dia 10 de junho de 2004.

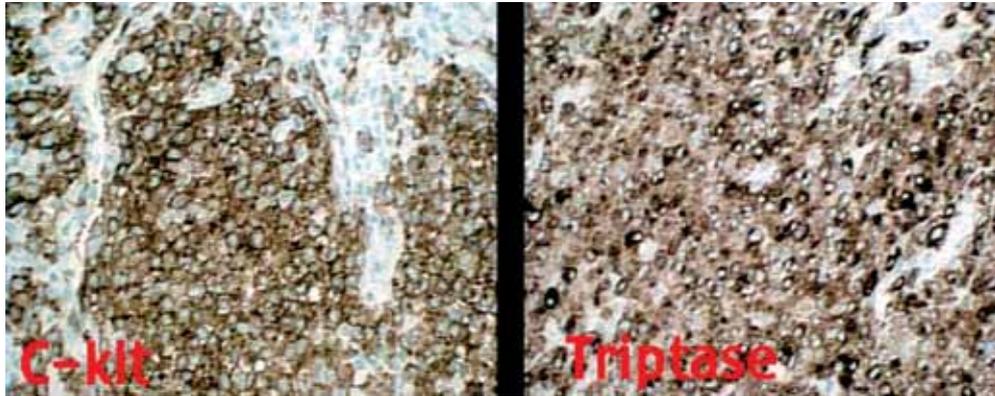


Figura 1 - Imuno-histoquímica do baço demonstrando positividade para c-kit e triptase.

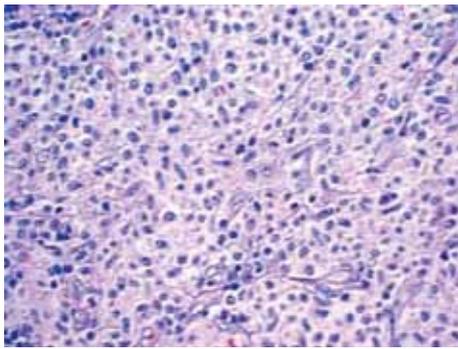


Figura 2 - Corte histológico do fígado revelando fibrose, eosinófilos e infiltração por células neoplásicas de citoplasma claro, condizentes com mastócitos.

DISCUSSÃO

A MS é diagnosticada quando há evidência de envolvimento de outros órgãos além da pele. Os tecidos extracutâneos mais comumente acometidos são medula óssea, baço, fígado, linfonodos e trato gastrointestinal. A biópsia e aspirado da medula óssea são os procedimentos de escolha no caso de suspeita de MS. Os candidatos a esses procedimentos são crianças com sinais claros de acometimento sistêmico e pacientes com lesões de pele tardias (após dois anos de idade). Aqueles com hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia inexplicada, alterações na contagem de células sanguíneas ou nível basal total sérico de triptase acima de 20 ng/mL são também concorrentes a biópsia e aspirado de medula óssea.³ O paciente em questão apresentou hepatoesplenomegalia, com infiltração do fígado por células neoplásicas (Figura 2).

Nos últimos anos têm-se observado avanços importantes para o conhecimento da biologia molecular e da patologia celular das doenças mastocíticas. Entre esses podem-se destacar mutações no gene c-kit, iden-

tificação de marcadores da doença e identificação de imunofenótipos de superfície de mastócitos normais e neoplásicos.^{4,5} Ao exame imuno-histoquímico de amostras de fígado e baço do paciente, foi confirmada positividade para triptase e c-kit (Figura 1).

Pesquisas recentes têm contribuído para a criação de critérios diagnósticos para a MS. Esses constituem-se no achado de um critério maior e quatro critérios menores.² O critério maior constitui-se no achado de infiltrados densos de mastócitos na medula óssea ou outro tecido extracutâneo. Esse aspecto é considerado o mais específico da mastocitose. A fim de satisfazer esse critério, os mastócitos podem ser observados em agregados de 15 ou mais, confirmado tanto por método imuno-histoquímico pela triptase como por processo metacromático como o *Giemsa* e azul de toluidina.² Ao se analisar o aspirado de medula óssea do paciente, constataram-se mastócitos corados pelo Giemsa (Figura 3).

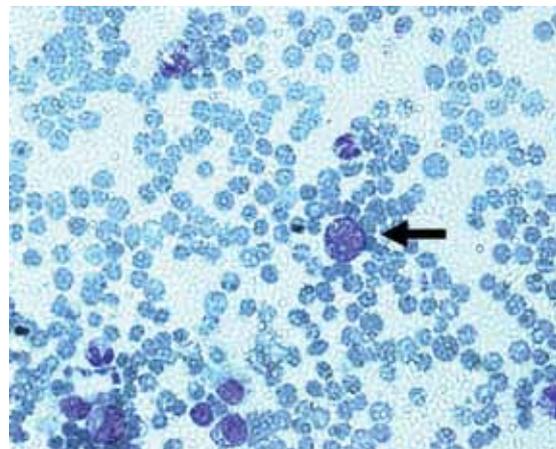


Figura 3 - Mielograma demonstrando mastócitos (seta) corados pelo Giemsa.

Em alguns pacientes, quando a doença está no começo ou quando as amostras de medula não são

representativas, pode-se abster do critério maior. Nesse caso, três ou quatro critérios menores podem ser usados para determinar o diagnóstico. Os critérios menores são: a) morfologia atípica dos mastócitos; b) imunofenótipos de superfície aberrantes em mastócitos; c) níveis séricos de triptase superior a 20 ng/mL; d) mutação no códon 816 do gene c-kit no sangue periférico, medula óssea ou no tecido lesionado.

A classificação das mastocitoses é baseada em critérios da Organização Mundial de Saúde.⁶ A MS indolente é mais comum em pacientes com início da doença mais tardio, enquanto a mastocitose cutânea é mais frequente em pacientes com início precoce da doença. A MS indolente é diferenciada de outras categorias mais avançadas de mastocitose por: a) evidência diminuída de transtorno clonal hematológico não mastocítico; b) raras disfunções terminais como citopenias, ascites, má-absorção e fraturas patológicas; c) evidência diminuída de leucemia mastocítica.²

Dois modalidades de tratamento são realizadas na MS: a) as que pretendem controlar os sintomas com mediadores liberados pelos mastócitos; b) as que pretendem diminuir a carga de mastócitos.³ O controle dos sintomas é parte importante na estratégia de tratamento. Geralmente são usados inibidores dos receptores H1 para os sintomas de prurido, dos H2 para os sintomas gástricos e epinefrina para a hipotensão. Cromolim sódico por via oral pode contribuir para a melhora dos sintomas dispépticos e vinha sendo usado pelo paciente em questão. Glicocorticoides, também utilizados nesse paciente, podem ser usados com sucesso tanto em doentes com episódios frequentes de hipotensão como naqueles com ascite e diarreia associada à má-absorção. Pacientes com categorias mais avançadas de mastocitose podem ser candidatos a terapias mais agressivas com o controle da carga mastocítica. Entretanto, tal medida não implica a cura da doença. O interferon alfa (IFN- α) pode ser usado, embora seu mecanismo de ação nessa doença seja ainda obscuro. Tentativas do uso de IFN- α nesse paciente não surtiram o efeito desejado, com relatos de efeitos colaterais intoleráveis. Existem estudos com o uso de clorodesoxiadenosina (cladribina, 2-CDA) um análogo nucleosídico. Esse fármaco oferece terapêutica razoável para o tratamento de pacientes com formas agressivas de mastocitose, resistentes ao tratamento com interferon. Entretanto, a cladribina pode induzir pancitopenia e imunossupressão e seu potencial oncogênico ainda permanece desconhecido. Drogas citorredutoras como citosina arabinosídeo

(ARA-C), doxorrubicina, daunorubicina e vincristina têm sido tentadas com resultados pouco consistentes.³ O imatinib é um inibidor da tirosina cinase, com especificidade para receptores como: c-abl, bcr-abl, fator de crescimento derivado de plaquetas e c-kit. Esse fármaco tem-se mostrado eficaz tanto no tratamento de outros transtornos mieloproliferativos e tumores sólidos quanto para a mastocitose sistêmica. O imatinib, classicamente, mostra-se eficaz nas linhagens mastocíticas sem mutações do códon 816. Entretanto, estudo recente concluiu que pacientes com mutações nesse códon podem responder ao tratamento.⁷ Apesar da positividade para o c-kit e ausência de mutações no códon 816, não houve resposta satisfatória ao fármaco, provavelmente devido ao curto espaço de tempo da terapêutica. Houve exantema difuso após 20 dias do uso do medicamento, o que motivou a interrupção do tratamento. Reação semelhante foi descrita por Droogendijk *et al.*⁷, que em estudo com 14 pacientes observaram farmacodermia importante em um indivíduo após 16 dias de tratamento. Houve necessidade de interrupção da medicação, com evolução desfavorável do paciente. Nesse mesmo estudo, verificou-se redução importante dos níveis de triptase sanguíneos, dos mastócitos da medula óssea, dos sintomas cutâneos e da hepatoesplenomegalia.

Esplenectomia pode ser usada em casos em que a esplenomegalia está associada ao hiperesplenismo ou hipertensão portal. Devido à plaquetopenia e sinais de hipertensão porta, o paciente foi submetido à esplenectomia em outro serviço, antes de ser admitido no HC-UFMG. O transplante alógeno de medula óssea pode ser tentado em pacientes com categorias avançadas de mastocitose.³

A existência de um critério maior, ou seja, evidência direta de mastócitos infiltrados na medula óssea, baço e fígado confirmaram o diagnóstico de MS. A ausência de outros distúrbios mieloproliferativos e a presença de disfunção de órgão alvo confirmam a forma agressiva da doença. Como descrito na literatura, o paciente respondeu mal à terapêutica instituída, evoluindo para óbito. O caso descrito confirma a alta letalidade da doença.

REFERÊNCIAS

1. De-la-Hoz B, Olano DG, Álvarez I, Sánchez L, Núñez R, Sánchez I, Escribano L. Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis. *An Sist Sanit Navar*. 2008; 31(1):11-32.

2. Akin C, Metcalfe DD. Systemic mastocytosis. *Annu Rev Med.* 2004; 55:419-32.
 3. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood.* 2008; 15(112):4.
 4. Deb A, Tefferi A. Systemic mastocytosis. *N Engl J Med.* 2003; 349:14.
 5. Jensen BM, Akin C, Gilfillan AM. Pharmacological targeting of the KIT growth factor receptor: a therapeutic consideration for mast cell disorders. *Br J Pharmacol.* 2008; 154: 1572–82.
 6. World Health Organization. International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition. Geneva; 2000. [Cited 2008 Oct. 12]. Available from: <http://www.who.int/classifications/>
 7. Droogendijk HJ, Kluin-Nelemans HJC, Van-Doormaal JJ, Oranje AP, Van-de-Loosdrecht AA, Van-Daele PLA. Imatinib Mesylate in the Treatment of Systemic Mastocytosis. A Phase II Trial. *Cancer.* 2006 July; 15(107):2.
-