Urticária pigmentosa em lactentes – relato de um caso e revisão da literatura

Urticaria pigmentosa in infants – a case report and revision of literature

MELISSA CAVAGNOLI – Acadêmica do 8º semestre do Curso de Medicina da Fundação Universidade de Caxias do Sul (FUCS).
ALESSANDRA GODOY – Professora de Patologia do Curso de Medicina da FUCS. Médica Patologista do Hospital Geral, Hospital de Ensino da FUCS (HG-FUCS). Mestranda do Instituto de Biotecnologia da FUCS.
PETRÔNIO FAGUNDES DE OLIVEIRA FILHO – Coordenador do Serviço de Pediatria do HG-FUCS. Professor Titular de Pediatria do Curso de Medicina da FUCS.

Hospital Geral de Caxias do Sul (Hospital de Ensino da Fundação Universidade de Caxias do Sul).

✉ Endereço para correspondência:
Melissa Cavagnoli
Hospital Geral – Setor de Patologia
Av. Prof. Antônio Vignoli, 255
95070-561 Caxias do Sul, RS – Brasil
Fone: (54) 229-4444

SINOPSE

Paciente pediátrico, 6 meses, masculino, internado no Hospital Geral em Caxias do Sul. Apresentou lesões hipercrômicas maculopapulares descamativas, vermelho-acastanhadas, intensamente pruriginosas, atingindo grande parte do corpo. Recebeu anti-histamínicos e banhos de água e aveia, enquanto internado. Foi realizada biópsia de pele, que constatou quadro compatível com urticária pigmentosa (UP). A UP é a mais freqüente manifestação de mastocitose, ocorrendo na pele e caracterizando-se por lesões cutâneas com pigmentação persistente e pruriginosa. A mastocitose é caracterizada por um acúmulo local ou sistêmico de mastócitos, sendo que os sintomas, dentre os quais o principal é o prurido, resultam da liberação maciça de histamina e outros mediadores pelos mastócitos. O diagnóstico é baseado basicamente na história e apresentação clínica, com confirmação de envolvimento cutâneo por biópsia. Ainda não há tratamento definitivo e eficaz, e somente alívio sintomático pode ser atingido.

UNITERMOS: Urticária, Urticária Pigmentosa, Mastócito, Mastocitose.

ABSTRACT

Pediatric patient, 6 months old, male, admitted to General Hospital in Caxias do Sul. The patient displays hyperchromic maculopapular peeling lesions, reddish-brown, with intense itching extending over the majority of the body. The patient received anti-histamines and oat water baths while at the hospital. The results of a skin biopsy were indicative of urticaria pigmentosa (UP). UP is the most common manifestation of mastocytosis, occurring in the skin and characterized by cutaneous lesions with persistent and itching spots. Mastocytosis is characterized by a local or systemic accumulation of mast cells, accompanied by symptoms, among which the primary one is itching, resulting from the massive release of histamine and other mediators by the mast cells. Diagnosis is based basically on clinical history and examination, confirmed by cutaneous biopsy. There is still no satisfactory and efficient treatment, and only the symptoms can be alleviated.

KEY WORDS: *Urticaria, Urticaria Pigmentosa, Mast Cell, Mastocytosis.*

INTRODUÇÃO

Apesar de a Urticária Pigmentosa (UP) ser claramente visível e facilmente diagnosticada através de biópsia de pele, é de extrema importância o estabelecimento de um diagnóstico precoce, já que em alguns casos essa desordem pode evoluir para um tipo de mastocitose com comprometimento sistêmico. Apresentaremos neste artigo um caso de um paciente com quadro clássico de UP, um tipo de mastocitose que geralmente se inicia na infância, com maior propensão a ocorrer em lactentes antes dos seis meses de vida. Discutiremos as peculiaridades do diagnóstico, fisiopatologia e tratamento dessa doença, com o objetivo de despertar o leitor para essa possibilidade diagnóstica.

RELATO DO CASO

W. S. K., masculino, 6 meses, cor branca. Natural de Caxias do Sul, nascido a termo de parto normal, com acompanhamento pré-natal integral e sem intercorrências. Pesava 3.090 g e tinha 48 cm de comprimento. Seu Apgar no 5º minuto de vida foi 10. Apresentou icterícia neonatal, tendo realizado fototerapia por sete dias. Mãe, 19 anos, nega fumo durante gravidez, relata ter usado como único medicamento sulfato ferroso, gesta 1 para 1, sem antecedentes de abortos.

Paciente internado com disfunção respiratória, acompanhada de gemência, sibilância e tosse emetizante, sendo diagnosticada bronquiolite. Queixava-se também que há quatro meses apresentava lesões de pele pruriginosas. Ao exame físico, estava em bom estado geral, ativo, hidratado, acianótico, anictérico, afebril, com fontanela de uma polpa digital. Paciente apresentava lesões hipercrômicas maculopapulares descamativas, vermelho-acastanhadas, intensamente pruriginosas, podendo ser vistas através da epiderme (Figura 1), incluindo palma das mãos e planta dos pés (Figura 2), com comprometimento dérmico. Recebeu anti-histamínicos e banhos de água e aveia, enquanto internado. Foi feita a suspeita clínica de urticária pigmento-



Figura 1 – Fotografia mostrando lesões hipercrômicas maculopapulares descamativas, atingindo grande parte do corpo do paciente. Autor: Dr. Petrônio Fagundes de Oliveira Filho.

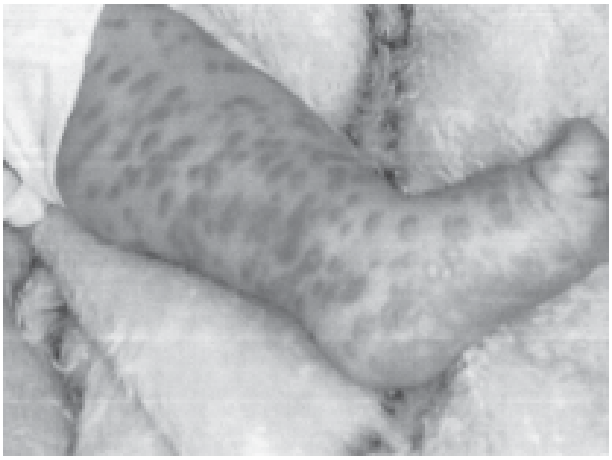


Figura 2 – Fotografia mostrando que lesões hipercrômicas localizam-se inclusive na planta dos pés. Autor: Dr. Petrônio Fagundes de Oliveira Filho.

sa e foi solicitada biópsia de pele para avaliação anátomo-patológica.

Foi retirado retalho de pele da face medial da coxa, que ao exame macroscópico mostrava lesão papulóide, pardo-clara, rugosa, opaca, com bordas irregulares e imprecisas. O laudo da biópsia confirmou que os aspectos histopatológicos eram consistentes com urticária pigmentosa (mastocitose). Não foram realizados demais exames para avaliação de comprometimento visceral no momento dessa internação.

DISCUSSÃO

Histórico

Nettleship foi quem primeiro descreveu a doença em 1869 (1). A forma cutânea foi reconhecida cerca de cem anos atrás, mas o termo *mastocitose*, baseado na célula ofensiva, foi iniciado em 1936 por Sezary e Chauvillon (2).

Epidemiologia

A UP é uma doença relativamente rara (3, 4, 5, 6). Pode ocorrer do nascimento à meia-idade (1), afetando indistintamente homens e mulheres (3, 7), com predominância na raça branca (3). Entretanto, cerca de metade dos casos tem seu início antes dos seis meses de idade, nos quais se enquadra a idade do nosso paciente, e um quarto adicional ocorre antes da puberdade (1). A mastocitose sistêmica é mais comum no adulto (3), afetando cerca de 25% dos casos de pacientes com mastocitose cutânea (8) e geralmente é mais severa (2, 5). A causa é desconhecida, exceto nos casos de urticária pigmentosa familiar (7).

Fisiopatologia

Mastocitose é um termo geral aplicado a acúmulos locais ou sistêmicos de mastócitos (1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12) que pode estar associada a desordens hematológicas (12). A expressão fenotípica da doença é dependente do padrão de localização dos mastócitos em órgãos específicos e da liberação de seus mediadores (2). O mastócito é encontrado normalmente no tecido conjuntivo e suas localizações mais freqüentes são a pele (3, 2), em torno dos vasos da derme papilar, no tecido subcutâneo (3) e nos nervos periféricos (2). É nesses lugares, sobre a influência de citocinas e o principal fator de crescimento dos mastócitos, *stem cell factor* (SCF), que os mastócitos se diferenciam de uma célula primordial CD34+ hematopoiética pluripotente. Essa célula pluripotencial expressa o receptor para SCF, o KIT (CD117). O fator de crescimento é produzido por fibroblastos, células endoteliais (2, 11) e células do estroma da medula óssea, e completa o ciclo da proliferação e diferenciação do mastócito (2). Pode existir sob à forma restrita a membrana ou como molécula solúvel (11). A mastocitose aparece em alguma instância como sendo a expressão clínica da desregulação da produção e função dos mastócitos causada pela mutação somática em c-KIT (2, 13, 11, 12). A mais comumente observada é a mutação Asp816Val (13). KIT é uma tirosinaquinase transmembrana do tipo III com um domínio extracelular no qual se liga o SCF (2, 10). A maioria do citoplasma do mastócito contém inúmeras substâncias farmacologicamente ativas, como histamina, serotonina, leucotrienos, dentre outras (3). Os sintomas da mastocitose são extensão direta da liberação espontânea de mediadores, ou liberação de mediadores em resposta a um estímulo imunológico ou

não (2). Há um caso descrito na literatura médica em que não se constatou uma mutação em c-kit Asp816Val em mastócitos da pele e medula óssea, analisados em duas datas com intervalo de cinco anos (10).

Em um estudo feito com dois tipos transgênicos de ratos, pesquisadores colocaram a expressão de SFC em queratinócitos epidérmicos desses animais com transgenes diferentes controlados por promotores de queratina 14 humana. Os transgenes continham cDNAs que produziam SCF tanto sob a forma restrita à membrana quanto sob a forma solúvel combinada com a forma restrita. A expressão de SCF nos queratinócitos epidérmicos desses ratos reproduziu um fenótipo de mastocitose cutânea em humanos, lembrando que essas células são extremamente raras na epiderme dos mesmos quando se usa um grupo-controle. Observou-se que a forma restrita à membrana por si só não causava mastocitose. Os pesquisadores concluíram que o fenótipo de mastocitose que era reproduzido nos ratos era causado por uma superprodução de SCF na forma solúvel pelos queratinócitos, sugerindo uma potencial causa para essa desordem (11).

Há mastocitose cutânea, sendo a UP a mais freqüente (2), visceral e óssea (1, 2, 3, 7). UP é a manifestação de mastocitose na pele caracterizada por lesões cutâneas com pigmentação persistente e pruriginosa, de tamanhos variados que venham a urticar sob irritação química ou mecânica (1). As lesões cutâneas podem consistir em máculas, pápulas, nódulos, placas, vesículas ou bolhas (1), e estão localizadas principalmente no tronco (2, 3) e nas extremidades (3) (Figuras 1 e 2). No nosso paciente as lesões observadas eram maculopapulares descamativas e pruriginosas. As lesões da UP gradualmente tornam-se de coloração camurça ou ardósia. Quando elas são firmemente atritadas ou vigorosamente friccionadas, usualmente se desenvolve lesão urticada com um halo eritematoso periférico (sinal de Darier) (1, 2, 9). Podem não haver lesões visíveis em todos os casos, embora a biópsia comprove a presença de grande número de mastócitos. O dermografismo de pele clinicamente não-envolvida está presente em um terço à metade dos pacientes (1).

Sintomas graves resultam da liberação maciça de histamina e outros mediadores pelos mastócitos (1, 2), que pode ocorrer após ingestão de conhecidos degranuladores de mastócitos, como álcool, morfina ou codeína, após intensa fricção, após picada de himenópteros (1) ou após o uso de analgésicos narcóticos (2). O prurido, sintoma mais freqüente (2), varia desde discreto (1, 3) ou inexistente (7) até uma intensidade que pode interferir com o sono e pode ser acompanhado de fadiga, anorexia, diarréia e dores articulares (1). Rubor tem sido descrito em associação com banhos de água quente ou fria, fricção das lesões e exercícios (2). Nosso paciente não apresentava sintomas outros que não os associados com a bronquiolite. Com o decorrer do tempo, lesões antigas podem desaparecer sem seqüelas. Involução espontânea é especialmente provável naqueles pacientes cuja doença cutânea se iniciou na infância (1) e que não apresenta comprometimento sistêmico (2), como é o caso do paciente citado em nosso relato.

Os diversos tipos de mastocitose podem ser divididos em tipo juvenil (infantil) e adulto. No tipo infantil há a UP, que pode começar com uma *erupção generalizada* ou com um tumor solitário ou nódulo, comumente denominado de *mastocitoma solitário* (1, 2). Na forma generalizada, a erupção geralmente começa durante as primeiras semanas de vida. As lesões são ovais ou redondas e variam entre 5 e 15 mm de diâmetro. A cor varia de castanho-amarelada a vermelho-amarelada. Usualmente, toda a pigmentação e evidência da doença desaparecem dentro de alguns anos (1, 8), geralmente na puberdade (1, 2). A erupção, porém, pode persistir na vida adulta (1), e quanto maior for o envolvimento cutâneo, maior a chance de a criança apresentar sintomas sistêmicos (2). O mastocitoma solitário pode estar presente ao nascimento ou se desenvolver durante as primeiras semanas de vida (1, 3). Esse se desenvolve para uma pápula ou placa elevada, redonda ou oval, acima de 20 mm de diâmetro. Pode apresentar superfície lisa ou levemente verrucosa (*peaus d'orange*) (1). Embora possa ocorrer em qualquer parte do corpo, sua localização favorita é o dorso da mão próxima ao punho. Muitos dos mastocitomas solitários involuem espontaneamente na idade de dez anos ou mais cedo. Eles também respondem favoravelmente à excisão. Não ocorre progressão para doença maligna (1). Outras duas categorias do tipo infantil são a *mastocitose pseudoxantomatosa (Xanthelasmoidea)*, caracterizada por nódulos pálidos amarelos de 1 mm a 2 cm de diâmetro que podem estar presentes em profusão desde o nascimento, sendo que o paciente apresenta baço aumentado, e a *mastocitose cutânea difusa* (1, 2), na qual todo tegumento pode estar espessado e infiltrado por mastócitos, produzindo a peculiar coloração alaranjada (*homme orange*) (1, 2) e em geral há prurido intenso (7). Dentre as categorias do tipo adulto de mastocitose encontram-se: *mastocitose eritrodérmica*, uma forma rara onde a eritrodermia é generalizada e a pele apresenta uma aparência de couro granuloso; *telangiectasia macularis eruptiva perstans*, uma forma variada de UP (2), que se caracteriza por erupções maculosas persistentes, pigmentadas, com delicada tonalidade avermelhada (1), preferencialmente no tronco (3, 7); *mastocitose sistêmica*, na qual a proliferação de mastócitos ocorre não somente na pele, mas pode comprometer qualquer outro órgão (1), como trato gastrintestinal (2, 14), tecido cardiovascular, hematológico (2), hepático, linfático (2, 4, 12), sistema nervoso central (2, 9) e medula óssea (4, 12), causando reações sistêmicas (1), podendo ocorrer morte por desenvolvimento de linfoma (7); *urticária pigmentosa familiar*, uma forma rara (1, 2, 8) transmitida na maioria dos casos por herança autossômica dominante, com reduzida expressividade (1, 2).

Em um estudo feito com vinte e seis pacientes com vários tipos de mastocitose, constatou-se que 100% daqueles que apresentavam sintomas sistêmicos, tais como osteoporose e/ou dor óssea, tinham seus níveis séricos de Interleucina-6 (CD25) aumentados, na ausência de outras patologias ósseas. Com isso concluiu-se que os níveis séricos de IL-6 estão aumentados em pacientes com mastocitose e estão diretamente correlacionados com a severidade dos sintomas e a presença de osteoporose (14). Outro estudo concluiu também que os níveis séricos de Interleucina-6 estavam aumentados, além de constatar que os níveis plasmáticos de KIT solúvel encontravam-se elevados na mastocitose sistêmica, e estes pareciam, particularmente, refletir a extensão e a severidade da doença. Ambos correlacionaram-se com os níveis totais de triptase e a severidade da patologia de medula óssea (12).

Histopatologia

Histologicamente, as lesões típicas mostram um denso agregado dérmico (1, 2, 7), em torno dos vasos ou dispersos (7), de grandes células mononucleadas com citoplasma basofílico abundante (1). Quando essas células mononucleadas são coradas por Giemsa, azul A ou azul de toluidina policrômica, os grânulos metacromáticos são observados no citoplasma (1, 9, 15, 16). Quando bolhas estão presentes, o teto da vesícula ou bolha é subepidérmico. Os mastócitos se agrupam em uma faixa abaixo da vesícula e dos lados da derme superior (1). Para que a biópsia possa ajudar no diagnóstico, é necessário escolher uma lesão que não tenha sido traumatizada por pelo menos dois dias (período de regranulação dos mastócitos), pois, do contrário, encontra-se apenas edema e um grande número de eosinófilos (3).

Diagnóstico

O caso típico de mastocitose é facilmente diagnosticado (1), baseado na história e apresentação clínica, com confirmação de envolvimento cutâneo por biópsia (2). A presença de pápulas pigmentadas ou nódulos solitários ou múltiplos que urticam quando irritados por atrito ou coçadura são sugestivos (1). A presença de sinal de Darier positivo diante de lesão suspeita praticamente assegura o diagnóstico (3). Este é confirmado por biópsia da lesão com a demonstração de numerosos mastócitos (1) (Figura 3), incluindo lâmina com coloração específica para mastócitos (Figura 4).

A concentração de mediadores dos mastócitos pode estar aumentada no plasma de pacientes com mastocitose. Plasma triptase e concentração de histamina junto com prostaglandina D2 e concentração de metabólitos histamínicos na urina refletem o aumento dos mastócitos nos tecidos e/ou sua ativação (2, 12). A concentração plasmática de histamina mostra-se aumentada na maioria dos pacientes com mastocitose do tipo pediátrico (2). A biópsia de medula óssea nesses casos não é recomendada sem evidências de doença sistêmica. Tais evidências incluem inexplicadas anormalidades sangüíneas periféricas, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia (2).

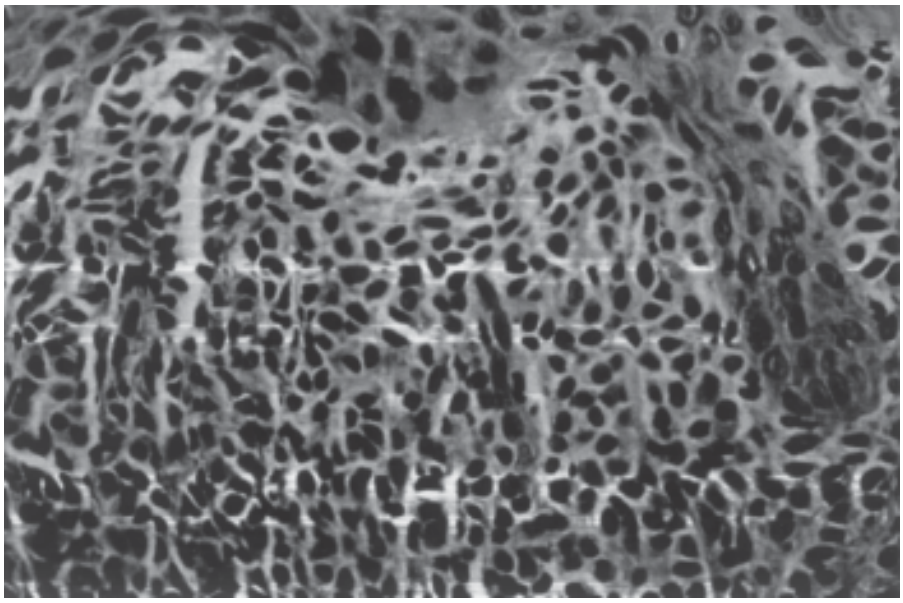


Figura 3 – Fotomicrografia mostrando acúmulo dérmico de mastócitos ovóides com núcleos uniformes. Aumento 400 X HE. Autora: Dra. Alessandra Godoy.

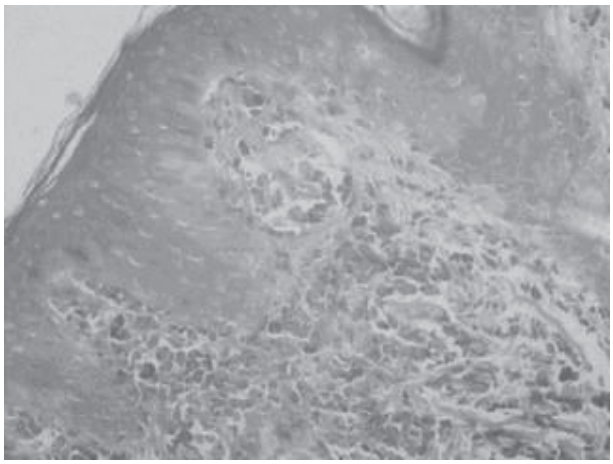


Figura 4 – Fotomicrografia mostrando acúmulo de mastócitos na derme superficial; a coloração pelo método de Giemsa revela grânulos metacromáticos no interior do citoplasma das células. Aumento 400 X Giemsa. Autora: Dra. Alessandra Godoy.

Diagnóstico diferencial

Histologicamente, a mastocitose cutânea é diferenciada da doença de Letterer-Siwe e granuloma eosinofílico. Clinicamente, o mastocitoma solitário pode ser semelhante ao nevo pigmentado, xantugranuloma juvenil (1, 3), lentiginose múltipla e síndrome carcinóide (3). A urticação estabelece o diagnóstico. A forma nodular pode ser semelhante a xantomas, porém a presença de urticação é diagnosticada. As lesões vesiculosas e bolhosas devem ser diferenciadas de outras doenças bolhosas hereditárias ou não e de impetigo bolhoso (1). Diferencia-se também do eritema pigmentado fixo pela urticação ao atrito e da urticária pigmentada, porque nesta a pigmentação é secundária (7).

Tratamento

O tratamento é ineficaz (7) e somente alívio sintomático pode ser atingido (1, 2, 4, 5). Ainda não existe cura para mastocitose sistêmica (6). A terapia convencional é baseada em agentes que antagonizam a liberação de mediadores pelos mastócitos, drogas que inibem a liberação de mediadores e agentes que modulam a proliferação dos mastócitos (6). Anti-histamínicos (2) (tanto bloqueadores H1 e H2) (1, 3) e as drogas anti-serotoninérgicas, como a cipro-heptadina podem aliviar a urticação, prurido e ruborização (1). Hidroxizina, e mais recentemente cetirizina ou loratidina com menor potencial sedativo, podem ser administradas (2). Em um experimento cruzado, duplo-cego, placebo-controlado, hidroxizina mostrou-se superior em crianças em escores de redução de sintomas comparado com cetotifeno (17). A adição de antagonistas H2 pode ser útil para aliviar sintomas associados com hipersecreção de ácido gástrico (2).

Os cuidados com pacientes com qualquer categoria de mastocitose incluem: um cuidadoso aconselhamento dos pacientes (e pais, em casos pediátricos); evitar os fatores que colocam em funcionamento a liberação de mediadores agudos (2, 4, 5), como extremos de temperatura, certas medicações e exposição ao *Hymenoptera* (2); tratamento da liberação aguda e crônica de mediadores dos mastócitos; se indicado, tentar tratar a infiltração de órgãos por mastócitos (4).

Prognóstico

Em todas as formas de mastocitose cutânea sem comprometimento sistêmico, o prognóstico é bom (1, 5, 8). Em crianças, cerca de metade dos casos clareiam completamente (1, 2), principalmente no período da adolescência (2, 9, 5). Os outros melhoram ou persistem indefinidamente (1). Já em adultos, as lesões podem permanecer indefinidamente e em 25% dos casos ocorre sistematização da doença.

Conclusão

O presente trabalho apresenta o relato de um caso clássico de paciente com urticária pigmentosa do tipo infantil. Apesar de não haver tratamento definitivo para essa doença, algumas providências podem ser tomadas para atenuar os eventuais sintomas e para impedir que a UP possa progredir para uma desordem sistêmica. Também pode-se aconselhar os pais das crianças portadoras de UP para que tomem cuidados necessários, como a não exposição do filho a agentes degranuladores de mastócitos, e tranqüilizá-los sobre o fato de que muito provavelmente esse quadro terá uma involução espontânea até a puberdade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARNOLD HL, ODOM RB, JAMES WD. Doenças de pele de Andrews: Dermatologia clínica. 8.ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 1994.
2. CARTER MC, METCALFE DD. Paediatric mastocytosis. Archives of Disease in Childhood 2002; 86:315-319.
3. AZULAY RD, AZULAY DR. Dermatologia. 2.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1999.
4. ESCRIBANO L, AKIN C, CASTELLS M, ORFAO A, METCALFE DD. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. Ann Hematol 2002; 81(12):667-90.
5. HARTMANN K, HENZ BM. Mastocytosis: recent advances in definig the disease. Br J Dermatol. 2001; 144(4):682-95.
6. MARONE G, SPADARO G, GRANATA F, TRIGGIANI M. Treatment os mastocytosis: pharmacologic basis and current concepts. Leuk Res 2001; 25(7):583-94.
7. BECHELLI LM, CURBAN GV. Compêndio de Dermatologia. 6.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1988.
8. WOLFF K, KOMAR M, PETZEL BAUER P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. Leuk Res 2001; 25(7):519-28.
9. PURETIC S, MILAVEC D. Clinical varieties of mastocytoses. Acta Med Croatica 2001; 55(2):61-6.
10. NOACK F, ESCRIBANO L, SOTLAR K, NUNEZ R, SCHUETZE K, VALENT P. Evolution of urticaria pigmentosa into indolent systemic mastocytosis: abnormal immunophenotype of mast cells without evidence of c-kit mutation ASP-816-VAL. Leuk Lymphoma 2003; 44(2):313-9.
11. KUNISADA T, LU SZ, YOSHIDA H, NISHIKAWA S, NISHIKAWA S, MIZOGUCHI M. Murine cutaneous mastocytosis and epidermal malanocytosis induced by keratinocyte expression of transgenic stem cell factor. J Exp Med 1998; 187(10): 1565-73.
12. AKIN C, SCHWARTZ LB, KITOH T, OBAYASHI H, WOROBEC AS, SCOTT LM. Soluble stem cell factor receptor (CD117) and IL-2 receptor alpha chain (CD25) levels in the plasma of patients with mastocytosis: relationships to disease severity and bone marrow pathology. Blood 2000; 96(4):1267-73.
13. GUPTA R, BAIN BJ, KNIGHT CL. Cytogenetic and molecular genetic abnormalities in systemic mastocytosis. Acta Haematol 2002; 107(2):123-8.
14. THEOHARIDES TC, BOUCHER W, SPEAR K. Serum interleukin-6 reflects disease severity and osteoporosis in mastocytosis patients. Int Arch Allergy Immunol 2002; 128(4):344-50.
15. MCKEE PH. Pathology of the skin with clinical correlations. 2.ed. Editora Mosby, 1996.
16. ELDER D, ET AL. Lever's histopathology of the skin. 8.ed. Editora Lippincott-Raven, 1997.
17. KETTELHUT BV, BERKEBILE C, BRADLEY D, METCALFE DD. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial, of ketotifen versus hydroxyzine in the treatment of pediatric mastocytosis. J Allergy Clin Immunol 1989; 83:866-70.