

MASTOCITOSE SISTÊMICA: uma revisão de literatura

Maria Clara Matos Morais¹
Aline Arêdes Matos¹
Lauro Serafin Neto¹; Ionan Alves Azevedo¹
Gabriela Soares Borges¹
Aiala Xavier Felipe^{2*}

RESUMO

Introdução: a mastocitose é uma patologia caracterizada pelo acúmulo anormal de células mastocitárias em diferentes tecidos, definida clinicamente como mastocitose cutânea e mastocitose sistêmica. **Objetivos:** ampliar os conhecimentos dos profissionais da saúde e da população acerca da mastocitose sistêmica. **Métodos:** trata-se de um estudo do tipo revisão de literatura. Foi realizada a pesquisa eletrônica por meio de publicações nacionais e internacionais indexadas nas bases de dados presentes na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PubMed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Latindex, sendo selecionados artigos entre os anos 2000 e 2023. **Desenvolvimento:** quanto à incidência da mastocitose sistêmica, poucos são os estudos epidemiológicos existentes, o que limita a definição precisa, a prevalência pontual ou prevalência cumulativa dessa doença na população em geral. A maioria dos pacientes adultos com mastocitose sistêmica possuem uma mutação ativadora no receptor KIT, resultando em crescimento autônomo e expansão do mastócito neoplásico. É subclassificada em categorias, também de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde. São elas: mastocitose sistêmica indolente, agressiva, com doença hematológica clonal de linhagem não mastocitária, leucemia de mastócitos e latente. Embora qualquer órgão possa ser afetado, os mais comuns são fígado, baço e trato gastrointestinal. O tratamento da MS é altamente individualizado e varia de acordo com a gravidade e a apresentação da doença. O principal objetivo das abordagens terapêuticas é o alcance do controle dos sintomas e a melhora da qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa patologia. **Conclusão:** conclui-se que a mastocitose sistêmica representa uma patologia rara, grave, cujas manifestações clínicas abrangem diferentes órgãos. Nesse sentido, o presente estudo contribui significativamente para disseminar o conhecimento acerca dessa doença entre a população. Ademais, contribui também para o subsídio de profissionais da área da saúde no que se refere ao reconhecimento, à abordagem e ao conhecimento das terapias disponíveis para o tratamento dos pacientes acometidos por essa patologia.

Palavras-chave: mastocitose sistêmica; mastócitos.

ABSTRACT

Introduction: mastocytosis is a pathology characterized by the abnormal accumulation of mast cells in different tissues, clinically defined as cutaneous mastocytosis and systemic mastocytosis. **Objectives:** to expand the knowledge of health professionals and the population about systemic mastocytosis. **Methods:** this is a literature review study. An electronic search was carried out through national and international publications indexed in the databases present in the Virtual Health Library (VHL), PubMed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and Latindex, with articles selected between the years 2000 and 2023. **Development:** regarding the incidence of systemic mastocytosis, there are few existing epidemiological studies, which limits the precise definition, point prevalence or cumulative prevalence of this disease in the general population. Most adult patients with systemic mastocytosis have an activating mutation in the KIT receptor, resulting in autonomous growth and expansion of the neoplastic mast cell. It is subclassified into categories, also according to the criteria established by the World Health Organization. They are: indolent systemic mastocytosis, aggressive, with clonal hematological disease of non-mast cell lineage, mast cell leukemia and latent. Although any organ can be affected, the most common are the liver, spleen and gastrointestinal tract. Treatment for MS is highly individualized and varies depending on the severity and presentation of the disease. The main objective of therapeutic approaches is to control symptoms and improve the quality of life of patients affected by this pathology. **Conclusion:** it is concluded that systemic mastocytosis represents a rare, serious pathology, whose clinical manifestations encompass different organs. In this sense, the present study contributes significantly to disseminating knowledge about this disease among the population. Furthermore, it also contributes to the support of health professionals in terms of recognition, approach and knowledge of therapies available for the treatment of patients affected by this pathology.

Keywords: systemic mastocytosis; mast cells.

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Titulada em Medicina da Família e Comunidade. Pós-graduada em Alergologia e Imunologia

Autor Correspondente: * Rua Novo Hamburgo, 370, apt.101, Veneza 1, CEP: 35164252, Ipatinga, Minas Gerais. e-mail: mclaramorais1@gmail.com

INTRODUÇÃO

Paul Ehrlich, em 1879, caracterizou os mastócitos como células imunes multifuncionais, da linhagem mieloide, responsáveis por diversas funções fisiológicas e patológicas (VALENT *et al.*, 2022). Entre elas, destacam-se a proteção do sistema imunológico e a manutenção da homeostase, ambas possibilitadas pela presença de características como boa distribuição tecidual, heterogeneidade e plasticidade dessas células (SILVA, JAMUR e OLIVER, 2014). Contudo, em contextos como doenças autoimunes e reações alérgicas, observa-se que o número dessas células pode encontrar-se significativamente aumentado, o que resulta no desenvolvimento de patologias para o organismo humano (HUSSEIN, 2022).

A mastocitose é uma patologia caracterizada pelo acúmulo anormal de células mastocitárias em diferentes tecidos, definida clinicamente como mastocitose cutânea (MC) e mastocitose sistêmica (MS). A MC caracteriza-se como uma doença limitada pela pele, prevalente na infância, que pode regredir espontaneamente durante a puberdade. Por outro lado, mais de 90% dos adultos têm uma doença sistêmica (MS) envolvendo um ou mais órgãos extracutâneos (como o trato gastrointestinal, os gânglios linfáticos e o baço), com ou sem envolvimento da pele (VALENTE *et al.*, 2004).

Quanto à incidência da MS, poucos são os estudos epidemiológicos existentes, o que limita a definição precisa, a prevalência pontual ou prevalência cumulativa dessa doença na população em geral. Até o momento, o número de pacientes reconhecidos não foi suficiente e não é confiável para estimar a sua incidência e a sua prevalência. Em 1997, estimou-se que 1 em cada 1.000 a 8.000 novos pacientes atendidos em ambulatório de dermatologia clínicas podem ter alguma forma de mastocitose (BROCKOW, 2014). O presente estudo visa ampliar os conhecimentos dos profissionais da saúde e da população acerca da mastocitose sistêmica, por meio do fornecimento de informações pertinentes sobre suas características clínicas e as opções terapêuticas disponíveis para o manejo dos pacientes acometidos por essa patologia.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo revisão de literatura. Foi realizada a pesquisa eletrônica por meio de publicações nacionais e internacionais indexadas nas bases de dados presentes na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PubMed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Latindex, sendo selecionados artigos entre os anos 2000 e 2023. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DCS) “mastocitose sistêmica” e “mastócitos” para a pesquisa bibliográfica que compõe o estudo. Os artigos selecionados também foram pesquisados nos idiomas português e inglês.

DESENVOLVIMENTO

Epidemiologia

Os estudos que descrevem a epidemiologia, a incidência e prevalência da MS são escassos, provavelmente devido a uma combinação de sua raridade e da apresentação clínica diversa. Apesar de faltarem dados epidemiológicos significativos da população dos Estados Unidos, a prevalência estimada de MS na população no país foi de 20.000 a 30.000 indivíduos, com discreta predominância masculina e caucasiana (COLTOFF e MASCARENHAS, 2019).

No único estudo de coorte retrospectivo de base populacional, que examinou 548 adultos com MS na Dinamarca, a taxa de incidência de MS foi estimada em 0,89 por 100.000 pessoas. Durante o período do estudo, a incidência cumulativa foi de 12,46 por 100.000 com um período de 14 anos prevalência de 9,59 por 100.000. Na coorte SM dinamarquesa, 59,9% eram do sexo

masculino, com idade média de 49,6 anos (COLTOFF e MASCARENHAS, 2019).

Patogênese

As células progenitoras dos mastócitos expressam o receptor de tirosina quinase denominado KIT, envolvido no desenvolvimento dos mastócitos através da associação ao seu ligante/receptor, o fator de células-tronco (SCF). A interação entre o KIT e o fator de células-tronco (SCF) desempenha um papel essencial na regulação da maturação, proliferação, adesão, quimiotaxia e sobrevivência dos mastócitos (LI, 2021).

A maioria dos pacientes adultos com MS possuem uma mutação ativadora no receptor KIT, resultando em crescimento autônomo e expansão do mastócito neoplásico (ZANOTTI *et al.*, 2021). Isso acontece em mais de 90% dos pacientes com a doença, visto que ocorre uma mutação de ganho de função no códon 816 do receptor tirosina quinase KIT, onde uma valina é substituída por um aspartato, denominado KITD816V. Outras mutações incomuns também foram identificadas em pacientes adultos com MS, incluindo as mutações V560G, D815K, D816Y, D816F, D816H e D820G (LI, 2021). Em relação à fase avançada da MS, observa-se que se trata de uma doença com múltiplas mutações, inclusive somáticas adicionais, além da KITD816V. Dentre elas, menciona-se a TET2, SRSF2, ASXL1, EZH2, CBL, RUNX1, RAS, na qual foram encontrados em 90% desses pacientes (FLETCHER e BORATE, 2019).

Além disso, outro mecanismo importante refere-se ao alvo mecanístico/mamífero da rapamicina denominado mTOR, que atua como regulador central do crescimento e metabolismo celular, formando dois complexos distintos, mTORC1 e mTORC2, cuja função é a fosforilação de múltiplos substratos. A atividade de ajuste dos complexos mTOR desempenha um papel importante na manutenção das células-tronco hematopoiéticas murinas (HSCs) e na supressão da leucemogênese, processo que origina a transformação das células neoplásicas. A ativação aberrante da via PI3K do mTOR é uma característica comum de muitos tipos de câncer, incluindo a MS. Logo, representa um alvo importante para as terapias de tratamento (LI, 2021).

Diagnóstico e Classificação

O diagnóstico da MS é realizado por meio da associação de achados clínicos com exames laboratoriais, baseado em critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2016. O principal critério a ser considerado consiste na presença de infiltrados densos multifocais de mastócitos (triptase positiva) em medula óssea e/ou outros tecidos extracutâneos (agregados de mais de 15 mastócitos). Ademais, considera-se outros critérios, também denominados menores, caracterizados por: mais de 25% dos mastócitos em esfregaços de medula óssea ou tecido; detecção de uma mutação pontual c-kit no códon 816 em sangue, medula óssea ou outro tecido lesional; evidência de CD2 e/ou CD25 em mastócitos na medula óssea, sangue ou tecido extracutâneo; triptase sérica superior a 20 ng/ml (não aplicável em MS com doença de linhagem hematológica não mastocitária clonal associada). Para o diagnóstico de MS, é imprescindível a presença de um critério maior e um menor ou três critérios menores (ARBER *et al.*, 2016).

A MS é subclassificada em categorias, também de acordo com os critérios estabelecidos pela OMS. São elas: MS indolente (ISM); MS agressiva (ASM); MS com doença hematológica clonal de linhagem não mastocitária (SM-AHN), leucemia de mastócitos (MCL) e MS latente (SSM) (VALENT; AKIN; METCALFE, 2017).

As variantes específicas da MS são determinadas pela presença ou ausência de achados B e C. Achados B indicam a presença de infiltração de células mastocitárias ou fibrose de algum órgão

(medula óssea, gânglios linfáticos, fígado, baço) sem disfunção orgânica associada. São eles: a biópsia de BM mostra >30% de infiltração por MCs (agregados focais e densos) e/ou nível sérico total de triptase >200 ng/ml; sinais de displasia ou mieloproliferação, em linhagens não MC, mas critérios insuficientes para o diagnóstico definitivo de uma neoplasia hematopoética (AHNMD) com hemogramas normais ou ligeiramente anormais; hepatomegalia sem comprometimento da função hepática e/ou palpável esplenomegalia sem hiperesplenismo e/ou linfadenopatia à palpação ou exames de imagem (VALENT *et al.*, 2001).

Já os resultados C referem-se ao processo da doença que cursa com disfunção orgânica. São eles: disfunção da BM manifestada por 1 ou mais citopenia(s) (ANC <1,0 x 10⁹/L), hemoglobina < 10g/dL ou plaquetas < 100x10⁹/L mas nenhuma malignidade hematopoética óbvia de células não-mastocitárias; hepatomegalia palpável com comprometimento da função hepática, ascite e/ou portal hipertensão; esplenomegalia palpável com hiperesplenismo; má absorção com perda de peso devido a infiltrados gastrointestinais de células mastocitárias (VALENT *et al.*, 2001).

A ISM caracteriza-se pela falta de resultados C e por ser o subtipo mais comum de formas de mastocitose reconhecida pela OMS. Para o seu diagnóstico, o exame da medula óssea deve excluir MCL e geralmente mostra células mastocitárias maduras com baixo grau de infiltração. Tal subtipo ainda é classificado como isolada da medula óssea (BMM) e SM latente (SSM). BMM é caracterizada pela ausência de lesões cutâneas e medula óssea aparentemente isolada envolvido. Já a SSM apresenta-se como uma ISM associado com 2 ou mais resultados B e nenhum resultado C (VALENT *et al.*, 2001).

ASM é diagnosticado quando os critérios de SM são preenchidos e um ou mais achados C estão presentes, indicando infiltração de células mastocitárias em órgãos com disfunção resultante. O fígado, medula óssea, baço e trato gastrointestinal são os mais comumente afetados. Linfadenopatia mastocitose com eosinofilia é um subtipo distinto, caracterizado por sangue e/ou tecido eosinofilia (VALENT *et al.*, 2001).

O MCL é definido por um aspirado de medula óssea com CM >20% e critérios para SM preenchidos e evidência de disfunção orgânica (ou seja, resultados C). No MCL típico, o esfregaço periférico mostra >10% MC circulante. Uma subvariante, MCL aleucêmico, é definida por <10% de células mastocitárias circulantes. Este é o subtipo mais raro e de pior prognóstico de MS (VALENT *et al.*, 2001).

No que se refere à MS com doença clonal hematológica de linhagem não mastocitária associada (SM-AHN), tende aos critérios para SM e aos critérios para DMNA como uma entidade distinta de acordo com a classificação da OMS (VALENT *et al.*, 2001).

Manifestações Clínicas

Sabe-se que diversos fatores que podem levar à liberação de mediadores de mastócitos como agentes físicos (calor, frio, pressão ou fricção de lesões na pele), emocionais (fadiga, ansiedade), medicamentos (ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não esteroidais, antitussígenos) e venenos de cobra, resultando nos sintomas clínicos (ZANOTTI *et al.*, 2021).

Embora qualquer órgão possa ser afetado, os mais comuns são fígado, baço e trato gastrointestinal. No entanto, os pacientes podem ter sintomas que evidenciem envolvimento cardiovascular (como palpitações) ou respiratório (como presença de sibilos). As reações anafiláticas, que incluem taquicardia profunda e hipotensão, podem estar presentes e serem mais graves e fatais em pacientes com MS do que na população em geral (COLTOFF E MASCARENHAS, 2019).

Em adultos, as manifestações esqueléticas são um dos achados frequentes da MS, ocorrendo em cerca de 50% dos pacientes.

Contudo, muitos apresentam-se assintomáticos (FLETCHER E BORATE, 2019). Entre as anormalidades ósseas relatadas em pacientes portadores de MS, evidenciou-se sintomas como dor óssea mal localizada, osteoporose, fraturas patológicas e deformidades esqueléticas. A dor devido a uma lesão lítica é a primeira apresentação e, ocasionalmente, lesões podem ser detectadas na radiografia, sem qualquer história de dor (GREENE *et al.*, 2016)

Na MS avançada, a infiltração excessiva de mastócitos pode resultar em citopenias periféricas acentuadas e, conseqüentemente, aumentam o risco de sangramento ou complicações infecciosas (COLTOFF E MASCARENHAS, 2019).

Os sintomas neuropsiquiátricos associados à MS são variados e incluem depressão, ansiedade, perda de memória, comprometimento cognitivo e “cérebro nevoeiro”, correspondente a uma constelação vaga, mas frequente, de descobertas, incluindo problemas de foco, atenção, memória de curto prazo e capacidade de multitarefa (COLTOFF E MASCARENHAS, 2019).

Tratamento

O tratamento da MS é altamente individualizado e varia de acordo com a gravidade e a apresentação da doença. O principal objetivo das abordagens terapêuticas é o alcance do controle dos sintomas e a melhora da qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa patologia (PARDANANI, 2021).

No que se refere às manifestações clínicas leves, a terapia é realizada principalmente com o uso de sintomáticos representados por bloqueadores dos receptores de histamina H1 para sintomas gerais; bloqueadores dos receptores de histamina H2, principalmente para os sintomas gastrointestinais, além dos bloqueadores dos receptores de leucotrienos e estabilizadores de mastócitos. Ademais, para reações agudas da MS, os glicocorticóides podem ser úteis (GIANNETTI *et al.*, 2021).

Em relação às manifestações da MC, a terapia com PUVA (UVA associado ao psoraleno) e NB-UVB (UVB de banda estreita) demonstraram bons resultados. No entanto, consiste em um método de eficácia limitada, visto que alcança uma melhora parcial e temporária dos sinais e sintomas cutâneos. Além disso, deve-se considerar a existência de efeitos carcinogênicos da fototerapia e da fotoquimioterapia particularmente com o uso de fototerapia ultravioleta prolongada ou recorrente, devendo ser individualizada (BRAZELLI *et al.*, 2016).

A anafilaxia é uma complicação significativa em pacientes com mastocitose, especialmente em adultos, podendo ser desencadeada por medicamentos, contato com animais e por fatores físicos como calor e infecção. Nesse sentido, o tratamento com epinefrina autoinjetável, além de medidas preventivas como evitar gatilhos conhecidos, são recomendadas. Já tratamento tópico por meio de pomadas com corticosteroides, também é empregado para aliviar sintomas cutâneos (VELLOSO *et al.*, 2022).

Fraturas por fragilidade devido à osteoporose são comuns em pacientes com MS, tendo em vista que os mediadores dos mastócitos, principalmente a interleucina-6, afetam o metabolismo ósseo. Os medicamentos antirreabsortivos reduzem a incidência de fraturas por fragilidade nesses pacientes, embora ainda possam ocorrer em pacientes com ocorrência prévia de fratura. Logo, o uso de bifosfonatos, vitamina D e acompanhamento com o especialista consistem em alternativas viáveis (VELLOSO *et al.*, 2022).

Sabe-se que a sobrevivência, o desenvolvimento e a proliferação dos mastócitos dependem da interação entre os tirosina quinase KIT (CD117), um receptor transmembrana de citocinas e seu ligante, fator de células-tronco. Mais de 80% de todos os casos de SM são causados pela mutação de ganho de função D816V no gene KIT. Esse tipo de mutação promove a

autofosforilação do KIT independente do SCF, o que por sua vez facilita crescimento celular descontrolado e tumorigênese (VALENT *et al.*, 2001). Descobriu-se que os homens são mais propensos ao KIT D816V mutação e eram mais propensos a adquirir formas avançadas de SM, traduzindo-se em pior sobrevida global e sobrevida livre de progressão (KLUIN-NELEMANS *et al.*, 2021). Nesse sentido, recentemente a Federal Drug Administration (FDA) aprovou o Avapritinibe (Ayvakit), um inibidor da tirosina quinase para o tratamento da mastocitose sistêmica avançada, tendo em vista a demonstração de eficácia no controle da doença, especialmente em casos com mutação D816V. (SUMBLY *et al.*, 2021).

Finalmente, o tratamento da MS envolve uma abordagem multidisciplinar que visa melhorar a qualidade de vida. A escolha das terapias é adaptada às necessidades individuais de cada paciente, levando em consideração a gravidade dos sintomas, as complicações adquiridas e a resposta ao tratamento (GIANNETTI *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Conclui-se que a mastocitose sistêmica representa uma patologia rara, grave, cujas manifestações clínicas abrangem diferentes órgãos, de acordo com o grau de proliferação mastocitária e o avanço da doença. Constitui também uma doença com muitas opções terapêuticas, individualizadas de acordo com a manifestação clínica de cada indivíduo portador. Nesse sentido, o presente estudo contribui significativamente para disseminar o conhecimento acerca dessa doença entre a população. Ademais, contribui também para o subsídio de profissionais da área da saúde no que se refere ao reconhecimento, à abordagem e ao conhecimento das terapias disponíveis para o tratamento dos pacientes acometidos por essa patologia.

REFERÊNCIAS

- ARBER, D.; ORAZI, A.; HASSERJIAN, R.; THIELE, J.; BOROWITZ, M.; BEAU, M. *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v.127, n.20, p.2391–2405. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- AROCK, M.; SOTLAR, K.; AKIN, C.; BROESBY-OLSEN, S.; HOERMANN, G.; ESCRIBANO, L. *et al.* KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. **Leukemia**, v.29, p.1223–1232 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/leu201524#citeas>
- BRAZELLI, V.; GRASSI, S.; MERANTE, S.; GRASSO, V.; CICCOCIOPPO, R.; BOSSI, G., *et al.* Narrow-band UVB phototherapy and psoralen-ultraviolet A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis: a study in 20 patients. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v.32, n.5-6, p.238-246, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/phpp.12248>
- BRUCKOW, K. Epidemiology, Prognosis, and Risk Factors in Mastocytosis. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v.34, n.2, p. 283-295, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.01.003>
- CELALETTIN, U.; GOTLIB, J.; POPAT, U.; ARTZ, A.; LITZOW, M.; REITER, A. *et al.* Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v.22, n.8, p.1348-1356, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.04.018>
- COLTOFF, A.; MASCARENHAS, J. Relevant updates in systemic mastocytosis. **Leukemia Research**. v.81, p.10-18, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0145212619300566?via%3Dihub>
- FLETCHER, L.; BORATE, U. Novel Approaches for Systemic Mastocytosis. **Current Opinion in Hematology**, v.6, n.2, p.112-118, 2019. Disponível em: https://journals.lww.com/cohematology/abstract/2019/03000/novel_approaches_for_systemic_mastocytosis.9.aspx
- GIANNETTI, A.; FILICE, E.; CAFFARELLI, C.; RICCI, G.; PESSION, A. Mast Cell Activation Disorders. **Medicina**, v. 57, n.2, p.124, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/medicina57020124>
- HUSSEIN, S.; CHIFOTIDES, H.; KHOURY, J.; VERSTOVEK, S.; TRAKRAL, B. Systemic Mastocytosis and Other Entities Involving Mast Cells: A Practical Review and Update. **Cancers (Basel)**, v.14, n.4, p.3474, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35884535/>
- KLUIN-NELEMANS, H.; JAWHAR, M.; REITER, A.; ANROOIJ, B.; GOTLIB, J.; ILLERHAUS, A. *et al.* Cytogenetic and molecular aberrations and worse outcome for male patients in systemic mastocytosis. **Theranostics**, v.11, n.1, p. 292-303, 2021. Disponível em: https://www.thno.org/v11p0292.htm#other_styles
- GREENE, L.; ASADIPOOYA, K.; CORRADI, P.; AKIN, C. Endocrine manifestations of systemic mastocytosis in bone. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v.17, n.3, p419-431, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-0169362-3>
- LI, Z. New Insights into the Pathogenesis of Systemic Mastocytosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v.22, n.9, p.4900, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22094900>
- PARDANANI, A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. **American Journal of Hematology**, v.96, n.4, p. 508–525, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.26118?src=getftr>
- SILVA, E.; JAMUR, M.; OLIVER, C. Mast cell function: a new vision of an old cell. **Journal of Histochemistry and Cytochemistry**, v.62, n.10, p.698-738, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4230976/>
- SUMBLY, V.; LANDRY, I.; IQBAL, S.; BHATTI, Z.; ALSHAMAM, M.; ASHFAQ, S. *et al.* The Role of Avapritinib for the Treatment of Systemic Mastocytosis. **Cureus**, v.13, n.9, p.1-6, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8556140/>
- VALENT, P.; HORN, H.; ESCRIBANO, L.; LONGLEY, B.; LI, C.; SCHWARTZ, L. *et al.* Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. **Leukemia Research**, v.25, n.7, p.603-625, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0145-2126\(01\)00038-8](https://doi.org/10.1016/S0145-2126(01)00038-8)

VALENT, P.; SPERR, W.; SCHWARTZ L.; HORNY, H. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: Delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.114, p.3-11, 2004. Disponível em: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(04\)01077-2/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(04)01077-2/fulltext)

VALENT, P.; HARTMANN, K.; BONADONNA, P.; NIESZYTKO, M; TRIGGIANI, M.; AROCK, M. *et al.* Mast Cell Activation Syndromes: Collegium Internationale Allergologicum Update 2022. **International Archives of Allergy and Immunology**, v.183, n.7, p.693-705, 2022. Disponível em: <https://karger.com/iaa/article/183/7/693/824177/Mast-Cell-Activation-Syndromes-Collegium>

VALENT, P.; AKIN, C.; METCALFE, D. Mastocitose: classificação atualizada da OMS em 2016 e novos conceitos de tratamento emergentes. **Blood**, v.129, n.11, p.1420-1427. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-731893>

VELLOSO, E.; PADULLA, G.; CERQUEIRA, A.; SOUSA, A.; SANDES, A.; TRAINA, A. *et al.* Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis in Brazil: Recommendations of a multidisciplinary expert panel. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v.44, n.4, p.582-594, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.04.006>.

ZANOTTI, R.; TANASIL, I.; CROSER, L.; BONIFACIO, M.; SCHEINA, D.; ORSOLINI, G. *et al.* Systemic Mastocytosis: Multidisciplinary Approach. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v.13, n.1, p.1-16, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2021.068>