

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

Mastocitoses sistémicas: análise da relação entre manifestações clínicas e carga tumoral

Diogo Filipe Rosa Heleno

M

2026



Mastocitoses sistémicas: análise da relação entre manifestações clínicas e carga tumoral

Artigo original de investigação clínica

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida para apreciação ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Maio de 2026

Autor:

Diogo Filipe Rosa Heleno; Mestrado Integrado em Medicina, 6.º ano curricular, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto.

Endereço eletrónico: up202007791@up.pt.

Orientadora:

Dr.ª Renata Filipa de Oliveira Cabral; Assistente Hospitalar, Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA), Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA); Docente de Mobilidade Externa, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto.

1.ª Coorientadora:

Dr.ª Rita Ribeiro Coutinho; Assistente Graduada Sénior, Serviço de Hematologia Clínica, Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO-Porto); Professora Auxiliar Convidada, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto.

2.ª Coorientador:

Dr. Tiago Jorge Monteiro Brás; Interno de Formação Específica, Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA), Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA); Docente de Mobilidade Externa, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto.

Declaração de integridade científica

Assinado por: **Diogo Filipe Rosa Heleno**
Num. de Identificação: 30096194
Data: 2026.05.17 13:02:44+01'00'

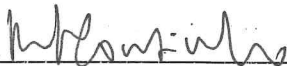
Diogo Filipe Rosa Heleno

Mestrando, Autor

Assinado por: **Renata Filipa de Oliveira Cabral**
Num. de Identificação: B112586306
Data: 2026.05.04 16:50:43+01'00'

Dr.^a Renata Filipa de Oliveira Cabral

Médica, Orientadora



Dr.^a Rita Ribeiro Coutinho

Médica, 1.^a Coorientadora

Assinado por: **Tiago Jorge Monteiro Brás**
Num. de Identificação: 14150120
Data: 2026.05.04 16:56:22+01'00'

Dr. Tiago Jorge Monteiro Brás

Médico, 2.^o Coorientador

Σὰ βγεῖς στὸν πηγαῖμὸ γιὰ τὴν Ἰθάκη,
νὰ εὕχῃσαι νὰ 'ναι μακρὺς ὁ δρόμος,
γεμάτος περιπέτειες, γεμάτος γνώσεις.

Quando saíres a caminho da ida para Ítaca,
Faz votos para que seja longo o caminho,
Cheio de aventuras, cheio de conhecimentos.

Konstantinos Kavafis, *ÍTACA* (1911)

Resumo

Introdução: As mastocitoses sistêmicas (MS) são um grupo heterogêneo de doenças mieloproliferativas associado a sinais e sintomas relacionados com a ação de mediadores mastocitários e com a infiltração de mastócitos nos vários órgãos e sistemas. Contudo, encontra-se descrita uma dissociação entre os marcadores laboratoriais da doença e a sua carga sintomática, cujo esclarecimento ainda permanece um desafio apesar dos progressos no entendimento da fisiopatologia e alvos terapêuticos das MS. **Objetivos:** Avaliar a relação entre a carga tumoral e as manifestações clínicas reportadas aquando da apresentação inaugural da doença, bem como estudar a associação entre a resposta sintomática e tumoral aquando da administração de inibidores do KIT. **Metodologia:** Estudo observacional retrospectivo, incluindo 93 doentes adultos com MS acompanhados no Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA) entre 2003 e 2025, estratificados em MS indolente ($n = 79$) e avançada ($n = 14$). A carga tumoral foi caracterizada pelo nível de triptase sérica, frequência alélica da mutação *KIT* D816V na medula óssea e infiltração mastocitária medular. Nos doentes sob tratamento dirigido ($n = 6$) a carga sintomática foi avaliada através do questionário validado *Mastocytosis Quality of Life Questionnaire* (MC-QoL). **Resultados:** A carga tumoral não se associou significativamente com o grau de envolvimento multissistémico (MS indolente: $p = 0,080$ [triptase sérica], $p = 0,716$ [carga alélica], $p = 0,086$ [infiltração medular]); MS avançada: $p = 0,126$ [triptase sérica], $p = 0,381$ [carga alélica], $p = 1,000$ [infiltração medular]), padrão de envolvimento cutâneo, antecedentes de anafilaxia nem ao grau de envolvimento sistémico crescente, à exceção da infiltração medular na MS indolente ($p = 0,038$). Na subpopulação sob inibidores do KIT, verificou-se uma supressão tumoral acentuada (redução mediana de triptase de 73,96%), acompanhada por uma melhoria sintomática desproporcionalmente inferior (redução mediana do *score* MC-QoL total de 27,89%), com marcada heterogeneidade individual, incluindo um caso de franca discordância clínico-laboratorial. **Conclusões:** O presente estudo documenta, em contexto de vida real, uma dissociação clinicamente significativa entre carga tumoral e carga sintomática nas MS, tanto na apresentação da doença quanto na resposta terapêutica aos inibidores do KIT. Estes resultados evidenciam a necessidade de incorporar ferramentas psicométricas na avaliação e monitorização terapêutica das MS, reforçando a pertinência de uma abordagem terapêutica individualizada e multidimensional.

Palavras-chave: Mastocitose sistémica; Inibidores da tirosina-cinase; Mastócitos; KIT; Carga tumoral; Triptase

Abstract

Introduction: Systemic mastocytosis (SM) constitutes a heterogeneous group of myeloproliferative neoplasms characterised by signs and symptoms resulting from mast cell mediator release and organ infiltration. However, a dissociation between laboratory markers and symptomatic burden has been described. Clarifying this relationship remains a challenge despite advances in the understanding of SM pathophysiology and therapeutic targets. **Objectives:** To evaluate the relationship between tumour burden and clinical manifestations at initial presentation, and to investigate the association between symptomatic and tumour responses during treatment with KIT inhibitors. **Methodology:** A retrospective observational study was conducted, including 93 adult patients with SM followed at the Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA) between 2003 and 2025, stratified into indolent ($n = 79$) and advanced SM ($n = 14$). Tumour burden was characterised by serum tryptase levels, *KIT* D816V bone marrow variant allele frequency, and bone marrow mast cell infiltration. In patients receiving targeted therapy ($n = 6$), symptomatic burden was assessed using the validated Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL). **Results:** Tumour burden was not significantly associated with the degree of multisystem involvement (indolent SM: $p = 0,080$ [serum tryptase], $p = 0,716$ [allele burden], $p = 0,086$ [marrow infiltration]; advanced SM: $p = 0,126$ [serum tryptase], $p = 0,381$ [allele burden], $p = 1,000$ [marrow infiltration]), cutaneous involvement patterns, history of anaphylaxis, or the degree of increasing systemic involvement, with the exception of bone marrow infiltration in indolent SM ($p = 0,038$). In the subpopulation treated with KIT inhibitors, marked tumour suppression was observed (median tryptase reduction of 73,96%), accompanied by a disproportionately lower symptomatic improvement (median reduction in total MC-QoL score of 27,89%), with notable individual heterogeneity, including one case of overt clinico-laboratory discordance. **Conclusions:** This real-world study documents a clinically significant dissociation between tumour burden and symptomatic burden in SM, both at disease presentation and in therapeutic response to KIT inhibitors. These results highlight the need to incorporate psychometric tools into the clinical assessment and therapeutic monitoring of SM, reinforcing the importance of an individualised and multidimensional therapeutic approach.

Key-words: Systemic mastocytosis; Tyrosine kinase inhibitors; Mast cells; KIT; Disease burden; Tryptase

Lista de abreviaturas

AIM: *American Initiative in Mast Cell Diseases*

Anti-H₁: anti-histamínico H₁

ASO-qPCR: reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real alelo-específica

CD: *Cluster of Differentiation*

CHUdSA: Centro Hospitalar Universitário de Santo António

ECNM: *European Competence Network on Mastocytosis*

EU: União Europeia

ICBAS: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

ICC: *International Consensus Classification*

i.e.: isto é

IgE: imunoglobulina E

IIQ: intervalo interquartil

IPO-Porto: Instituto Português de Oncologia do Porto

IWG-MRT: *International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*

MC-QoL: *Mastocytosis Quality of Life Questionnaire*

MO: medula óssea

MS: mastocitose(s) sistémica(s)

NK: *natural killer*

ns: diferença não estatisticamente significativa.

OMS: Organização Mundial da Saúde

p.p.: ponto(s) percentual(ais)

P25: percentil 25

P75: percentil 75

QdV: qualidade de vida

ULSSA: Unidade Local de Saúde de Santo António

US: Estados Unidos da América

vs.: *versus*

Índice

Introdução	1
Metodologia	3
<i>Desenho do estudo e população</i>	3
<i>Critérios de inclusão e exclusão</i>	3
<i>Variáveis clínico-laboratoriais</i>	3
<i>Resposta terapêutica</i>	5
<i>Análise estatística</i>	5
<i>Pareceres éticos</i>	6
Resultados	6
<i>Características da população</i>	6
<i>Envolvimento multissistêmico</i>	8
<i>Resposta clínico-laboratorial na terapêutica com inibidores do KIT</i>	8
<i>Anafilaxia</i>	9
<i>Envolvimento cutâneo e extra-cutâneo</i>	10
<i>Envolvimento sistêmico crescente</i>	10
<i>Perfil clínico do subgrupo com anafilaxia</i>	11
Discussão	11
<i>Limitações</i>	14
Conclusões	14
Referências bibliográficas	16

Lista de tabelas

Tabela I. Versão portuguesa do MC-QoL.....	23
Tabela II. Sumário das características demográficas e clínicas da população em estudo ($n = 93$). .	27
Tabela IIIa. Sumário da resposta clínico-laboratorial individualizada e tratamento sintomático em doentes com MS avançada sob inibidores do KIT ($n = 6$).....	34
Tabela IIIb. Resposta clínica individualizada do domínio dos sintomas do MC-QoL por item, aos 6 meses de terapêutica dirigida ($n = 6$).....	34

Lista de figuras

Figura 1. Diagrama representativo do processo de seleção da população em estudo. CHUdSA, Centro Hospitalar Universitário de Santo António; MS, mastocitose(s) sistémica(s); OMS, Organização Mundial da Saúde.....	26
Figura 2. Prevalência de sintomatologia e envolvimento multissistémico ao diagnóstico (basal) nas subpopulações com MS indolente ($n = 79$) e avançada ($n = 14$). MS, mastocitose(s) sistémica(s).	28
Figura 3. Nível de triptase sérica ao diagnóstico (basal) nas subpopulações com MS indolente ($n = 79$) e MS avançada ($n = 14$). MS, mastocitose(s) sistémica(s). *Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).....	29
Figura 4. Frequência alélica da mutação <i>KIT</i> na MO ao diagnóstico (basal) nas subpopulações com MS indolente com carga alélica positiva quantificável ($\geq 0,50\%$, $n = 11$) e MS avançada ($n = 7$). MO, medula óssea; MS, mastocitose(s) sistémica(s); ns, diferença não estatisticamente significativa ($p = 0,189$).	30
Figura 5. Infiltração mastocitária da MO ao diagnóstico (basal) nas subpopulações com MS indolente ($n = 58$) e MS avançada ($n = 13$). MO, medula óssea; MS, mastocitose(s) sistémica(s).....	31
Figura 6. Evolução da resposta molecular e histológica aos 6 meses de tratamento dirigido ($n = 6$). Encontram-se representadas as variações absolutas do nível de triptase sérica ($n = 6$), frequência alélica da mutação <i>KIT</i> ($n = 3$) e infiltração mastocitária da MO ($n = 4$). MO, medula óssea.....	32
Figura 7. Evolução sintomática aos 6 meses de tratamento dirigido ($n = 6$). Encontram-se representadas as variações absolutas do <i>score</i> total e domínios do MC-QoL. MC-QoL, <i>Mastocytosis Quality of Life Questionnaire</i>	33

Introdução

As mastocitoses sistêmicas (MS) são um grupo heterogêneo de doenças mieloproliferativas caracterizadas pela expansão clonal, infiltração e ativação de mastócitos anormais em diferentes topografias, com ou sem envolvimento do tegumento¹⁻³. Distinguem-se da mastocitose cutânea, restrita ao tegumento, e mais prevalente na população pediátrica^{4,5}.

A manifestação clínica das MS pode incluir sintomas constitutivos, cutâneos, gastrointestinais, neuropsiquiátricos, musculoesqueléticos e a anafilaxia, particularmente ao veneno de himenópteros. Destes sintomas resulta um importante impacto na funcionalidade, capacidade para o trabalho e qualidade de vida (QdV) dos doentes⁶⁻⁸. A fisiopatologia destas queixas é explicada predominantemente pela organopatia induzida pela infiltração direta de mastócitos, especialmente na medula óssea (MO), fígado, baço, pele e tubo digestivo⁵, bem como pelas ações indiretas dos mediadores mastocitários nos vários órgãos e sistemas^{5,9}, incluindo a histamina, heparina, carboxipeptidase, fator de ativação de plaquetas, triptase, eicosanóides ou citocinas pró-inflamatórias¹⁰⁻¹². Contudo, é de notar a presença de perfis imunológicos constitutivamente alterados em múltiplas outras linhagens que se colocam com os mastócitos, incluindo monócitos e células dendríticas¹³, linfócitos T CD4⁺¹⁴, CD8⁺ e NK¹⁵, células linfóides inatas do tipo 2¹⁰, linfócitos B e plasmócitos¹⁶, refletindo uma desregulação imunológica local e sistêmica paralela.

Atualmente, o diagnóstico das MS encontra-se bem definido pelos critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), *International Consensus Classification* (ICC) e pelo consórcio de consenso EU/US (ECNM/AIM), fazendo uso de um conjunto de critérios analíticos que incluem a presença de infiltrados mastocitários densos e multifocais em secções medulares ou órgãos extracutâneos, atipia citológica (mastócitos com características morfológicas imaturas atípicas ou fusiformes), mutações pontuais com ganho de função do proto-oncogene *KIT* (CD117) (na maioria dos doentes a mutação D816V¹⁷), concentração basal persistentemente elevada de triptase sérica ou a expressão imunofenotípica aberrante de CD2, CD25 e/ou CD30 em mastócitos na MO, sangue periférico ou órgãos extracutâneos¹⁷⁻²⁰. Tratando-se de um espectro de doença de significado prognóstico muito variável², com comportamento clínico-biológico desde indolente até agressivo, também a classificação da MS nas suas variantes é auxiliada por um conjunto de indicadores de carga mastocitária (achados B) e de lesão de órgão-alvo (achados C)¹⁹ imprescindíveis na estratificação prognóstica e decisão terapêutica^{2,21}.

O armamentário terapêutico nas MS inclui fármacos de tratamento sintomático e cuidados de suporte direcionados aos mediadores mastocitários^{7,22,23}, aliados a moléculas citorredutoras^{24,25},

incluindo os inibidores KIT, estes últimos sobretudo relevantes nas formas avançadas da doença pelo seu papel central na indução dirigida da morte celular de mastócitos e dos seus progenitores hematopoiéticos²⁶⁻²⁸. A transplantação alogénica de MO mantém-se como a única opção potencialmente curativa disponível na MS avançada²⁹⁻³².

Contudo, apesar dos avanços recentes na compreensão da fisiopatologia e alvos terapêuticos das MS, a relação entre a presença de marcadores de doença, nomeadamente marcadores mastocitários, e a carga sintomática não se encontra perfeitamente estabelecida^{4,10,26,33,34}, parecendo existir fatores adicionais que intervêm na relação entre a definição laboratorial da doença e a sua manifestação clínica⁵.

De facto, não é infrequente que doentes com MS, sobretudo na forma indolente, com maior carga de doença não desenvolvam doença clinicamente evidente⁴, ou vice-versa², encontrando-se de igual modo descrita sintomatologia refratária ao tratamento apesar de uma franca melhoria nos parâmetros analíticos de doença³³. Ou seja, não parece haver uma relação direta e linear entre a carga mastocitária tumoral e os sintomas das MS, sobretudo aqueles relacionados com os mediadores mastocitários. Os fatores que podem justificar estas observações poderão ser de ordem diversa, incluindo a herança genética³⁵, a presença de condições comórbidas¹⁷, ou a presença de um contributo fisiopatológico não mastocitário^{10,19}, cuja correlação com alguns sintomas foi de resto já sugerida¹⁵. Recentemente, o ensaio clínico PIONEER (NCT03731260) verificou a existência de uma discrepância entre a magnitude da melhoria de parâmetros objetivos em doentes com MS indolente e a correspondente produção de uma melhoria sintomática em doentes tratados com avapritinib (BLU-285)³³. No entanto, este fenómeno não parece ser universal^{36,37}, incluindo noutros inibidores do KIT^{38,39}, o que levanta questões sobre se o papel das propriedades farmacodinâmicas poderá também contribuir para a sua origem.

Como tal, permanece por esclarecer quais os fatores que podem justificar a dissociação clínico-laboratorial observada nas MS, tanto no que diz respeito à sua manifestação quanto à resposta terapêutica às intervenções farmacológicas.

O presente estudo estabelece como objetivos primários a avaliação da relação entre a carga tumoral e a sintomatologia inaugural reportada numa população de doentes com MS, bem como a análise da associação entre a resposta sintomática e tumoral aquando da administração de inibidores do KIT. Secundariamente, pretende-se estudar a relação entre a carga tumoral inaugural e a presença de antecedentes de anafilaxia, sintomas estritamente cutâneos e grau de envolvimento sistémico crescente. De modo complementar, o estudo visa esclarecer a relação entre a presença de

antecedentes de anafilaxia e a ocorrência de manifestações cutâneas ou o diagnóstico de osteoporose.

Metodologia

Desenho do estudo e população

O estudo foi elaborado de acordo com um desenho observacional retrospectivo baseado na revisão da informação clínica informatizada dos doentes referenciados e mantidos em acompanhamento na consulta multidisciplinar de mastocitoses do Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Unidade Local de Saúde de Santo António (CHUdSA, ULSSA) entre janeiro de 2003 e julho de 2025. Na subpopulação sob inibidores do KIT, acresceu uma componente longitudinal concretizada na análise emparelhada da carga tumoral e *outcomes* reportados pelos doentes antes e após o início da terapêutica dirigida.

Crítérios de inclusão e exclusão

Os doentes elegíveis apresentavam (1) idade superior ou igual a 18 anos e (2) diagnóstico estabelecido de MS segundo os critérios da 5.ª redação da classificação da OMS para os tumores hematológicos mielóides e histiocitários.

Excluíram-se doentes com (1) diagnóstico de mastocitose cutânea, (2) sem diagnóstico de confirmação de MS ou (3) com período de *follow-up* inferior a 6 meses.

No que diz respeito à subpopulação sob inibidores do KIT, considerou-se como critério de exclusão adicional a ocorrência de óbito em data anterior a julho de 2025, por ausência de informação disponível sobre impacto sintomático e QdV.

Variáveis clínico-laboratoriais

A caracterização da amostra incluiu dados demográficos (sexo, idade ao diagnóstico) e o perfil sintomático, estratificado em sistemas afetados (sintomas cutâneos, gastrointestinais, osteoarticulares, neuropsiquiátricos e constitucionais) e presença de antecedentes de anafilaxia. Na

subpopulação de doentes com MS indolente foi também verificada a presença de diagnóstico de osteoporose durante o período de estudo.

A extensão sistémica foi categorizada em envolvimento restrito (<2 sistemas de órgãos na MS indolente; <2 sistemas e 1 achado C na MS avançada) e multissistémico (≥ 2 sistemas de órgãos na MS indolente; ≥ 2 sistemas e/ou >1 achado C na MS avançada). Esta categorização constituiu uma operacionalização clínica desenvolvida para o efeito do presente estudo.

Variáveis categóricas adicionais incluíram o padrão de atingimento cutâneo (exclusivamente cutâneo *versus* extra-cutâneo) e a presença de antecedentes de anafilaxia (presença vs. ausência). O estudo do envolvimento sistémico crescente obedeceu à atribuição de uma pontuação individual de acordo com uma escala ordinal desenvolvida pelos autores (mínimo de 0 e máximo de 6) correspondente ao número de sistemas afetados e presença de antecedentes de anafilaxia, ponderados de forma equivalente. Esta escala ordinal constituiu um instrumento exploratório desenvolvido no âmbito do estudo.

A carga tumoral foi documentada através dos níveis de triptase sérica (ng/mL), obtidos por técnica de fluoroenzimaimunoensaio, frequência alélica da mutação *KIT* na MO (carga alélica, %), obtida por PCR quantitativa em tempo real alelo-específica (ASO-qPCR), e infiltração mastocitária da MO (%), obtida por exame histológico. Os resultados da carga alélica na subpopulação de doentes com MS indolente foram agrupados de acordo com os limites de quantificação da técnica utilizada, como já descrito na literatura³³: resultado negativo (0,00%), positivo não quantificável (<0,50%) e positivo quantificável ($\geq 0,50\%$). A infiltração medular foi traduzida numa escala ordinal fazendo uso dos intervalos <1%, 1-5%, 5-10% e >10% na subpopulação com doença indolente, bem como de uma escala dicotomizada ($\leq 30\%$ e >30%) na subpopulação de doentes com MS avançada. A escolha dos intervalos não deriva de uma definição consensual, tendo sido condicionada pelo facto de muitos dos dados disponíveis se encontrarem registados na forma de um intervalo. A aplicação de intervalos menores na doença indolente apresenta como referência a distribuição mediana inferior a 10% que consta do ensaio PIONEER³³ e alinha-se com a expectativa de menor infiltração mastocitária nesta subpopulação⁴⁰. Na doença avançada considerou-se a definição de achado B tal como estabelecida nos critérios da OMS, i.e. infiltração mastocitária da MO de $\geq 30\%$ ¹⁹.

Resposta terapêutica

Na subpopulação com doença avançada sob inibidores do KIT, a evolução da carga tumoral foi avaliada mediante a análise de amostras emparelhadas. Para o efeito, compararam-se os dados analíticos presentes na última avaliação antes da instituição da terapêutica com os resultados observados 6 meses após o início do tratamento, de acordo com o protocolo local de avaliação da resposta histológica e molecular. A resposta terapêutica foi classificada de acordo com a redação de 2021 dos critérios IWG-MRT-ECNM⁴¹.

O impacto sintomático e na QdV foram aferidos através do questionário *Mastocytosis Quality of Life Questionnaire* (MC-QoL)^{42,43} (**Tabela I**) apreciados previamente ao desenvolvimento deste estudo em consulta por parte da equipa assistente, calculando-se posteriormente o *score* total e dos respetivos domínios (pele, sintomas, funcionalidade e emocional). A utilização desta ferramenta beneficia do facto do domínio da pele e domínio dos sintomas permitirem aferir queixas de todo o espectro de manifestações relacionadas com os mediadores mastocitários⁴⁴, tal como estratificado no presente estudo, complementando-o com os achados de lesão orgânica relacionada com a infiltração mastocitária⁴⁵ patente nos critérios IWG-MRT-ECNM.

Os marcadores tumorais e *scores* do MC-QoL foram descritos através do cálculo das variações longitudinais absolutas e relativas (percentuais). Para a carga alélica e infiltração mastocitária, expressas em percentagem, a variação absoluta foi descrita em pontos percentuais (p.p.).

Análise estatística

O tratamento dos dados foi efetuado com recurso ao *software* IBM SPSS Statistics, versão 30.0.0. Atendendo à reduzida dimensão da amostra e à ausência de pressupostos de normalidade, verificada através do teste de Shapiro-Wilk e inspeção visual dos histogramas, privilegiou-se a estatística não paramétrica.

As variáveis contínuas foram descritas através de mediana e intervalo interquartil (IIQ, P25 – P75) (utilizando o método de Tukey para o cálculo do P75 quando o tamanho amostral inviabilizou o método de interpolação linear). Por seu turno, as variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e relativas.

Na análise inferencial, a comparação de variáveis contínuas entre dois grupos independentes recorreu ao teste U de Mann-Whitney, e entre três ou mais grupos ao teste de Kruskal-Wallis. A

associação entre variáveis categóricas dicotómicas foi testada através do teste exato de Fisher. Adicionalmente, valorizou-se a avaliação de tendências lineares entre a extensão multissistémica e as categorias ordinais de infiltração mastocitária através da aplicação do teste de associação linear-por-linear (teste de Mantel-Haenszel).

Considerou-se uma significância estatística para valores de $p < 0,05$.

As limitações associadas a dados omissos na avaliação da MO foram geridas com exclusão caso-a-caso nas análises emparelhadas, sendo a dimensão amostral reportada correspondente à dimensão válida para cada resultado.

Na subpopulação de doentes sob inibidores do KIT, atendendo à reduzida dimensão amostral, a estatística inferencial foi preterida em favor de uma análise descritiva agregada das variações e da avaliação individualizada da concordância clínico-laboratorial.

Não foi efetuado cálculo formal da dimensão amostral, uma vez que a amostra correspondeu à totalidade dos doentes elegíveis acompanhados no centro durante o período de estudo definido. O carácter exploratório de todas as análises inferenciais é reconhecido como limitação do presente trabalho.

Pareceres éticos

O estudo obteve parecer favorável da Comissão de Ética Santo António/ICBAS, ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 80/2018 de 15 de outubro, com a referência 2025.237 (195-CAC-195-CE).

Resultados

Características da população

Foram identificados 119 doentes acompanhados na consulta multidisciplinar de mastocitoses do CHUdSA durante o período em estudo. Após exclusão de indivíduos sem um diagnóstico confirmado de MS ($n = 7$), com mastocitose cutânea ($n = 18$) ou com um período de *follow-up* inferior a 6 meses ($n = 1$), um total de 93 indivíduos foi incluído na análise, nomeadamente 79 doentes com MS indolente e 14 doentes com MS avançada (**Figura 1, Tabela II**), dos quais 7 doentes com MS agressiva, 6 casos associados a neoplasia hematológica e 1 caso de leucemia de mastócitos. Na

subpopulação de doentes sob terapêutica dirigida ($n = 6$) constam 5 doentes sob midostaurina e 1 doente sob avapritinib.

Na subpopulação de doentes com MS indolente, a idade mediana ao diagnóstico foi de 44 anos (IIQ, 35 – 52), sendo 49 doentes (62,0%) do sexo feminino. A maioria dos doentes apresentava envolvimento de pelo menos 2 sistemas de órgãos ($n = 54$; 68,4%), sendo as lesões cutâneas o sinal mais prevalente ($n = 69$; 87,3%). Verificou-se a presença de antecedentes de anafilaxia em 21,5% ($n = 17$) dos doentes (**Figura 2**).

O nível mediano de triptase sérica à data do diagnóstico foi de 15,90 ng/mL (IIQ, 10,90 – 25,40)

Figura 3). A maioria dos doentes ($n = 34$; 68,0%) apresentou uma frequência alélica da mutação *KIT* na MO positiva não quantificável, seguindo-se o grupo com resultado positivo quantificável ($n = 11$; 22,0%), em que se verificou uma mediana de 1,60% (IIQ, 1,05 – 6,65) (**Figura 4**). Finalmente, observou-se que a maioria dos doentes apresentava uma infiltração medular de mastócitos em <1% ($n = 26$; 44,8%), seguida de 1-5% ($n = 20$; 34,5%), 5-10% ($n = 8$; 13,8%) e, menos frequentemente, >10% ($n = 4$; 6,9%) (**Figura 5**).

Na subpopulação com formas avançadas da doença ($n = 14$), a idade mediana ao diagnóstico foi de 59 anos (IIQ, 38 – 68), com um predomínio do sexo masculino ($n = 12$; 85,7%). A maioria da subpopulação ($n = 11$; 78,6%) apresentava envolvimento de pelo menos 2 sistemas de órgãos, destacando-se, novamente, as lesões cutâneas como sintoma mais prevalente ($n = 12$; 85,7%). Observou-se igualmente uma elevada frequência de sintomas gastrointestinais e osteoarticulares, presentes em 64,3% ($n = 9$) da amostra em ambas as categorias de sintomas. Foram reportados sintomas constitucionais em 6 doentes (42,9%) e sintomas neuropsiquiátricos em 4 doentes (28,6%). Verificou-se também ser infrequente o envolvimento anafilático, que ocorreu em apenas 1 doente (7,1%) (**Figura 2**).

Neste grupo de doentes, os níveis de triptase sérica ao diagnóstico ($n = 14$) apresentaram uma mediana de 171,00 ng/mL (IIQ, 79,75 – 219,50) (**Figura 3**). A carga alélica ($n = 7$) da mutação *KIT* na MO apresentou uma mediana de 4,77% (IIQ, 1,89 – 22,7%) (**Figura 4**). Relativamente à infiltração mastocitária medular ($n = 13$), verificou-se um predomínio da infiltração mastocitária em $\leq 30\%$ ($n = 7$; 53,8%), enquanto em 46,2% dos doentes ($n = 6$) se documentou uma infiltração superior a 30% (**Figura 5**).

Envolvimento multissistêmico

Na MS indolente, a avaliação comparativa da carga tumoral basal não evidenciou diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com envolvimento sintomático restrito a menos de dois sistemas de órgãos e aqueles com atingimento de dois ou mais sistemas de órgãos, no que diz respeito aos níveis medianos de triptase sérica (18,35 ng/mL [IIQ, 12,08 – 34,48] vs. 12,70 [IIQ, 8,66 – 20,10]; $p = 0,080$), carga alélica (resultado negativo em 12,5% vs. 8,8%; positivo não quantificável em 62,5% vs. 70,6%; e positivo quantificável em 25,0% vs. 20,6%; $p = 0,716$) ou infiltração medular (<1%: 65,0% vs. 34,2%; 1-5%: 20,0% vs. 42,1%; 5-10%: 13,2% vs. 15,0%; >10%: 0,0% vs. 10,5%; $p = 0,086$). O teste exato de Fisher confirma a ausência de associação estatisticamente significativa entre a extensão multissistêmica e o grau de infiltração. Note-se que a avaliação da estatística de associação linear-por-linear demonstra um resultado sugestivo de uma tendência para o envolvimento multissistêmico se correlacionar com graus de infiltração mastocitária progressivamente superiores ($p = 0,051$).

A avaliação comparativa da carga tumoral na MS avançada não demonstrou conclusões diferentes na comparação dos doentes com atingimento restrito (<2 sistemas e 1 achado C) e aqueles com doença multissistêmica (≥ 2 sistemas e/ou >1 achado C), tanto nos níveis medianos de triptase sérica (respetivamente, 24,90 ng/mL [IIQ, 20,05 – 100,95] vs. 175,00 [IIQ, 94,70 – 305,00]; $p = 0,126$), como na carga alélica (58,5% [IIQ, 40,0 – 77,0] vs. 22,7% [IIQ, 1,3 – 62,0]; $p = 0,381$) ou na infiltração medular ($\leq 10\%$ em 66,7% vs. 50,0%; >10% em 33,3% vs. 50,0%; $p = 1,000$).

Resposta clínico-laboratorial na terapêutica com inibidores do KIT

A avaliação da resposta à terapêutica dirigida foi conduzida numa subpopulação de doentes com MS avançada ($n = 6$).

Na avaliação longitudinal da carga tumoral, observou-se uma redução global do nível de triptase sérica, concretizada numa redução mediana absoluta de 145,60 ng/mL, correspondente a uma redução percentual mediana de 73,96%. De forma concordante, a análise emparelhada da carga alélica e da infiltração medular registou uma redução mediana absoluta de 8,22 p.p. (-88,28%) na carga alélica ($n = 3$) e de 7,00 p.p. (-81,67%) na infiltração de mastócitos na MO ($n = 4$) (**Figura 6**).

A carga de sintomas refletiu uma tendência global de melhoria, tendo o *score* total mediano decrescido 8,50 pontos (-27,89%). As reduções sintomáticas mais expressivas ocorreram nos

domínios da funcionalidade, com uma redução de 4,00 pontos (-42,73%), e dos sintomas, com uma diminuição de 3,00 (-16,67%). No domínio emocional verificou-se uma diminuição mediana de 1,50 pontos (-13,81%) (**Figura 7**).

A reavaliação clínica baseada nos critérios IWG-MRT-ECNM aos 6 meses classificou a maioria da amostra em remissão parcial ($n = 4$; 66,7%), apresentando os restantes indivíduos doença estável ($n = 2$; 33,3%).

A análise individualizada (**Tabela IIIa, Tabela IIIb**) corroborou a heterogeneidade das respostas terapêuticas.

Na doença estável ($n = 2$) verificaram-se perfis analíticos díspares, desde subidas isoladas do nível de triptase (+8,00 ng/mL [+4,73%]) até reduções tumorais expressivas (-915,00 ng/mL [-47,04%]), traduzidas em ambos os casos em ganhos na QdV, com uma melhoria mediana do *score* total de sintomas de 31,39%.

Já na subpopulação em remissão parcial ($n = 4$), observou-se uma supressão tumoral acentuada, evidenciada por uma redução mediana de triptase sérica de 145,60 ng/mL (-78,69%), diminuição da carga alélica de 8,22 p.p. e decréscimo da infiltração medular de 4,00 p.p. Do ponto de vista clínico, a remissão laboratorial traduziu-se globalmente numa melhoria da QdV, com redução mediana do *score* MC-QoL total em 18,55%. A análise individual demonstrou que a maioria dos doentes acompanhou a descida dos biomarcadores com alívio sintomático, destacando-se um caso com redução de aproximadamente 50% do *score* total e resolução total da clínica cutânea. Contudo, identificou-se um doente em remissão parcial com marcada discordância clínico-laboratorial, caracterizada por uma supressão tumoral significativa (redução do nível de triptase sérica de 599,00 ng/mL [-76,89%], redução de carga alélica em 8,22 p.p. e redução de 50,00 p.p. na infiltração mastocitária), acompanhada de um agravamento na QdV (aumento global de 29 pontos; +63,04%), particularmente devido a uma perda de funcionalidade (aumento de 13 pontos; +92,86%) e agravamento dos sintomas (aumento de 10 pontos; +55,56%).

Anafilaxia

Na MS indolente, a comparação do grupo de doentes com antecedentes de anafilaxia relativamente aos doentes sem este antecedente não resultou em diferenças significativas entre os níveis medianos de triptase (16,10 [IIQ, 10,85 – 25,83] vs. 15,50 ng/mL [IIQ, 10,95 – 25,35]; $p = 0,962$), na

carga alélica (resultado negativo em 12,5% vs. 0,0%; positivo não quantificável em 62,5% vs. 90,0%; e positivo quantificável em 25,0% vs. 10,0%; $p = 0,338$) ou na infiltração mastocitária na MO (<1%: 42,2% vs. 53,8%; 1-5%: 35,6% vs. 30,8%; 5-10%: 13,3% vs. 15,4%; >10%: 8,9% vs. 0,0%; $p = 0,824$).

Envolvimento cutâneo e extra-cutâneo

A avaliação comparativa da carga tumoral não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com envolvimento sintomático exclusivamente cutâneo e aqueles com atingimento extra-cutâneo, no que respeita aos níveis medianos de triptase sérica (12,70 ng/mL [IIQ, 8,93 – 21,50] vs. 17,15 [IIQ, 11,63 – 31,70]; $p = 0,244$), carga alélica (resultado negativo em 7,7% vs. 10,8%; positivo não quantificável em 61,5% vs. 70,3%; e positivo quantificável em 30,8% vs. 18,9%; $p = 0,776$) ou infiltração mastocitária medular (<1% em 53,3% vs. 41,9%; 1-5% em 26,7% vs. 37,2%; 5-10% em 20,0% vs. 11,6%; >10% em 0,0% vs. 9,3%; $p = 0,522$).

Na MS avançada, a análise sobrepõe-se ao estudo do envolvimento multissistémico, uma vez que há correspondência integral dos doentes entre os grupos comparados.

Envolvimento sistémico crescente

Na MS indolente, a avaliação do envolvimento sistémico crescente (1 a 5 sistemas afetados) demonstrou uma associação estatisticamente significativa com a infiltração mastocitária medular ($p = 0,038$). Documentou-se uma infiltração >10% apenas nos subgrupos com maior carga sintomática (1 vs. 2 vs. 3 vs. 4 vs. 5 sistemas, respetivamente: 0,0% vs. 6,7% vs. 9,1% vs. 18,2% vs. 0,0%), tendo, contudo, o único doente com envolvimento das 5 categorias de sintomas registado uma infiltração mastocitária no intervalo de 5-10%.

Por outro lado, não se verificaram diferenças significativas na comparação dos mesmos subgrupos quanto aos níveis medianos de triptase sérica (12,70 ng/mL vs. 21,00 vs. 13,10 vs. 18,00 vs. 34,20, $p = 0,107$) ou carga alélica ($p = 0,977$).

Na MS avançada, a progressão do envolvimento sistémico (1 a 5 sistemas) não demonstrou associação estatisticamente significativa com os marcadores de carga tumoral, nomeadamente nos níveis medianos de triptase sérica (24,90 vs. 109,85 vs. 473,00 vs. 191,00 vs. 138,25 ng/mL; $p = 0,324$), carga alélica ($p = 0,365$) ou infiltração mastocitária medular ($p = 0,517$).

Perfil clínico do subgrupo com anafilaxia

A avaliação do atingimento cutâneo demonstrou uma forte associação estatística com a história de anafilaxia ($p < 0,001$). No subgrupo com anafilaxia ($n = 18$) verificou-se uma proporção substancialmente superior de doentes sem lesões cutâneas (44,4%; $n = 8$), enquanto no subgrupo sem anafilaxia ($n = 61$) a ausência de lesões ocorreu em apenas 3,3% dos casos ($n = 2$).

Relativamente à morbilidade óssea, a presença de osteoporose foi documentada em 23,5% ($n = 4$) dos doentes com anafilaxia ($n = 17$) e em 20,3% ($n = 12$) dos doentes sem anafilaxia ($n = 59$). O teste exato de Fisher demonstrou não existirem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ($p = 0,746$).

Discussão

O perfil demográfico da amostra estudada alinha-se com os dados reportados na literatura científica, caracterizados pelo predomínio do sexo feminino e de idades mais jovens na MS indolente, por oposição à subpopulação com doença avançada^{7,46-51}. Estes achados são concordantes com o papel bem estabelecido da idade avançada como fator prognóstico adverso independente em múltiplos modelos de estratificação de risco^{44,48,49}.

Apesar das categorias de sintomas empregadas no presente estudo não serem exclusivas de nenhum subtipo, a sua representação na manifestação clínica inaugural diferiu marcadamente entre as duas formas da doença, alinhando-se com observações anteriores: predomínio de sintomas cutâneos⁵², neuropsiquiátricos⁵³, gastrointestinais^{54,55} e presença significativamente mais frequente de anafilaxia na MS indolente⁵⁶, bem como maior prevalência de sintomas constitucionais^{5,57} e osteoarticulares^{5,58} na MS avançada.

A nível analítico, a triptase sérica ao diagnóstico na MS avançada foi uma ordem de grandeza superior àquele observado no fenótipo indolente, cenário esperado de um marcador considerado robusto na definição da carga tumoral em múltiplas séries, embora sem relação linear entre ambas as variáveis^{41,59}. Também os níveis superiores de carga alélica e infiltração mastocitária na doença avançada constituíram padrões expectáveis^{5,60-62}.

A ausência de relação significativa entre nível de triptase sérica e carga alélica basais e o número de sistemas sintomáticos na MS indolente ou avançada reforça no presente estudo a presença de uma dissociação entre carga tumoral e sintomas na MS^{2,63,64}, fundamentada no facto de que os sintomas

derivados de mediadores mastocitários não são isoladamente dependentes da carga mastocitária^{5,63}, e que a presença de uma carga mastocitária superior não é sinónima de maior ativação de mastócitos⁶⁵. Este fenómeno encontra-se bem documentado na literatura, parecendo ser explicado por múltiplos mecanismos patogénicos concorrentes, os quais incluem padrões distintos de desgranulação mastocitária em resposta a estímulos locais e sistémicos⁶⁶, a heterogeneidade fenotípica dos progenitores mastocitários⁵ ou a ação de outras populações celulares não mastocitárias^{10,13-16}, com destaque para os eosinófilos^{67,68}. Também a presença de condição portadora de determinadas variantes genéticas, especialmente associadas à α -triptassémia hereditária, corresponde a um importante modificador da apresentação das MS, associando-se a manifestações mais exuberantes e potencialmente graves^{35,69,70}.

Apesar da verificação isolada de uma associação estatisticamente significativa ($p = 0,038$) entre o envolvimento sistémico crescente e a infiltração mastocitária da MO no subgrupo com MS indolente, a ausência de um achado concordante nos outros parâmetros de carga tumoral e a incompatibilidade com os resultados obtidos com a variável dicotomizada de envolvimento multissistémico questionam a valorização deste resultado.

A resposta terapêutica na subpopulação sob inibidores do KIT apresentou melhorias clínicas aquém das melhorias analíticas. As supressões tumorais acentuadas verificadas em doentes em remissão parcial foram acompanhadas por reduções inferiores a 30% em todos os domínios do MC-QoL, com exceção notável do domínio da funcionalidade (-42,73%). Esta relação é particularmente desfavorável no que diz respeito ao domínio emocional (-13,81%), aspeto expectável dada a atual compreensão limitada da sua fisiopatologia^{72,73} e do papel das terapêuticas citorredutoras na sua melhoria^{71,74,75}, cujo esclarecimento é ainda dificultado pelos efeitos adversos neuropsiquiátricos dos inibidores do KIT³⁷.

O benefício mais expressivo sobre a funcionalidade sugere que a capacidade de realizar atividades diárias integra múltiplos sintomas sensíveis à citorredução ou à reversão do dano orgânico relacionado com a infiltração mastocitária, dado plausível face a observações noutras neoplasias mielóides em que a funcionalidade foi o domínio da QdV que demonstrou uma melhoria mais precoce, robusta e sustentada com o uso de inibidores da tirosina-cinase⁷⁶.

A maior discrepância clínico-laboratorial verificou-se num doente com um agravamento marcado dos domínios da funcionalidade e dos sintomas, particularmente do item diarreia, apesar de reduções particularmente expressivas do nível de triptase sérica (redução de 76,89%) e infiltração mastocitária (redução de 50 p.p.), e mesmo com a terapêutica adjuvante com cromoglicato. Sendo

gastrointestinais os principais efeitos adversos dos inibidores do KIT em doentes com MS^{58,77}, não se deve excluir a possibilidade de estes participarem da deterioração sintomática neste indivíduo. Outro aspeto a tomar em consideração inclui o incumprimento terapêutico e dos cuidados higieno-dietéticos, que pode mesmo atingir os 50% dos doentes em ambulatório com doenças onco-hematológicas⁷. Estes dados coletivamente reforçam o impacto que os efeitos adversos conhecidos da farmacoterapia disponível têm sobre a atenuação da percepção de melhoria sintomática e QdV de doentes com MS sob inibidores do KIT, aspetos com significado na sua tolerância e adesão terapêutica.

Nos doentes com doença estável, a relação entre a evolução da carga tumoral e dos parâmetros do MC-QoL é menos informativa, para isso contribuindo um maior número de dados omissos de carga tumoral. Deve, contudo, notar-se que o domínio emocional é aquele que novamente exibiu uma evolução mais frustrante ou mesmo desfavorável, confirmando ser particularmente resistente aos tratamentos convencionais⁷¹.

A ausência de associação significativa entre a história de anafilaxia e os marcadores de carga tumoral na MS indolente contrasta com a evidência atual que documenta maior frequência de baixa carga tumoral neste subgrupo de doentes, particularmente naqueles com história de anafilaxia ao veneno de himenópteros^{78,79}. A ausência de associação entre osteoporose e história de anafilaxia é condizente com a sua caracterização como manifestações independentes da MS, apesar de frequentes ou concomitantes⁸⁰. De igual modo, não se verificou uma relação significativa entre a presença de envolvimento cutâneo e a carga tumoral, suportando novamente a dissociação clínico-laboratorial na MS. Contudo, demonstrou-se que a ausência de lesões cutâneas se correlaciona de forma robusta ($p < 0,001$) com a história de anafilaxia, achado extensamente documentado^{40,81,82}. Estes doentes representam frequentemente uma subentidade já identificada de mastocitose isolada da medula óssea, associada a uma carga tumoral mais baixa e maior prevalência de anafilaxia. Apesar de a literatura sugerir que este fenómeno se pode refletir numa carga tumoral inferior, o presente estudo parece indicar que os seus determinantes dependem menos da carga tumoral e mais preponderantemente de outros mecanismos, nomeadamente a já descrita suscetibilidade à sensibilização IgE⁷⁸, predisposição atópica⁴⁶ ou herança genética³⁵.

Também no que diz respeito ao padrão de envolvimento sintomático não se verificaram relações lineares entre a carga tumoral e o número de sistemas de órgãos sintomáticos. Estes achados podem ser entendidos à luz da dissociação entre a carga tumoral e ativação mastocitária já exploradas anteriormente, bem como devido à heterogeneidade dos subtipos biologicamente distintos da MS⁵.

Limitações

O tamanho amostral total e de subgrupo, juntamente com o número de casos omissos, prejudicaram substancialmente o poder estatístico da análise inferencial, particularmente na subpopulação com MS avançada, o que confere um elevado risco de erro do tipo II.

A avaliação psicométrica da sintomatologia com recurso ao questionário MC-QoL pode limitar a validade das conclusões retiradas para a população com MS avançada, uma vez que a ferramenta foi desenvolvida exclusivamente na MS indolente. A realização desta avaliação em dois momentos discretos da evolução da doença, antes e pelo menos 6 meses após o início da terapêutica, também influencia negativamente a confiança das conclusões retiradas, contrastando com a sua habitual aferição longitudinal que permite a obtenção e apreciação de um *score* mediano durante o período avaliado.

Também a elaboração de categorias (envolvimento multissistémico, número de sistemas de órgãos sintomáticos, infiltração mastocitária da MO) obedeceu a uma construção exploratória não validada por outros autores, tornando-a num instrumento operacionalizado *ad hoc*, ainda que fundamentado na integração clínica e de alguns limiares clínicos reconhecidos, acrescendo risco de viés de classificação.

O desenho observacional retrospectivo no contexto de referência terciária restringe a validade externa da amostra para a população geral de doentes com MS. Além disso, a qualidade das conclusões é inerentemente dependente da qualidade dos registos. A ausência de análises multivariadas torna as conclusões vulneráveis à presença de confundidores, devendo acautelar-se interpretações mecanísticas.

Do ponto de vista da avaliação da resposta terapêutica, a utilização de uma avaliação única aos 6 meses não permite considerar respostas terapêuticas tardias ou flutuações sintomáticas. Também a perceção sintomática pode relacionar-se com o tempo de evolução da doença, aspeto não considerado no presente estudo.

Conclusões

O presente estudo fornece evidência que apoia a existência de uma dissociação clinicamente significativa entre a carga tumoral e a carga sintomática na MS num contexto de vida real, tanto na apresentação da doença quanto na sua resposta terapêutica.

Verificou-se ao longo do espectro da doença que os marcadores objetivos da carga mastocitária não se associam significativamente com a extensão multissistêmica, padrão de envolvimento cutâneo ou antecedentes de anafilaxia.

Embora condicionado por limitações metodológicas e pelo possível impacto da toxicidade farmacológica e incumprimento terapêutico, demonstrou-se que a resposta laboratorial superou desproporcionalmente a melhoria sintomática na globalidade dos casos estudados, sugerindo que a dissociação da resposta clínico-laboratorial é um aspeto que se verifica longitudinalmente em utilizadores de inibidores do KIT.

Estes dados reforçam a hipótese de que os sintomas derivados de mediadores mastocitários não são imediata e isoladamente dependentes da carga tumoral, equacionando-se outros fatores intervenientes para essa dissociação.

Tomados no seu todo, estes achados evidenciam a necessidade de incorporar ferramentas de avaliação psicométricas como *endpoints* co-primários na avaliação clínica e monitorização terapêutica das MS.

A natureza multifatorial e heterogénea da expressão sintomática das MS requer que o seu controlo sintomático siga uma abordagem individualizada na qual os perfis clínicos e moleculares individuais, condições comórbidas, terapêuticas dirigidas e apoio psicológico sejam sistematicamente integrados paralelamente ao tratamento citorredutor, por forma a salvaguardar a melhor orientação e gestão de doentes sintomáticos de acordo com os princípios da medicina personalizada.

Doravante, serão necessários estudos multicêntricos prospetivos e de *follow-up* para confirmar as observações, elucidar os determinantes desta dissociação e identificar ultimamente os biomarcadores com maior eficácia na previsão da resposta terapêutica aos inibidores do KIT.

Referências bibliográficas

- 1 Ferreira, S. *et al.* [Cutaneous Manifestations in Mastocytosis: Update]. *Acta Med Port* **33**, 275–281 (2020). <https://doi.org/10.20344/amp.12189>
- 2 Ustun, C., Keklik Karadag, F., Linden, M. A., Valent, P. & Akin, C. Systemic mastocytosis: current status and challenges in 2024. *Blood Adv* **9**, 2048–2062 (2025). <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024012612>
- 3 Fernandes, I. C. *et al.* Adult mastocytosis: a review of the Santo António Hospital's experience and an evaluation of World Health Organization criteria for the diagnosis of systemic disease. *An Bras Dermatol* **89**, 59–66 (2014). <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20141847>
- 4 Valent, P. *et al.* Multidisciplinary Challenges in Mastocytosis and How to Address with Personalized Medicine Approaches. *Int J Mol Sci* **20** (2019). <https://doi.org/10.3390/ijms20122976>
- 5 Theoharides, T. C., Valent, P. & Akin, C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med* **373**, 163–172 (2015). <https://doi.org/10.1056/NEJMra1409760>
- 6 Castells, M. *et al.* Continued symptom and quality of life improvement with favorable safety shown with long-term avapritinib in indolent systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* **13**, 2194–2196.e2191 (2025). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2025.05.026>
- 7 Mesa, R. A. *et al.* Patient-reported outcomes among patients with systemic mastocytosis in routine clinical practice: Results of the TouchStone SM Patient Survey. *Cancer* **128**, 3691–3699 (2022). <https://doi.org/10.1002/cncr.34420>
- 8 Hartmann, K. *et al.* Midostaurin improves quality of life and mediator-related symptoms in advanced systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* **146**, 356–366.e354 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.03.044>
- 9 Levi-Schaffer, F. *et al.* Selected recent advances in understanding the role of human mast cells in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* **149**, 1833–1844 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.01.030>
- 10 van der Ploeg, E. K. *et al.* Increased group 2 innate lymphoid cells in peripheral blood of adults with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* **147**, 1490–1496.e1492 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.037>
- 11 Valent, P. *et al.* Mast cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: From Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts. *Theranostics* **10**, 10743–10768 (2020). <https://doi.org/10.7150/thno.46719>

- 12 Castells, M. & Butterfield, J. Mast Cell Activation Syndrome and Mastocytosis: Initial Treatment Options and Long-Term Management. *J Allergy Clin Immunol Pract* **7**, 1097–1106 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.002>
- 13 Pérez-Pons, A. *et al.* Altered innate immune profile in blood of systemic mastocytosis patients. *Clin Transl Allergy* **12**, e12167 (2022). <https://doi.org/10.1002/ctt2.12167>
- 14 Pérez-Pons, A. *et al.* T-cell immune profile in blood of systemic mastocytosis: Association with disease features. *Allergy* **79**, 1921–1937 (2024). <https://doi.org/10.1111/all.16043>
- 15 Kulinski, J. M. *et al.* Skewed Lymphocyte Subpopulations and Associated Phenotypes in Patients with Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* **8**, 292–301.e292 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.07.004>
- 16 Pérez-Pons, A. *et al.* Altered B-cell, plasma cell, and antibody immune profiles in blood of patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* **155**, 628–639 (2025). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.10.005>
- 17 Khoury, J. D. *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* **36**, 1703–1719 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
- 18 Arber, D. A. *et al.* International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* **140**, 1200–1228 (2022). <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>
- 19 Valent, P. *et al.* Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere* **5**, e646 (2021). <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000646>
- 20 Valent, P. *et al.* Harmonization of Diagnostic Criteria in Mastocytosis for Use in Clinical Practice: WHO vs ICC vs AIM/ECNM. *J Allergy Clin Immunol Pract* **12**, 3250–3260.e3255 (2024). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.08.044>
- 21 Valent, P. *et al.* Personalized Management Strategies in Mast Cell Disorders: ECNM-AIM User's Guide for Daily Clinical Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract* **10**, 1999–2012.e1996 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.03.007>
- 22 Lemal, R. *et al.* Omalizumab Therapy for Mast Cell-Mediator Symptoms in Patients with ISM, CM, MMAS, and MCAS. *J Allergy Clin Immunol Pract* **7**, 2387–2395.e2383 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.039>
- 23 Cardet, J. C., Akin, C. & Lee, M. J. Mastocytosis: update on pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother* **14**, 2033–2045 (2013). <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.824424>

- 24 Costanzo, G., Marzio, V., Cavaglià, E., Paoletti, G. & Heffler, E. New treatments for systemic mastocytosis in 2025. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **25**, 277–292 (2025). <https://doi.org/10.1097/aci.0000000000001079>
- 25 Pardanani, A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood* **121**, 3085–3094 (2013). <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-453183>
- 26 Pardanani, A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* **98**, 1097–1116 (2023). <https://doi.org/10.1002/ajh.26962>
- 27 Paivandy, A. & Pejler, G. Novel Strategies to Target Mast Cells in Disease. *J Innate Immun* **13**, 131–147 (2021). <https://doi.org/10.1159/000513582>
- 28 Valent, P. *et al.* Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer Res* **77**, 1261–1270 (2017). <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-16-2234>
- 29 Ustun, C. *et al.* Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant* **22**, 1348–1356 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.04.018>
- 30 Reiter, A., George, T. I. & Gotlib, J. New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis. *Blood* **135**, 1365–1376 (2020). <https://doi.org/10.1182/blood.2019000932>
- 31 Ustun, C. *et al.* Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol* **32**, 3264–3274 (2014). <https://doi.org/10.1200/jco.2014.55.2018>
- 32 Lübke, J. *et al.* Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis: A retrospective analysis of the DRST and GREM registries. *Leukemia* **38**, 810–821 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02186-x>
- 33 Gotlib, J. *et al.* Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis. *NEJM Evid* **2**, EVIDoA2200339 (2023). <https://doi.org/10.1056/EVIDoA2200339>
- 34 Gilreath, J. A., Tchertanov, L. & Deininger, M. W. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol* **11**, 77–92 (2019). <https://doi.org/10.2147/cpaa.S206615>
- 35 Greiner, G. *et al.* Hereditary α tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood* **137**, 238–247 (2021). <https://doi.org/10.1182/blood.2020006157>
- 36 Gotlib, J. *et al.* Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med* **27**, 2192–2199 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01539-8>

- 37 DeAngelo, D. J. *et al.* Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med* **27**, 2183–2191 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01538-9>
- 38 DeAngelo, D. J. *et al.* in *AIM Physician and Investigator Conference* (Boston, 2024).
- 39 DeAngelo, D. J. *et al.* P1049: A PHASE 2 STUDY OF BEZUCLASTINIB (CGT9486), A NOVEL, HIGHLY SELECTIVE, POTENT KIT D816V INHIBITOR, IN ADULTS WITH ADVANCED SYSTEMIC MASTOCYTOSIS (APEX): METHODS, BASELINE DATA, AND EARLY INSIGHTS. *Hemasphere* **6** (2022). <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000847064.38588.9b>
- 40 Zanotti, R. *et al.* Refined diagnostic criteria for bone marrow mastocytosis: a proposal of the European competence network on mastocytosis. *Leukemia* **36**, 516–524 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01406-y>
- 41 Gotlib, J. *et al.* Proposed European Competence Network on Mastocytosis-American Initiative in Mast Cell Diseases (ECNM-AIM) Response Criteria in Advanced Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* **10**, 2025–2038.e2021 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.034>
- 42 Siebenhaar, F. *et al.* Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. *Allergy* **71**, 869–877 (2016). <https://doi.org/10.1111/all.12842>
- 43 Pulfer, S. *et al.* Health-Related Quality of Life and Influencing Factors in Adults with Nonadvanced Mastocytosis-A Cross-Sectional Study and Qualitative Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* **9**, 3166–3175.e3162 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.059>
- 44 Gotlib, J. *et al.* NCCN Guidelines® Insights: Systemic Mastocytosis, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw* **22** (2024). <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0030>
- 45 Gotlib, J. *et al.* International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood* **121**, 2393–2401 (2013). <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-458521>
- 46 Arock, M. *et al.* Clinical impact and proposed application of molecular markers, genetic variants, and cytogenetic analysis in mast cell neoplasms: Status 2022. *J Allergy Clin Immunol* **149**, 1855–1865 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.04.004>
- 47 Tefferi, A. *et al.* Cladribine therapy for advanced and indolent systemic mastocytosis: Mayo Clinic experience in 42 consecutive cases. *Br J Haematol* **196**, 975–983 (2022). <https://doi.org/10.1111/bjh.17932>
- 48 Sperr, W. R. *et al.* International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* **6**, e638–e649 (2019). [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(19\)30166-8](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(19)30166-8)

- 49 Pardanani, A. *et al.* Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Adv* **2**, 2964–2972 (2018). <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018026245>
- 50 Mohsin, F., Bajwa, S., Ali, H., Tuz Zahra, F. & Lipshitz, J. Systemic mastocytosis: Statistics and impact of secondary malignancy on survival. *J Clin Oncol* **43** (2025). https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e22559
- 51 Lim, K. H. *et al.* Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* **113**, 5727–5736 (2009). <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-205237>
- 52 Aberer, E. *et al.* Clinical Impact of Skin Lesions in Mastocytosis: A Multicenter Study of the European Competence Network on Mastocytosis. *J Invest Dermatol* **141**, 1719–1727 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.12.030>
- 53 Jendoubi, F. *et al.* Neuropsychiatric, cognitive and sexual impairment in mastocytosis patients. *Orphanet J Rare Dis* **16**, 118 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01747-y>
- 54 Sokol, H. *et al.* Gastrointestinal manifestations in mastocytosis: a study of 83 patients. *J Allergy Clin Immunol* **132**, 866–873.e861–863 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.026>
- 55 Rossignol, J. *et al.* Diagnosis, management and the burden of symptoms of mastocytosis from the physician's perspective: A nationwide study. *Br J Haematol* **207**, 1973–1981 (2025). <https://doi.org/10.1111/bjh.70148>
- 56 Gülen, T., Hägglund, H., Dahlén, B. & Nilsson, G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis - a single-centre experience. *Clin Exp Allergy* **44**, 121–129 (2014). <https://doi.org/10.1111/cea.12225>
- 57 Lübke, J. *et al.* A clinical, morphological and molecular study of 70 patients with gastrointestinal involvement in systemic mastocytosis. *Sci Rep* **14**, 702 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49749-z>
- 58 Gotlib, J. *et al.* Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* **374**, 2530–2541 (2016). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513098>
- 59 Lübke, J. *et al.* Serum chemistry profiling and prognostication in systemic mastocytosis: a registry-based study of the ECNM and GREM. *Blood Adv* **8**, 2890–2900 (2024). <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024012756>
- 60 Hoermann, G. *et al.* The KIT D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease. *Allergy* **69**, 810–813 (2014). <https://doi.org/10.1111/all.12409>

- 61 Greiner, G. *et al.* Digital PCR: A Sensitive and Precise Method for KIT D816V Quantification in Mastocytosis. *Clin Chem* **64**, 547–555 (2018).
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.277897>
- 62 Riffel, J. *et al.* Functional imaging with dual-energy computed tomography for supplementary non-invasive assessment of mast cell burden in systemic mastocytosis. *Sci Rep* **12**, 14228 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18537-6>
- 63 Hermine, O. *et al.* Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One* **3**, e2266 (2008). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002266>
- 64 Broesby-Olsen, S. *et al.* KIT D816V mutation burden does not correlate to clinical manifestations of indolent systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* **132**, 723–728 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.019>
- 65 Pyatilova, P. *et al.* Refined Treatment Response Criteria for Indolent Systemic Mastocytosis Proposed by the ECNM-AIM Consortium. *J Allergy Clin Immunol Pract* **10**, 2015–2024 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.037>
- 66 Theoharides, T. C., Kempuraj, D., Tagen, M., Conti, P. & Kalogeromitros, D. Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunol Rev* **217**, 65–78 (2007). <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2007.00519.x>
- 67 Gotlib, J. & Akin, C. Mast cells and eosinophils in mastocytosis, chronic eosinophilic leukemia, and non-clonal disorders. *Semin Hematol* **49**, 128–137 (2012).
<https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2012.01.007>
- 68 Lefèvre, G. *et al.* Interactions between eosinophils and IL-5R α -positive mast cells in nonadvanced systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* **154**, 1523–1533 (2024).
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.07.025>
- 69 Sordi, B. *et al.* Disease correlates and clinical relevance of hereditary α -tryptasemia in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* **151**, 485–493.e411 (2023).
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.09.038>
- 70 Polivka, L. *et al.* Pathophysiologic implications of elevated prevalence of hereditary alpha-tryptasemia in all mastocytosis subtypes. *J Allergy Clin Immunol* **153**, 349–353.e344 (2024).
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.08.015>
- 71 Triggiani, M. *et al.* Patient-Reported Outcomes and Provider Perceptions of Systemic Mastocytosis: Results From the PRISM Study. *Clin Exp Allergy* **55**, 784–794 (2025).
<https://doi.org/10.1111/cea.70101>
- 72 Georgin-Lavialle, S., Gaillard, R., Moura, D. & Hermine, O. Mastocytosis in adulthood and neuropsychiatric disorders. *Transl Res* **174**, 77–85.e71 (2016).
<https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.03.013>

- 73 Di Mauro, P., Anzivino, R., Distefano, M. & Borzì, D. D. Systemic mastocytosis: The roles of histamine and its receptors in the central nervous system disorders. *J Neurol Sci* **427**, 117541 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117541>
- 74 Moura, D. S., Georgin-Lavialle, S., Gaillard, R. & Hermine, O. Neuropsychological features of adult mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* **34**, 407–422 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.02.001>
- 75 Siebenhaar, F. *et al.* Safety and efficacy of liletelimab in patients with refractory indolent systemic mastocytosis: a first-in-human clinical trial. *Br J Dermatol* **189**, 511–519 (2023). <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad191>
- 76 Harrison, C. N. *et al.* Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol* **162**, 229–239 (2013). <https://doi.org/10.1111/bjh.12375>
- 77 Castells, M. & Akin, C. Finding the right KIT inhibitor for advanced systemic mastocytosis. *Nat Med* **27**, 2081–2082 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01588-z>
- 78 Gülen, T., Ljung, C., Nilsson, G. & Akin, C. Risk Factor Analysis of Anaphylactic Reactions in Patients With Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* **5**, 1248–1255 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.008>
- 79 Golden, D. B. K. *et al.* Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol* **132**, 124–176 (2024). <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.09.015>
- 80 Broesby-Olsen, S. *et al.* Risk of solid cancer, cardiovascular disease, anaphylaxis, osteoporosis and fractures in patients with systemic mastocytosis: A nationwide population-based study. *Am J Hematol* **91**, 1069–1075 (2016). <https://doi.org/10.1002/ajh.24490>
- 81 Francuzik, W. *et al.* Phenotype and risk factors of venom-induced anaphylaxis: A case-control study of the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* **147**, 653–662.e659 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.008>
- 82 Šelb, J. *et al.* Routine KIT p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. *J Allergy Clin Immunol* **148**, 621–626.e627 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.02.043>

Apêndice

Tabela I. Versão portuguesa do MC-QoL.

Item	0	1	2	3	4
Com que frequência sentiu os seguintes sintomas nas últimas 2 semanas?	Nada	Pouco	Médio	Bastante	Muito
1. Prurido	☐	☐	☐	☐	☐
2. Exantema/tumefações da pele	☐	☐	☐	☐	☐
3. Calor e vermelhidão repentinos e crescentes no rosto (designado de ataque vasomotor)	☐	☐	☐	☐	☐
4. Diarreia	☐	☐	☐	☐	☐
5. Fadiga/cansaço	☐	☐	☐	☐	☐
6. Dores de cabeça	☐	☐	☐	☐	☐
7. Dores musculares ou das articulações	☐	☐	☐	☐	☐
8. Problemas de concentração	☐	☐	☐	☐	☐
Por favor, indique com que frequência é que, nas últimas 2 semanas, se sentiu limitado nas seguintes áreas da sua vida quotidiana devido à sua mastocitose.	Nunca	Raramente	Ocasionalmente	Com frequência	Com muita frequência
9. Escola/estudo/profissão	☐	☐	☐	☐	☐
10. Desporto/atividade física	☐	☐	☐	☐	☐
11. Sono	☐	☐	☐	☐	☐
12. Sexualidade	☐	☐	☐	☐	☐
13. Lazer	☐	☐	☐	☐	☐
14. Relações sociais (amigos, família, parceiro/a)	☐	☐	☐	☐	☐

Tabela I. Continuação.

Item	0	1	2	3	4
Com as perguntas seguintes pretendemos aprofundar as dificuldades e problemas que podem estar associados à sua mastocitose. As suas respostas devem referir-se às últimas 2 semanas.	Nunca	Raramente	Ocasionalmente	Com frequência	Com muita frequência
15. Nas últimas 2 semanas sentiu sono durante o dia porque não conseguiu dormir bem durante a noite?	☐	☐	☐	☐	☐
16. Nas últimas 2 semanas de limitar a sua escolha de alimentos e bebidas devido à sua mastocitose?	☐	☐	☐	☐	☐
17. Nas últimas 2 semanas sentiu uma diminuição do seu desempenho devido à sua mastocitose?	☐	☐	☐	☐	☐
18. Os sintomas da sua mastocitose foram incómodos nas últimas 2 semanas?	☐	☐	☐	☐	☐
19. Nas últimas 2 semanas teve de limitar a escolha da sua roupa devido à sua mastocitose?	☐	☐	☐	☐	☐
20. Nas últimas 2 semanas receou ter um choque alérgico devido à sua mastocitose?	☐	☐	☐	☐	☐
21. Nas últimas 2 semanas receou que devido à sua mastocitose e em caso de perda de consciência ou de acidente pudesse ser sujeito a uma terapêutica errada?	☐	☐	☐	☐	☐
22. Nas últimas 2 semanas sentiu-se desconfortável em público devido à sua mastocitose?	☐	☐	☐	☐	☐

Tabela I. Continuação.

Item	0	1	2	3	4
23. Nas últimas 2 semanas receou que a sua mastocitose pudesse progredir?	☐	☐	☐	☐	☐
Nas últimas 2 semanas sentiu-se	Nunca	Raramente	Ocasionalmente	Com frequência	Com muita frequência
24. ... sem forças?	☐	☐	☐	☐	☐
25. ... sozinho com a sua doença?	☐	☐	☐	☐	☐
26. ... inquieto?	☐	☐	☐	☐	☐
27. ...triste?	☐	☐	☐	☐	☐

MC-QoL: *Mastocytosis Quality of Life Questionnaire*. Cada item é pontuado numa escala de 5 pontos do tipo Likert (0-4). Valores mais elevados indicam maior comprometimento. Reproduzido com permissão de ©MOXIE GmbH. Adaptado do MC-QoL original desenvolvido e validado por Siebenhaar F, von Tschirnhaus E, Hartmann K, Rabenhorst A, Staubach P, Peveling-Oberhag A, Wagner N, Martus P, Carter MC, Metcalfe DD, Church MK, Maurer M, Weller K. Development and Validation of the Mastocytosis Quality of Life questionnaire: MC-QoL. *Allergy*. 2016 Jun;71(6):869-77. doi: 10.1111/all.12842. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26797792.

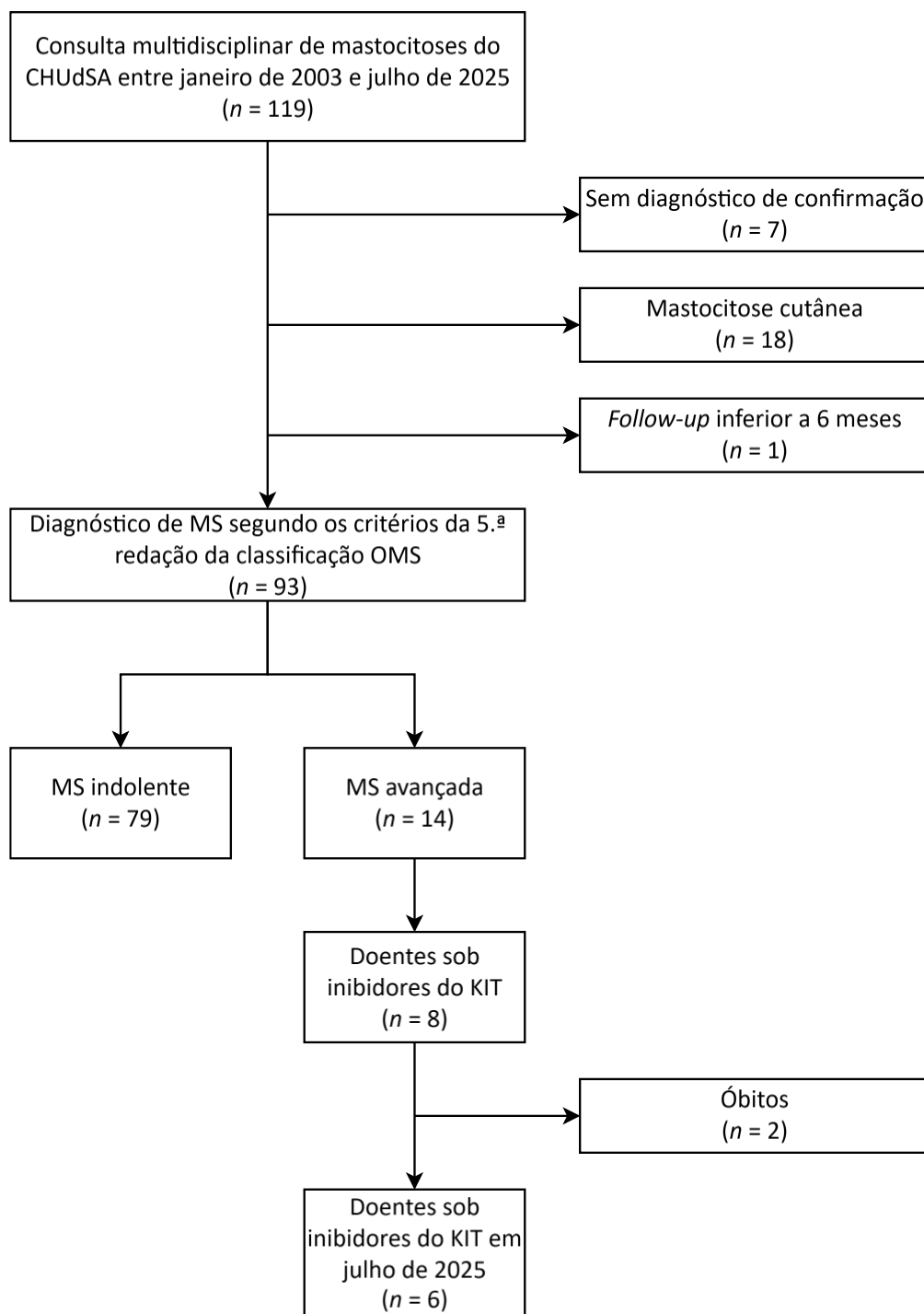


Figura 1. Diagrama representativo do processo de seleção da população em estudo. CHUdSA, Centro Hospitalar Universitário de Santo António; MS, mastocitose(s) sistémica(s); OMS, Organização Mundial da Saúde.

Tabela II. Sumário das características demográficas e clínicas da população em estudo ($n = 93$).

Característica	MS indolente ($n = 79$)	MS avançada ($n = 14$)
DEMOGRAFIA		
<i>Idade ao diagnóstico, anos</i>		
Mediana (IIQ)	44 (35 – 52)	59 (38 – 68)
<i>Sexo, n (%)</i>		
Feminino	49 (62,0)	2 (14,3)
Masculino	30 (38,0)	12 (85,7)
SINTOMATOLOGIA		
Envolvimento multissistêmico*, n (%)	54 (68,4)	11 (78,6)
Sintomas cutâneos, n (%)	69 (87,3)	12 (85,7)
Sintomas gastrointestinais, n (%)	32 (40,5)	9 (64,3)
Sintomas osteoarticulares, n (%)	28 (35,4)	9 (64,3)
Sintomas neuropsiquiátricos, n (%)	38 (48,1)	4 (28,6)
Sintomas constitucionais, n (%)	4 (5,1)	6 (42,9)
Antecedentes de anafilaxia, n (%)	17 (21,5)	1 (7,1)
CARGA TUMORAL		
<i>Triptase sérica, ng/mL</i>		
Mediana (IIQ)	15,9 (10,9 – 25,4)	171,00 (79,75 – 219,50)
Dispersão (mínimo-máximo)	4,11 – 106,00	15,20 – 1730,00
Casos omissos, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Frequência alélica da mutação KIT na MO, n (%)</i>		
0,0%	5 (10,0)	—
<0,5%	34 (68,0)	—
>0,5%	11 (22,0)	—
Casos omissos, n (%)	29 (36,7)	—
<i>Frequência alélica da mutação KIT na MO, %</i>		
Mediana (IIQ)	—	4,77 (1,89 – 22,70)
Dispersão (mínimo-máximo)	—	0,76 – 76,30
Casos omissos, n (%)	—	7 (50,0)
<i>Infiltração mastocitária da MO, n (%)</i>		
<1%	26 (44,8)	—
1-5%	20 (34,5)	—
5-10%	8 (13,8)	—
>10%	4 (6,9)	—
≤30%	—	7 (53,8)
>30%	—	6 (42,9)
Casos omissos, n (%)	21 (26,6)	1 (7,1)

IIQ, intervalo interquartil; MO, medula óssea; MS, mastocitose(s) sistêmica(s); —, não aplicável.

*Definido como envolvimento de ≥ 2 sistemas de órgãos na MS indolente e ≥ 2 sistemas e/ou 1 achado C na MS avançada.

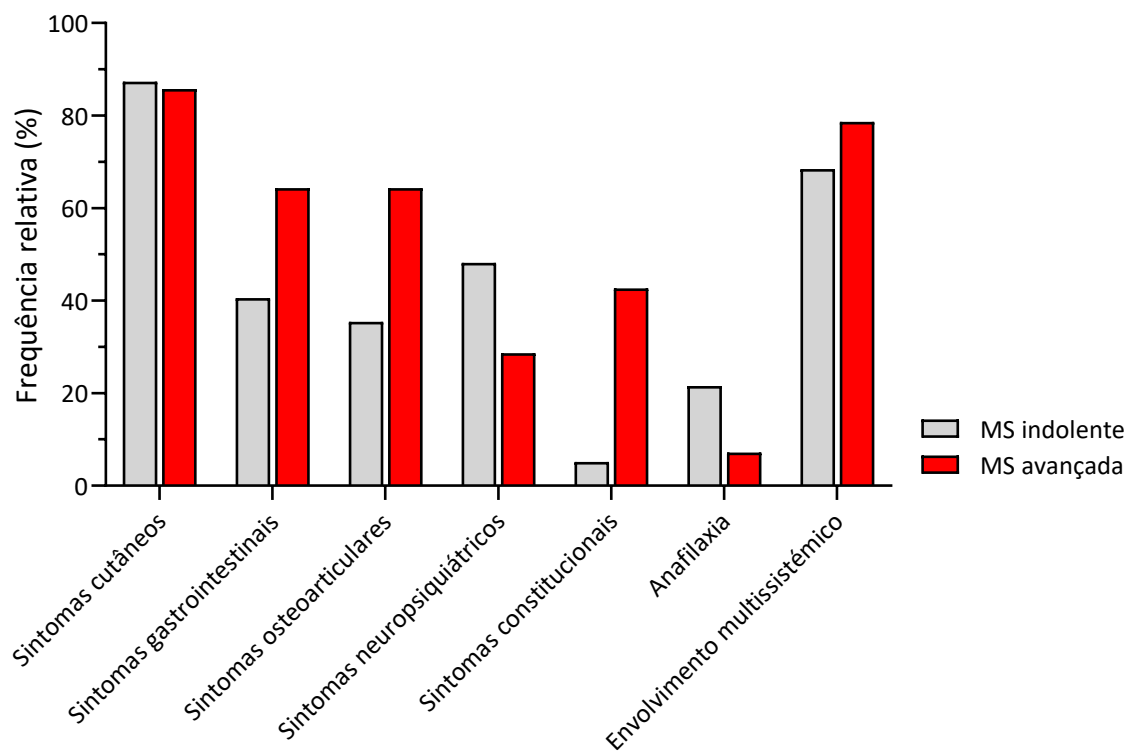


Figura 2. Prevalência de sintomatologia e envolvimento multissistêmico ao diagnóstico (basal) nas subpopulações com MS indolente ($n = 79$) e avançada ($n = 14$). MS, mastocitose(s) sistêmica(s).

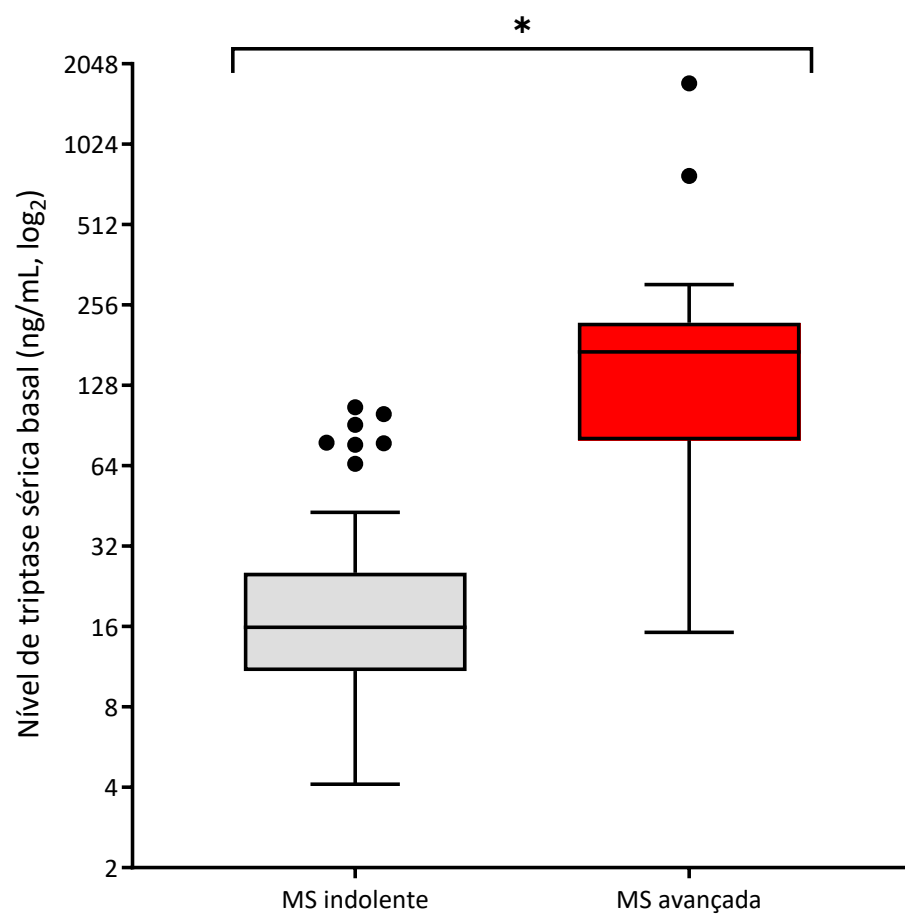


Figura 3. Nível de triptase sérica ao diagnóstico (basal) nas subpopulações com MS indolente ($n = 79$) e MS avançada ($n = 14$). MS, mastocitose(s) sistémica(s). *Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

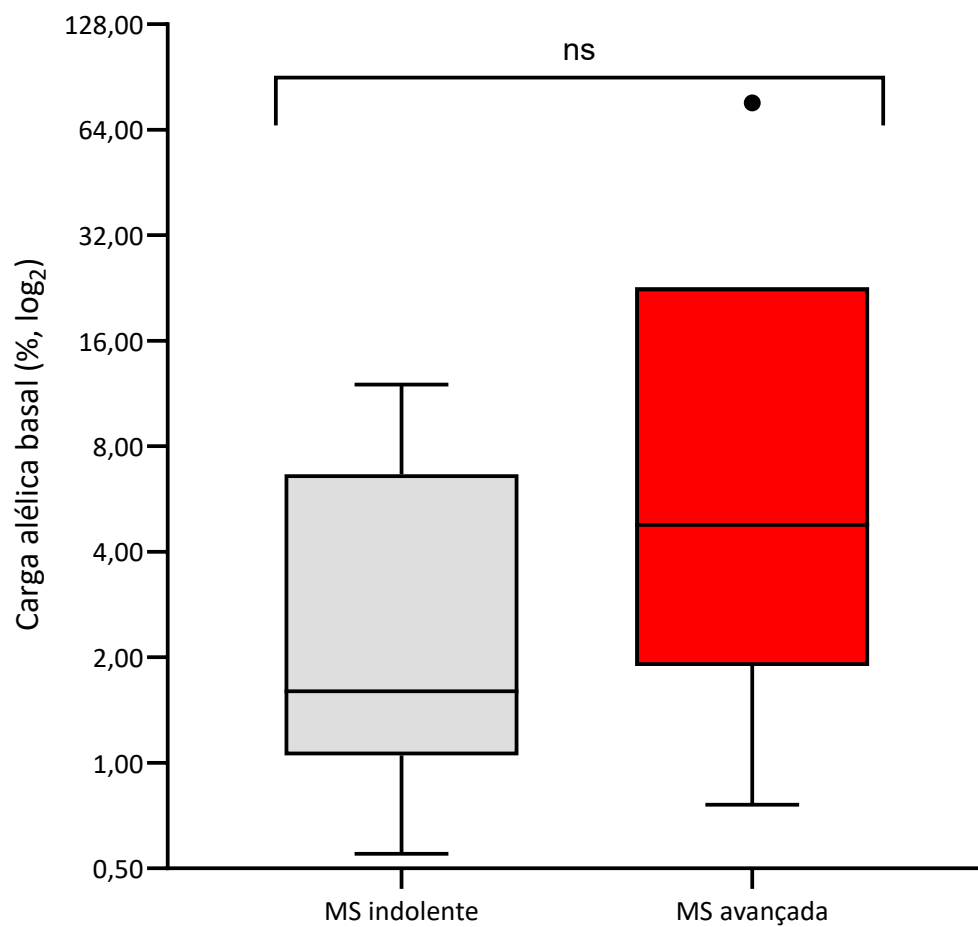


Figura 4. Frequência alélica da mutação *KIT* na MO ao diagnóstico (basal) nas subpopulações com MS indolente com carga alélica positiva quantificável ($\geq 0,50\%$; $n = 11$) e MS avançada ($n = 7$). MO, medula óssea; MS, mastocitose(s) sistêmica(s); ns, diferença não estatisticamente significativa ($p = 0,189$).

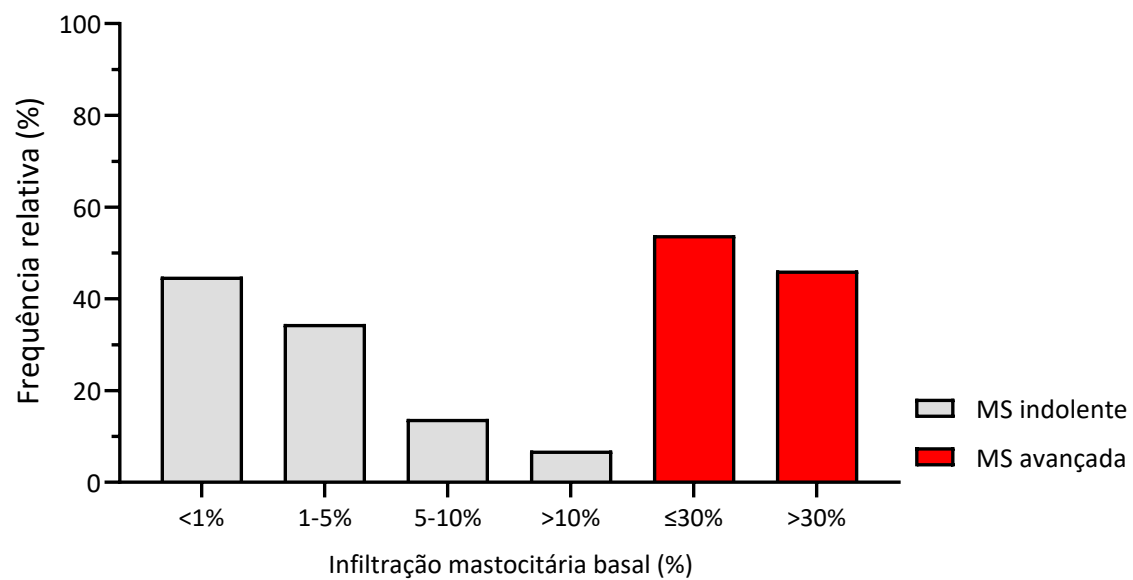


Figura 5. Infiltração mastocitária da MO ao diagnóstico (basal) nas subpopulações com MS indolente ($n = 58$) e MS avançada ($n = 13$). MO, medula óssea; MS, mastocitose(s) sistêmica(s).

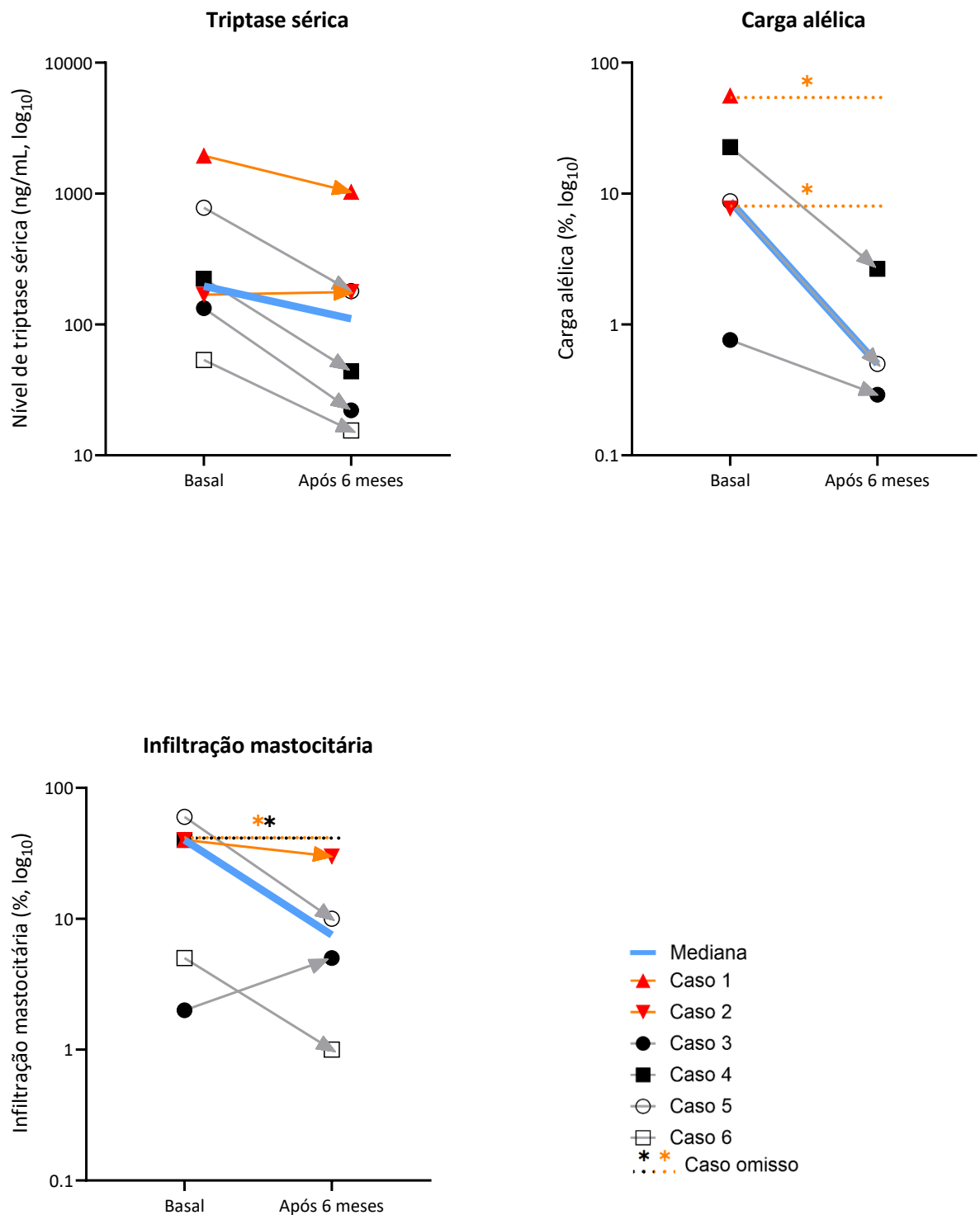


Figura 6. Evolução da resposta molecular e histológica aos 6 meses de tratamento dirigido ($n = 6$). Encontram-se representadas as variações absolutas do nível de triptase sérica ($n = 6$), frequência alélica da mutação *KIT* ($n = 3$) e infiltração mastocitária da MO ($n = 4$). MO, medula óssea.

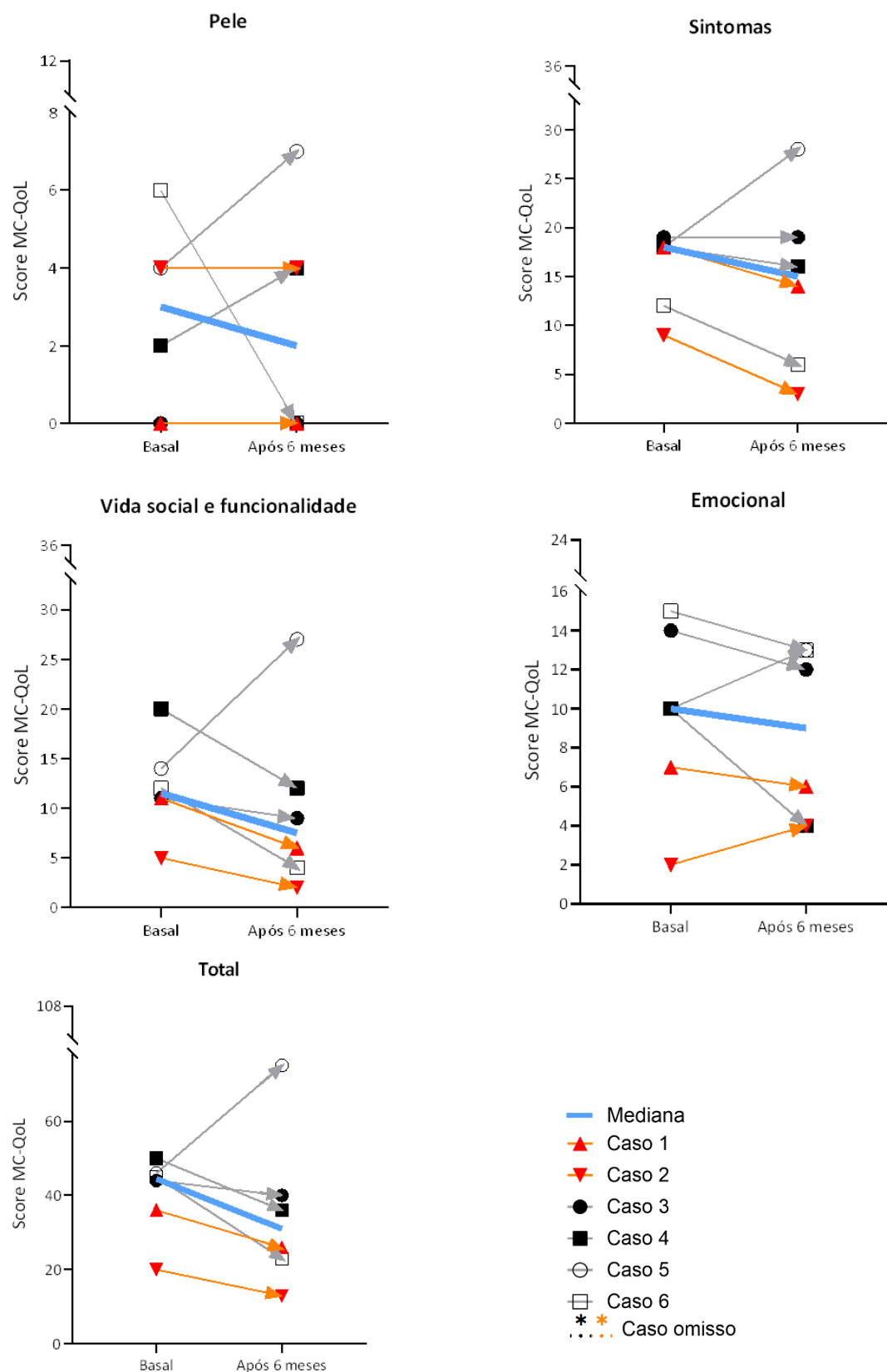


Figura 7. Evolução sintomática aos 6 meses de tratamento dirigido ($n = 6$). Encontram-se representadas as variações absolutas do score total e domínios do MC-QoL. MC-QoL, *Mastocytosis Quality of Life Questionnaire*.

Tabela IIIa. Sumário da resposta clínico-laboratorial individualizada e tratamento sintomático em doentes com MS avançada sob inibidores do KIT ($n = 6$).

Caso	Resposta		Carga tumoral			MC-QoL				Terapêutica adjuvante	
	IWG-MRT-ECNM		Variação absoluta (variação relativa, %)			Variação absoluta (variação relativa, %)				Crom.	Anti-H ₁
			Δ triptase, ng/mL (%)	Δ <i>KIT</i> VAF, p.p. (%)	Δ infiltração MO, p.p. (%)	Δ pele (%)	Δ sintomas (%)	Δ funcionalidade (%)	Δ emocional (%)		
Doença estável											
1	DE	-915,00 (-47,04)	—	—	0 (—)	-4 (-22,22)	-5 (-45,45)	-1 (-14,29)	-10 (-27,78)	Sim	Sim
2	DE	+8,00 (+4,73)	—	-10,00 (-25,00)	0 (0,00)	-6 (-66,67)	-3 (-60,00)	+2 (+100,00)	-7 (-35,00)	Não	Sim
Remissão parcial											
3	RP	-110,90 (-83,38)	-0,47 (-62,11)	-3,00 (-150,00)	0 (—)	0 (0,00)	-2 (-18,18)	-2 (-14,29)	-4 (-9,09)	Sim	Sim
4	RP	-180,30 (-80,49)	-20,04 (-88,28)	—	+2 (+100,00)	-2 (-11,11)	-8 (-40,00)	-6 (-60,00)	-14 (-28,00)	Não	Sim
5*	RP	-599,00 (-76,89)	-8,22 (-94,27)	-50,00 (-83,33)	+3 (+75,00)	+10 (+55,56)	+13 (+92,86)	+3 (+30,00)	+29 (+63,04)	Sim	Sim
6	RP	-38,00 (-71,03)	—	-4,00 (-80,00)	-6 (-100,00)	-6 (-50,00)	-8 (-66,67)	-2 (-13,33)	-22 (-48,89)	Não	Não
Mediana		-145,60 (-73,96)	-8,22 (-88,28)	-7,00 (-81,67)	0 (+37,50)	-3 (-16,67)	-4 (-42,73)	-1,5 (-13,81)	-8,5 (-27,89)	—	—

Anti-H₁, anti-histamínico H₁; Crom., cromoglicato de sódio; DE, doença estável; IWG-MRT-ECNM, *International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment/European Competence Network on Mastocytosis*; KIT VAF, frequência alélica da mutação KIT; MC-QoL, *Mastocytosis Quality of Life Questionnaire*; MO, medula óssea; p.p., ponto(s) percentual(ais); RP, remissão parcial; Δ, variação absoluta aos 6 meses; —, não aplicável. Valores entre parêntesis representam a variação relativa percentual. Valores positivos indicam agravamento; valores negativos indicam melhoria.

*Caso com marcada discordância clínico-laboratorial: supressão tumoral significativa com deterioração sintomática concomitante.

Tabela IIIb. Resposta clínica individualizada do domínio dos sintomas do MC-QoL por item, aos 6 meses de terapêutica dirigida ($n = 6$).

Caso	Domínio dos sintomas								
	Diarreia (item 4)	Fadiga/cansaço (item 5)	Dores de cabeça (item 6)	Dores musculares e das articulações (item 7)	Problemas de concentração (item 8)	Dificuldades no sono (item 11)	Sonolência diurna (item 15)	Redução do desempenho (item 17)	Falta de motivação (item 24)
Doença estável									
1	0 (=)	+1 (↑)	0 (=)	+2 (↑↑)	+2 (—)	0 (=)	+1 (—)	-2 (↓)	0 (=)
2	+1 (↑↑)	+2 (—)	0 (=)	0 (=)	+1 (—)	+1 (—)	+1 (—)	+1 (—)	-1 (↓↓)
Remissão parcial									
3	-3 (↓↓)	0 (=)	-1 (↓)	+1 (↑)	-2 (↓)	0 (=)	+1 (↑↑)	+1 (↑↑)	0 (=)
4	-1 (↓↓)	0 (=)	-2 (↓↓)	0 (=)	+2 (—)	+1 (↑)	-1 (↓)	+3 (—)	0 (=)
5	-4 (↓↓)	-2 (↓)	0 (=)	-1 (↓)	-1 (↓)	0 (=)	0 (=)	-1 (↓)	-1 (↓)
6	0 (=)	-1 (↓)	-2 (↓↓)	-1 (↓↓)	-1 (↓↓)	0 (=)	+2 (—)	0 (=)	-3 (↓↓)

MC-QoL, *Mastocytosis Quality of Life Questionnaire*. Os valores representam a variação absoluta aos 6 meses de tratamento com inibidores do KIT na escala Likert MC-QoL (0-4). Os símbolos entre parêntesis indicam a direção e magnitude do efeito: =, sem variação (0,00%); ↓, melhoria parcial (entre 0,00% e -99,99%); ↓↓, resolução completa (-100,00%); ↑, agravamento parcial (entre 0,00% e +99,99%); ↑↑, agravamento grave ($\geq +100,00\%$); —, não aplicável (ausência de sintoma inaugural). A numeração de cada item respeita a numeração do MC-QoL.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

