

Mastocitose sistêmica: visão do dermatologista e relato de um caso associado a líquen plano

Luisa Preisler^I, Denis Miyashiro^{II}, Pedro Giavina-Bianchi^{III}, José Antonio Sanches^{IV}

Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR

RESUMO

Contexto: A mastocitose ocorre devido a uma proliferação neoplásica e clonal de mastócitos que se acumulam em um ou mais sistemas de órgãos. A doença é heterogênea, com manifestações que vão desde lesões cutâneas que podem regredir espontaneamente até neoplasias altamente agressivas associadas à falência de múltiplos órgãos e baixa sobrevida. Não há relatos na literatura de sua associação com líquen plano. **Descrição do caso:** Relatamos o caso de uma paciente com diagnóstico de mastocitose sistêmica agressiva que apresentou durante o acompanhamento quadro compatível com líquen plano. **Discussão:** O diagnóstico da mastocitose sistêmica é baseado em critérios que foram refinados recentemente. O tratamento classicamente envolve bloqueio de mediadores de mastócitos e terapia citorrredutora para variantes avançadas da doença. Novas drogas como a midostaurina e o avapritinibe são promissoras. **Conclusões:** Mesmo não fazendo parte da rotina do dermatologista, a mastocitose sistêmica deve ser uma doença lembrada pelo acometimento da pele e potencial gravidade do quadro.

PALAVRAS-CHAVE: Mastocitose, mastocitose sistêmica, líquen plano, mastócitos, mutação com ganho de função

^IDermatologista e aluna do Programa de Complementação Especializada em Oncologia Cutânea da Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.

● <https://orcid.org/0000-0002-1600-9953>

^{II}Dermatologista do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.

● <https://orcid.org/0000-0002-1959-4908>

^{III}Professor associado da Disciplina de Imunologia e Alergia da Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR. Editor chefe dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia (ASBAI), São Paulo (SP), Brasil. Diretor da World Allergy Organization, Milwaukee, Estados Unidos.

● <https://orcid.org/0000-0002-1034-7580>

^{IV}Professor titular e chefe da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.

● <https://orcid.org/0000-0002-5709-092X>

Contribuição dos autores: Preisler L: concepção e planejamento, revisão da literatura, redação e revisão, aprovação da versão final para publicação; Miyashiro D: concepção e planejamento, orientação, redação e revisão, aprovação da versão final para publicação; Giavina-Bianchi P: revisão do manuscrito e aprovação da versão final para publicação; Sanches JA: concepção e planejamento, orientação e revisão, aprovação da versão final para publicação.

Editor responsável pela seção:

José Antonio Sanches. Professor titular e chefe da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.

Endereço para correspondência:

Luisa Preisler

Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 — São Paulo (SP) — Brasil — CEP 05403-000

Tel. (11) 2661-8001 — E-mail: luisa.preisler@hc.fm.usp.br

Fontes de fomento: nenhuma. Conflitos de interesse: nenhum.

Entrada: 29 de novembro de 2022. Última modificação: 1 de dezembro de 2022. Aceite: 2 de dezembro de 2022.

INTRODUÇÃO

A mastocitose ocorre devido a uma proliferação neoplásica e clonal de mastócitos que se acumulam em um ou mais sistemas de órgãos.¹ Sua prevalência foi estimada em cerca de 10 casos por 100.000 habitantes.² A doença é heterogênea, com manifestações que vão desde lesões cutâneas que podem regredir espontaneamente até neoplasias altamente agressivas associadas à falência de múltiplos órgãos e baixa sobrevida.^{1,3} Embora a mastocitose de início na infância e a de início na idade adulta estejam associadas a mutações ativadoras do gene KIT, a história natural das duas condições é bastante diferente, com a primeira frequentemente exibindo doença limitada à pele que regride espontaneamente com a idade. Já a última é caracterizada por envolvimento persistente de múltiplos órgãos.^{4,5}

As características clínicas das mastocitoses incluem prurido, rubor, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal e instabilidade vascular.⁶ Essas características são principalmente o resultado da liberação de mediadores inflamatórios produzidos por mastócitos e da infiltração destas células na pele, trato gastrointestinal, fígado, baço, linfonodos e medula óssea.⁷

A Organização Mundial da Saúde divide a mastocitose em mastocitose cutânea, mastocitose sistêmica e sarcoma de mastócitos. A variante cutânea é subdividida em urticária pigmentosa/mastocitose cutânea maculopapular, mastocitose cutânea difusa e mastocitoma de pele.¹ A mastocitose sistêmica é dividida em: mastocitose sistêmica indolente, mastocitose da medula óssea, mastocitose sistêmica latente, mastocitose sistêmica com neoplasia hematológica associada, mastocitose sistêmica agressiva e leucemia de mastócitos.⁸

A doença é subdiagnosticada e associada a alta morbidade, com risco aumentado de anafilaxia e osteoporose. O controle dos sintomas é a base da terapia, independente do tipo de mastocitose sistêmica. As formas avançadas também devem receber terapia citorrredutora.⁹ A mastocitose cutânea é amplamente conhecida pelo dermatologista, porém a mastocitose sistêmica muitas vezes não faz parte da nossa rotina.

O líquen plano é um distúrbio cutâneo relativamente incomum e heterogêneo que normalmente se desenvolve em adultos de meia-idade. É uma erupção papuloescamosa de manifestação morfológica variável (geralmente pápulas ou placas poligonais, pruriginosas, planas) mas com um fenótipo histológico consistente.¹⁰

Relatamos a seguir um caso de mastocitose sistêmica agressiva associada a líquen plano. O relato do caso foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 10 de novembro de 2022, número do parecer 5.752.582 e a paciente consentiu com a publicação.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 61 anos de idade, referia dores ósseas de forte intensidade desde a infância com constante procura a serviços de emergência, sem tratamento específico e com necessidade de abordagem ortopédica com colocação de prótese em colo de fêmur bilateralmente. Aos 39 anos de idade referiu surgimento de máculas e pápulas hiperocrômicas difusas (**Figura 1**), com predomínio em dorso, sensação de prurido e parestesia local, com piora no calor e situações de estresse. Após 17 anos do surgimento das lesões cutâneas, iniciou com sintomas gastrointestinais dentre eles diarreia, náuseas e vômitos e sintomas vasomotores, como flushing e hipotensão. Nesse mesmo ano, apresentou episódio de choque distributivo com necessidade de intubação orotraqueal e internação em unidade de terapia intensiva.

Os exames laboratoriais mostraram triptase > 200 ng/ml e biópsias de fígado, lesão óssea em sacro, medula óssea e pele foram compatíveis com mastocitose sistêmica. Na imunohistoquímica CD 117 foi positivo e CD2 negativo. Biópsia de medula óssea hiper celular às custas de infiltrado de células fusocelulares peritrabecular (40%) sugestivo de mastocitose. A imunofenotipagem de medula óssea mostrou 0,02% de mastócitos (CD45 positivo/CD117 positivo/CD2 negativo/CD25 positivo). Tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (*positron emission tomography computed tomography*, PET-CT) evidenciou hipermetabolismo glicolítico em esqueleto axial e apendicular, associado com alteração de textura óssea, com lesões de aspecto lítico



Figura 1. Máculas e pápulas hiperocrômicas difusas com predomínio em dorso.

intercaladas com lesões blásticas, sugestivo de acometimento pela doença de base. Confirmou-se então o diagnóstico de mastocitose sistêmica agressiva.

Inicialmente a paciente foi tratada com interferon alfa na dosagem de 3.000.000 UI três vezes por semana durante três meses, mas a medicação foi suspensa devido a pouca resposta e efeitos colaterais. Realizada então troca da medicação para imatinibe 400 mg/dia durante três meses, que foi também suspensa, devido à toxicidade medular e ineficácia. Opção pelo retorno do tratamento com interferon alfa em setembro de 2020 na dose de 3.000.000 UI duas vezes por semana, o qual teve a dosagem modificada para 5.000.000 UI duas vezes por semana em junho de 2021, devido à indisponibilidade da outra apresentação. Em dezembro de 2021, a paciente iniciou com quadro de lesões cutâneas distintas da mastocitose, apresentando placas eritematovioláceas ásperas em região lateral de joelhos, membros inferiores e dorso inferior (**Figura 2**). Realizada biópsia de pele que mostrou dermatite de interface liquenóide, compatível com a hipótese clínica de líquen plano, sendo manejada com corticoides tópicos. No momento, a paciente encontra-se aguardando liberação de midostaurina para tratamento da mastocitose.

DISCUSSÃO

A mastocitose sistêmica é mais frequente em adultos e é uma doença bastante heterogênea, tanto na apresentação clínica como no prognóstico.⁹ Na mastocitose cutânea, o infiltrado de mastócitos permanece confinado à pele, enquanto na mastocitose sistêmica há pelo menos o envolvimento de um órgão extracutâneo, com ou sem evidência de lesões cutâneas.¹

Na idade adulta, as lesões cutâneas estão geralmente associadas ao envolvimento sistêmico e curso crônico; na infância, o acometimento cutâneo exclusivo é mais frequente e, habitualmente, ocorre resolução espontânea durante a adolescência.¹¹ Mais de 90% de todos os pacientes com mastocitose sistêmica têm mutação de “ganho de função” no KIT, mais comumente no códon 816 (D816V), onde uma valina é substituída por um aspartato.¹² Embora as mutações ativadoras do KIT sejam frequentemente associadas à mastocitose humana, elas não ocorrem universalmente, e a questão de saber se as mutações individuais são necessárias e suficientes para causar a transformação neoplásica dos mastócitos e se essas mutações sozinhas explicam as diversas apresentações clínicas da mastocitose permanece atualmente indefinida.⁵

A avaliação inicial deve focar no estabelecimento do diagnóstico e identificação da origem clonal da doença. No diagnóstico, uma história médica completa, incluindo uso

de medicamentos, deve ser estabelecida.¹³ O diagnóstico da mastocitose sistêmica é feito com base em critérios, devendo o paciente apresentar um critério maior e um critério menor ou então três ou mais critérios menores (**Quadro 1**).^{1,8} Em 2022, os critérios diagnósticos para mastocitose sistêmica foram refinados. A expressão de CD30 e a presença de qualquer mutação KIT causando ativação independente de ligante foram aceitas como critérios diagnósticos menores. O nível basal de triptase sérica deve ser ajustado em caso de alfa-triptasemia hereditária.⁸

A mastocitose sistêmica agressiva, caracterizada por dano tecidual específico associado aos mastócitos, é mais comumente identificada na medula óssea, fígado, trato gastrointestinal e osso cortical.¹⁴ Os critérios diagnósticos



Figura 2. Placas eritematovioláceas ásperas em joelhos.

para mastocitose sistêmica agressiva estão descritos no **Quadro 2**.¹ A paciente do caso relatado apresentava biópsia de fígado, lesão óssea em sacro e medula óssea com achados histológicos e imunohistoquímicos compatíveis com mastocitose sistêmica, mais de 25% dos mastócitos com morfologia fusiforme na medula óssea, mastócitos na medula óssea que expressavam CD25, triptase sérica maior que 20 ng/mL e envolvimento esquelético com grandes lesões osteolíticas, confirmando o diagnóstico de mastocitose sistêmica agressiva.

As manifestações clínicas leves são manejadas principalmente com sintomáticos como bloqueadores dos receptores H1-histamínicos para sintomas gerais, bloqueadores do receptor de H2-histamina (principalmente para sintomas gastrointestinais) e bloqueadores de receptores de leucotrienos e estabilizadores de mastócitos. Os glicocorticoides têm sua utilidade no tratamento da mastocitose sistêmica para reações agudas, embora os efeitos adversos de longo prazo possam limitar seu uso.⁹ Para as variantes avançadas da doença, são utilizadas drogas citorredutoras, como hidroxiureia, interferon-alfa (INF- α), cladribina, midostaurina e avapritinibe.¹⁵ Não há ensaios randomizados de diferentes agentes citorredutores disponíveis comercialmente no Brasil. Um artigo publicado recentemente com a recomendação de tratamento de um painel de experts multidisciplinares no Brasil coloca a cladribina, IFN- α e midostaurina como escolhas terapêuticas apropriadas de primeira linha para terapia citorredutora.⁹

O IFN- α tem atividade em todas as subcategorias de mastocitose sistêmica e demonstrou melhorar os sintomas

dermatológicos, hematológicos, gastrointestinais e sistêmicos associados à liberação de histamina. Também o IFN- α tem um papel no tratamento de sintomas esqueléticos devido à sua capacidade de aumentar a densidade óssea.⁵ A taxa de resposta global (ORR) é de aproximadamente 20%, e nenhuma dose fixa ou duração foi estabelecida,¹⁵ porém geralmente o tratamento é iniciado com a dose de 1 a 3 milhões de unidades (MU) por via subcutânea três vezes por semana, seguidas de um aumento gradual para 3 a 5 MU três a cinco vezes por semana, se tolerado.⁵

A cladribina tem sido historicamente considerada terapia de primeira linha para variantes avançadas de mastocitose sistêmica. É um antimetabólito análogo de purina e inibe a síntese de ácido desoxirribonucleico.¹⁶ A quimioterapia convencional com cladribina é geralmente administrada a pacientes com alta carga tumoral e doença rapidamente progressiva, alcançando uma ORR variando de 50% a 72%.¹⁵ Essa terapia é muitas vezes complicada por toxicidade limitante da dose, incluindo citopenias, febre, náusea, vômito, diarreia e neuropatia.¹⁶

Desde o surgimento dos inibidores de tirosina quinase (TKI), a inibição de KIT tem sido uma abordagem atraente. Os relatórios iniciais mostraram que apenas os raros casos negativos de KIT D816V foram responsivos ao imatinibe (TKI de primeira linha).¹⁵ Seu uso é limitado a pacientes com KIT de tipo selvagem e mutações KIT sensíveis a imatinibe nos éxons 8-11.¹⁷ A resistência tem sido atribuída ao fato de que o mutante KIT D816V perturba a estrutura do receptor, levando permanentemente a uma conformação

Quadro 1. Critérios diagnósticos para mastocitose sistêmica^{1,8}

Critério maior	Critérios menores
- Presença de infiltrados densos multifocais de mastócitos (15 ou mais mastócitos agregados) na medula óssea e/ou em outro órgão extracutâneo	- Mais de 25% dos mastócitos com morfologia fusiforme ou atípica na medula óssea ou órgãos extracutâneos ou mais de 25% dos mastócitos no aspirado de medula óssea imaturos ou atípicos
	- Qualquer mutação no gene KIT causando ativação independente de ligante
	- Mastócitos na medula óssea, sangue ou outros órgãos extracutâneos que expressam CD25, CD30 com ou sem expressão de CD2
	- Triptase sérica maior que 20 ng/mL (na ausência de neoplasia mieloide associada, nesse caso este parâmetro não é válido); deve ser ajustada em caso de alfa-triptasemia hereditária

Quadro 2. Critérios diagnósticos para mastocitose sistêmica agressiva¹

	Achados "C"
- Preencher critérios diagnósticos para mastocitose sistêmica	- Disfunção da medula óssea causada por infiltração de mastócitos neoplásicos, manifestada por ≥ 1 citopenia (contagem absoluta de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/L$, nível de hemoglobina $< 10 \text{ g/dL}$ e/ou contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$)
- Apresentar ao menos um achado "C"	- Hepatomegalia palpável com comprometimento da função hepática, ascite e/ou hipertensão portal
- Não preencher os critérios para leucemia de mastócitos	- Envolvimento esquelético, com grandes lesões osteolíticas com ou sem fraturas patológicas (fraturas causadas por osteoporose não se qualificam como achado C)
	- Esplenomegalia palpável com hiperesplenismo
	- Má absorção com perda de peso devido a infiltrados de mastócitos gastrointestinais

ativa, que não pode ser alvo do imatinibe.¹⁸ Foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, em 2006, para pacientes com mastocitose sistêmica agressiva sem mutação D816V ou com status de mutação KIT desconhecido.¹⁵

O desenvolvimento de novos TKIs com atividade contra a mutação KIT D816V, como midostaurina ou avapritinibe, mudou o manejo dessa doença,¹⁵ tendo os mesmos altas taxas de resposta.¹⁷ A midostaurina é aprovada pela FDA para o tratamento de pacientes adultos com mastocitose sistêmica avançada.⁵ A taxa de resposta global foi de 60% com a medicação diminuindo a carga de mastócitos da medula óssea, o nível de triptase sérica e o volume do baço nos pacientes.¹⁹ A midostaurina também melhorou a qualidade de vida na mastocitose sistêmica avançada.¹⁶ Embora não haja um consenso claro sobre a sequência das terapias, a midostaurina é apropriada tanto como tratamento de primeira linha como tratamento de resgate em pacientes que progridem após interferon- α , cladribina ou outra terapia citorrredutora.⁵ O avapritinibe é um inibidor oral seletivo de KIT com alta afinidade para o mutante KIT D816V.¹⁵ Apresentou ORR de 75% em dois estudos clínicos,¹⁷ sendo aprovado pela FDA em junho de 2021 para pacientes adultos com mastocitose sistêmica avançada.¹⁵

O transplante alogênico de células-tronco também é uma opção de tratamento que deve ser considerada para pacientes com mastocitose sistêmica avançada.²⁰ A decisão de realizar o transplante alogênico de células-tronco deve ser individualizada caso a caso, levando em conta a idade do paciente e comorbidades, prognóstico da doença e disponibilidade de doadores.⁹

O líquen plano é uma doença inflamatória mucocutânea de origem desconhecida. A pele e a mucosa oral são as áreas mais frequentemente envolvidas.²¹ A forma cutânea tipicamente

se apresenta como erupção papuloescamosa com lesões violáceas, de tamanho variável, frequentemente descritas como os “seis P’s” (*purple*, pruriginoso, poligonal, plano, pápulas e placas) e com as clássicas estrias de Wickham.¹⁰ Os objetivos terapêuticos dependem da localização e gravidade das lesões. Os glicocorticoides tópicos e sistêmicos são usados como tratamento de primeira linha no envolvimento da pele.²¹

Na literatura, não há casos publicados que relacionem a mastocitose sistêmica ao líquen plano, existem relatos que relacionam o uso de imatinibe ao surgimento de lesões de líquen plano^{22,23} e também o surgimento de erupção liquenoide decorrente de seu uso.²⁴ Entretanto, as lesões que a paciente apresentava surgiram quando ela já não estava mais em uso da medicação, afastando a hipótese de erupção liquenoide. Há também relato de exacerbação do líquen plano durante tratamento com interferon para hepatite C,²⁵ porém não há trabalhos que relacionem o uso de interferon ao surgimento de líquen plano. A **Tabela 1** descreve os resultados da pesquisa sobre o tema nas principais bases de dados. Diversos estudos foram excluídos, pois não apresentavam relação com o tema, incluindo o único estudo encontrado quando pesquisados os termos “systemic mastocytosis” e “lichen planus” conjuntamente no PubMed.

CONCLUSÃO

Mesmo não fazendo parte da rotina do dermatologista, a mastocitose sistêmica deve ser uma doença lembrada pelo acometimento da pele e potencial gravidade do quadro. É interessante realizar o acompanhamento dermatológico do paciente com este diagnóstico, pois ele também pode desenvolver outros quadros cutâneos não relacionados com a mastocitose, que trazem desconforto e necessitam de tratamento adequado.

Tabela 1. Estratégia de busca, realizada no dia 6 de outubro de 2022

Base de dados	Filtros	Estratégia de busca	Resultados
PubMed	Sem filtros	“systemic mastocytosis”	2.206
		“systemic mastocytosis” AND “lichen planus”	1
		imatinib AND “lichen planus”	15
		interferon AND “lichen planus”	312
LILACS	Sem filtros	“systemic mastocytosis”	34
		“systemic mastocytosis” AND “lichen planus”	0
		imatinib AND “lichen planus”	1
		interferon AND “lichen planus”	3
SciELO (Scientific Electronic Library Online)	Sem filtros	“systemic mastocytosis”	14
		“systemic mastocytosis” AND “lichen planus”	0
		imatinib AND “lichen planus”	0
		interferon AND “lichen planus”	1

REFERÊNCIAS

- Horny HP, Akin C, Arber DA, et al. Mastocytosis. In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues; Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017. p. 61–69.
- Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):283-95. PMID: 24745674; <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.01.003>.
- Fernandes IC, Teixeira Mdos A, Freitas I, 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*. 2014;89(1):59-66. PMID: 24626649; <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20141847>.
- Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):35-45. PMID: 26476479; <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.034>.
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2021;96(4):508-25. PMID: 33524167; <https://doi.org/10.1002/ajh.26118>.
- Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood*. 2008;112(4):946-56. PMID: 18684881; <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-078097>.
- Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):181-96. PMID: 24262698; <https://doi.org/10.1016/j.iac.2013.09.001>.
- Khoury JD, Solary E, Abila O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19. PMID: 35732831; <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.
- Velloso EDRP, Padulla GA, de Cerqueira AMM, et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis in Brazil: Recommendations of a multidisciplinary expert panel. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022;S2531-1379(22)00080-3. PMID: 35688791; <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.04.006>.
- Tziotziou C, Lee JYW, Brier T, et al. Lichen planus and lichenoid dermatoses: Clinical overview and molecular basis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5):789-804. PMID: 30318136; <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.010>.
- Ferreira S, Fernandes I, Cabral R, et al. Manifestações Cutâneas nas Mastocitoses: Atualização [Cutaneous Manifestations in Mastocytosis: Update]. *Acta Med Port*. 2020;33(4):275-81. PMID: 32238242; <https://doi.org/10.20344/amp.12189>.
- Reiter A, George TI, Gotlib J. New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2020;135(16):1365-76. PMID: 32106312; <https://doi.org/10.1182/blood.2019000932>.
- Scherber RM, Borate U. How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. *Br J Haematol*. 2018;180(1):11-23. PMID: 29048112; <https://doi.org/10.1111/bjh.14967>.
- Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med*. 2015;373(2):163-72. PMID: 26154789; <https://doi.org/10.1056/NEJMra1409760>.
- Sciumè M, De Magistris C, Galli N, et al. Target Therapies for Systemic Mastocytosis: An Update. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(6):738. PMID: 35745657; <https://doi.org/10.3390/ph15060738>.
- Giannetti MP. Treatment of systemic mastocytosis: Novel and emerging therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(4):412-9. PMID: 34216794; <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.06.021>.
- El Hussein S, Chifotides HT, Khoury JD, Verstovsek S, Thakral B. Systemic Mastocytosis and Other Entities Involving Mast Cells: A Practical Review and Update. *Cancers (Basel)*. 2022;14(14):3474. PMID: 35884535; <https://doi.org/10.3390/cancers14143474>.
- Arock M, Sotlar K, Akin C, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia*. 2015;29(6):1223-32. PMID: 25650093; <https://doi.org/10.1038/leu.2015.24>.
- Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2530-41. PMID: 27355533; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513098>.
- Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420-7. PMID: 28031180; <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-731893>.
- Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med*. 2012;366(8):723-32. PMID: 22356325; <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1103641>.
- Martínez de Lagrán Z, González-Hermosa MA, Blaya-Alvarez B, Díaz-Pérez JL. Un caso de líquen plano asociado a tratamiento con imatinib [A case of lichen planus associated to treatment with imatinib]. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(20):805-6. PMID: 19243795; <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2008.11.010>.
- Sudha R, Vettrichevel TP, Krishnarathnam K, Anandan S. Imatinib induced lichen planus. *Indian J Dermatol*. 2011;56(3):351-2. PMID: 21772613; <https://doi.org/10.4103/0019-5154.82502>.
- Roux C, Boisseau-Garsaud AM, Saint-Cyr I, et al. Toxidermie lichénoïde à l'imatinib (Glivec) [Lichenoid cutaneous reaction to imatinib]. *Ann Dermatol Vénereol*. 2004;131(6-7 Pt 1):571-3. PMID: 15318140; [https://doi.org/10.1016/s0151-9638\(04\)93669-1](https://doi.org/10.1016/s0151-9638(04)93669-1).
- Protzer U, Ochsendorf FR, Leopolder-Ochsendorf A, Holtermüller KH. Exacerbation of lichen planus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology*. 1993;104(3):903-5. PMID: 8440441; [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)91029-h](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)91029-h).