



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO
ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANA FILIPA ALBUQUERQUE CORREIA

ESTUDO DOS MASTÓCITOS EM FIBROMAS MOLES

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR ÓSCAR EDUARDO HENRIQUES CORREIA TELLECHEA

Novembro/2017

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

ESTUDO DOS MASTÓCITOS EM FIBROMAS MOLES

STUDY OF MAST CELLS IN SKIN TAGS

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

Ana Filipa Correia¹

Óscar Tellechea^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Ana Filipa Albuquerque Correia

Rua do Fetal, nº15, 3040-392, Santa-Clara, Coimbra, Portugal.

E-mail: anaalbuquerquecorreia@gmail.com

SUMÁRIO

RESUMO	3
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO.....	7
MATERIAIS E MÉTODOS	13
Seleção da amostra.....	13
Preparação das lâminas	13
Contagem de mastócitos.....	14
Análise estatística	15
RESULTADOS	16
DISCUSSÃO.....	19
CONCLUSÃO.....	21
AGRADECIMENTOS.....	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	23

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os fibromas moles são tumores benignos constituídos essencialmente por tecido fibroso, que surgem preferencialmente no pescoço e flexuras do tegumento cutâneo. Verifica-se uma maior incidência com o aumento da idade e com determinadas patologias, como diabetes mellitus e obesidade. Porém, a sua etiopatogenia não está totalmente esclarecida e poucos estudos foram realizados neste sentido.

Os mastócitos localizam-se na derme da pele normal e verifica-se o seu aumento em várias patologias cutâneas. Estudos recentes demonstraram um aumento da contagem de mastócitos em biópsias de fibromas moles quando comparado com a pele normal.

OBJETIVOS: O objetivo principal deste trabalho é quantificar o número de mastócitos em fibromas moles, procedentes da histoteca do Serviço de Dermatologia do CHUC, e, assim, procurar compreender melhor a etiopatogenia deste tumor, identificando ou não uma possível relação entre a presença de mastócitos e o surgimento de fibromas moles. Como objetivo secundário, pretende-se também compreender se estes dados terão implicações no possível surgimento de novas estratégias terapêuticas.

MÉTODOS: Foram avaliados 30 casos consecutivos de fibromas moles, referentes ao ano 2017, procedentes da histoteca do Serviço de Dermatologia do CHUC. Rejeitaram-se 5 casos por pequena dimensão (<3 mm diâmetro), má qualidade do fragmento e/ou trombose/necrose extensa.

A partir dos casos selecionados obtiveram-se cortes que foram corados com solução de azul de toluidina. Considerou-se uma reação positiva a observação da cor púrpura do citoplasma celular. Seguidamente, efetuou-se a contagem de mastócitos, em campos independentes. Após a recolha de todos os dados, estes foram tratados estatisticamente de modo a poderem dar resposta aos objetivos propostos.

RESULTADOS: Após a análise estatística obteve-se uma média de 4,72, uma mediana de 5, um desvio padrão de 1,173, uma amplitude de 5, um número mínimo de mastócitos por campo de 2 e um máximo de 7.

DISCUSSÃO: A média de mastócitos por campo nas lâminas histológicas analisadas foi ligeiramente inferior às investigações realizadas anteriormente e superior ao número de mastócitos na pele normal, o que pode traduzir um possível envolvimento dos mastócitos na etiopatogenia dos fibromas moles. Este estudo teve várias limitações, nomeadamente a impossibilidade de realizar comparações diretas com estudos realizados anteriormente devido ao uso de diferentes metodologias.

CONCLUSÃO: Após análise dos resultados obtidos, torna-se evidente uma possível relação entre a presença de mastócitos e o surgimento de fibromas moles. São agora necessários mais estudos para melhor compreender os fatores responsáveis pela ativação de mastócitos.

Palavras- chave

Mastócitos, fibromas moles, molusco pêndulo, contagem.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Skin tags are benign skin tumors formed essentially of fibrous tissue, usually found on the neck and flexors of the body. A higher incidence is noticed in elder people and associated with some pathologies, such as diabetes mellitus and obesity. However, its etiopathogenesis is not totally understood and few studies have been done with this purpose.

Mast cells are located in normal skin's dermis and their increase in several cutaneous pathologies has already been verified. Recent studies have shown an increase in mast cell count, in skin tags' biopsies, when compared to normal skin.

OBJECTIVES: The main objective of this study is to quantify the number of mast cells in skin tags, from the histopathology lab of the CHUC's Dermatology Department, to better understand the etiopathogenesis of these lesions, by establishing, or not, a possible correlation between the presence of mast cells and the occurrence of skin tags. The intention to understand if this data will have implications in the possible emergence of new therapeutic strategies is the secondary objective.

METHODS: Thirty consecutive cases of skin tags, dating the year of 2017, from the histopathology lab of the CHUC's Dermatology Department, were evaluated. Five cases were rejected because of their small size (<3 mm diameter), poor fragment quality and/or extensive thrombosis/necrosis.

From the selected cases sections were obtained and stained with toluidine blue solution. A positive reaction was considered when a purple coloration of the cell cytoplasm was observed. The mast cells were then counted in independent fields. The data was analyzed statistically in order to respond to the proposed objectives.

RESULTS: From the statistical analysis, the following results were obtained: a mean of 4.72; a median of 5; a standard deviation of 1,173; a range of 5; a minimum number of mast cells per field of 2 and a maximum of 7.

DISCUSSION: The mean number of mast cells per field was slightly lower than previous studies and higher than the number of mast cells in the normal skin, which may reflect a possible involvement of mast cells in the etiopathogenesis of skin tags. This study had some limitations, including the impossibility of making direct comparisons with previous studies due to the use of different methodologies.

CONCLUSION: A possible correlation between the presence of mast cells and the appearance of skin tags becomes evident. Further studies are now needed to better understand why mast cells are activated.

Keywords

Mast cells, skin tag, acrochordons, count.

INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão e o mais superficial do ser humano e, como nos outros órgãos, a presença de alterações genéticas, imunológicas ou ambientais podem condicionar o surgimento de lesões. Entre as lesões que se pensa estar associada à exposição a fatores de risco, nomeadamente, envelhecimento, diabetes mellitus não insulino-dependente e obesidade, destaca-se os fibromas moles (FM), contudo a sua etiopatogenia não está totalmente esclarecida, embora se verifique um aumento da sua prevalência nestas populações.^{1,2}

Os FM são tumores benignos constituídos essencialmente por tecido fibroso laxo e capilares dilatados, recobertos por epiderme normal ou hiperplásica (**Fig. 1**).

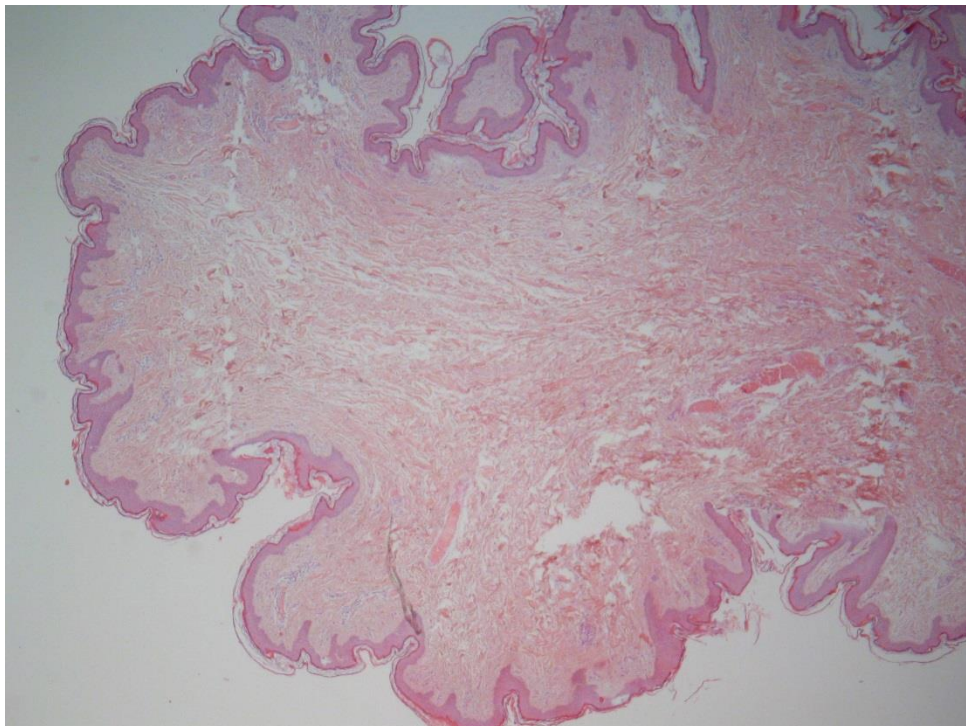


Figura 1 – Imagem de fibroma mole ao microscópio ótico, corado com hematoxilina-eosina.

Estas lesões podem ser sésseis ou pediculadas, da cor da pele ou ligeiramente acastanhados e têm aproximadamente 1 a 10 mm de diâmetro e com consistência mole (**Fig. 2**).^{1,3,4}

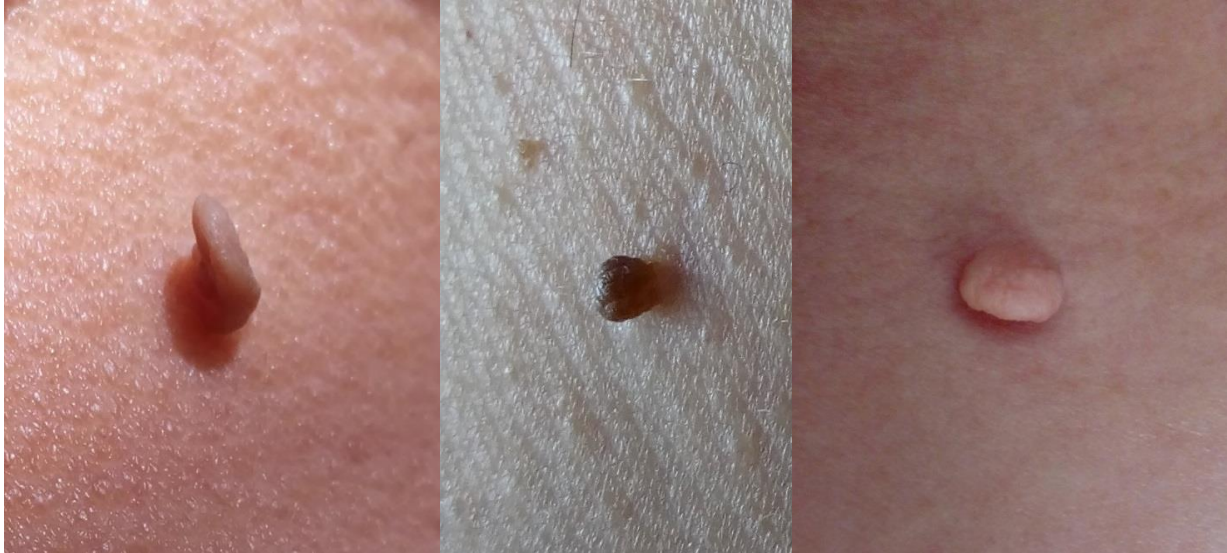


Figura 2 – Diferentes características clínicas dos fibromas moles. (À esquerda, FM da cor da pele, pediculado e com 7 mm de diâmetro. Ao centro, FM de cor castanha, pediculado e com 3 mm de diâmetro. À direita, FM da cor da pele, sésseis e com 10 mm de diâmetro.)

Estes tumores ocorrem preferencialmente nas axilas (48%), região lateral do pescoço (35%), pálpebras e, menos frequentemente, no tronco e na região inguinal (2%).¹⁻⁶

Tendo em conta as características supracitadas, estas lesões são, assim, facilmente identificadas na prática clínica. Porém, é importante fazer o diagnóstico diferencial com outras lesões benignas, nomeadamente, queratose seborreica pediculada e nevo melanocítico dérmico, mas também com lesões malignas como o melanoma nodular.²

Segundo Banik R e Lubach D, 46% da população em geral apresenta FM, contudo, estudos mais recentes revelam que a percentagem de população afetada é menor, aproximadamente 25%,^{4,6} e há um aumento do risco de os vir a desenvolver com o aumento

da idade. Porém, segundo estes autores, aos 50 anos verifica-se um ponto de viragem, a partir do qual se observa uma estabilização do aumento do surgimento de novos FM. Neste estudo é ainda mencionado que a maioria dos indivíduos (71%) não apresenta mais do que três lesões por localização.²

Relativamente à incidência segundo o sexo, todas as investigações indicam que a incidência de FM é idêntica nos dois sexos (25% do sexo masculino e 21% do sexo feminino).^{2-4,6}

O conhecimento atual aponta para que haja uma associação entre o aparecimento destas lesões e a presença de outras patologias, nomeadamente diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e obesidade, mas também, acromegalia, doença de Crohn, pólipos intestinais e infeção pelo vírus papiloma humano. É ainda possível encontrar associação entre o aumento da prevalência de FM e a ocorrência de abuso infantil, transplantação de órgãos e gravidez.^{3,5}

Apesar de ser possível relacionar o surgimento de FM com as patologias supracitadas, sendo esta relação especialmente forte quando estas patologias condicionam um estado de insulino-resistência, a sua etiopatogenia não está totalmente esclarecida. As investigações mais recentes apontam para uma possível relação entre a hiperinsulinémia e FM, através do aumento do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), que estimula a proliferação fibroblástica, podendo justificar, assim, o motivo pelo qual as endocrinopatias estão muito associadas à presença de múltiplos FM.⁴

Outras investigações implicam o aumento do número de mastócitos na patogénese dos FM, apesar de poucos estudos terem sido realizados neste sentido.^{1,7,8}

Os mastócitos são células inflamatórias, com origem hematopoiética, localizadas principalmente em redor dos vasos sanguíneos e nas superfícies epiteliais. Estas células têm a

capacidade de responder a alterações do sistema imune inato ou adquirido, através da libertação imediata ou tardia de mediadores inflamatórios, e são fundamentais na patogênese de várias patologias cutâneas, desempenhando um importante papel nas reações inflamatórias e alérgicas. Pensa-se estarem também envolvidos nos mecanismos de fibrose e de cicatrização de feridas.^{9,10} Estas células têm origem em células progenitoras pluripotentes CD4+ que circulam na corrente sanguínea, até alcançarem os diferentes tecidos onde acabam por maturar. Na derme, esta maturação, depende essencialmente da ligação entre o SCF (*Stem cell factor*), presente na superfície dos fibroblastos, e a tirosina-proteína quinase (KIT - *tyrosine-protein kinase*), presente nos mastócitos.⁹

Morfologicamente, os mastócitos são células ovoides ou irregularmente alongadas, com aproximadamente 20 µm de diâmetro. O seu núcleo é ovoide e o citoplasma contém inúmeros grânulos metacromáticos (a cor destes grânulos deve-se essencialmente à presença de proteoglicanos sulfatados como heparina e sulfato de condroitina). Estes grânulos citoplasmáticos contêm no seu interior mediadores biológicos pré-formados (como por exemplo, histamina, serina proteases, carboxipeptidases A e proteoglicanos) ou mediadores lípidos recém-sintetizados, fundindo-se com a membrana plasmática aquando a ativação dos mastócitos e libertando o seu conteúdo em minutos.^{5,9}

Relativamente às serina proteases (triptase e quimase) os grânulos citoplasmáticos podem conter só triptase ou triptase e quimase específica de mastócitos. Esta diferença de conteúdo divide os mastócitos humanos em dois tipos, com localizações diferentes, sendo que os predominantes na derme são os que contêm grânulos ricos em triptase e quimase específica de mastócitos.⁹

A triptase é, assim, um dos principais constituintes dos grânulos mastocitários e estudos recentes apontam para uma possível relação entre a libertação deste mediador pelos

mastócitos e o desenvolvimento de FM, uma vez que a triptase é um potente estimulador da proliferação de fibroblastos, podendo assim estar envolvida na etiopatogenese destas lesões.^{5,9}

Também Zaher H coloca a hipótese de existirem várias quimiocinas e fatores de crescimento que podem alterar a proliferação dos fibroblastos e queratinócitos, sob o controle dos mastócitos. Segundo o seu estudo, os mastócitos humanos, após contato célula a célula in vitro, têm a capacidade de estimular a proliferação de fibroblastos. Pensa-se que esta estimulação é mediada pela interleucina-4 (IL-4), que amplifica a ação de baixas doses de fatores de crescimento de fibroblastos. Deste modo, apesar da proliferação fibroblástica e da hiperplasia da epiderme serem as principais alterações histológicas encontradas, estes estudos relevam um aumento da contagem de mastócitos em biópsias de fibromas moles quando comparado com a pele normal, independentemente da coexistência ou não de obesidade ou DM2.^{1,5,7}

Outros estudos alertam ainda para o possível papel do trauma no desenvolvimento de FM, relacionando as localizações mais frequentes destes tumores, todas sujeitas a fricção, com a libertação de TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) e TNF- α (tumor necrosis factor- α). Pensa-se que, após o traumatismo repetido da pele, o TRAIL é regulado positivamente e induz a migração de mastócitos para a pele através da liberação de quimiocinas. Os mastócitos, por sua vez, liberam TNF- α capaz de estimular a proliferação dos fibroblastos.⁸

A realização deste estudo deve-se, assim, à necessidade de procurar compreender melhor os possíveis mecanismos que estão na base do desenvolvimento dos FM, uma vez que, apesar de serem lesões benignas, são das lesões cutâneas mais frequentemente observadas na prática clínica de Dermatologia e de Medicina Geral e Familiar. Embora a sua remoção raramente seja medicamente necessária, é muitas vezes solicitada pelos pacientes por motivos

estéticos ou sintomas de incómodo, principalmente quando localizados em áreas cutâneas mais sensíveis.

Poucos estudos foram realizados com o propósito de compreender a etiopatogénese dos FM e, no nosso conhecimento, não há estudos publicados na literatura portuguesa com este objetivo.

Deste modo, o objetivo principal deste trabalho é quantificar o número de mastócitos em fibromas moles, procedentes da histoteca do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal, e, comparar com os resultados obtidos em estudos realizados anteriormente. Procura-se, assim, compreender melhor a etiopatogenia deste tumor, identificando, ou não, uma possível relação entre a presença de mastócitos e o surgimento de fibromas moles.

Como objetivo secundário, pretende-se também compreender se um melhor conhecimento da etiopatogenia dos FM pode ter implicações no possível surgimento de novas estratégias terapêuticas que, atualmente, consiste em "puxar e cortar" ou na utilização de sessões de crioterapia com nitrogénio líquido.⁶

MATERIAIS E MÉTODOS

Seleção da amostra

A partir da histoteca do Serviço de Dermatologia do CHUC foram selecionadas 30 lâminas histológicas pela presença das palavras-chave “fibroma mole” ou “molusco pêndulo” nos relatórios e referentes a casos consecutivos do ano 2017.

Das lâminas selecionadas, foram rejeitados 5 casos por pequena dimensão (<3 mm diâmetro), má qualidade do fragmento e/ou trombose/necrose extensa.

Deste modo, no final, a amostra deste estudo foi constituída por 25 lâminas histológicas do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

Preparação das lâminas

Dos fragmentos de fibroma mole selecionados, que haviam sido fixados com formol a 10%, e corados por hematoxilina-eosina para observação microscópica ótica de rotina, obtiveram-se cortes que posteriormente foram corados com solução de azul de toluidina, na diluição de 1:1000, de acordo com o protocolo seguinte:

- Desparafinação e hidratação dos cortes;
- Incubação com a solução de azul de toluidina, durante 10 minutos;
- Desidratação rápida em álcoois a 95% e absoluto;
- Diafanização em xilol e montar com meio de montagem.

Contagem de mastócitos

Após a preparação das lâminas histológicas, procedeu-se à contagem dos mastócitos presentes em cada peça selecionada. Para tal, utilizou-se um microscópio ótico equipado com uma objetiva de 40X e com uma lente ocular de 10X, ou seja, com um poder de ampliação de 400X.

Devido à coloração com azul de toluidina e à presença dos grânulos metacromáticos no citoplasma, característicos dos mastócitos, considerou-se uma reação como positiva quando se observou a presença de coloração púrpura no citoplasma destas células (**Fig. 3**).

A contagem foi realizada em 5 campos independentes, por um Dermatopatologista (OT). Todos os cortes foram contados duas vezes, tendo-se utilizado uma média das duas contagens para a realização de todos os cálculos posteriores.

A densidade de mastócitos foi expressa em contagem média de mastócitos / campo (HPF - *high power field*).

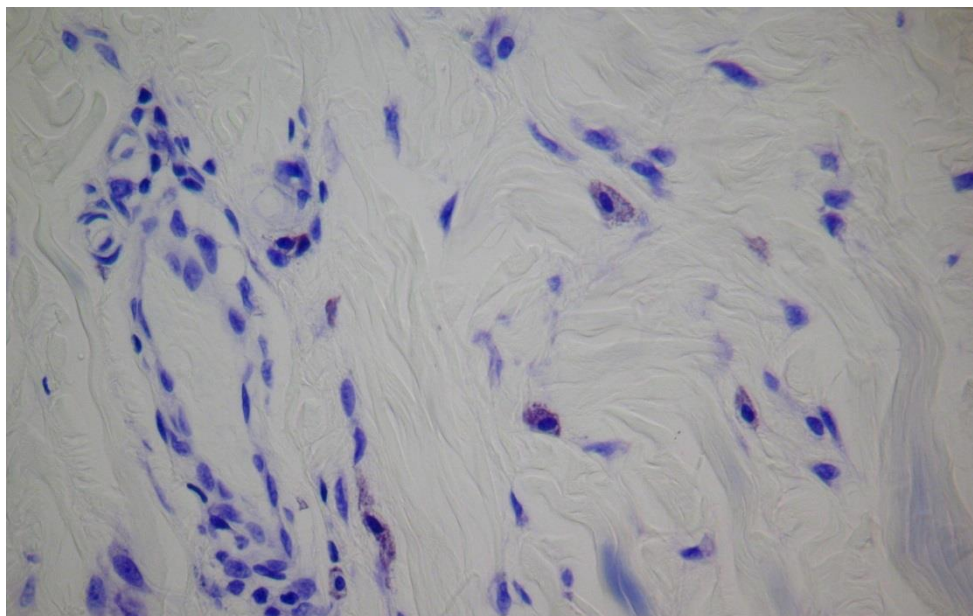


Figura 3 – Imagem de mastócitos, de um fibroma mole, ao microscópio ótico, corados com solução de azul de toluidina.

Análise estatística

A análise estatística foi feita com recurso ao SPSS (IBM SPSS Statistics 25) e a amostra foi descrita em termos de média, mediana, desvio padrão, amplitude, frequências, frequência relativa (percentagem), frequência relativa válida e frequência cumulativa.

O intervalo de confiança não foi calculado uma vez que a amostra é relativamente pequena e, deste modo, a generalização na população não é esperada.

RESULTADOS

Casos	Válidos	25
	Inválidos	0
Média		4,72
Mediana		5,00
Moda		5
Desvio Padrão		1,173
Amplitude		5
Mínimo		2
Máximo		7

Tabela 1 - Estatística descritiva da amostra.

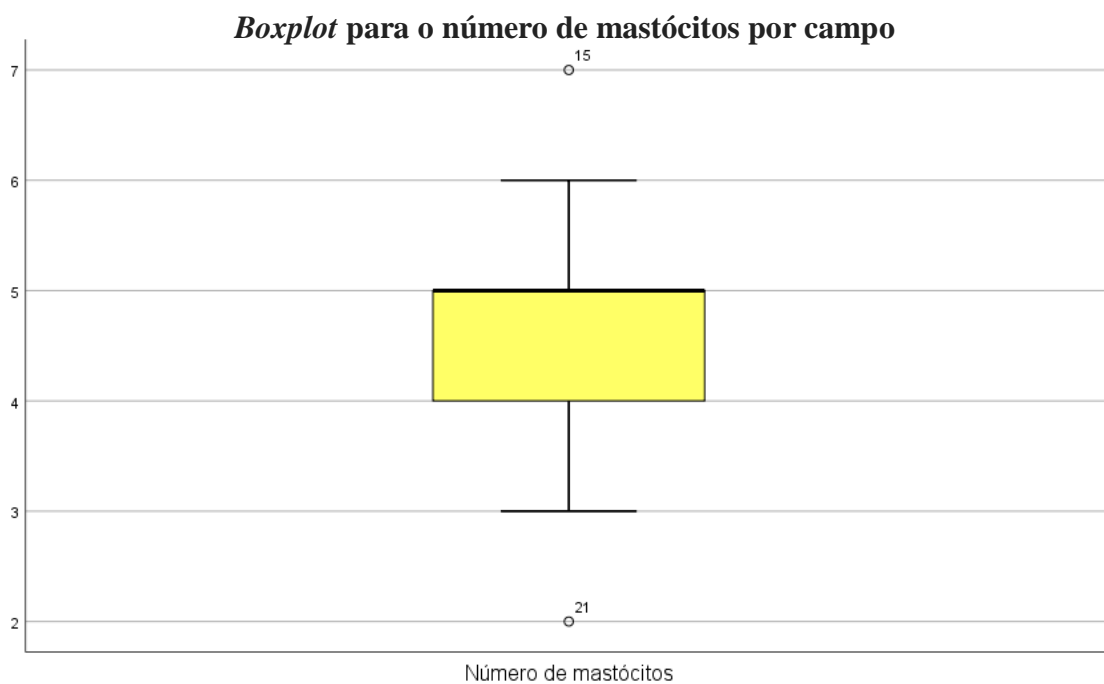


Gráfico 1 – *Boxplot* para o número de mastócitos por campo

Após a contagem dos mastócitos por campo, em cada lâmina histológica selecionada, verificou-se uma média de mastócitos, nos 25 casos válidos, de 4,72, uma mediana de 5, um desvio padrão de 1,173, uma amplitude de 5, um número mínimo de mastócitos de 2 e um máximo de 7 (**Tabela 1, Gráfico 1**).

		Frequência	Frequência Relativa	Frequência Relativa Válida	Frequência Cumulativa
Mastócitos/Campo	2	1	4,0	4,0	4,0
	3	3	12,0	12,0	16,0
	4	5	20,0	20,0	36,0
	5	10	40,0	40,0	76,0
	6	5	20,0	20,0	96,0
	7	1	4,0	4,0	100,0
	Total	25	100,0	100,0	

Tabela 2 – Frequências, frequência relativa, frequência relativa válida e frequência cumulativa do número de mastócitos por campo.

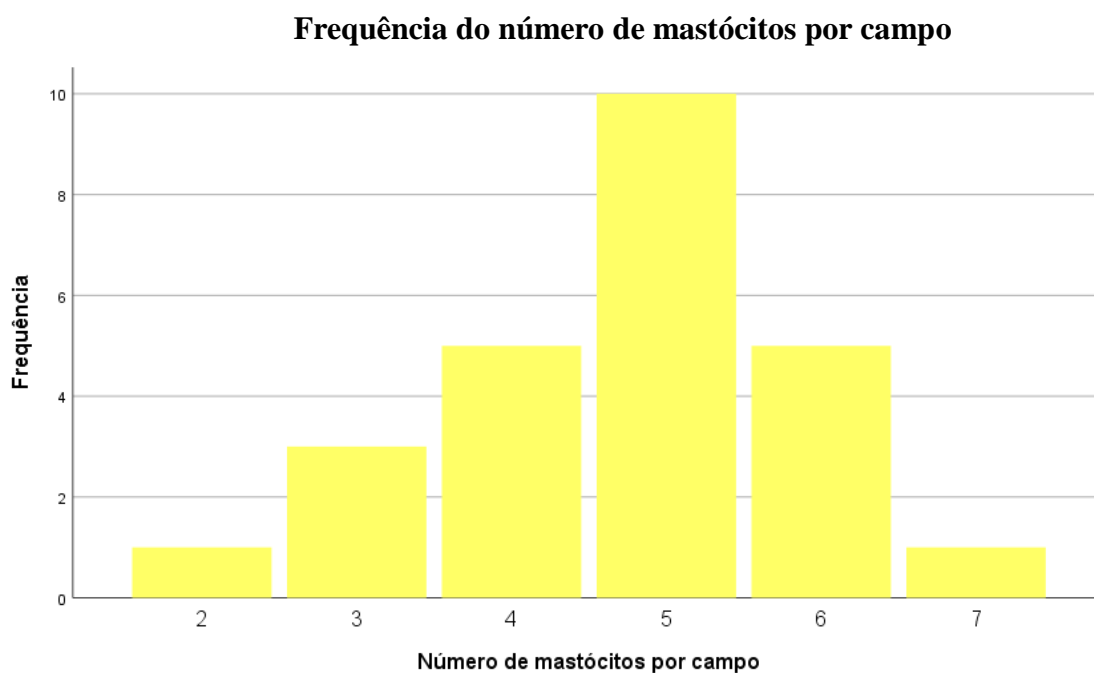


Gráfico 2 – Frequência do número de mastócitos por campo.

A frequência de lâminas com 2 mastócitos por campo foi de 1, o que corresponde a uma frequência relativa e cumulativa de 4%. Verificou-se a existência de 3 lâminas com 3 mastócitos por campo, o que equivale a uma frequência relativa de 12% e uma frequência cumulativa de 16%. A presença de 4 mastócitos por campo ocorreu com uma frequência de 5, uma frequência relativa de 20% e uma frequência cumulativa de 36%. A frequência de lâminas com 5 mastócitos por campo foi de 10, o que corresponde a frequência relativa de 40% e a uma frequência cumulativa de 76%. A contagem de 6 mastócitos por campo ocorreu com uma frequência de 5, uma frequência relativa de 20% e uma frequência cumulativa de 96%. Por último, verificou-se a presença de 7 mastócitos por campo numa única lâmina, o que equivale a uma frequência relativa de 4% e a uma frequência cumulativa de 100% (**Tabela 2, Gráfico 2**).

Uma vez que todas as lâminas histológicas, incluídas na amostra final, foram incluídas na análise estatística e, por isso, consideradas como casos válidos, a frequência relativa é igual à frequência relativa válida.

DISCUSSÃO

A média de mastócitos por campo nas lâminas histológicas analisadas foi ligeiramente inferior às investigações realizadas anteriormente e superior ao número de mastócitos na pele normal.

Na seleção da amostra para este estudo não se teve em conta o sexo, a idade, a localização ou a presença de outras patologias, uma vez que, estudos anteriores relatavam um aumento do número de mastócitos, quando comparado com a pele normal, independentemente destas condições.

Também não foi tido em conta a medicação feita pelos pacientes a quem foi efetuada a biópsia que deu origem às lâminas histológicas, um fator que teria sido importante considerar, uma vez que, a toma de anti-histamínicos e/ou estabilizadores de mastócitos pode influenciar negativamente a contagem dos mastócitos.

Ao comparar os resultados obtidos neste estudo com outros já realizados anteriormente^{3,5} é importante ter em consideração que a metodologia utilizada pelos vários investigadores foi diferente, nomeadamente, o tamanho dos FM, o poder de ampliação, a coloração utilizada para evidenciação dos mastócitos e o modo de contagem, o que impossibilita uma comparação direta entre os diferentes estudos. No futuro seria vantajoso a utilização de uma metodologia padrão que pudesse facilitar a comparação de resultados.

Este trabalho vem corroborar, assim, o conhecimento anterior de que há um aumento do número de mastócitos nos FM e que estes podem estar implicados na etiopatogenia destas lesões, provavelmente através da ativação de fibroblastos e queratinócitos, sendo, contudo, necessários mais estudos para compreender o que conduz à ativação destas células e ao conseqüente surgimento dos FM.

Este estudo vem evidenciar a importância do desenvolvimento do conhecimento dos fatores precipitantes que estão implicados na ativação dos mastócitos. Os resultados que vierem a ser obtidos podem justificar a maior associação do surgimento de FM e outras patologias (envelhecimento, diabetes mellitus não insulino-dependente e obesidade), bem como, abrir portas para novas estratégias terapêuticas.

O número elevado de mastócitos encontrado neste estudo, e nos realizados anteriormente^{3,5}, evidencia a importância destas células em patologias não alérgicas, evocando a hipótese de, tal como nas patologias alérgicas, também aqui os anti-histamínicos e ou estabilizadores de mastócitos podem ser úteis no tratamento e prevenção dos FM, sendo por isso necessários novos estudos para testar a possível eficácia destes fármacos na terapêutica destas lesões.

CONCLUSÃO

Os FM são uma patologia frequente na prática clínica sendo, assim, importante procurar compreender melhor a sua etiopatogenia, objetivo que este estudo procurou alcançar. Perante os resultados obtidos, torna-se evidente uma possível relação entre a presença de mastócitos e o surgimento de fibromas moles, uma vez que se verificou um aumento da contagem destas células em cortes histológicas provenientes de biópsias realizadas a estes tumores cutâneos.

A evidência do aumento de mastócitos numa patologia não alérgica, encontrada nesta investigação, alerta para a possibilidade de, também aqui, fármacos como anti-histamínicos e estabilizadores de mastócitos poderem ser úteis no tratamento e/ou prevenção do surgimento de FM. São, por isso, necessários novos projetos que procurem compreender a utilidade destes fármacos e os fatores que estão na base da ativação dos mastócitos e consequente surgimento de FM, pois este conhecimento pode justificar a maior associação destes tumores com outras patologias e ser ainda uma informação importante para a prevenção do surgimento de novos FM.

AGRADECIMENTOS

Findo este trabalho gostaria de agradecer às pessoas que me ajudaram a atingir este objetivo:

Agradeço ao Professor Doutor Óscar Tellechea não só por toda a ajuda, conselhos e dedicação a este trabalho, mas também por ter sempre paciência para me ouvir às 8h da manhã.

Não posso deixar de agradecer aos meus pais e à minha irmã que sempre me apoiaram, motivaram e auxiliaram durante a elaboração deste projeto, bem como ao longo de todo o meu percurso académico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. H Z, OS ES, MM EK, SB M, HA EH. Study of mast cell count in skin tags. 2007;52:184-7.
2. Banik R, Lubach D. Skin tags: localization and frequencies according to sex and age. *Dermatologica*. 1987;174(4):180-3.
3. El Safoury OS, Fawzy MM, El Maadawa ZM, Mohamed DH. Quantitation of mast cells and collagen fibers in skin tags. *Indian J Dermatol*. 2009;54(4):319-22.
4. Barbato M. Associação de acrocórdones e resistência à insulina: imunomarcção cutânea do peptídeo insulínotropico dependente de glicose. [dissertation] Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2012.
5. Salem SA, Attia EA, Osman WM, El Gendy MA. Skin tags: a link between lesional mast cell count/tryptase expression and obesity and dyslipidemia. *Indian J Dermatol*. 2013;58(3):240.
6. Taylor JE, Osmun WE. Just a pinch: Technique for skin tag removal in sensitive areas. *Can Fam Physician*. 2016;62(12):998-9.
7. Abdou AG, Maraee AH, Antar AG, Fareed S. Role of mast cells in skin tag development: an immunohistochemical study. *Anal Quant Cytopathol Histpathol*. 2014;36(4):222-30.

8. El Safoury OS, Fawzy MM, Hay RM, Hassan AS, El Maadawi ZM, Rashed LA. The possible role of trauma in skin tags through the release of mast cell mediators. *Indian J Dermatol.* 2011;56(6):641-6.
9. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S73-80.
10. Tellechea A, Leal EC, Kafanas A, Auster ME, Kuchibhotla S, Ostrovsky Y, et al. Mast Cells Regulate Wound Healing in Diabetes. *Diabetes.* 2016;65(7):2006-19.
11. Janssens AS, Heide R, den Hollander JC, Mulder PG, Tank B, Oranje AP. Mast cell distribution in normal adult skin. *J Clin Pathol.* 2005;58(3):285-9.
12. Weber A, Knop J, Maurer M. Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping. *Br J Dermatol.* 2003;148(2):224-8.