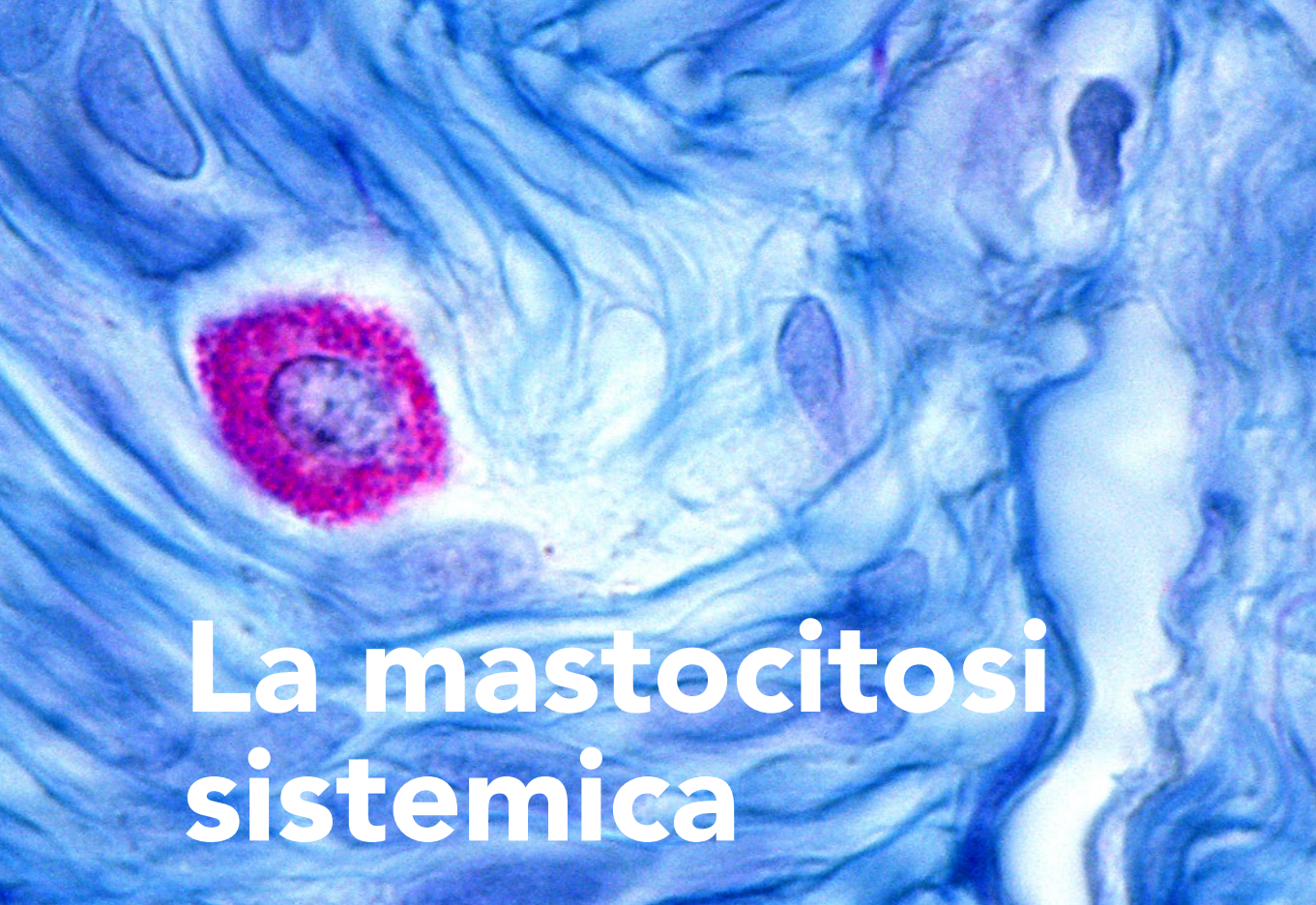




La mastocitosi sistemica

Approccio multidisciplinare
alla diagnosi, gestione e
trattamento

COORDINATORI SCIENTIFICI

Dott.ssa Patrizia Bonadonna

Dott.ssa Federica Irene Grifoni

Dott.ssa Roberta Zanotti

Progetto editoriale

Oxys™ publishing

Redazione

Prof. Enrico Sangiovanni
Università degli studi di Milano

Art Director

Pierpaolo Macchi

Coordinamento editoriale

Amanda Dragoni

Editore

Oxys™ publishing
via A. Diaz, 56 Codogno (LO)
Copyright © 2023

Gli autori sono responsabili dei contenuti dell'opera editoriale; ogni sua parte non può essere copiata, riprodotta o trasmessa senza formale autorizzazione.

ISBN 978-88-98334-59-9



Stampato in Italia su carta ecologica FSC, nel rispetto del *Forest Stewardship Council* per la corretta gestione forestale e la tracciabilità dei prodotti derivati.

Presentazione

La mastocitosi è una malattia rara che ha implicazioni mediche trasversali, prevalentemente ematologiche, allergologiche, reumatologiche e dermatologiche, ragione per cui necessita di un approccio multidisciplinare, attraverso la collaborazione integrata di medici afferenti a diverse discipline, spaziando dalla diagnostica alla clinica.

La malattia può presentarsi ad ogni età e solo se l'esordio avviene in età infantile la malattia mostra la tendenza alla guarigione che, solitamente, avviene entro la pubertà. La maggior parte dei pazienti presenta forme indolenti, caratterizzate da una buona sopravvivenza, mentre le forme cosiddette avanzate hanno prognosi peggiore, talvolta infausta.

Nel corso degli anni la patologia è stata oggetto di attenzione crescente da parte della comunità clinica e scientifica, permettendo di ampliarne le conoscenze e aumentare il numero delle diagnosi/anno, andando a modificare sensibilmente i dati di prevalenza.

Nel 2021 un team di esperti ha redatto il percorso-diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) italiano sulla mastocitosi, al fine di supportare al meglio l'attività clinica che ruota intorno al paziente affetto dalla patologia.

Il presente volume, che nasce in coda al PDTA condividendone le fonti scientifiche, ha l'obiettivo di fornire un'ulteriore guida nel tracciare e approfondire i momenti fondamentali della gestione del paziente, dalla diagnosi alla terapia, attraverso la voce dei diversi specialisti che si occupano delle implicazioni cliniche che caratterizzano la mastocitosi.

COORDINATORI SCIENTIFICI

Dott.ssa Patrizia Bonadonna

UOC di Allergologia e Asma Center, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Dott.ssa Federica Irene Grifoni

UOC Ematologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Dott.ssa Roberta Zanotti

UO Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

AUTORI

Prof.ssa Maria Beatrice Bilò

Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Dott.ssa Maria Chiara Braschi

SOSD Allergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti di Ancona

Dott.ssa Valeria Brazzelli

Clinica Dermatologica Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Dipartimento di Scienze Clinico Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia

Paolo Camagni

Vice Presidente Associazione Pazienti – ASIMAS

Dott.ssa Marianna Criscuolo

Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia, Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli IRCCS, Roma

Dott.ssa Chiara Elena

UOC Ematologia1, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Dott. Manlio Fazio

UO di Ematologia, Policlinico Vittorio Emanuele, Catania

Prof. Umberto Gianelli

Professore Ordinario di Anatomia Patologica Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano

SC Anatomia Patologica ASST-Santi Paolo e Carlo, Presidio Ospedaliero San Paolo Milano

Dott. Francesco Mannelli

SOD Ematologia, CRIMM (Centro Ricerca e Innovazione Malattie Mieloproliferative), AOU Careggi, Università degli Studi di Firenze

Patrizia Marcis

Presidente Associazione Pazienti – ASIMAS

Dott.ssa Francesca Nalin

UOC Allergologia e Asma Center, AOUI - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Prof.ssa Iria Neri

Dermatologia, IRCCS Policlinico S Orsola, Bologna

Dott.ssa Elisa Olivieri

UOC Allergologia e Asma Center, AOUI - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Dott. Giovanni Orsolini

Dirigente medico UOC Reumatologia Policlinico G.B Rossi AOUI, Verona

Dott.ssa Cristina Papayannidis

IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Istituto di Ematologia “Seràgnoli”, Bologna

Dott.ssa Roberta Parente

Dipartimento di Medicina, Divisione di Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Salerno

Dott. Valerio Pravettoni

UOC Medicina Generale, Immunologia e Allergologia Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Dott.ssa Alessandra Romano

UO di Ematologia, Policlinico Vittorio Emanuele, Catania

Dott.ssa Donatella Schena

Responsabile Ambulatorio Dermatologia Allergologica, UOC Dermatologia AOUI di Verona

Dott.ssa Mariarita Sciumè

UOC Ematologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Prof.ssa Simona Soverini

UO Ematologia “Lorenzo e Ariosto Seragnoli” Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale (DIMES), Università di Bologna

Dott.ssa Ilaria Tanasi

UO Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Dott.ssa Morena Tebaldi

Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, AOUI Verona

Dott.ssa Annalucia Viridi

Dermatologia, IRCCS Policlinico S Orsola, Bologna

Indice

Presentazione

I.	Mastocitosi sistemica: <i>il racconto del viaggio del paziente lungo l'Italia</i>	7
II.	Introduzione alla mastocitosi sistemica: <i>classificazione e criteri diagnostici</i>	11
III.	Dal sospetto clinico di mastocitosi sistemica alla diagnosi e prognosi: <i>gli esperti a confronto</i>	18
	• La mastocitosi cutanea: quando sospettare una mastocitosi sistemica	19
	• La diagnosi di mastocitosi sistemica in assenza di lesioni cutanee	23
	• La diagnosi istologica, citologica e immunofenotipica	27
	• Lo studio molecolare	30
	• La prognosi	33
IV.	Approccio multidisciplinare al paziente con mastocitosi sistemica: <i>gli esperti a confronto</i>	36
	• Valutazione allergologica	37
	· Mastocitosi e allergia al veleno di imenotteri: diagnosi e terapia	37
	· Allergia ai farmaci e mastocitosi: percorso diagnostico e gestione del paziente	41
	· Allergia ad alimenti e altri allergeni e mastocitosi	47
	• Valutazione reumatologica	50
	• Valutazione dermatologica	54
	• Valutazione ematologica	57
	• Valutazione gastroenterologica	61
	• Gestione della gravidanza e del parto	64
V.	L'ottimizzazione terapeutica nel percorso del paziente con mastocitosi sistemica: <i>gli esperti a confronto</i>	68
	• Terapia dei sintomi da mediatore e delle emergenze	69
	• Trattamento dei sintomi cutanei	72
	• Terapia delle complicanze ossee	74
	• Terapia ematologica	77
VI.	Virus SARS-CoV19 e mastocitosi	82
VII.	Conclusioni: <i>il futuro dei pazienti con mastocitosi sistemica</i>	86
VIII.	Abbreviazioni	93

**Mastocitosi sistemica:
*il racconto del viaggio
del paziente lungo l'italia***

Mastocitosi sistemica: il racconto del viaggio del paziente lungo l'Italia

Patrizia Marcis, Paolo Camagni*

Presidente Associazione Pazienti – ASIMAS

*Vice Presidente Associazione Pazienti – ASIMAS

2003: un'estate torrida, "solito" caldo record degli ultimi cinquanta anni ma io, tra gli sguardi stupiti della mia famiglia, ho freddo, un freddo inspiegabile, accompagnato da una strana stanchezza cronica. È vero, è stato un anno impegnativo, ma possibile che non riesca a recuperare le forze neanche in ferie?

La situazione non cambia neanche in autunno anzi, peggiora in modo preoccupante: comincio ad avvertire strane sensazioni sulla pelle, strane e decisamente poco piacevoli, come se mi rotolassi in un campo di ortiche. E poi malessere diffuso, nervosismo, sbalzi di umore. Tanti sintomi che non riesco a collegare tra loro.

A questo punto è il caso di consultare il mio medico di base che mi fa notare strane macchie rosse sulla schiena e sulla mano e ipotizza una diagnosi: petecchie. Suona male per essere il nome di una malattia, non sembra neanche tanto "dignitoso", peccato che non abbia la minima idea di cosa si tratti quindi faccio qualcosa che non andrebbe mai fatto quando si parla di salute, consulto Internet. Tra le diverse spiegazioni che trovo mi colpisce una sola parola, come un cazzotto nello stomaco: leucemia. Ho precedenti drammatici in famiglia quindi mi crolla il mondo addosso. Dopo una serie di notti insonni e giorni ad osservare le mie figlie pensando che molto probabilmente non avrei potuto vederle crescere, cerco di prendere in mano la situazione affrontandola con la razionalità che mi ha sempre contraddistinto.

Mai avrei immaginato di entrare in un metaforico labirinto all'inizio decisamente inquietante. La presenza di macchie sulla pelle mi convince a rivolgermi a un dermatologo, ma la risposta è davvero spiazzante: *"lei ha certamente qualcosa, ma non saprei dirle cosa"*.

Non sono un medico, ma credo che frasi di questo genere, senza un tentativo di approfondire la situazione, non siano esattamente quello che un paziente si aspetta da un medico. Consulto diversi altri dermatologi, ma la risposta è sempre la stessa e io sto sempre peggio, sia fisicamente che psicologicamente. Per fortuna alla fine mi imbatto in un dermatologo, senza dubbio più competente, che esprime sicuro la diagnosi di mastocitosi, poi confermata dalla biopsia. Lo specialista in questione cerca di tranquillizzarmi, ma il dermatologo dell'ospedale che mi consegna il referto mi liquida velocemente e bruscamente, dicendo che non può fare assolutamente nulla per me.

Altro passaggio su Internet, questa volta più esplicito e, se possibile, più inquietante: fotografie spaventose di pazienti distrutti, narrazione di casi dall'esito infausto.

Il passaggio successivo è surreale: un dermatologo, che mi era stato caldamente consigliato e indicato come esperto, a cui mi rivolgo con tanto di diagnosi dopo aver consultato il manuale di dermatologia, mi consiglia di evitare cibi ricchi di istamina. Grazie dell'informazione, ma lo sapevo già.

Un amico mi mette in contatto con un'ematologa che segue i bambini affetti da leucemia nell'ospedale San Gerardo di Monza. È una persona eccezionale, estremamente gentile che cerca di tranquillizzarmi: conosce la malattia ma non rientra nelle patologie di cui si occupa.

Quando si sta male non si scarta nessuna possibilità, quindi anche io tento altre strade che ora mi fanno sorridere: consulto un omeopata e un endocrinologo "alternativo" che mi prescrive una dieta strettissima priva del 90% degli alimenti che consumo abitualmente. Il risultato è forse una salutare disintossicazione ed esami del sangue notevolmente migliorati, ma riguardo alla mastocitosi sono al punto di partenza.

Basta, decido di non tormentarmi ulteriormente e di fidarmi del mio dermatologo di fiducia, anche se la sensazione urticante sulla pelle diventa sempre più fastidiosa e se altri disturbi rendono la mia quotidianità sempre più difficile.

Passano circa due anni quando, per caso, trovo in Internet i nominativi di alcuni medici che sembra si occupino di mastocitosi. Penso che potrebbe esserci qualche novità, qualche terapia per eliminare o almeno ridurre i sintomi e mi convinco a contattarli. Ricevo risposta da tre di loro, di cui uno dalla Spagna, che mi chiede di inviargli la mia documentazione medica con alcune foto. Gli altri due mi invitano a prendere un appuntamento per una visita. Opto per quello geograficamente più vicino, a Milano. È un ematologo competente, empatico, gentilissimo, che mi ringrazia per avergli consentito di analizzare il mio caso: la mastocitosi è una malattia rara e gli capita molto raramente di vedere un paziente. Non devo preoccuparmi, ma purtroppo non esistono cure. Mi sento tuttavia sollevato, finalmente sono entrato in contatto con qualcuno che almeno conosce la mia patologia, anche se il fatto che si tratti di un ematologo mi fa pensare.

Internet è spesso pericoloso, ma, nel mio caso, è stato provvidenziale: collegandomi ad un forum tematico, entro in contatto con altre persone affette da mastocitosi; già la possibilità di un confronto con altri malati, di uno scambio di esperienze, anche se negative, mi fa sentire meno solo. Scopro la molteplicità degli aspetti di questa malattia e delle reazioni dei pazienti: c'è chi soffre ogni giorno per disturbi fisici anche importanti, ma c'è anche chi affronta disagi psicologici; ci sono adulti che non riescono più a lavorare, ma ci sono anche bimbi discriminati per la loro difficoltà a condurre un'esistenza normale.

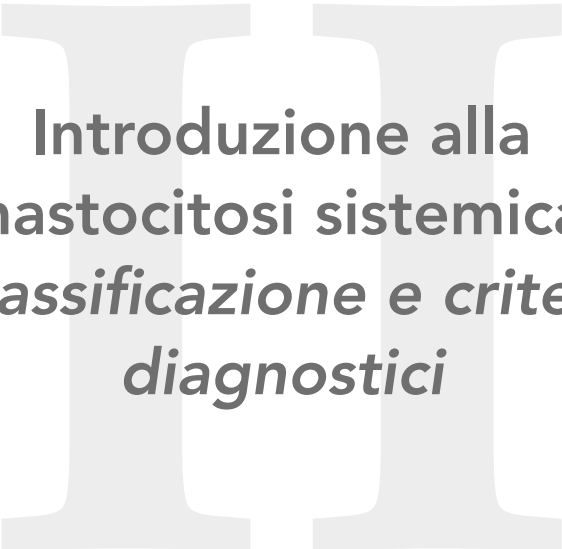
Questa consapevolezza mi spinge, insieme ai nuovi "amici della rete", a dare una forma concreta alla nostra amicizia: quindi cogliamo l'invito del prof. Triggiani e, nel 2008, fondiamo l'ASIMAS, l'Associazione Italiana Mastocitosi che compie il suo primo passo a Napoli durante una giornata di incontro e di informazione organizzata dal nostro mentore. Questo evento rappresenta il punto di svolta della mia storia: l'interesse e l'empatia che riscontro in Massimo Triggiani per noi malati è efficace come una cura. Mi sento personalmente rassicurato e con entusiasmo accetto di collaborare attivamente con l'associazione.

A questo punto del percorso alcune riflessioni sono d'obbligo.

Quando una persona si ammala si trova a combattere non solo con la sua malattia, ma con un sistema complesso, rappresentato da più livelli. Cominciamo dal singolo: pur nella consapevolezza che un medico, per quanto specializzato, non possa conoscere tutte le patologie esistenti, è accettabile la mancanza di curiosità nei confronti di una malattia che non si conosce?

È deontologicamente corretto respingere un paziente senza tentare un approfondimento della sua situazione? Una volta certificata la patologia, è giusto che un paziente debba "costruirsi" un'associazione di malati per poter interagire con le istituzioni al fine di essere curato? E il percorso, che quindi grava sui pazienti stessi, deve essere così complesso? Così burocraticamente complicato?

Più di dieci anni di vita dell'associazione mi hanno dimostrato quanto sia difficile essere affetti da una patologia "rara", che poi tanto rara sembra non essere. I momenti di sconforto sono stati numerosi, ma poi una frase di una mamma rassicurata, il ringraziamento di un paziente che ha finalmente trovato un ambulatorio dove curarsi, mi convincono che è necessario proseguire, anche a costo di delusioni e sconforto.



Introduzione alla mastocitosi sistemica: *classificazione e criteri diagnostici*

Introduzione alla mastocitosi sistemica: classificazione e criteri diagnostici

Dott.ssa Mariarita Sciumè

UOC Ematologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

La mastocitosi è una patologia eterogenea, caratterizzata dalla proliferazione clonale di mastociti aberranti in differenti organi e tessuti. La classificazione della Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) del 2017 ha riconosciuto la mastocitosi come entità patologica a sé stante, separandola dalle neoplasie mieloproliferative alle quali per lungo tempo era stata associata, e distinguendone tre principali forme clinico-patologiche: la mastocitosi cutanea (*cutaneous mastocytosis* - CM), la mastocitosi sistemica (*systemic mastocytosis* - SM) e il sarcoma mastcellulare (*mastcell sarcoma* - MCS).

A sua volta la SM in base alla WHO 2017 viene suddivisa in cinque sottotipi diversi:

1. Mastocitosi sistemica indolente (*Indolent SM* - ISM) con la sua variante SM limitata al midollo osseo (*Bone marrow mastocytosis* - BMM);
2. Mastocitosi sistemica smoldering (*Smoldering SM* - SSM);
3. Mastocitosi sistemica aggressiva (*Aggressive SM* - ASM);
4. Mastocitosi sistemica con un'associata neoplasia ematologica (*SM associated with an hematological neoplasia* - SM-AHN);
5. Leucemia mastcellulare (*Mastcell Leukemia* - MCL).

La BMM nella edizione V della WHO viene ora invece classificata come variante a sé stante nell'ambito delle forme sistemiche.

Le tre condizioni patologiche ASM, SM-AHN e MCL identificano le mastocitosi sistemiche avanzate (*Advanced SM* - Adv-SM).

Nella maggior parte dei pazienti con SM (≈90-95%) è possibile riscontrare la mutazione puntiforme D816V del gene KIT, mutazione *driver* che codifica per un recettore tirosin-chinasico con un ruolo chiave nella regolazione della proliferazione, migrazione, sopravvivenza e delle funzioni effettrici delle mastcellule.

Il livello sierico della triptasi, una serin proteasi prodotta pressoché unicamente dai mastociti, è utilizzato come indicatore della loro attivazione ma anche come espressione del *burden* di malattia nella mastocitosi.

La SM rappresenta la forma di mastocitosi più frequente in età adulta e in Italia, nel 2017, è stata inclusa nell'elenco delle malattie rare con una prevalenza stimata di 0,9-1,7:10.000 adulti.

La diagnosi avviene di solito tra i 20 e i 50 anni di età e il rapporto maschi/femmine è pari a 1. Per la maggior parte si tratta di casi sporadici, mentre raramente sono descritte forme familiari.

L'interessamento sistemico è raro in età prepuberale.

La mastocitosi si definisce sistemica quando interessa organi o tessuti diversi dalla cute, che più frequentemente sono il midollo osseo, la milza, il fegato, i linfonodi e il tratto gastrointestinale. La cute

è comunque spesso coinvolta, con presenza di lesioni rosso-brunastre, diffuse soprattutto al tronco/arti e associate al tipico segno di Darier quando sottoposte a sfregamento.

Lo spettro di manifestazioni cliniche della malattia può essere molto variabile e legato al rilascio inappropriato di mediatori mastocitari (prurito, orticaria, flushing, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, anafilassi, sincope/pre-sincope, osteopenia/osteoporosi), oppure alla infiltrazione tissutale da parte dei mastociti, con possibili conseguenti deficit di funzione d'organo.

La rarità e l'eterogeneità clinica della malattia richiedono, fin dall'inizio, la collaborazione integrata di specialisti di varie discipline per garantire un adeguato percorso diagnostico e terapeutico.

Per confermare la diagnosi di SM devono essere ricercati i criteri diagnostici definiti dalla WHO che includono un criterio maggiore e quattro criteri minori [Tabella 1](#). La diagnosi di SM è possibile in presenza del criterio maggiore e di almeno un criterio minore o in presenza di almeno tre criteri minori. Se la diagnosi di SM è confermata, per una corretta classificazione delle varianti ISM, BMM, SSM e ASM, è richiesta la correlazione con i cosiddetti reperti "B" o "B" *findings* indicativi di un alto *burden* di malattia e i reperti "C" o "C" *findings* segni di danno d'organo indotto da infiltrati di mastociti [Tabella 2](#). La presenza di almeno un reperto "C" è necessaria per la diagnosi di ASM, mentre la SSM è definita dalla presenza di almeno 2 reperti "B" e dall'assenza di reperti "C". Nella ISM può essere presente al massimo un reperto "B" e sono assenti reperti "C".

Al fine di evitare diagnosi non corrette e di conseguenza l'applicazione di trattamenti non adeguati al grado di severità della malattia, è necessario ricordare che segni e sintomi vanno correttamente inquadrati escludendo possibili cause diverse dalla mastocitosi. È importante, ad esempio, sottolineare che le fratture patologiche causate dall'osteoporosi non si qualificano come "C" *finding*.

La valutazione della percentuale di mastociti nello striscio di sangue midollare e la valutazione della presenza o meno di una neoplasia ematologica associata, sono indispensabili per la diagnosi di MCL e SM-AHN.

Per evitare il rischio di sottodiagnosi è fondamentale assicurarsi che la ricerca della mutazione del gene *KIT* venga effettuata attraverso metodiche sensibili e validate, e "analogamente" che l'esame citofluorimetrico sia eseguito attenendosi a specifiche linee-guida sulla preparazione del campione e sull'analisi. Queste raccomandazioni sono valide, in particolare, per i pazienti con sospetto di SM in presenza di livelli di sBT normali o solo moderatamente elevati, nei quali più spesso può mancare il criterio diagnostico maggiore a causa di un basso *burden* mastocitario.

Nel 2022 sono stati pubblicati degli aggiornamenti dei criteri diagnostici della SM, sulla definizione dei "B" e "C" *findings* e sulla diagnosi di MCL sia nella versione V della classificazione WHO che nella "International Consensus Classification (ICC) of Myeloid and Lymphoid Neoplasms". Tali modifiche, in parte coincidenti, sono riportate nelle note della [Tabella 1](#) e [Tabella 2](#) e verranno discusse nel capitolo "La diagnosi istologica, citologica ed immunofenotipica"

Tabella 1. Criteri per la diagnosi di mastocitosi sistemica secondo classificazione WHO 2017

Criterio maggiore Aggregati multifocali densi di mastociti (> 15 cellule x aggregato) identificabili in sezioni di midollo osseo o altri organi extracutanei
Criteri minori 1. In sezioni di midollo o altro organo extracutaneo: > 25% dell'infiltrato a morfologia fusata o atipica o >25% dei mastociti del mieloaspirato atipici o immaturi 2. Identificazione della mutazione al codone 816 del gene KIT, nel midollo osseo, sangue periferico o altro organo extracutaneo 3. Espressione di CD25, con o senza CD2, da parte dei mastociti, nel midollo osseo, sangue periferico o altro organo extracutaneo 4. Triptasi sierica basale costantemente > 20 ng/ml

(Nota 1) L'edizione V della WHO prevede alcune modifiche:

il 2° criterio minore include qualsiasi mutazione attivante di KIT (modifica inclusa nella ICC)

il 3° criterio include anche l'espressione aberrante di CD30 (modifica inclusa nella ICC)

nel 4° criterio minore il livello sierico basale della triptasi deve essere aggiustato in caso di ipertriptasemia ereditaria (modifica non inclusa nella ICC)

(Nota 2) La classificazione ICC include nel criterio maggiore che gli infiltrati mastocellulari esprimano triptasi e/o CD117)

Tabella 2. "B" (*burden of disease*) e "C" (*cytoreduction requiring*) findings e indicativi di interessamento e disfunzione d'organo (WHO 2017)

B findings 1. Infiltrato di mastociti > 30% e triptasi sierica >200 ng/ml 2. Segni di mielodisplasia o mieloproliferazione insufficienti per una diagnosi di malattia ematologica associata con conte periferiche nei limiti o solo modicamente alterate 3. Epatomegalia palpabile senza insufficienza epatica, splenomegalia palpabile senza ipersplenismo, linfo-adenomegalie >2 cm valutate con TAC o ecografia
C findings 1. Una o più citopenie periferiche causate dalla sostituzione mastocitaria a livello midollare: neutrofili < $1.0 \times 10^9/L$, Hb < 10 g/dL, PTL < $100 \times 10^9/L$ 2. Epatomegalia palpabile con insufficienza epatica ed ipertensione portale 3. Osteoporosi con lesioni osteolitiche con o senza fratture patologiche 4. Splenomegalia palpabile con ipersplenismo 5. Malassorbimento con perdita di peso per infiltrazione del piccolo intestino

(Nota 1) La ICC semplifica il secondo reperto B: citopenia (che non soddisfa i criteri per i reperti C) o citosi. Le cause reattive devono essere escluse e i criteri per altre neoplasie mieloidi non sono soddisfatti

(Nota 2) La V edizione della WHO propone come reperto B anche una frazione della variante allelica D816V di KIT $\geq 10\%$ (modifica non inclusa nella ICC)

La ISM rappresenta la forma più frequente, pari a circa il 75% di tutti i casi di SM. La prognosi è favorevole, con aspettativa di vita quasi normale e una probabilità molto bassa di progressione verso forme avanzate di malattia. L'interessamento cutaneo è presente nella maggior parte dei pazienti e il quadro clinico è principalmente caratterizzato da sintomi da rilascio di mediatori mastocitari, che possono variare per gravità, giungendo fino all'anafilassi severa con rischio di vita per il paziente.

La BMM si distingue per l'assenza di coinvolgimento cutaneo, valori di sBT normali o poco elevati, scarsa infiltrazione mastcellulare e anafilassi come sintomo di esordio più frequente. Nella V edizione della WHO vengono definiti i criteri diagnostici che includono oltre ai criteri per SM, l'assenza di lesioni cutanee e di "B" e "C" findings e la presenza di livelli di sBT <125 ng/ml. La BMM, definita sulla base di tali criteri, è risultata associarsi ad una prognosi significativamente migliore delle altre ISM.

La SSM si associa a un burden di malattia più elevato, con una prognosi meno favorevole rispetto a quella dei pazienti con malattia indolente, anche se uno studio retrospettivo dell'*European Competence Network on Mastocytosis* (ECNM) ha mostrato che il diverso impatto prognostico potrebbe dipendere dall'età e non dalle caratteristiche biologiche delle due varianti della patologia.

La ASM rappresenta il terzo sottogruppo più frequente, pari a circa il 5% di tutte le mastocitosi sistemiche e ha un tasso medio di sopravvivenza di 2-4 anni. Solitamente sono assenti le lesioni cutanee mentre, per definizione, deve essere presente almeno un "C" finding. Quando l'infiltrato di mastociti atipici nel mieloaspirato è compreso tra 10-19% si parla di *SM aggressiva in trasformazione*. I pazienti con diagnosi di SM aggressiva frequentemente presentano sintomi costituzionali (60%), epatosplenomegalia (50%) e linfadenomegalie (50%). Anemia o trombocitopenia severa possono verificarsi in circa il 30% di questa popolazione. I livelli di sBT sierica possono infine essere elevati e mostrare ampie fluttuazioni dovute alla degranulazione spontanea dei mastociti.

La SM-AHN è definita dalla concomitante evidenza di SM e di un'altra neoplasia ematologica che rispetti gli opportuni criteri diagnostici. Nella maggioranza dei casi le forme associate sono neoplasie mieloproliferative, neoplasie mielodisplastiche/mieloproliferative e leucemie mieloidi acute. Nel 10% dei casi sono associate neoplasie di origine linfoide. Soprattutto nelle neoplasie mieloidi associate, si può ritrovare la medesima mutazione attivante KIT D816V che si documenta nella componente mastcellulare neoplastica. La prognosi è correlata sia al sottotipo di SM, che può variare dalla ISM alla MCL, sia alla neoplasia ematologica associata. Nei principali studi, la sopravvivenza mediana è compresa tra 24-85 mesi. L'incidenza delle forme associate ad altra neoplasia ematologica varia, a seconda delle casistiche, dal 5% al 40%; questa variabilità potrebbe essere ricondotta al differente orientamento specifico per ciascuna casistica, così come alla complessità di diagnosi che richiede esperienza, in particolare da parte delle figure dell'anatomopatologo e dell'ematologo.

La MCL è un'entità rara, <5% di tutte le mastocitosi sistemiche, associata a una sopravvivenza marcatamente ridotta e prognosi infausta; è caratterizzata da una infiltrazione midollare $\geq 20\%$ nello striscio di sangue midollare da parte di mastociti con morfologia immatura o francamente blastica. In presenza di un aspirato subottimale (punctio sicca), la biopsia osteomidollare può dimostrare un infiltrato denso e diffuso di mastociti atipici ed immaturi che può comunque supportare la diagnosi. Le lesioni cutanee sono generalmente assenti, mentre possono essere frequentemente identificati sintomi da rilascio di mediatori. Si distinguono forme de novo e secondarie, queste ultime carat-

terizzate da una precedente diagnosi di altra neoplasia mastcellulare. La maggioranza delle forme secondarie evolve da una SM-AHN (~80%), in minor parte, da forme aggressive.

La MCL può essere ulteriormente distinta, in particolare, in acuta o cronica in base alla presenza o meno di reperti "C". La mutazione D816V di KIT è riscontrata in una percentuale più bassa delle altre forme avanzate, variabile a seconda delle casistiche tra il 46 e 68% dei casi.

Il sarcoma mast-cellulare non è incluso nelle forme sistemiche in quanto almeno inizialmente è una forma aggressiva localizzata di mastocitosi; è estremamente raro, caratterizzato da un infiltrato di mastociti con atipie marcate ed aspetto immaturo (promastociti), con pattern di crescita distruttiva. Frequentemente rappresenta un esordio di una malattia che rapidamente (alcuni mesi) evolve in MCL. È stato descritto nella laringe, grosso intestino, ossa, meningi e cute.

Tutti i sottotipi di mastocitosi possono presentare un pattern morfologico definito come mastocitosi sistemica ben differenziata (*well-differentiated systemic mastocytosis*, WDSM) e caratterizzato da mastociti rotondeggianti e ben granulati, simili ai mastociti normali.

Negli ultimi anni diversi studi sono stati compiuti con l'obiettivo di approfondire le conoscenze del profilo molecolare nelle diverse forme di SM. In particolare, è stato dimostrato che i pazienti con SM possono presentare mutazioni di geni comunemente riscontrate in altre neoplasie mieloidi con caratteristiche di alto rischio. Tra queste, le cosiddette mutazioni S/A/R, ovvero mutazioni dei geni *SRSF2*, *ASXL1* e *RUNX1*, sono state associate a prognosi sfavorevole in termini di sopravvivenza globale e risposta alle terapie. Una distribuzione variabile del pattern mutazionale è stata osservata tra le diverse varianti WHO: nelle forme indolenti o smoldering soltanto circa il 15% dei pazienti presenta mutazioni addizionali, in particolare a livello dei geni *TET2* e *DNMT3A* mentre la maggior parte dei pazienti, con forme avanzate, possiede almeno una delle mutazioni di alto rischio.

In conclusione, la SM è una rara neoplasia mieloidale, estremamente eterogenea, caratterizzata nella maggior parte dei casi dalla mutazione D816V del gene *KIT* e per la quale un corretto inquadramento multidisciplinare diventa essenziale al fine di intraprendere il più idoneo monitoraggio e percorso terapeutico. Più frequentemente si manifesta come forma indolente in cui il controllo dei sintomi da rilascio dei mediatori, in particolare le complicanze severe dell'osteoporosi e l'anafilassi, è l'obiettivo principale dell'approccio farmacologico. Le forme avanzate, più rare, richiedono trattamento citoreducente a causa del danno d'organo da infiltrazione neoplastica. Tra le terapie di nuova generazione, gli inibitori tirosinchinasici hanno trovato un ruolo nel trattamento di prima linea, insieme ai trattamenti citoreducenti già noti, quali cladribina. Le nuove tecnologie, che hanno permesso di approfondire le conoscenze dei meccanismi molecolari coinvolti nella patogenesi della SM, stanno aprendo nuove possibilità per una migliore definizione della prognosi e una più precisa stratificazione dei pazienti, mettendo anche le basi per un futuro approccio terapeutico personalizzato.

Bibliografia essenziale

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405

Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. *Blood* 2022;blood.2022015850

Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021;96(4):508-525

Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36 :1703-1719

Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere* 2021;5(11):e646

**Dal sospetto clinico di
mastocitosi sistemica alla
diagnosi e prognosi:
*gli esperti a confronto***

La mastocitosi cutanea: quando sospettare una mastocitosi sistemica

Dott.ssa Donatella Schena

Responsabile Ambulatorio Dermatologia Allergologica, UOC Dermatologia AOUI di Verona

La cute rappresenta uno degli organi più frequentemente colpiti nei pazienti con mastocitosi. L'interessamento cutaneo è presente virtualmente in tutti i bambini e in percentuale variabile nei pazienti adulti con SM. Riconoscere la MC, o la localizzazione cutanea nel contesto di una SM e porre il sospetto clinico, può rappresentare una sfida il cui obiettivo principale è rappresentato da una diagnosi precoce di malattia.

La presenza di tipiche lesioni cutanee a insorgenza graduale, con sintomatologia da liberazione di mediatori di variabile gravità, rappresenta una delle possibili modalità che inducono il paziente a rivolgersi al clinico. In ambito dermatologico, tuttavia, non capita raramente che il riscontro di manifestazioni cutanee suggestive di mastocitosi rappresenti un riscontro occasionale, nel corso di una visita richiesta per altre dermopatie.

La mastocitosi cutanea comprende 3 sottotipi:

1. mastocitosi cutanea maculopapulare/urticaria pigmentosa (*Maculopapular Cutaneous Mastocytosis/Urticaria Pigmentosa*: MPCM/UP);
2. mastocitosi cutanea diffusa (*Diffuse Cutaneous Mastocytosis*: DCM);
3. mastocitoma cutaneo isolato o multiplo.

Tutti i sottotipi sono osservabili in età pediatrica, seppure con diversa prevalenza. La più frequente è la MPCM (65-90% casi), seguita dal mastocitoma (10-35% dei casi) e in una percentuale fra il 5-13% dalla DCM. Nell'adulto, il sottotipo di mastocitosi cutanea più frequentemente diagnosticato è rappresentato dalla MPCM, molto raramente vengono riportati casi di mastocitoma (15 casi in letteratura) e di DCM.

La MPCM può presentarsi in due varianti con diverse implicazioni prognostiche: la MPCM polimorfa e la MPCM monomorfa, entrambe con positività del segno di Darier (reazione eritemato pomfoide dopo "sfregamento" di una lesione ottenibile con un abbassalingua, con lieve pressione per 5 volte), che rappresenta uno dei criteri diagnostici maggiori per la diagnosi [Figura 1](#). La MPCM polimorfa si presenta con lesioni che differiscono fra loro per dimensioni, forma, colorito e spessore, ha una distribuzione asimmetrica, con coinvolgimento del distretto testa collo, ed è osservabile nella maggior parte di pazienti in età pediatrica [Figura 2](#). La variante polimorfa, in un'elevata percentuale di pazienti, va incontro a regressione spontanea prima o durante l'adolescenza. La MPCM monomorfa è caratterizzata da lesioni di piccole dimensioni, sino a 5 mm, rotondeggianti, rosso-brunastre, tendenti alla confluenza con distribuzione centrale simmetrica, risparmio del volto, diffusione centrifuga [Figura 3](#) e si riscontra nei pazienti adulti e in una piccola percentuale di pazienti pediatrici, nei quali presenta frequente tendenza a persistenza in età adulta. La maggior parte delle MPCM

monomorfe dell'adulto insorge in età adulta, prevalentemente fra i 20 e i 35 anni di età, e solo una minima parte rappresenta la persistenza di MPCM monomorfa insorta in età pediatrica. Entrambe le varianti, si associano in maniera variabile, a sintomatologia soggettiva cutanea da liberazione di mediatori con prurito, flushing e urticazione frequentemente indotta da stimoli fisici quali caldo, freddo, sole e sfregamento.

La mastocitosi cutanea diffusa (DCM) si presenta con quadro eterogeneo, età dipendente, caratterizzato da eritema generalizzato, estesa vescicolazione o formazione di bolle emorragiche ed erosioni nell'età infantile, seguiti successivamente da ispessimento generalizzato e iperpigmentazione della cute con aspetto a "buccia d'arancia", "pachidermico" o talora pseudoxantomatoso. Non si osservano lesioni singole. Questo tipo di mastocitosi cutanea, si associa a gravi sintomi da liberazione di mediatori e a valori elevati di sBT. Nella maggior parte dei casi, tende a risolvere con esiti pigmentari e aspetto a tipo cutis laxa. In una piccola percentuale di pazienti, le manifestazioni cutanee persistono in età adulta e si associano a WDSM.

Il mastocitoma si presenta come lesione infiltrata (placca o nodulo), unica o multipla (massimo 3 lesioni), colorito giallastro o brunoastro, di circa 1 cm di diametro, con tendenza a formazione di bolle, localizzato prevalentemente alle estremità, tronco, collo e volto. Il segno di Darier è intensamente positivo, sono spesso presenti segni e sintomi cutanei da liberazione di mediatori; si presenta, nella stragrande maggioranza dei casi, precocemente nei bambini e tende a regredire spontaneamente prima della pubertà; rarissimo nell'adulto e, nei casi pubblicati, non è stata evidenziata SM.

La diagnosi di mastocitosi cutanea nel bambino, in presenza di lesioni cutanee tipiche associate a segno di Darier positivo, è clinica. Una biopsia cutanea per esame istologico e immunoistochimica dovrà essere effettuata in tutti i casi dubbi.

Dopo la formulazione della diagnosi, il paziente viene preso in carico per follow-up e non è indicata l'effettuazione di indagini invasive, quali la biopsia midollare, tranne in rari casi con chiari segni di SM avanzata (ad esempio splenomegalia) e/o di un'altra neoplasia ematologica.

Nel paziente adulto, il riscontro di lesioni cutanee tipiche per mastocitosi cutanea con diagnosi clinica associata o meno a conferma istologica (la biopsia cutanea è fortemente raccomandata in presenza di lesioni dubbie) rappresenta, di per sé un'indicazione assoluta all'effettuazione di un work-up completo mirato a evidenziare una forma sistemica. Un adulto con lesioni cutanee tipiche, infatti, è affetto da SM in più del 90% dei casi. Lesioni maculo-papulari sono presenti in una percentuale elevata delle SM non avanzate, anche se variabile a seconda delle casistiche, mentre sono documentabili solo nel 50% o meno delle AdvSM, in particolare sono spesso assenti nella MCL.

Sulla base dei dati del Registro dell'ECNM è stato elaborato uno score predittivo del coinvolgimento sistemico, in un paziente adulto, con lesioni cutanee da MPCM/UP [Tabella 1](#).

Tabella 1. Score predittivo del rischio di coinvolgimento sistemico nel paziente adulto con lesioni cutanee tipiche (Fuchs et al. J. Allergy Clin Immunol Pract. 2021)

Parametro	Score
Triptasi sierica ng/ml	
<10	-1
≥10 e <15.0	0
≥15.0 e <20	1
≥20	3
Sintomi ossei o osteoporosi	1
Sintomi costituzionali o cardiovascolari	1

Rischio basso (-1 e 0 punti), rischio medio/intermedio (1-2 punti), rischio alto (3-5 punti)

Figura 1. Segno di Darier



Figura 2. A: Mastocitosi maculopapulare polimorfa in bambino tronco; B: Interessamento frontale



Figura 3. Mastocitosi cutanea maculopapulare variante monomorfa in adulto

Bibliografia essenziale

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;137:35-45

Lange, M.; Hartmann, K.; Carter et al, P. Molecular Background, Clinical Features and Management of Pediatric Mastocytosis: Status 2021. *Int J Mol Sci* 2021;22:2586

Fuchs D, Kilbertus A, Kofler K et al. Scoring the Risk of Having Systemic Mastocytosis in Adult Patients with Mastocytosis in the Skin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Apr;9(4):1705-1712.e4

Matito A, Azana JM, Torrelo A, Alvarez-Twose Cutaneous Mastocytosis in Adults and Children. *Immunol Allergy Clin N Am* 2018;38:351-363

Carter MC, Bai Y, Ruiz-Esteves KN, et al. Detection of KIT D816V in peripheral blood of children with manifestations of cutaneous mastocytosis suggests systemic disease. *Br J Haematol* 2018;183(5):775-782

La diagnosi di mastocitosi sistemica in assenza di lesioni cutanee

Dott.ssa Ilaria Tanasi

UO Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

In assenza di lesioni cutanee suggestive di SM, il sospetto diagnostico si basa sul valore di sBT e sulla presenza di altri elementi clinici di sospetto. I pazienti con storia di manifestazioni allergiche severe, in particolare di anafilassi dopo puntura di imenotteri o da farmaci e/o alimenti, o che presentino sintomi da rilascio di mediatori (ad esempio, flushing, orticaria, diarrea, epigastralgia, cefalea, episodi di ipotensione, ecc.) o un'osteoporosi severa, non riconducibile ad altre possibili cause, dovrebbero essere sottoposti ad accertamenti più approfonditi al fine di escludere una SM senza coinvolgimento cutaneo. È noto, infatti, che l'interessamento cutaneo può essere assente in un'alta percentuale di pazienti con ASM e MCL, ma anche le forme indolenti possono manifestarsi in assenza di localizzazioni cutanee. La prima descrizione di una variante indolente di SM senza coinvolgimento cutaneo risale ai primi anni '90, cui seguirono diverse *case series* volte ad indagare la prevalenza e le caratteristiche cliniche di questa nuova variante, fino all'inserimento nella classificazione WHO 2008 dell'entità provvisoria "mastocitosi isolata del midollo osseo" o BMM. Con la recente versione V della WHO la BMM viene riconosciuta come entità separata dalle altre forme di ISM per la sua prognosi particolarmente favorevole (vedi capitolo successivo). Si ritiene che la BMM rappresenti un'entità sottostimata, con una prevalenza variabile nei diversi studi dal 10 al 49%. Sebbene la BMM abbia un andamento clinico indolente, studi recenti hanno dimostrato che il rischio di manifestazioni allergiche IgE mediate severe, in particolare di anafilassi da imenotteri, è significativamente più elevato rispetto ai pazienti con ISM e lesioni cutanee.

Nonostante l'importanza di una diagnosi precoce, ad esempio al fine di prevenire manifestazioni allergiche *life-threatening*, diversi fattori contribuiscono a renderla talora difficile.

La BMM si distingue per l'assenza di coinvolgimento cutaneo, valori di sBT normali o poco elevati, scarsa infiltrazione mastcellulare e anafilassi come sintomo di esordio più frequente. Nella V edizione della WHO, vengono definiti i criteri diagnostici che caratterizzano questa forma e che includono, oltre ai criteri per SM, l'assenza di lesioni cutanee e di "B" e "C" findings e la presenza di livelli di sBT <125 ng/ml.

Un'alta percentuale di pazienti con BMM non presenta i classici aggregati di mastociti clonali necessari a soddisfare il criterio istologico per la diagnosi, ma isolati mastociti atipici o in piccoli aggregati. Inoltre, la sBT alla diagnosi può essere nella norma o solo moderatamente aumentata a dimostrazione del basso *burden* di malattia. Per tali ragioni, in presenza di un quadro clinico sospetto per SM, è di fondamentale importanza riferire il paziente ad un centro specializzato, che disponga di strumenti diagnostici adeguatamente sensibili da consentire di porre diagnosi anche sulla base dei soli tre criteri minori.

In assenza di lesioni cutanee suggestive di mastocitosi, il percorso diagnostico è guidato dai valori

di sBT e dal quadro clinico, indagando attentamente l'eventuale presenza di sintomi da rilascio di mediatore (es. flushing, prurito, dolori addominali, diarrea, sintomi sistemici, ipotensione, ecc.), o la storia di manifestazioni allergiche severe o di anafilassi da imenotteri. Anche un'osteoporosi severa inspiegata, soprattutto in soggetti di sesso maschile, deve indurre il sospetto di BMM.

In presenza di un valore di sBT > 25 ng/ml e di un quadro clinico suggestivo, la diagnosi di mastocitosi dovrebbe sempre essere esclusa mediante studio midollare comprensivo di esame morfologico e ricerca della mutazione D816V di KIT su sangue midollare, analisi citofluorimetrica ed esame istologico. Inoltre, nei casi di sospetta SM-AHN, lo studio midollare dovrebbe includere anche l'analisi citogenetica.

È importante sottolineare, tuttavia, che un valore di sBT elevato potrebbe essere secondario ad altre condizioni (es. orticaria cronica, infezioni elmintiche, insufficienza renale, altre patologie ematologiche mieloidi, ecc.) o suggerire una ipertriptasemia familiare (*alpha-tryptasemia* - HaT). La HaT, descritta per la prima volta nel 2016 come una condizione genetica a trasmissione autosomica dominante, deriva dall'acquisizione germinale di un numero variabile di copie aggiuntive (duplicazioni, triplicazioni o oltre) su un singolo allele del gene *TPSAB1*, sito sul braccio corto del cromosoma 16 e che codifica per le isoforme a e b della triptasi. Ciò si traduce, clinicamente, in un incremento dei livelli sBT e, talora, nella presenza di sintomi da attivazione mastocitaria che si sovrappongono ai sintomi della SM, compreso un aumento del rischio di anafilassi.

Poiché studi recenti, hanno dimostrato che il 5% circa della popolazione generale e fino al 17% dei pazienti con SM presenta tale tratto genetico familiare, la genotipizzazione del gene *TPSAB1* è stata suggerita nel work-up diagnostico della SM. Nella versione V della classificazione WHO viene inoltre definito come il livello di sBT > 20 ng/ml, come criterio minore, debba essere aggiustato in caso di HaT. Pertanto, in presenza di elevati livelli sierici di sBT, ma in assenza di sintomi chiaramente suggestivi di SM, o in pazienti nei quali lo studio midollare abbia escluso una SM, è consigliato il monitoraggio clinico-laboratoristico e la genotipizzazione del gene *TPSAB1* o, se non disponibile, il dosaggio della sBT sierica nei familiari.

In pazienti con un valore di sBT superiore alla norma (> 11,4 ng/ml) ma inferiore a 25 ng/ml, la valutazione midollare è comunque indicata qualora siano presenti sintomi suggestivi della patologia o in caso di positività della ricerca della mutazione D816V di KIT su sangue periferico. Poiché in pazienti con BMM l'analisi molecolare in ASO-qPCR o ddPCR su sangue periferico, recentemente inclusa nell'algoritmo diagnostico proposto dall'ECNM, ha dimostrato una sensibilità inferiore a quanto riportato in pazienti con ISM e lesioni cutanee, la negatività della ricerca su sangue periferico non consente di escludere la diagnosi.

In caso di anamnesi positiva per anafilassi da imenotteri, farmaci o alimenti o idiopatiche, l'applicazione dello score proposto dallo *Spanish Network on Mastocytosis* (REMA) consente di identificare i pazienti meritevoli di approfondimento diagnostico e studio midollare. I pazienti il cui REMA score sia ≥ 2 , sulla presenza o meno di quattro parametri valutati (sesso maschile, sBT > 25 ng/ml, sincope o presincope e assenza di orticaria e angioedema in corso di reazione allergica) [Tabella 1](#), hanno un'elevata probabilità di essere affetti da un disordine clonale mastocitario, con una sensibilità del 92% e una specificità del 81%.

Tabella 1. REMA score per la selezione dei pazienti con sintomi da mediatore e assenza di lesioni cutanee tipiche da indirizzare alla biopsia midollare nel sospetto di mastocitosi sistemica (Alvarez-Twose I et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2010)

Sesso		Sintomi clinici	Triptasi basale	
Maschio	+1	Assenza di orticaria, prurito e/o angioedema	+1	<15 ng/ml -1
Femmina	-1	Orticaria, prurito e/o angioedema	-2	>25 ng/ml +2
		Pre-sincope o sincope	+3	

Infine, poiché il 5% circa dei pazienti con BMM presenta livelli di sBT entro i limiti di norma (<11,4 ng/ml), la diagnosi andrebbe comunque esclusa in pazienti con forti elementi clinici di sospetto.

Circa un terzo dei pazienti con SM presenta un'osteopatia che può manifestarsi in forma di osteoporosi, osteopenia o osteosclerosi, con conseguente aumento del rischio di fratture.

La prevalenza dell'osteoporosi, nei pazienti affetti da SM, è probabilmente sottostimata, con percentuali variabili tra l'8 e il 40% nelle forme indolenti. Viceversa, la SM è considerata una rara causa di osteoporosi secondaria e l'incidenza di SM, tra pazienti con osteoporosi inspiegata, non è del tutto nota. L'osteoporosi inspiegata può rappresentare l'unica manifestazione di sospetto per BMM, la cui diagnosi dovrebbe essere esclusa in pazienti con ridotta densità minerale ossea per età, non ascrivibile ad altre cause, soprattutto se giovani o di sesso maschile.

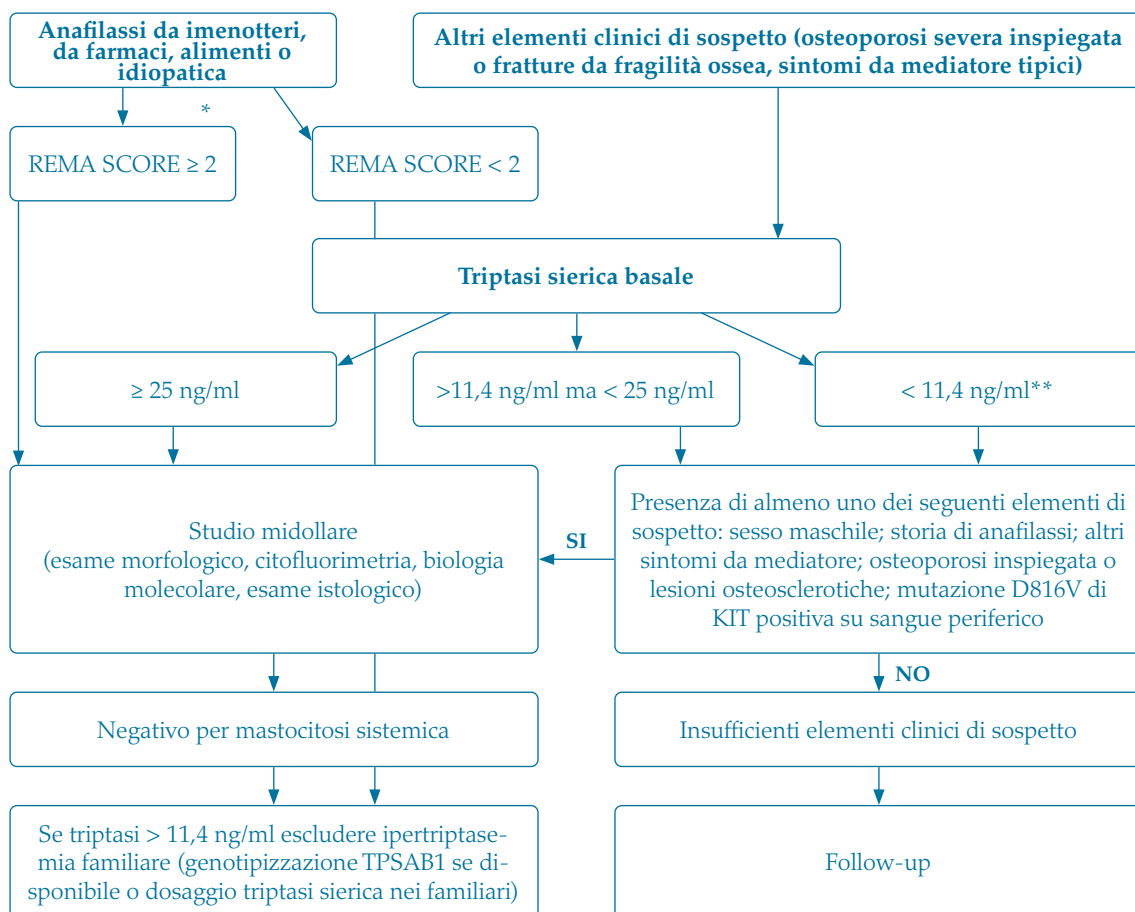
Diversamente dai pazienti con anafilassi da imenotteri, per i quali il REMA score può fornire l'indicazione allo studio midollare, per la valutazione dei pazienti con osteoporosi inspiegata e sospetta SM, in assenza di lesioni cutanee sospette, non è ancora disponibile uno score diagnostico predittivo della diagnosi.

In questi casi la determinazione della sBT può suggerire l'indicazione allo studio midollare in pazienti con livelli > 25 ng/ml. Tuttavia, da un recente studio condotto su un'ampia coorte di pazienti, è emerso che circa il 40% dei pazienti con osteoporosi severa e disordini clonali mastocitari, presenta valori di sBT < 20 ng/ml. Pertanto, anche in presenza di valori di sBT solo poco superiori al limite di 11,4 ng/ml, ma in presenza di elementi clinici di sospetto, permane l'indicazione allo studio midollare.

In conclusione, la diagnosi di BMM dovrebbe essere sempre esclusa in pazienti con quadro clinico suggestivo (es. anafilassi ricorrenti, osteoporosi severa inspiegata, sintomi da mediatore). Nel caso di pazienti con valore di sBT elevato è sempre indicato lo studio midollare, ma valori di sBT nella norma non consentono di escludere la diagnosi. Una proposta di algoritmo diagnostico è rappresentata nella [Figura 1](#).

È importante ricordare che anche le forme di mastocitosi avanzata possono essere caratterizzate dall'assenza di localizzazione cutanea, ma in queste forme i segni di burden di malattia più evidenti, compreso il livello di triptasi elevato, conducono più velocemente e agevolmente alla diagnosi.

Figura 1. Algoritmo diagnostico suggerito per i pazienti con sospetta SM in assenza di lesioni cutanee



* La determinazione della triptasi sierica basale è indispensabile per il calcolo del REMA score

** se sBT < 11,4 ng/ml ed elementi clinici di sospetto, ma non sono disponibili tecniche diagnostiche sensibili il paziente, andrà seguito in follow-up monitorando la triptasi o inviato a centri di riferimento per gli esami diagnostici

Bibliografia essenziale

Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(3):680–686

Alvarez-Twose I, Zanotti R, González-de-Olano D, et al. Nonaggressive systemic mastocytosis (SM) without skin lesions associated with insect-induced anaphylaxis shows unique features versus other indolent SM. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):520–528

Zanotti R, Bonifacio M, Lucchini G, et al. Refined diagnostic criteria for bone marrow mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia* 2022; 36(2):516–524

Zanotti R, Bonifacio M, Isolan C, et al. A Multidisciplinary Diagnostic Approach Reveals a Higher Prevalence of Indolent Systemic Mastocytosis: 15-Years' Experience of the GISM Network. *Cancers (Basel)* 2021 Dec 20;13(24):6380

Alvarez-Twose I, González de Olano D, Sánchez-Muñoz L et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1269–1278.e2

La diagnosi istologica, citologica e immunofenotipica

Prof. Umberto Gianelli

Professore Ordinario di Anatomia Patologica Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano - SC Anatomia Patologica ASST-Santi Paolo e Carlo, Presidio Ospedaliero San Paolo Milano

I criteri per la diagnosi di mastocitosi sono stati ben delineati nella classificazione dei tumori dei sistemi ematopoietico e linfoide proposta dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) del 2017. Pur rimanendo sostanzialmente validi, recentemente sono state pubblicate in letteratura due proposte di aggiornamento dei criteri per la diagnosi di mastocitosi, che tengono conto della esperienza clinica acquisita in questi anni e delle novità identificate dalla ricerca scientifica.

In tutti i casi, per la diagnosi di mastocitosi è previsto un algoritmo diagnostico sostanzialmente schematizzabile in tre momenti: 1) identificazione mastociti atipici nei classici aggregati, ma anche talora in aggregati sub-diagnostici o dispersi; 2) identificazione della variante clinico-patologica di mastocitosi cutanea o sistemica; 3) identificazione di una eventuale malattia ematologica associata a SM o di eventuali alterazioni mieloproliferative e mielodisplastiche associate alla componente ematopoietica.

Aspetti citologici

I mastociti sono cellule di media taglia, di forma epitelioidi, con nucleo centrale tondeggiante ed un citoplasma chiaro, ricco di fini granulazioni citoplasmatiche, metacromatiche alla colorazione Giemsa.

Nella mastocitosi sono distinti principalmente 4 tipi morfologici di mastociti, che corrispondono a un diverso grado maturativo:

1. mastocita maturo tipico (rotondo, ben granulato, con nucleo rotondo centrale);
2. mastocita atipico allungato con le caratteristiche estroflessioni citoplasmatiche, nucleo ovale ed eccentrico, citoplasma ipogranulato o con focale accumulo dei granuli (definito come mastocita atipico di tipo I);
3. mastocita atipico con nucleo bi- o multilobato ("mastocita atipico di tipo II");
4. cellula simil-blastica con granuli metacromatici.

L'atipia morfologica correla, in parte, con il comportamento clinico della malattia. Nei casi più indolenti i mastociti atipici sono più spesso di tipo I o con ampio citoplasma ipergranulato e granulazioni metacromatiche di dimensioni superiori al normale ("forme ben differenziate"). Nelle forme ad andamento clinico più aggressivo le atipie sono più marcate, includendo mastociti di tipo II o ad abito blastico (mastoblasti).

Il pattern morfologico caratterizzato da mastociti rotondeggianti e ben granulati, simili ai mastociti normali, viene definito come SM ben differenziata (*well-differentiated systemic mastocytosis, WDSM*) che può essere associato a tutte le varianti di mastocitosi. Tale aspetto, è spesso associato alla mancanza di mutazione KIT D816V (ma possono essere presenti mutazioni KIT non canoniche) e reattività da debole a negativa per CD25, ma forte espressione di CD30.

Aspetti istologici

La diagnosi istologica di SM, si basa sul riconoscimento d'infiltrati compatti e multifocali di mastociti (almeno 15) nel midollo osseo o in altri organi extracutanei. All'interno di tali aggregati, frequentemente, i mastociti presentano un aspetto fusato e/o una ridotta granularità. Gli aggregati spesso contengono anche eosinofili e linfociti sparsi, o sono adiacenti a noduli linfoidi reattivi. In corso di indagine istologica, le tecniche d'immunoistochimica permettono di identificare dapprima gli antigeni normalmente espressi dalla cellula mastocitaria (triptasi e CD117) e successivamente quelli che caratterizzano il mastocita patologico (CD25, CD2, CD30). In assenza di aggregati mastocitari, è necessario porre attenzione a identificare la presenza di mastociti sparsi con morfologia atipica. Questo dato, insieme all'espressione immunofenotipica aberrante, alla presenza delle mutazioni di c-KIT e all'incremento della sBT >20 µg/L, può infatti permettere di fare diagnosi di SM.

Idealmente, il *report* anatomo-patologico per la diagnosi di SM nel midollo osseo dovrebbe contenere le seguenti informazioni:

1. valutazione della cellularità midollare complessiva e descrizione quantitativa e qualitativa delle tre serie emopoietiche, con particolare attenzione alla identificazione di segni di mielodisplasia o mieloproliferazione;
2. descrizione dettagliata dell'infiltrato mastocitario: pattern di infiltrazione (interstiziale, in aggregati, diffuso), percentuale dell'infiltrato mastocitario, morfologia dei mastociti, caratteristiche immunoistochimiche;
3. valutazione della eventuale malattia ematologica associata (importanza della esecuzione di marcatori quali CD34 e CD117 per la ricerca di eventuali blasti). Qualora non siano riconoscibili i criteri diagnostici di una malattia ematologica associata, è tuttavia estremamente importante segnalare la presenza di eventuali segni di displasia morfologica a carico delle serie emopoietiche e/o di mieoproliferazione che rientrano nei *B findings*;
4. valutazione del grado di fibrosi in accordo ai criteri WHO.

Aspetti citofluorimetrici

È possibile identificare i mastociti nell'aspirato di midollo osseo mediante uno studio multiparametrico in citofluorimetria, utilizzando un pannello minimo di marcatori: i mastociti si caratterizzano per la forte espressione di CD117, l'assenza d'espressione di CD34 e la positività per CD45, CD68, CD44 e FcεR1. È possibile, inoltre, distinguere i mastociti patologici dai mastociti normali dimostrando la caratteristica espressione aberrante di CD25, oltre che di CD2 e del CD30. Il numero di mastociti patologici presenti nel midollo delle forme indolenti è riportato generalmente inferiore al 2% delle cellule CD45 positive, con un range che va dallo 0,002% allo 1,7%.

Aggiornamento dei criteri diagnostici in accordo alla classificazione WHO 2022 dei tumori emato-linfoidi

Le principali modifiche ai criteri diagnostici proposte nella V edizione della classificazione WHO riguardano i criteri minori, la definizione di una nuova variante osteomidollare della malattia e l'introduzione di un nuovo *B finding*.

In particolare, il riconoscimento di qualsiasi mutazione attivante il gene KIT (oltre alla mutazione canonica D816V) viene accettato come criterio minore per la diagnosi di SM, così come l'espressione immunofenotipica della molecola CD30. Inoltre, viene precisato che i livelli di sBT, il cui cut-off è fissato a 20 ng/ml, devono essere aggiustati in presenza di HaT. Vengono definiti i criteri diagnostici della BMM, caratterizzata dall'assenza di interessamento cutaneo, di *B findings* e da livelli di sBT inferiori a 125 ng/ml. Da ultimo, la presenza di mutazione KITD816V con una frequenza allelica > 10% viene riconosciuta come *B finding*.

Aggiornamento dei criteri diagnostici in accordo alla "International Consensus Classification (ICC) of Myeloid and Lymphoid Neoplasms"

Le proposte classificative della ICC sono sostanzialmente in linea con la classificazione WHO e riguardano in primo luogo una migliore precisazione dei criteri diagnostici.

In particolare, si propone di rafforzare il criterio morfologico maggiore, volto alla identificazione di aggregati di mastociti atipici, mediante la documentazione dell'espressione immunofenotipica dei marcatori mastocitari: Triptasi e KIT(CD117). Anche in questo caso, la documentazione dell'espressione immunofenotipica della molecola CD30 viene accettato come criterio minore.

Un'altra definizione diagnostica, riguarda la presenza di eosinofilia. Si precisa che, in tutti i casi di eosinofilia, la documentazione della presenza di geni di fusione tirosin-chinasici associati alle neoplasie mieloidi/linfoidi con eosinofilia esclude la diagnosi di SM.

Nell'ambito delle diverse varietà di SM viene precisata meglio la diagnosi di MCL, definita come proliferazione di mastociti atipici immaturi comprendenti promastociti, blasti con granuli metacromatici e mastociti altamente pleomorfi o multinucleati, che devono rappresentare più del 20% della cellularità midollare complessiva. In tale contesto, è dunque possibile "ipotizzare" una MCL, valutando la biopsia osteomidollare anche nei casi di mieloaspirato inadeguato a causa della marcata fibrosi, se tali elementi immaturi atipici siano documentabili in percentuale adeguata.

Da ultimo, si è proposto di modificare la definizione di SM con malattia ematologica associata con quella più restrittiva di *SM con neoplasia mieloide associata* (SM-AHM). Tale modifica, si basa sulla osservazione che mutazioni del gene KIT comuni alla SM e alla neoplasia ematologica possono essere documentati solo nelle forme mieloidi, mentre l'assenza di tale mutazione nelle neoplasie linfoidi suggerisce la possibilità di due tumori concomitanti, senza una vera patogenesi comune.

Bibliografia essenziale

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC 2017

Khoury JD, Solary E, Ablu O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703-1719

Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: integrating morphological, clinical, and genomic data. *Blood* 2022;140(11):1200-1228

Zanotti R, Bonifacio M, Lucchini G, et al. Refined diagnostic criteria for bone marrow mastocytosis: a proposal of the European competence network on mastocytosis. *Leukemia* 2022;36(2):516-524

Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere* 2021;5(11):e646

Lo studio molecolare

Prof.ssa Simona Soverini

UO Ematologia "Lorenzo e Ariosto Seragnoli" Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale (DIMES), Università di Bologna

È noto come la lesione molecolare "driver" della SM consista in una mutazione del gene *KIT*, con conseguente attivazione costitutiva dello stesso e della sua attività tirosinchinasica. Il gene *KIT* codifica per una proteina che corrisponde al recettore per lo *stem cell factor*, una citochina che rappresenta il principale fattore di crescita per i mastociti, in quanto ne regola l'espansione e il differenziamento a partire dalle cellule staminali ematopoietiche, oltre a controllarne la sopravvivenza e indurre la chemiotassi dei mastociti maturi. A seguito di mutazioni somatiche *gain-of-function* a carico del gene *KIT*, vi è una stimolazione costante del recettore anche in assenza di ligando. La mutazione, di gran lunga più frequente nei pazienti adulti affetti da SM, è la sostituzione di un acido aspartico con valina a livello del residuo 816 (D816V), nel dominio tirosin-chinasico: questa mutazione si osserva, infatti, in più del 90% dei pazienti con SM. In un piccolo numero di casi, si possono riscontrare delle varianti al medesimo residuo, che vedono l'acido aspartico sostituito piuttosto da istidina (D816H), tirosina (D816Y), fenilalanina (D816F), isoleucina (D816I) o altri amminoacidi. In un numero altrettanto piccolo di casi, l'attivazione costitutiva di *KIT* è invece riconducibile a mutazioni puntiformi in altre regioni, come il dominio juxta-membrana, importante per la regolazione dell'attività chinasica (ad esempio, la V560G). Mutazioni in posizioni diverse dal codone 816, sono state più frequentemente riportate in casi con forme avanzate di SM, in particolare MCL. Vi sono poi, rari casi apparentemente negativi per mutazioni del gene *KIT*.

Nella classificazione WHO del 2017, la mutazione D816V era l'unica riconosciuta come uno dei criteri minori concorrenti a determinare la diagnosi di SM. Più recentemente, sia la versione V della WHO che una *consensus conference* di esperti internazionali ha proposto che qualsiasi mutazione del gene *KIT* in grado di attivare il recettore in maniera indipendente dal ligando, e non solo la D816V, sia considerata come criterio minore per la diagnosi. Una lista di queste mutazioni è riportata alla [Tabella 1](#).

Mutazioni in geni coinvolti nella patogenesi e/o nella progressione delle neoplasie mieloidi (come *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *CBL*, *RUNX1*, *EZH2*, *RAS*, ecc.) sono state inoltre osservate, principalmente in pazienti con forme avanzate (più spesso SM-AHN). Sia la presenza che il numero di queste mutazioni addizionali hanno un valore prognostico. In particolare, mutazioni nei geni *SRSF2*, *ASXL1*, e *RUNX1* sono state associate ad una sopravvivenza globale (*overall survival* – OS) significativamente più breve. Dal punto di vista diagnostico, in caso di sospetta SM, il primo studio molecolare da intraprendere è la ricerca di mutazioni attivanti nel gene *KIT*. Dal momento che, specialmente nei pazienti con ISM, il grado di infiltrazione del midollo osseo da parte dei mastociti neoplastici è sovente molto basso, è necessario ricorrere a un saggio che garantisca un'elevata sensibilità. Devono quindi essere utilizzate metodiche basate sulla reazione a catena della polimerasi (PCR) con primers e sonde mutazione-specifici, come l'allele-specific oligonucleotide quantitative PCR (ASO-qPCR) o la digital droplet PCR

(ddPCR). Questi saggi hanno anche il vantaggio di essere quantitativi. La quantificazione della *variant allele frequency* (VAF), detta anche *allele burden* (AB) offre importanti informazioni:

- dal punto di vista diagnostico, l'AB correla con il sottotipo WHO. Infatti, la V versione della WHO ha recentemente proposto di includere tra i "B" findings un AB superiore al 10%;
- dal punto di vista prognostico, è stato riportato che un AB maggiore o minore del 2% permette di stratificare i pazienti con SM in due sottopopolazioni a prognosi significativamente diversa (peggiore in caso di AB>2%). Inoltre, un AB>6% nel sangue periferico riflette un coinvolgimento multilineare (mutazione D816V non ristretta unicamente ai mastociti ma presente anche in altre sottopopolazioni, non necessariamente solo mieloidi segno che la mutazione è insorta ad un livello gerarchicamente più alto, ossia in un progenitore mieloide comune o addirittura in una cellula staminale multipotente). Pazienti con coinvolgimento multilineare, hanno una probabilità di progressione significativamente maggiore;
- per il monitoraggio della risposta alla terapia.

Tra i criteri minori di diagnosi di SM, vi è l'identificazione di mutazioni attivanti di KIT nel midollo osseo del paziente o nel sangue periferico. È importante sottolineare che nel caso di sospetto fondato di SM, se la mutazione risultasse assente su sangue periferico, andrebbe ricercata su midollo osseo, poiché in caso di malattia indolente a basso burden mastocitario, la quota di cellule mutate circolanti è spesso troppo esigua in rapporto alla sensibilità dei test utilizzati.

È importante notare che il sequenziamento di nuova generazione (NGS) ha una sensibilità di 1-2 logaritmi inferiore (difficilmente scende al di sotto del 5%), rispetto alla ASO-qPCR e alla ddPCR. Per questo motivo, nonostante i più comuni pannelli mieloidi includano anche il gene *KIT*, il ricorso all'NGS in prima battuta al fine di ricercare la mutazione D816V o le sue varianti non è indicato. L'NGS può essere utile invece in un secondo momento, in caso di negatività per la mutazione D816V o sue varianti rilevabili mediante ASO-qPCR o ddPCR o peptide nucleic acid-mediated PCR (PNA-mediated PCR), al fine di evidenziare mutazioni attivanti rare o in altre regioni del gene. Può essere inoltre utile, specialmente nei casi con una diagnosi di ASM o SM-AHN, per valutare la presenza di mutazioni addizionali in geni mieloidi, visto il loro potenziale valore prognostico. Una proposta di flow-chart per la ricerca di mutazioni attivanti di KIT è rappresentata nella [Figura 1](#).

In caso si riscontri eosinofilia associata, la ricerca del riarrangiamento *FIP1L1-PDGFR* mediante RT-PCR è inoltre consigliata.

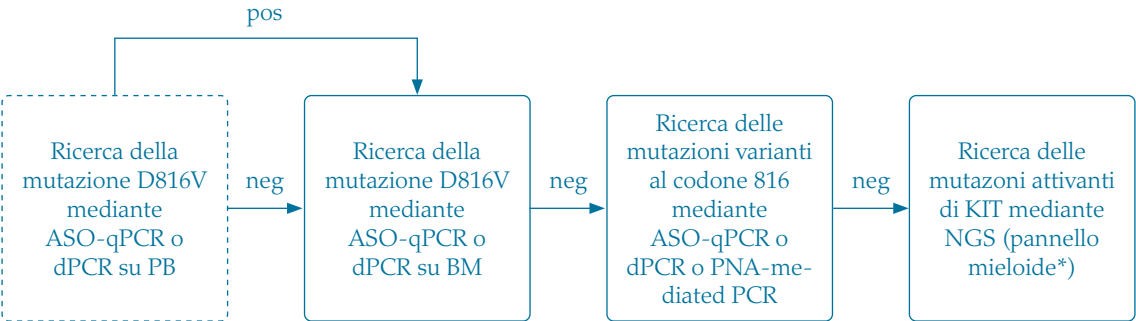
Gli studi molecolari dovrebbero essere completati dall'analisi del cariotipo mediante bandeggio cromosomico e FISH, in quanto le alterazioni citogenetiche non sono infrequenti nei pazienti con SM avanzata, specialmente SM-AHN, e tali alterazioni hanno valore prognostico in termini di sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*- PFS) e OS e possono supportare la diagnosi di SM-AHN.

Amplificazioni del gene *TPSAB1*, che codifica per l'alfa triptasi, sono associate alla HaT. Se disponibile, la valutazione dell'amplificazione del gene *TPSAB1* dovrebbe essere effettuata, in quanto il numero di copie dovrebbe essere tenuto in considerazione per correggere i valori di sBT, per diagnosi di SM e per i "B" findings, anche se al momento non sono ancora disponibili formule condivise e validate.

Tabella 1. Varianti oncogeniche riportate nel gene KIT in casi di SM dell’adulto

Varianti oncogeniche di KIT			
Del417-419insF	ITD502-503	V559I	D816H
Del417-419insI	503_504insAY	Del559-560	D816I
Del417-419insNA	ITD504	V560G	D816V
Del417-419insY	ITD505-508	K642E	D816Y
Del419	K509I	V654A	D816T
InsFF419	F522C	L799F	D820G
ITD501-502	W557R	D816A	N822I
501_502InsAF	V559A	D816F	N822K

Figura 1. Flow chart dei test da eseguire per la ricerca di mutazioni attivanti di KIT come criterio minore per la diagnosi di SM



Abbreviazioni: PB, sangue periferico; BM, midollo osseo
(*) il pannello mieloide in NGS fornisce informazioni utili anche dal punto di vista prognostico

Bibliografia essenziale

Piao X, Bernstein A. A point mutation in the catalytic domain of c-kit induces growth factor independence, tumorigenicity, and differentiation of mast cells. *Blood* 1996 Apr 15;87(8):3117-23

Khoury JD, Solary E, Abl O et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022 Jul;36(7):1703-1719

Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K et al Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2013 Oct 3;122(14):2460-6

Arock M, Hoermann G, Sotlar K 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* 2022 Jun;149(6):1855-1865

Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet* 2016 Dec;48(12):1564-1569

La prognosi

Dott. Francesco Mannelli

SOD Ematologia, CRIMM (Centro Ricerca e Innovazione Malattie Mieloproliferative), AOU Careggi, Università degli Studi di Firenze

Introduzione

Trattandosi di una malattia con estrema eterogeneità di comportamento clinico, un'adeguata definizione della prognosi della mastocitosi sistemica rappresenta la base essenziale per l'impostazione di un percorso di monitoraggio e/o trattamento. L'ampliamento delle conoscenze biologiche ha permesso, negli ultimi anni, una maggiore accuratezza nella stratificazione prognostica dei pazienti e sono disponibili, allo stato attuale, numerosi parametri clinici e biologici, che possono supportare le decisioni terapeutiche da parte del clinico.

Classificazione in varianti cliniche della WHO

La definizione della variante clinica è cruciale nella gestione clinica del paziente, perché ne è stato dimostrato con chiarezza il significato prognostico. In termini generali, è ormai ben stabilito come la variante indolente non modifichi l'aspettativa di vita di un paziente, mentre all'estremo opposto la forma leucemica (MCL) è gravata da una prognosi altamente infausta. Pertanto, appare del tutto evidente come l'adozione di un approccio terapeutico debba essere proporzionale ai rischi, determinati dalle caratteristiche della malattia. La WHO prevede, inoltre, come variante clinico-patologica della ISM la cosiddetta mastocitosi isolata del midollo osseo (BMM), forma che è stata associata ad un andamento clinico particolarmente indolente, mentre le varianti ASM, SM-AHN e MCL vengono generalmente raggruppate come AdvSM allo scopo di enfatizzarne la prognosi complessivamente sfavorevole. La versione attualmente vigente della WHO, risale al 2017 ed è stata recentemente formulata una proposta di aggiornamento da parte di un gruppo di esperti. Allo stato attuale, continua a rappresentare la piattaforma fondamentale per la stratificazione della prognosi.

Aspetti critici della WHO

Sebbene significativa sul piano prognostico, la classificazione WHO presenta alcuni aspetti ampiamente dibattuti. Nella pratica clinica, la distinzione tra alcune delle varianti non è sempre netta e l'interpretazione di alcune variabili, ai fini della valutazione dei reperti "B" e "C", è condizionata da un certo grado di soggettività e dipendenza dall'operatore. Talvolta, alcuni sintomi possono essere legati all'effetto dei mediatori e non all'espressione di un effettivo danno d'organo: in tal senso il quadro maggiormente soggetto a difficoltà interpretative è quello della diarrea. Inoltre, sebbene tutti i reperti "C" conducano alla definizione di una variante ASM, questi possono essere caratterizzati da un'ampia variabilità in termini di impatto clinico. A titolo di esempio, le conseguenze cliniche, causate da un coinvolgimento epatico con ipertensione portale, sono decisamente più gravose di una citopenia moderata e stabile nel tempo. Vale la pena evidenziare anche come ad essere rilevante non sia unicamente la presenza in sé di un danno d'or-

gano, quanto la rapidità nella progressione di tale danno, aspetto del quale la Classificazione WHO non tiene conto. Altra questione dibattuta, riguarda l'effettiva rilevanza prognostica della variante SSM. In un ampio studio retrospettivo dell'ECNM, le stime di sopravvivenza dei pazienti con SSM erano simili a quelle di quelli con ISM. L'apparente impatto prognostico del carico di malattia potrebbe dipendere più dall'età, che si associa progressivamente con un incremento del "burden" di malattia, che dalle specifiche caratteristiche biologiche di questa variante.

Un tema rilevante riguarda la variante SM-AHN. In questo contesto clinico, la SM è spesso espressione di una neoplasia mieloide multi-mutata e ad alto rischio di progressione. Tuttavia, la SM può anche accompagnare malattie ematologiche relativamente indolenti (come la trombocitemia essenziale) e l'incidenza reale di SM-AHN è probabilmente sottostimata rispetto a quanto descritto in letteratura, soprattutto in presenza di una bassa quantità di mastociti, che può passare inosservata alle indagini diagnostiche. Per questi motivi, l'arricchimento relativo di casi sfavorevoli probabilmente influisce sulle analisi di sopravvivenza disponibili. Nonostante la Classificazione WHO attribuisca intrinsecamente la variante SM-AHN alla categoria delle mastocitosi "avanzate", nei singoli casi la componente mastocitaria dovrebbe essere stratificata in modo specifico sulla base dei reperti "B" e "C", in modo da stimarne l'effettivo impatto clinico. In casi selezionati, comprendere l'impatto delle singole componenti, mastocitaria e altra neoplasia ematologica, può risultare complicato a causa della sovrapposizione tra i quadri istopatologici e clinici.

Significato prognostico di moderne variabili biologiche

Alcuni parametri biologici sono stati proposti e testati nella SM con l'obiettivo di migliorare la stratificazione prognostica basata sulla WHO. Tra questi, il coinvolgimento multilineare della mutazione *KIT* D816V, quando evidenziato nelle forme indolenti, è in grado di predire in modo robusto la progressione verso varianti avanzate. L'ottenimento di questo dato, richiede tuttavia indagini di laboratorio generalmente non applicabili nella pratica routinaria.

Più facilmente disponibile è certamente la carica allelica del mutante del gene *KIT*, che correla efficacemente con le caratteristiche della malattia, la variante WHO (indolente vs avanzata) e la sopravvivenza complessiva. Al di là della sua associazione con la prognosi, la carica allelica di *KIT* ha dimostrato di essere uno strumento utile per la predizione della risposta nel contesto della terapia citoriduttiva.

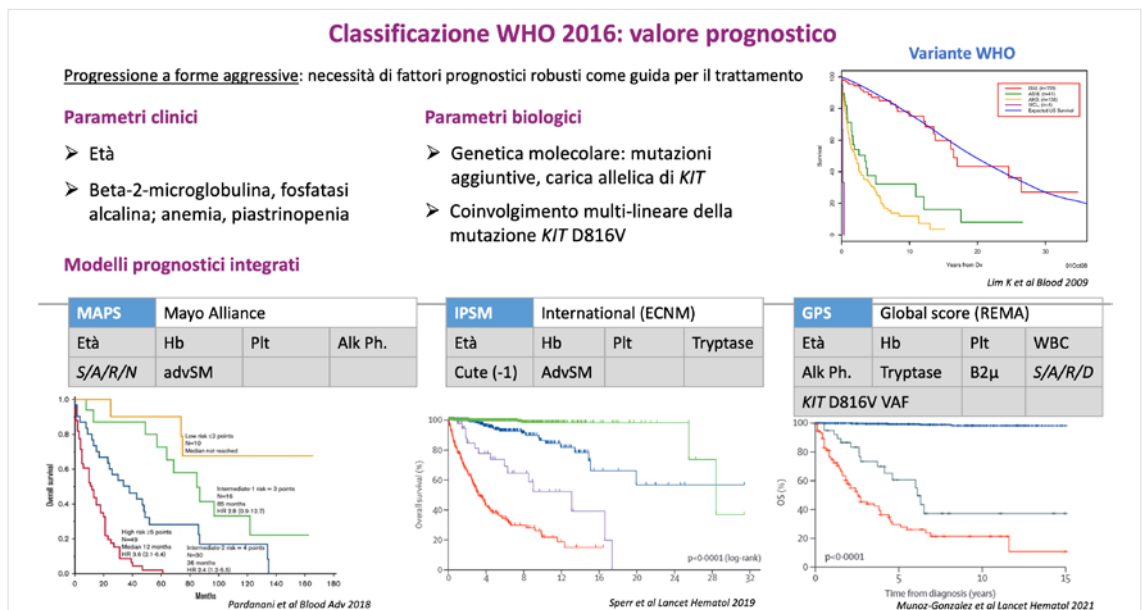
L'ampliamento delle tecniche di sequenziamento di nuova generazione (NGS), ha individuato la presenza di mutazioni aggiuntive, in particolare quelle a carico di alcuni geni (*SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*), come associata a resistenza al trattamento ed a sopravvivenze significativamente inferiori, rappresentando una base robusta per decisioni cliniche importanti quali l'avvio al trapianto allogenico.

Score prognostici integrati

Come anticipato, la SM è caratterizzata da ampia eterogeneità di manifestazioni cliniche e anche dalla molteplicità di parametri prognosticamente significativi, che vanno da variabili ottenibili con semplicità (emocromo, fosfatasi alcalina, sBT) a informazioni molto più complesse (coinvolgimento multilineare, genotipi ad alto rischio). Negli ultimi anni, sono stati perseguiti molti sforzi con l'intento di disciplinare una così grande quantità di informazioni, sostanzialmente nell'ottica di fornire strumenti utili a supporto delle decisioni cliniche. A tale scopo sono stati elaborati diversi modelli che incorporano variabili

cliniche e molecolari: tra i più rilevanti vanno riconosciuti il *Mayo Alliance Prognostic System* (MAPS), l'*International prognostic scoring system* (IPSM), il *Mutation-Adjusted Risk Score* (MARS) - [Figura 1](#). Alcuni modelli includono solo informazioni cliniche e sono più utili nella pratica di routine. Altri punteggi sono ibridi, nel senso che vedono l'introduzione di parametri biologici accanto a quelli clinici. La validità di questi modelli prognostici, è generalmente dimostrata su ampie coorti di pazienti e confermata su casistiche esterne. Questi strumenti hanno l'innegabile merito di fornire una piattaforma di riferimento per la gestione del paziente con mastocitosi. È tuttavia doveroso riconoscerne alcuni limiti: i dati sono ottenuti da studi retrospettivi con ampi periodi di reclutamento per poter raccogliere un numero sufficiente di pazienti, data la rarità della patologia. Questo, ha ovviamente delle implicazioni nell'interpretazione dei dati, per le ovvie variabilità nel tempo dei metodi diagnostici, delle modalità di trattamento, oltre a possibili differenze geografiche negli approcci di diagnosi e terapia.

Figura 1. Prognosi della mastocitosi sistemica: principali parametri clinico-biologici e score prognostici



Bibliografia essenziale

- Lim K-H, Tefferi A, Lasho TL et al (2009) Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 113:5727–5736
- Trizuljak J, Sperr WR, Nekvindová L et al (2020) Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification. *Allergy* 75:1923–1934
- Jawhar M, Schwaab J, Naumann N et al (2017) Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: *KIT* D816V and other molecular markers. *Blood* 130:137–145
- Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S et al (2016) Additional mutations in *SRSF2*, *ASXL1* and/or *RUNX1* identify a high-risk group of patients with *KIT* D816V+ advanced systemic mastocytosis. *Leukemia* 30:136–143
- Jawhar M, Schwaab J, Álvarez-Twose I et al (2019) MARS: Mutation-adjusted risk score for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol* 37:2846–2856

**Approccio
multidisciplinare al
paziente con mastocitosi
sistemica:
*gli esperti a confronto***

Valutazione allergologica

Mastocitosi e allergia al veleno di imenotteri: diagnosi e terapia

Dott.ssa Francesca Nalin

UOC Allergologia e Asma Center, AOUI - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Introduzione

I pazienti affetti da mastocitosi possono manifestare sintomi legati alla massiva attivazione dei mastociti e al conseguente rilascio di mediatori; i sintomi possono includere sintomi cutanei (prurito, flushing, ecc), sintomi gastro-intestinali (dolore addominale, dispepsia, diarrea), dolore alle ossa e ai tessuti molli, cefalea, ma il sintomo caratteristico, soprattutto delle forme indolenti, è l'anafilassi.

La prevalenza di anafilassi, infatti, nei pazienti con mastocitosi è molto più alta rispetto a quella della popolazione generale (0,05-2%) ed è stimata attorno al 22-49% negli adulti e tra il 6-9% nei bambini. Un'ampia varietà di stimoli (veleno di imenotteri, farmaci o alimenti) possono innescare la reazione anafilattica, sebbene in molti casi non sia possibile identificare alcun fattore scatenante (anafilassi idiopatica). In generale, gli studi presenti in letteratura hanno dimostrato che il trigger più comune di anafilassi nei soggetti con mastocitosi è rappresentato dalle punture di imenotteri.

Negli ultimi anni, si è sempre più delineata la stretta correlazione tra mastocitosi e allergia al veleno di imenotteri per vari motivi:

- la prevalenza dell'allergia al veleno di imenotteri, nella popolazione generale, è compresa tra lo 0,3% e l'8,9%, ma sale al 20-30% nei pazienti con mastocitosi;
- la puntura di imenottero rappresenta la più comune causa di anafilassi nei pazienti adulti con mastocitosi (22 - 60 % dei casi). Diversamente, nei bambini, la puntura di imenottero non gioca un ruolo cruciale come causa di anafilassi;
- nei soggetti affetti da allergie al veleno di imenotteri la prevalenza della mastocitosi è più alta che nella popolazione generale. Infatti, se nella popolazione generale i diversi studi epidemiologici confermano che la prevalenza è 1-1,7 casi su 10,000 adulti, nei soggetti con allergia al veleno di imenotteri la prevalenza sale a 7,9%.

I pazienti con SM, che hanno una pregressa anafilassi dopo puntura di imenotteri, nella maggior parte dei casi sono affetti da *Bone Marrow Mastocytosis* (BMM), associata ad un'ottima prognosi e caratterizzata da una predominanza nel sesso maschile, con valori più bassi di triptasi sierica e scarso infiltrato di mastociti midollari, pressoché assenti altri sintomi da rilascio dei mediatori e coinvolgimento dei soli mastociti senza interessamento di altre linee mieloidi. Al contrario, le anafilassi da imenotteri sembrano essere assenti nei pazienti con forme aggressive di mastocitosi, nonostante il maggior "burden" mastocitario. Inoltre, nei pazienti in cui la mastocitosi esordisce con anafilassi da imenottero sono descritte solo raramente progressioni in ASM o SM-AHN.

Diagnosi dell’allergia al veleno di imenotteri

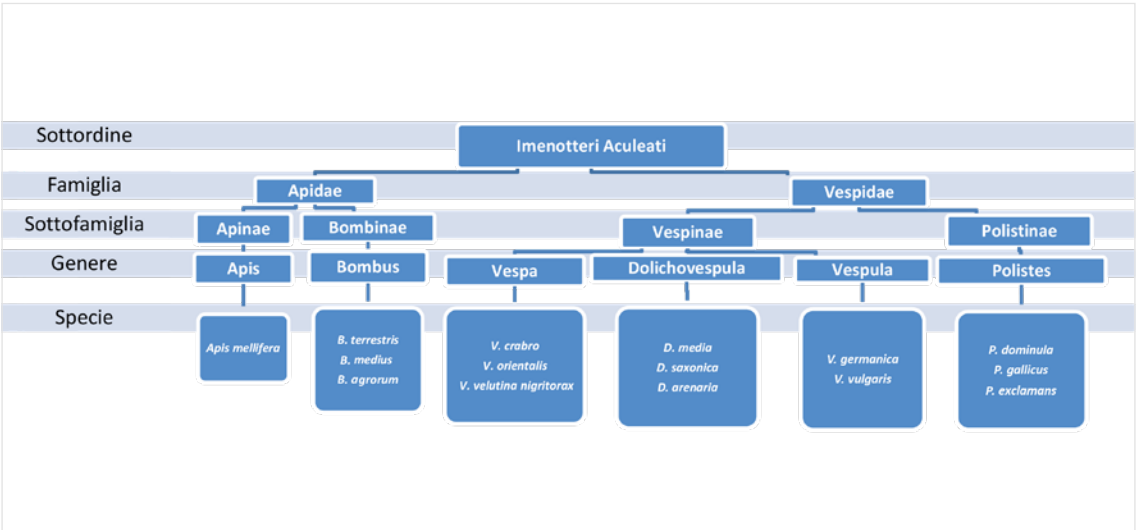
L'allergia al veleno di imenotteri (*hymenoptera venom allergy*: HVA) è una tipica allergia IgE-mediata, le cui manifestazioni cliniche sono il risultato della degranulazione dei mastociti innescata dal legame degli allergeni del veleno alle IgE specifiche (sIgE). La gravità delle reazioni, varia da reazioni locali ad una vera reazione anafilattica e quest’ultime vengono classificate in gradi a seconda della severità della reazione stessa [Tabella 1](#).

Tabella 1. Classificazione delle reazioni allergiche sistemiche secondo H. Muller

Grado I	Orticaria generalizzata, prurito, malessere, ansia
Grado II	Uno dei precedenti più due o più dei seguenti: angioedema, sensazione di costrizione toracica, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, vertigini
Grado III	Uno dei precedenti più due o più dei seguenti: dispnea, broncospasmo, stridore laringeo, disartria, raucedine, astenia, confusione, sensazione di morte imminente
Grado IV	Uno dei precedenti più due o più dei seguenti: calo pressorio, collasso, perdita di coscienza, incontinenza, cianosi

In Europa gli imenotteri che causano più frequentemente reazioni allergiche, appartengono alle famiglie Apidae e Vespidae. La famiglia Apidae comprende le api (*Apis mellifera*) e i bombi (*Bombus terrestris*), mentre la famiglia Vespidae è composta dalla sottofamiglia Vespinae, a cui appartengono i generi Vespula, Dolichovespula e Vespa, e dalla sottofamiglia Polistinae, comprendente il genere Polistes, diffuso soprattutto nell’area mediterranea [Figura 1](#).

Figura 1. Tassonomia delle specie di imenotteri più spesso responsabili di reazioni allergiche.
Diagnosi dell’allergia agli imenotteri in pazienti con mastocitosi



Il percorso diagnostico per l'allergia al veleno di imenotteri si basa sulla classificazione del tipo di reazione, sulla conferma del meccanismo patogenetico IgE-mediato e sull'identificazione dell'insetto pungitore. L'anamnesi, deve indagare la descrizione dei sintomi e del decorso della reazione (possibilmente documentato da certificazione medica), il numero di punture e le caratteristiche dell'insetto pungitore, laddove possibile.

Le attuali linee guida indicano l'esecuzione dei test diagnostici solo in pazienti che abbiano presentato una reazione immediata sistemica; infatti, non è infrequente il riscontro di una sensibilizzazione allergica ai test in vitro, anche in assenza di una storia clinica compatibile. Una delle principali cause di sensibilizzazione asintomatica è la presenza di sIgE a determinanti carboidratici cross-reattivi; tali determinanti sono presenti nelle piante e negli invertebrati e gli anticorpi IgE, contro tali carboidrati cross-reattivi, possono essere presenti in pazienti con allergia ai pollini o al veleno di imenotteri. Un recente studio, condotto su un gruppo di persone che ha tollerato le punture di imenotteri e con sIgE rilevabili, ha mostrato che solo il 5,3% dei pazienti sensibilizzati presentava gravi reazioni dopo la puntura.

I test cutanei rappresentano il *gold standard* della diagnostica e devono essere eseguiti almeno 2-4 settimane dopo la puntura, per escludere una falsa risposta negativa durante il periodo refrattario. Le Linee Guida Europee suggeriscono di eseguire i test cutanei a *step*, partendo dai *prick test* seguiti, in caso di negatività, dai test intradermici utilizzando gli estratti di veleni di api e vespidi.

Il test in vitro di primo livello è il dosaggio delle sIgE contro i principali allergeni del veleno e, anche questo, va eseguito ad almeno 4 settimane di distanza dalla reazione; grazie alla moderna tecnologia di biologia molecolare, nell'ultimo decennio è diventato possibile sviluppare una *component-resolved diagnosis* (CRD) mediante la ricerca di molecole ricombinanti degli allergeni, che ha ampiamente contribuito a risolvere molti problemi diagnostici, soprattutto nei casi dubbi per doppia sensibilizzazione o cross-reattività.

Terapia dell'allergia agli imenotteri in pazienti con mastocitosi

Non esiste un trattamento farmacologico preventivo per l'allergia al veleno di imenotteri. I pazienti affetti da tale allergia, dovrebbero avere sempre a disposizione la terapia d'emergenza, che include antistaminici, corticosteroidi e adrenalina auto-iniетtabile. L'adrenalina deve essere prescritta a tutti i pazienti che abbiano presentato una reazione sistemica; inoltre, secondo le Linee Guida Europee, nei pazienti affetti da disordini mastocitari e/o elevati livelli di triptasi sierica è consigliata la prescrizione di due auto-iniетtori.

Per ciò che attiene le reazioni locali estese (RLE), il rischio di una successiva reazione sistemica viene al momento ritenuto tale da non indicare la prescrizione dell'adrenalina; tuttavia, nel caso di una unica RLE, poiché non si può escludere completamente il rischio di una successiva reazione sistemica rispetto a pazienti che abbiano manifestato ripetute RLE, può essere comunque prescritta e venire revocata ai controlli successivi, qualora il paziente abbia di nuovo riportato una RLE ad una successiva ripuntura. L'immunoterapia per veleno di imenotteri (VIT) rappresenta un trattamento sicuro ed efficace che diminuisce il rischio di successive reazioni sistemiche e, di conseguenza, la morbilità e mortalità. Nella popolazione generale, viene riportata un'efficacia del 77-84% nei pazienti trattati per veleno di ape e del 91-96% nei pazienti trattati per veleno di vespe.

La VIT è indicata in tutti i soggetti (sia bambini che adulti) che abbiano sviluppato una reazione sistemica (grado III e IV) che coinvolga altri apparati oltre a quello cutaneo, con sensibilizzazione verso il veleno dell'imenottero responsabile, documentata dalla positività dei test cutanei e/o sierologici; può essere presa in considerazione anche nel caso di reazioni allergiche generalizzate di grado lieve/moderato (grado I e II) se si tratta di soggetti ad alto rischio di esposizione, o che abbiano riportato reazioni ripetute ed ingravescenti o che abbiano subito un grave deterioramento della "qualità della vita", a causa di un vero e proprio terrore di essere ripunti.

L'immunoterapia consiste in una fase di "induzione" e una di "mantenimento". La fase di induzione prevede la somministrazione, per via sottocutanea di dosi crescenti di estratto del veleno dell'imenottero pungitore, fino al raggiungimento della dose protettiva di 100 µg. La fase di mantenimento prevede la somministrazione di 100 µg di veleno ad intervalli di tempo regolari, per mantenere lo stato di tolleranza. Una volta raggiunto il dosaggio di mantenimento, gli intervalli tra le somministrazioni vanno mantenuti a 4 settimane nel primo anno, aumentabili a 6-8 settimane negli anni successivi; tali intervalli non riducono l'efficacia clinica della VIT, purché l'incremento di intervallo venga eseguito gradualmente.

In base ai dati presenti in letteratura, l'efficacia della VIT alle dosi standard nei pazienti con mastocitosi è leggermente inferiore rispetto alla popolazione generale, ma conferisce comunque una protezione completa nella maggior parte dei pazienti in seguito a successiva puntura (86%). Nei pazienti non completamente protetti che hanno presentato nuovamente una sintomatologia sistemica dopo puntura da parte dello stesso imenottero, è indicato aumentare la dose di mantenimento della VIT a 200 µg. Inoltre, nei pazienti con mastocitosi, una premedicazione con antistaminico H1 può essere utilizzata per ridurre il numero e la gravità di reazioni locali estese successive all'immunoterapia; più recentemente, diversi case report hanno dimostrato che il pretrattamento con anticorpi monoclonali anti-IgE (omalizumab) può consentire una fase di induzione più rapida e il raggiungimento di dosi più elevate di immunoterapia.

La letteratura ha confermato che, nella popolazione generale, la VIT va proseguita per un minimo di 5 anni per un'efficacia a lungo termine; nel caso di pazienti con disturbi mastocitari, l'indicazione è di proseguirla per tutto il corso della vita, dal momento che è stato dimostrato che i pazienti con mastocitosi e HVA hanno presentato reazioni molto gravi in seguito a punture successive alla sospensione della VIT.

Bibliografia essenziale

- Zanotti R, Lombardo C, Passalacqua G, et al. Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(1):135-139
- Bonadonna P, Scaffidi L. Hymenoptera Anaphylaxis as a Clonal Mast Cell Disorder. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38(3):455-468
- Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M et al. Anaphylactic Reactions After Discontinuation of Hymenoptera Venom Immunotherapy: A Clonal Mast Cell Disorder Should Be Suspected. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018 Jul-Aug;6(4):1368-1372
- Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, et al. Hymenoptera Venom Allergy: Management of Children and Adults in Clinical Practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2019;29(3):180-205
- Zanotti R, Tanasi I, Bernardelli A et al. Bone Marrow Mastocytosis: A Diagnostic Challenge. *J Clin Med* 2021 Apr 1;10(7):1420

Allergia ai farmaci e mastocitosi: percorso diagnostico e gestione del paziente

Prof.ssa Maria Beatrice Bilò, dott.ssa Maria Chiara Braschi*

Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona

**SOSD Allergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti di Ancona*

Introduzione

Diversi farmaci sono stati segnalati in grado di indurre anafilassi, raramente fatale, in pazienti affetti da mastocitosi: FANS, antibiotici beta-lattamici, aminoglicosidi, streptomicina, mezzi di contrasto iodato, fenilefrina, morfina e derivati, induttori e miorilassanti utilizzati nell'anestesia generale (es. succinilcolina), anestetici locali. Tuttavia, la frequenza di malattie dei mastociti, in pazienti con allergia a farmaci, è stata finora poco studiata. In uno studio italiano, eseguito in pazienti con anafilassi da farmaci o da alimenti e sBT >11,4 ng/ml, solo in un paziente su cinque valutati con prelievo midollare è stata diagnosticata una SM, confermando che una stretta associazione è al momento evidente solo tra patologie clonali mastocellulari e anafilassi da imenotteri.

La frequenza di anafilassi da farmaci nei pazienti con mastocitosi, è riportata in letteratura, nel 5% - 14%, facendo sospettare un possibile fattore di rischio per tali pazienti e potenzialmente per tutti i pazienti con valori elevati di sBT. Tuttavia, al momento non esistono studi su larga scala che attestino una prevalenza di sottostanti disturbi mastocitari in pazienti con ipersensibilità a farmaci. Revisioni della letteratura sull'argomento, hanno sottolineato da un lato la mancanza di studi controllati prospettici e dall'altro la necessità di escludere la presenza di una malattia dei mastociti, in pazienti con storia di grave anafilassi da farmaci.

Anestesia generale

Si ritiene che il rischio di reazione peri-operatoria nei pazienti affetti da SM sia superiore a quello della popolazione generale, ma sovrastimata. Tuttavia, sulla base degli attuali dati presenti in letteratura, non è possibile prevedere e quantizzare il rischio di una reazione anafilattica in corso di anestesia generale nel singolo paziente affetto da mastocitosi. Il rischio di anafilassi intra-operatoria è minore nei bambini e limitato a quelli con un coinvolgimento cutaneo > al 40% della superficie corporea ed elevati livelli di sBT. Il rischio, sembra maggiore nei pazienti adulti con SM indipendentemente dall'interessamento cutaneo e, in particolare, in coloro con storia di precedenti anafilassi da farmaci, soprattutto da quelli anestesilogici e in quelli che sono stati sottoposti a un intervento in anestesia generale o a un intervento di chirurgia maggiore.

Dal punto di vista pratico, nei pazienti sottoposti a precedenti interventi chirurgici in anestesia generale, risulta di grande utilità consultare la cartella clinica e conoscere i farmaci usati durante l'intervento e nel post-operatorio. Un completo work-up allergologico, prima dell'anestesia, è consigliato nei pazienti affetti da mastocitosi che abbiano manifestato in precedenza sintomi peri-operatori da rilascio di mediatori. L'identificazione dell'ipersensibilità mediata da IgE ai farmaci o al latte

richiede il rilevamento di IgE specifiche e test cutanei (prick test e test intradermici). Tuttavia, nella maggior parte dei casi, sembra che in questi pazienti i test cutanei siano negativi, a conferma di una patogenesi non-IgE-mediata, legata alla degranolazione aspecifica dei mastociti. Non è invece consigliata di routine, prima dell'intervento, l'esecuzione di prove cutanee con i farmaci che saranno somministrati in assenza di una anamnesi di precedente reazione intraoperatoria.

Poiché l'attivazione mastocitaria con rilascio di mediatori può avvenire con meccanismo IgE-mediato o non IgE-mediato, l'obiettivo primario, sia prima sia immediatamente dopo manovre chirurgiche e anestesilogiche, è quello di prevenire il più possibile l'attivazione e la degranolazione dei mastociti, sia con l'uso di determinati farmaci sia con azioni profilattiche come evitare gli sbalzi termici improvvisi, infusione di liquidi freddi, lo sfregamento cutaneo, la pressione su certe zone (soprattutto in pazienti con interessamento cutaneo) e altri fattori meccanici.

Nell'ambito dei farmaci da preferire o evitare, non vi sono evidenze scientifiche ma solo casi aneddotici; tuttavia, dovrebbero essere evitati quelli a più alto rischio di indurre degranolazione mastocitaria o, in caso di impossibilità, vanno somministrati molto lentamente, preferendo dosi incrementali del farmaco piuttosto che boli e monitorando le funzioni vitali del paziente.

I farmaci a maggior potere istamino-liberatore sono gli oppioidi e i curari; tra gli oppioidi vanno evitati la morfina e la codeina, tra i curari la maggior frequenza di reazioni anafilattiche è riportata per rocuronio e succinilcolina, mentre atracurio e mivacurio sono notoriamente tra i curari a più elevato potere di rilascio aspecifico di mediatori mastocitari.

La [Tabella 1](#) e la [Tabella 2](#) riportano i farmaci potenzialmente associati ad un minore rischio di reazioni e alcune raccomandazioni da adottare nei pazienti con mastocitosi da sottoporre ad anestesia generale.

È necessario sottolineare che l'anafilassi intraoperatoria, come nella popolazione generale, può essere dovuta ad altri farmaci/presidi utilizzati nel corso della procedura (antibiotici, disinfettanti, lattice ecc.). È possibile eseguire un prelievo ematico per il dosaggio del livello sierico di triptasi entro 30-120 minuti dall'esordio dei sintomi, che deve essere confrontato con il livello basale, dosato almeno 24 ore dopo. La diagnosi di anafilassi è supportata da un valore di triptasi in fase acuta superiore al $120\% + 2 \text{ ng/ml}$ rispetto al valore basale.

Sebbene le evidenze scientifiche al momento siano carenti, la profilassi che abitualmente viene effettuata prima dell'anestesia e dell'intervento chirurgico sembra essere valida nel prevenire frequenza e gravità dei sintomi scatenati dall'attivazione mastocitaria e nel risolvere tali sintomi qualora si verificassero. La profilassi prevede l'uso di farmaci ansiolitici (es. benzodiazepine), antistaminici H1 e H2, e l'uso di corticosteroidi ove possibile.

Le linee guida americane suggeriscono la premedicazione in pazienti con una precedente storia di anafilassi intraoperatoria, qualora sia necessaria una ulteriore anestesia generale e non sia stato identificato il farmaco responsabile.

Tabella 1. Farmaci anestesiológicos associati ad un minore rischio di reazioni in pazienti con mastocitosi

Ipnotici	propofol, etomidate, ketamina
Benzodiazepine	midazolam
Miorilassanti	pancuronio ^a , vecuronio ^a , cisatracurium ^b
Anticolinergici	atropina
Gas alogenati	(desflurano, isoflurano, sevoflurano) e protossido di azoto
Anestetici locali	derivati amidici
Opioidi	fentanile, sulfentanile, remifentanile, alfentanile
Analgesici	paracetamolo

^aMiorilassante steroideo non-depolarizzante; ^bMiorilassante benzilisochinolinico non-depolarizzante

Tabella 2. Alcune raccomandazioni per pazienti affetti da mastocitosi che devono sottoporsi ad anestesia generale

Prima della anestesia generale
Il paziente deve informare l'anestesista della sua patologia
Si raccomanda una consulenza multidisciplinare (anestesiologica, chirurgica, ematologica, dermatologica, allergologica) allo scopo di valutare i rischi individuali prima dell'intervento
La valutazione individuale del rischio dovrebbe essere inserita in un piano di gestione perioperatorio, che includa la decisione della premedicazione, della tecnica anestesiologica, della analgesia postoperatoria per evitare confusione ed evitamento non necessario di farmaci importanti da utilizzare in fase pre-, intra- e post-operatoria
I pazienti che hanno sviluppato una sospetta reazione durante una precedente anestesia o che abbiano all'anamnesi una sospetta allergia verso altri farmaci, dovrebbero eseguire una valutazione allergologica (test cutanei, sierologici, laddove possibile, e test di provocazione/tolleranza)
Il giorno dell'intervento chirurgico e della anestesia generale
Evitare i farmaci sospetti o quelli che sono risultati positivi all'accertamento allergologico
Qualunque terapia anti-mediante sia cronicamente assunta dal paziente, al fine di mantenere la stabilità dei mastociti, va proseguita anche durante il ricovero e l'intervento
Evitare stimoli meccanici, come eccessivo freddo o caldo, pressioni (es. manico per la PA), ecc
Se si preferisce premedicare il paziente, vanno utilizzati i seguenti farmaci: antistaminici H1 per ridurre gli effetti dell'istamina (es. clorfeniramina 10 mg/ml, 1 fiala im o cetirizina 2 cpr, 1 ora prima dell'intervento); benzodiazepine per ridurre l'ansia e lo stress psicologico; corticosteroidi (es. prednisone 25 mg, 2 compresse rispettivamente 13, 7 e 1 ora prima della procedura)

Anestesia locale e regionale

Reazioni anafilattiche da utilizzo di anestetici locali, in pazienti affetti da mastocitosi, sono state riportate soprattutto come case reports e in pochissimi studi.

Un recente studio italiano retrospettivo ha valutato la prevalenza di reazioni da ipersensibilità all'anestesia locale, eseguita per biopsia midollare, in un gruppo di soggetti con sospetta malattia clonale dei mastociti, evidenziando una sicurezza paragonabile a quella riscontrata nella popolazione generale. Gli autori concludono che una premedicazione anti-mediatore può essere presa in considerazione solo in pazienti con gravi sintomi da rilascio di mediatori e che deve essere evitata l'effettuazione di test cutanei preliminari all'utilizzo dell'anestetico locale.

Mezzi di contrasto iodati e paramagnetici

In linea generale, a causa dei pochi dati disponibili in letteratura, non è noto se i pazienti affetti da mastocitosi siano a maggiore rischio di reazioni anafilattiche da mezzi di contrasto iodati rispetto alla popolazione generale. Le reazioni sembrano essere più frequenti negli adulti, probabilmente in relazione ad una maggiore esposizione a tali molecole e al più alto rischio di sviluppare anafilassi in questa categoria di pazienti, rispetto ai bambini. Come per qualsiasi paziente con pregressa anafilassi da mezzi di contrasto iodati, i pazienti con mastocitosi che hanno già sviluppato una reazione dovrebbero essere sottoposti a test allergologici che in genere consentono di individuare un mezzo di contrasto alternativo, purché i test siano eseguiti in un intervallo di tempo idoneo (entro 6 mesi dalla reazione).

Non sono state finora proposte specifiche raccomandazioni in pazienti con malattie clonali mastocitarie che devono sottoporsi ad esami con contrasto iodato, neanche in quelli con un precedente anamnestico di anafilassi. Per questo motivo, dal momento che il mezzo di contrasto iodato può indurre anafilassi, anche fatali, nella popolazione generale, si preferisce avere a disposizione tutti gli strumenti rianimatori per gestire un paziente con mastocitosi ed eseguire la premedicazione con antistaminico e corticosteroidi (es. clorfeniramina 10 mg/ml, 1 fiala im o cetirizina 2 compresse, 1 ora prima e prednisone 25 mg, 2 compresse rispettivamente 13, 7 e 1 ora prima della procedura), sebbene non sia ancora stato confermato il suo valore nel prevenire reazioni anafilattiche. Inoltre, è importante valutare eventuali comorbidità (es. malattie cardiologiche, diabete ecc.) e farmaci assunti dal paziente (es. beta-bloccante), al fine di prevenire o ridurre la severità di una potenziale reazione (Good Practice Point da Model PDA per la gestione dei pazienti affetti da mastocitosi).

Vaccinazioni

A causa del limitato numero di bambini affetti da mastocitosi, il ruolo dei farmaci in genere e delle vaccinazioni in particolare è stato finora poco studiato in questa popolazione. Le reazioni avverse sono rappresentate prevalentemente da quelle cutanee, rari i casi di anafilassi segnalati. È stata riscontrata una maggiore associazione con vaccino esavalente, anche se le reazioni appaiono per lo più aspecifiche, piuttosto che legate ad un particolare tipo di vaccino.

In caso di reazioni gravi a precedenti vaccini o di reazioni in cui non è stato possibile identificare l'antigene, può essere indicata l'effettuazione di test cutanei o le somministrazioni di dosi frazionate.

Studi italiani hanno confermato la sicurezza delle vaccinazioni negli adulti e un lieve rischio di reazioni cutanee da degranolazione mastocitaria nei bambini, indipendentemente dal tipo di vaccinazione. Al momento attuale si suggerisce di:

1. somministrare la prima dose di vaccino nei bambini con mastocitosi in ambiente controllato, tenendo in osservazione il bambino per 2 ore;
2. in caso di reazioni alle precedenti dosi di vaccino si raccomanda l'effettuazione di singole iniezioni (come peraltro si suggerisce anche nei pazienti non affetti da mastocitosi). La premedicazione non è in genere consigliata, se non in casi selezionati.

Infine, la vaccinazione per COVID-19 si è dimostrata sicura, utilizzando alcune precauzioni, come una premedicazione (spesso con soli antistaminici) e una osservazione protratta.

Anticorpi monoclonali

Sebbene gli anticorpi monoclonali siano al momento ampiamente utilizzati per trattare varie patologie, non ci sono al momento segnalazioni in letteratura di casi di anafilassi legati al loro utilizzo in pazienti affetti da mastocitosi. Pertanto, non vi è alcuna evidenza di una aumentata prevalenza di reazioni da ipersensibilità ai monoclonali in questa categoria di pazienti. Viceversa, esistono numerose segnalazioni di efficacia di pre-trattamento con omalizumab, in pazienti affetti da mastocitosi con anafilassi idiopatica o con reazioni anafilattiche in corso di immunoterapia specifica con veleno di imenotteri.

Altri farmaci

In linea generale, a causa dei pochi dati disponibili in letteratura, non è noto se i pazienti affetti da mastocitosi siano a maggiore rischio di reazioni anafilattiche da antibiotici beta-lattamici e FANS rispetto alla popolazione generale. Pertanto, il suggerimento da parte degli esperti è quello di non escludere dalla terapia dei pazienti queste classi molecolari, se già tollerate.

Recentemente, uno studio retrospettivo su 418 adulti e 223 bambini con mastocitosi ha evidenziato la presenza di intolleranza a FANS nel 13% degli adulti e nel 9% dei bambini, differenziandoli in intolleranti selettivi o verso più FANS. Negli adulti, la presenza di ipersensibilità verso 2 o più FANS appare più frequente nelle donne, nei pazienti con una anamnesi di anafilassi da triggers diversi dai FANS o dalle punture di imenotteri, con flushing di base, con sBT ≥ 48 ng/ml e con mutazione "multilineage" del KIT. Gli autori concludono che, seppure la frequenza di reazioni da FANS in pazienti con mastocitosi appaia più alta rispetto a quella della popolazione generale, è tuttavia inferiore a quanto finora stimato.

Nei soggetti con anamnesi di reazione a FANS, che necessitano la somministrazione di acido acetilsalicilico, trova indicazione la desensibilizzazione; tale procedura, dovrà essere effettuata in ambiente protetto solo nel caso di anamnesi di reazione grave.

Nei casi con anamnesi dubbia è necessario avviare il paziente a una consulenza allergologica per eseguire, laddove ritenuto appropriato, test in vitro e/o in vivo. Nel caso di anamnesi positive per reazione ad antibiotici o altri farmaci possono essere eseguiti test di tolleranza solo dopo attenta valutazione del rischio/beneficio e della reale necessità di risomministrazione. Gli incrementi di

dosaggio dovranno essere maggiormente dilazionati nel tempo rispetto ai test classici. I test andranno eseguiti in strutture ospedaliere attrezzate e in presenza di personale medico ed infermieristico preparato a gestire eventuali reazioni avverse, potenzialmente severe (Good Practice Point da Model PDA per la gestione dei pazienti affetti da mastocitosi).

Bibliografia essenziale

Bonadonna P, Pagani M, Aberer W et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy* 2015 Jul;70(7):755-63

Carter MC, Metcalfe DD, Matito A et al. Adverse reactions to drugs and biologics in patients with clonal mast cell disorders: A Work Group Report of the Mast Cells Disorder Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2019 Mar;143(3):880-893

Mori F, Crisafulli G, Bianchi A et al. Drugs and Vaccines Hypersensitivity in Children with Mastocytosis. *J Clin Med* 2022 Jun 1;11(11):3153

Tanasi I, Olivieri E, Oberti M, et al. Safety of local anesthesia and prevalence of hypersensitivity reactions in adult patients with clonal mast cell diseases: A retrospective single-center study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021 Aug;9(8):3224-3226

Zanoni G, Zanotti R, Schena D et al. Vaccination management in children and adults with mastocytosis. *Clin Exp Allergy* 2017 Apr;47(4):593-596

Allergia ad alimenti e altri allergeni e mastocitosi

Dott. Valerio Pravettoni

UOC Medicina Generale, Immunologia e Allergologia Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Vari sono gli studi epidemiologici che hanno valutato la prevalenza di allergie nei pazienti con mastocitosi e il loro impatto sulla storia naturale della malattia.

In tutti questi studi, il trigger che più frequentemente è causa di anafilassi è la puntura di insetto (prevalentemente imenotteri) seguito dagli alimenti, meno frequentemente la causa scatenante è rappresentata dai farmaci.

In un primo studio, riguardante l'incidenza cumulativa, severità, caratteristiche cliniche e fattori triggers per l'anafilassi in 120 pazienti affetti da mastocitosi, l'incidenza cumulativa di anafilassi, nei pazienti adulti, era del 49%, mentre quella nei bambini era del 9%. Le anafilassi da alimenti rappresentavano il 24% delle reazioni, di cui le forme gravi (grado III) erano al terzo posto, mentre le anafilassi di grado II erano al primo posto. Gli alimenti, quindi, sarebbero responsabili di un alto numero di reazioni moderate. L'alcol, l'esercizio e l'aspirina non sono solo triggers, ma anche importanti cofattori nell'allergia alimentare, probabilmente attraverso la facilitazione e l'aumentato assorbimento intestinale. In studi successivi, tuttavia, la prevalenza riportata di reazioni sistemiche ad alimenti, nei pazienti con malattia clonale dei mastociti è del 2,5-6,5%, pertanto all'incirca sovrapponibile a quella della popolazione generale adulta; la maggior parte dei pazienti solitamente sperimenta reazioni non gravi con coinvolgimento muco-cutaneo (prurito, flushing, orticaria ed angioedema).

D'altro canto, è stato dimostrato che, a differenza di quello che succede nei soggetti con allergia al veleno di imenotteri, dove a seconda degli studi dal 7 al 15% è affetto da mastocitosi, in coloro che presentano un'allergia alimentare il riscontro di disordini clonali è del 2% quindi nettamente inferiore. Anche l'anafilassi indotta da esercizio fisico cibo-dipendente (*Food Dependent Exercise Induced Anaphylaxis* - FDEIA) è stata riportata in alcuni case report associata a disturbo clonale dei mastociti. È stato inoltre descritto, come nei pazienti con mastocitosi, vi sia un aumento sierico dei mediatori mastocitari (istamina e triptasi) durante esercizio fisico, paragonati a pazienti con orticaria colinergica e soggetti sani. Pertanto, in corso di malattia clonale dei mastociti l'esercizio fisico può essere un fattore scatenante l'anafilassi, senza correlazione con l'assunzione di alimenti a cui il paziente è risultato allergico.

Anafilassi idiopatica o allergeni poco diagnosticati?

Si definisce anafilassi idiopatica, quella situazione in cui si presenta una reazione anafilattica senza essere in grado di identificare l'agente scatenante. Pazienti che hanno sei o più episodi all'anno di anafilassi senza causa identificabile, o due o più episodi in due mesi sono inquadrabili come affetti da "anafilassi idiopatica frequente"; pazienti che presentano un numero minore di episodi sono classificabili come affetti da "anafilassi idiopatica infrequente".

Prima di parlare di anafilassi idiopatica è però opportuno effettuare un'approfondita anamnesi e un'accurata ricerca di possibili trigger rari quali ad esempio l'*Anisakis simplex* o le reazioni da alpha-Gal, un carboidrato presente nella carne di mammifero, tranne che negli esseri umani, nei primati e nelle scimmie del vecchio mondo. La sensibilizzazione ad alpha-Gal, avviene attraverso morsi di zecca o di larve di zecche, ma anche tramite le urine di animali domestici o la somministrazione di un antineoplastico (Cetuximab). La frequenza di questo allergene, come causa di anafilassi nella mastocitosi sistemica, non sembra essere diversa da quella della popolazione generale. Uno studio americano, tuttavia, riporta che i pazienti con mastocitosi presentano bassi livelli sierici sia di IgE totali sia di IgE specifiche per alpha-Gal (rispettivamente 2,2 volte e 7,8 volte in meno rispetto ai pazienti dello studio senza malattie clonali dei mastociti), sebbene abbiano presentato una sintomatologia clinica più grave durante le reazioni anafilattiche, presentando ipotensione e sincope. Pertanto, nei casi di anafilassi idiopatica non devono essere escluse le indagini per una mastocitosi.

Ammine Biogeniche e alimenti rilascianti istamina

In passato, si considerava che quasi tre quarti dei pazienti con mastocitosi potessero presentare una sintomatologia correlata alla dieta. Un particolare accento va posto sulla corretta istruzione del paziente sui possibili trigger/cofattori che potrebbero causare rilascio di mediatori e, quindi, favorire l'insorgenza di una reazione allergica.

A questo proposito, in una review, sono stati analizzati i dati presenti in letteratura sulle maggiori banche dati (Cochrane Library, Medline, Cinahl) dal 1966 al 2004 per cercare una possibile correlazione tra reazioni avverse alle ammine biogene (composti azotati prodotti per decarbossilazione microbica degli aminoacidi) e alimenti rilascianti istamina, in pazienti affetti da mastocitosi. Non è stato rilevato alcun studio in doppio cieco contro placebo che dimostrasse gli effetti negativi delle ammine biogene (contenute soprattutto in cibi fermentati/stagionati) o degli alimenti particolarmente ricchi di istamina, nella dieta dei pazienti affetti da mastocitosi. Quindi, la revisione della letteratura non fornisce alcun supporto scientifico sugli effetti benefici delle diete prive di alimenti liberatori di istamina o di ammine biogene, in pazienti con mastocitosi. Pertanto, il ruolo di questo tipo di dieta, nei pazienti con mastocitosi, rimane ipotetico. Sebbene vi sia scarsa evidenza per imputare gli alcolici come causa di reazioni avverse nei pazienti con mastocitosi, una certa cautela è consigliata finché non vi siano studi più specifici in doppio cieco. Gli alcolici, sono comunque considerabili dei co-fattori.

Conclusioni

L'anafilassi o le reazioni da alimenti, secondo le ultime indagini, non risultano essere più frequenti nei soggetti affetti da mastocitosi sistemica rispetto alla popolazione generale, a differenza di quanto evidenziato per l'allergia al veleno di imenotteri. È importante, tuttavia, che, nei pazienti con mastocitosi e storia positiva per manifestazioni allergiche correlabili ad alimenti o anafilassi idiopatiche con mastocitosi, sia condotta un'accurata anamnesi ed eseguiti gli accertamenti allergologici sia in vivo sia in vitro, anche per allergeni inusuali, per arrivare ad una diagnosi di certezza e non sottoporre il paziente ad inutili diete di restrizione alimentare. Infatti, spesso si assiste solo a una sindro-

me orale allergica da allergeni cross-reattivi tra pollini e alimenti.

Il paziente con mastocitosi, va informato sui possibili trigger/cofattori che o singolarmente (es lo sforzo fisico) o in presenza di allergeni noti, ma normalmente tollerati, possono scatenare una reazione allergica anche di grado severo.

Per contro, nei casi di allergia alimentare con reazioni gravi deve essere sospettato un disturbo mastocitario, dalla sindrome da attivazione mastocitaria, alla mastocitosi sistemica indolente e, non ultima, una alfa-triptasemia ereditaria. Il REMA score resta un valido ausilio nella decisione di avviare un paziente ad indagini per disturbi mastocitari anche nei casi di allergia alimentare.

Bibliografia essenziale

Jarkvist J, Brockow K, Gülen T. Low Frequency of IgE-Mediated Food Hypersensitivity in Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:3093

Hungness SI, Singer AM, Akin C. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis associated with clonal mast cells carrying an activating c-kit mutation [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:S29

Francischetti IMB, Maric I. Idiopathic anaphylaxis and systemic mastocytosis. *Int J Hematol* 2019;110:643

Gülen T, Hasgglund H, Dahlén B et al. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis: a single center experience. *Clin Exp Allergy* 2014;44(1):121-9

Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226-32

González-de-Olano D, de la Hoz B, Nunez-Lopez R et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adults and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy* 2007;37:1547

Valutazione reumatologica

Dott. Giovanni Orsolini

Dirigente medico UOC Reumatologia Policlinico G.B. Rossi AOUI, Verona

Le manifestazioni ossee della SM sono tra le problematiche più frequenti nei pazienti adulti e sono caratterizzate da una certa eterogeneità. Si possono trovare quadri dall'osteopenia o osteoporosi fino all'estremo opposto dell'osteosclerosi diffusa, passando anche per la possibilità di lesioni focali litiche o osteoaddensanti.

Secondo diverse casistiche, l'osteoporosi, e quindi l'aumento del rischio di fratture da fragilità che ne deriva, sono la complicanza ossea più frequente. La prevalenza dell'osteoporosi in SM presenta dati variabili tra gli studi, ma può arrivare fino a circa il 40%, similmente per le fratture. L'eterogeneità dei dati è da attribuirsi sia alla rarità della patologia, sia al tipo di manifestazione d'esordio predominante nelle diverse casistiche, sia alle tecniche diagnostiche. In particolar modo per le fratture, sappiamo che in una percentuale significativa possono essere asintomatiche, ma non di meno contribuiscono ad un aumentato rischio di successivi eventi, all'accumularsi di danno scheletrico e disabilità. Dall'altra parte, quadri osteosclerotici sono poco frequenti e in genere associati a pazienti con alti valori di turnover osseo, di sBT e con maggiore frequenza a AdvSM. Esistono, infine, anche quadri misti in cui coesistono osteosclerosi e piccole lesioni osteolitiche, che in genere non hanno le caratteristiche delle grandi lesioni osteolitiche osservate in mieloma.

Per una completa valutazione osteometabolica, si parte innanzitutto da quelle che sono le linee guida Intersocietarie e dell'Istituto Superiore di Sanità sulla gestione delle fratture da fragilità e dell'osteoporosi. In primis, è indispensabile una valutazione anamnestica che faccia emergere da un lato le condizioni tradizionali di rischio per osteoporosi, quali ad esempio endocrinopatie, ipercalcemia, assunzione di farmaci osteopenizzanti, consumo di alcol o abitudine tabagica, dall'altro la presenza di una storia di eventi fratturativi o di rachialgie suggestive per essi. Da un punto di vista clinico, alcuni autori associano, in SM, la presenza di osteoporosi e fratture da fragilità all'assenza di manifestazioni cutanee, a differenza di altri autori che non hanno tuttavia trovato questa correlazione. Inoltre, è stato anche segnalato un peggiore valore di Z-score nei pazienti con storia di anafilassi. Una possibile spiegazione, dell'associazione dell'osteoporosi con l'assenza di manifestazioni dermatologiche, potrebbe risiedere nel ritardo diagnostico di una SM espressa solo a livello midollare.

Il laboratorio ha un ruolo importante per valutare il metabolismo osseo, sia in termini di turnover sia nell'evidenziare eventuali fattori perturbanti l'equilibrio minerale, quali ad esempio: l'iperparatiroidismo e la carenza di vitamina D. Nella maggior parte dei pazienti, i parametri di turnover sono nei limiti di norma. Il valore della sBT, test di screening sierologico per la SM, non ha una correlazione coi valori densitometrici, ma è invece correlato direttamente con i valori di fosfatasi alcalina ossea. Tale correlazione, appare particolarmente sostenuta nei pazienti con osteosclerosi diffusa, che esibiscono in genere alti valori di sBT e di markers di turnover osseo. Un altro dato di laboratorio interessante riguarda il telopeptide C-terminale (CTX), che è un marker di attività osteoclastica e

quindi di riassorbimento osseo. Nei pazienti affetti da SM e con dato densitometrico in osteopenia, il valore del CTX ha dimostrato un valore prognostico dell'andamento della densità minerale ossea (*Bone mineral density* - BMD). È stato osservato, inoltre, come i pazienti osteopenici, adeguatamente supplementati con vitamina D e con valori di CTX normali o bassi, non andavano incontro a perdita di BMD in un periodo di osservazione di 30 mesi.

Il cardine della valutazione del coinvolgimento osseo in corso di SM è rappresentato dalla densitometria ossea a raggi X (DXA), effettuata a livello del femore prossimale e della colonna lombare. Tale tecnica, restituisce i valori di densità minerale ossea in termini assoluti (g/cm^2), di T-score e di Z-score. Il T-score rappresenta lo scostamento in deviazioni standard dal riferimento al picco di massa ossea, lo Z-score invece è il raffronto con il pari sesso ed età. Valori di T-score sotto il -1 configurano lo stato di osteopenia, sotto i -2,5 quello di osteoporosi, invece uno Z-score al di sotto del -2 rappresenta un valore densitometrico inappropriato per sesso ed età. L'uso dello Z-score è il parametro più appropriato nella valutazione delle osteoporosi secondarie, oltre che essere il parametro di riferimento nelle donne in età premenopausale e negli uomini sotto i 50 anni. L'uso dello Z-score aiuta a distinguere infatti l'effettivo ruolo di cause secondarie, come è appunto la mastocitosi; in particolare, questo ha permesso di smascherare l'impatto sull'osso di tali cause anche nei pazienti di sesso maschile, con percentuali di ridotta densità minerale ossea, che va dal 20% usando il T-score al 33% usando lo Z-score. In genere, i valori densitometrici peggiori (e le fratture da fragilità) sono rilevati a livello della colonna lombare, espressione dell'osso trabecolare, ove peraltro risiede il midollo emopoietico.

Il densitometro, oltre alla misura della densitometria ossea, può effettuare anche un altro importante esame che è la morfometria vertebrale. Tale tecnica, che non sostituisce le altre tecniche radiologiche, risulta però utile nel follow-up del paziente con osteoporosi e alto rischio di fratture; consente infatti, nella stessa seduta densitometrica, di eseguire uno screening per fratture vertebrali con pochissime radiazioni, in pochi minuti. Ciò consente un controllo più accurato dell'occorrenza di fratture incidenti per la possibilità di eseguire più frequentemente l'esame, limitando l'esecuzione di radiografie o altri esami. Un esempio di una immagine morfometrica raffrontata ad un radiogramma è fornito in [Figura 1](#).

Figura 1. A sinistra un'immagine morfometrica e a destra in confronto la radiografia dello stesso paziente. Il dettaglio morfologico della morfometria è sicuramente inferiore ma sufficiente per una prima valutazione delle fratture vertebrali



La densitometria andrebbe sempre eseguita alla diagnosi e poi ripetuta ad un intervallo consono alla severità del coinvolgimento osseo e all'andamento. In genere l'esame è condotto a cadenza annuale, finché non si conferma la stabilità dei valori densitometrici e poi si allunga l'intervallo di esecuzione. In particolare, si è visto che pazienti osteopenici con valori normali o bassi di CTX, che vengono supplementati con vitamina D, tendono a rimanere stabili per almeno 30 mesi, per cui, ad esempio, i controlli possono essere diradati in questa tipologia di pazienti meno severi.

Al fine di una corretta stadiazione della patologia è, inoltre, utile una radiografia, per lo meno dello scheletro assiale e di eventuali siti di dolore scheletrico di origine non nota, questo per evidenziare sia eventuali fratture vertebrali misconosciute, sia per la ricerca di eventuali aree litiche o sclerotiche come possibili localizzazioni ossee focali di malattia.

Tecniche come TC, TC a bassa dose Total body o risonanza magnetica, possono essere d'aiuto per una migliore definizione diagnostica di lesioni sospette a tecniche di primo di livello. In particolare, la TC a bassa dose sta entrando sempre di più nell'uso clinico nella stadiazione di lesioni ossee in patologie ematologiche, come il mieloma, e potrebbe trovare un impiego anche in corso di SM.

Infine, vi sono delle tecniche di medicina nucleare che possono essere usate in casi selezionati. La scintigrafia ossea, può essere impiegata nella definizione osteometabolica di alcune lesioni apprezzate alla radiologia morfologica o nell'approfondimento diagnostico, in caso di riscontro di markers di turnover

osseo inaspettatamente elevati alla ricerca di lesioni focali. In genere, alti valori di turnover e di sBT in corso di mastocitosi si associano a fenotipi sclerotici con quadri di “superscan” all’esame scintigrafico. Un’altra tecnica di medicina nucleare utilizzata in casi selezionati è la PET-TC, riservata in genere nella definizione di alcuni reperti di radiologia convenzionale in senso “ematologico” di stadiazione di malattia. PET-TC e PET-RM sono sempre più utilizzate, sia in ambito di neoplasie solide che ematologiche. Si vede, quindi, come diversi elementi entrano in gioco nella definizione del coinvolgimento osseo in corso di SM. Ma oltre alla stadiazione del coinvolgimento, vi è anche la necessità di predire il rischio di frattura per intraprendere trattamenti volti alla prevenzione primaria e secondaria. Vi sono algoritmi che cercano di predire il rischio di frattura nel singolo paziente, quelli più utilizzati per valutare il rischio di frattura nella popolazione generale sono il FRAX nel mondo anglosassone e il DEFRA in Italia. Tali algoritmi, tuttavia, non sono utilizzabili nei pazienti con mastocitosi, sia perché non validati al di sotto di una certa età, sia perché non annoverano la SM tra i fattori di rischio. Per colmare questa lacuna alcuni autori hanno proposto un algoritmo dedicato, il Mast Fx, che annovera tra i fattori di rischio il sesso maschile, il CTX elevato, la ridotta BMD al femore prossimale, l’assenza di lesioni cutanee e il consumo di alcol. Tuttavia, la performance di questi indici è da replicare e verificare in corti più numerose.

Bibliografia essenziale

- Rossini M, Zanotti R, Viapiana O, et al. Bone involvement and osteoporosis in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:383-96
- van der Veer E, Arends S, van der Hoek S, et al. Predictors of new fragility fractures after diagnosis of indolent systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1413-1421
- Rossini M, Zanotti R, Bonadonna P, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis. *Bone* 2011;49:880-5
- Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* 2016;68:1-39
- Sistema Nazionale per le Linee Guida: Diagnosi, stratificazione del rischio e continuità assistenziale delle Fratture da Fragilità, 2021

Valutazione dermatologica

Dott.ssa Valeria Brazzelli

Clinica Dermatologica Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Dipartimento di Scienze Clinico Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia

La mastocitosi è una neoplasia, in cui la cute spesso risulta l'organo più frequentemente interessato dalla malattia. In questa prospettiva, il dermatologo è spesso il primo medico ad avvicinarsi alla malattia e il suo ruolo è cruciale.

L'aspetto clinico delle lesioni cutanee macroscopiche, è il criterio principale per porre il sospetto di mastocitosi cutanea (CM). Si tratta di lesioni caratterizzate da macule, chiazze, papule, placche eritemato-brunastre, spesso accompagnate da sintomatologia correlata alla liberazione di mediatori chimici mastocitari e all'infiltrazione mastocitaria dei tessuti. A volte, il riscontro di localizzazione cutanea di malattia è del tutto occasionale. Il segno di Darier, caratterizzato dalla comparsa di pomfo orticarioide transitorio nel sito della lesione, può essere suggestivo da solo di tale localizzazione. Una volta diagnosticata, la CM (che può essere isolata o nel contesto di una forma sistemica), viene classificata in 3 sottotipi (WHO del 2017 e 2022):

1. la CM maculopapulare (MPCM) o orticaria pigmentosa (UP);
2. la CM diffusa (DCM);
3. il mastocitoma cutaneo.

Sono state riconosciute due forme distinte di MPCM: una variante caratterizzata da lesioni monomorfe di piccole dimensioni e una seconda forma definita da lesioni polimorfe (spesso di dimensioni più grandi). Solo la forma monomorfa si trova anche negli adulti, mentre le lesioni polimorfe di solito scompaiono spontaneamente prima o durante l'adolescenza. L'aspetto clinico delle lesioni e l'algoritmo diagnostico, variano comunque in relazione all'età.

Nei bambini, la diagnosi di CM è definita da lesioni cutanee tipiche, segno di Darier positivo e assenza di segni clinici di coinvolgimento sistemico.

La biopsia cutanea per esame istologico e immunoistochimica dovrà essere effettuata in tutti i casi dubbi. Dopo la formulazione della diagnosi, il dosaggio di sBT è consigliato per la valutazione e il follow-up nel tempo dei piccoli pazienti.

Livelli elevati di sBT, comunque, possono evidenziarsi nelle fasi iniziali della malattia, come riflesso sia dell'elevato carico di mastociti nella cute, che di un aumento del rilascio di mediatori dei mastociti stessi: generalmente regrediscono con graduale miglioramento dei sintomi di rilascio dei mediatori dei mastociti e remissione delle lesioni cutanee. La SM, molto rara nel bambino, può essere sospettata in presenza di lesioni cutanee estese, sintomi da mediatori severi, sBT elevata o con valori in aumento e riscontro di organomegalia. In tali casi, è indicato effettuare una ricerca della mutazione D816V di *KIT*, utilizzando tecniche sensibili quali l'ASOqPCR o ddPCR, su sangue periferico, che può dare indicazioni sul rischio di SM. La biopsia osteomidollare, in ogni caso, non è raccomandata nei bambini, a meno che non si trovino chiari segni di SM avanzata (ad esempio splenomegalia) e/o di un'altra neoplasia ematologica.

Nel paziente adulto la CM è definita da lesioni cutanee tipiche, presenza di positività del segno di Darier e/o da un'istologia cutanea positiva per CM.

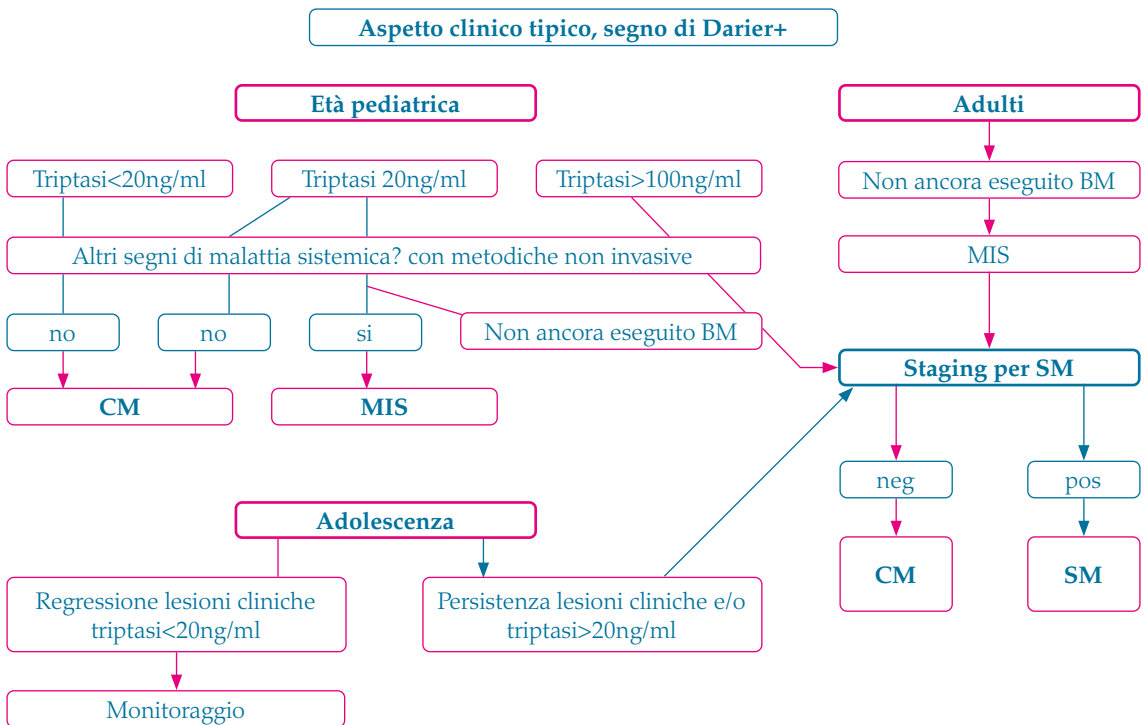
Contrariamente ai bambini, i pazienti adulti con CM vengono comunque avviati a stadiazione completa, inclusa indagine osteo-midollare per confermare o escludere SM, applicando i criteri WHO. Nei pazienti con localizzazione cutanea di mastocitosi, in attesa degli accertamenti midollari, viene formulata la diagnosi provvisoria di mastocitosi nella cute (*mastocytosis in the skin: MIS*). Una diagnosi definitiva di SM, verrà formulata se i criteri diagnostici WHO risulteranno soddisfatti; in caso contrario la diagnosi conclusiva sarà quella di CM.

Nei bambini, la diagnosi provvisoria di MIS non si applica a meno che i livelli di sBT siano persistentemente elevati e/o si riscontrino chiari segni di una malattia ematologica sistemica e non sia ancora stato eseguito studio midollare.

Un work-up completo per accertare SM, dovrà essere effettuato anche nei soggetti con insorgenza di CM in età pediatrica e che presentino una persistenza delle lesioni cutanee nell'età adulta.

Gli algoritmi diagnostici nel bambino e nell'adulto, con lesioni cutanee, sono rappresentati nella [Figura 1](#) e dovrebbero essere seguiti nella pratica medica quotidiana.

Figura 1. Algoritmo per la diagnosi di mastocitosi cutanea CM e di mastocitosi nella cute MIS



Legenda: CM: mastocitosi cutanea, MIS: mastocytosis in the skin, BM: biopsia midollare

Infine, è importante essere consapevoli del fatto che i pazienti con CM o SM possono anche soffrire di sintomi da attivazione dei mastociti. L'attivazione dei mastociti è osservata in una varietà di contesti clinici e patologie, tra cui infiammazione allergica IgE-dipendente, altre reazioni immunologiche e infiammatorie, disturbi primari dei mastociti e HaT. Recentemente, il gruppo di consenso UE/USA ha proposto i criteri diagnostici per pazienti con sospetta sindrome da attivazione dei mastociti (*Mast Cell Activation Syndrome* - MCAS) e CM e/o SM [Tabella 1](#).

Tabella1. Criteri per la diagnosi di sindrome da attivazione dei mastociti (MCAS) in base al consenso di Vienna

A	Sintomi gravi, episodici e ricorrenti indotti da mediatori mastocitari con coinvolgimento simultaneo di almeno due organi (soprattutto sintomi cardiovascolari, cutanei, gastrointestinali, respiratori e naso-oculari)
B	Incremento della triptasi sierica rispetto alla triptasi basale secondo la formula: sBT + 20% di sBT (= 120% di sBT = sBT × 1,2) più 2 ng/mLc) in corso di un evento acuto
C	Risposta dei sintomi alla terapia anti-mediatore

Dal punto di vista dermatologico la MCAS è caratterizzata da prurito, flushing, orticaria ed angioedema, fino all'anafilassi, a volte così intensa da richiedere ospedalizzazione in dipartimenti di emergenza.

In conclusione, la mastocitosi cutanea è una malattia rara, la cui diagnosi e stadiazione può essere difficile a causa della rarità della malattia stessa e per la sovrapposizione di manifestazioni cutanee e sintomi differenti. Il ruolo del dermatologo è fondamentale, in quanto spesso è il primo medico ad avvicinarsi alla malattia, oltre che parte del team multidisciplinare, necessario per la gestione di questi pazienti.

Bibliografia essenziale

- Di Raimondo C et al. Cutaneous mastocytosis: A dermatological perspective *Australasian J Dermatol* 2021;62,e1–e7
- Nicolosi M et Al Precision Medicine in Systemic Mastocytosis. *Medicina (Kaunas)* 2021 Oct 20;57(11):1135
- Pardanani, A. et al Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021;96:508–525
- Valent P, et Al Proposed Diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1125–1133.e1
- Valent P et Al Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere* 2021 Oct 13;5(11):e646
- Carter MC, Bai Y, Ruiz-Esteves KN, et al. Detection of KIT D816V in peripheral blood of children with manifestations of cutaneous mastocytosis suggests systemic disease. *Br J Haematol* 2018;183(5):775–782

Valutazione ematologica

Dott.ssa Alessandra Romano, dott. Manlio Fazio

UO di Ematologia, Policlinico Vittorio Emanuele, Catania

La figura dell'ematologo è centrale, nel percorso del paziente con SM in quanto rappresenta, non solo lo specialista che si occupa di formulare la diagnosi ma anche colui che spesso si occupa del monitoraggio del paziente nel suo insieme, coordinando l'attività del gruppo multidisciplinare.

Il percorso diagnostico deve prevedere:

Anamnesi

Il primo passo verso la diagnosi di SM è rappresentato dall'anamnesi del paziente, riguardante in particolare il rilievo di:

- tipici sintomi da rilascio di mediatore (come prurito, flushing, orticaria, diarrea, crampi addominali, etc.) che possono essere elicitati da tutta una serie di fattori trigger quali: gli sbalzi di temperatura, l'attività fisica, il dolore, gli stress emotivi, l'assunzione di determinati alimenti;
- manifestazioni allergiche (tra cui in particolare episodi anafilattici indotti da imenotteri o, meno frequentemente, da farmaci o alimenti), o episodi di anafilassi idiopatica;
- storia di fratture/osteoporosi;
- sintomi costituzionali, calo ponderale, etc.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo è indispensabile per valutare sia la presenza di lesioni cutanee tipiche maculo-papulari rosso-brunastre (Urticaria Pigmentosa), caratteristicamente positive al segno di Darier, che per la presenza di organomegalia (splenomegalia, epatomegalia e linfadenomegalia).

Diagnosi Ematologica

L'ematologo, ha innanzitutto il compito di prescrivere le indagini necessarie a escludere o confermare la diagnosi di SM, in pazienti con sospetto di malattia, insorta sulla base di problematiche di origine dermatologica, allergologica, reumatologica, gastroenterologica o ematologica.

Una valutazione iniziale richiede l'esecuzione di alcuni esami di laboratorio fondamentali quali:

- triptasi sierica basale;
- emocromo con formula;
- indici di funzione epatica e renale, LDH.

Fin dall'inizio, solo sulla base di queste semplici valutazioni, l'ematologo ha la possibilità di porre il sospetto di una SM-AHN, in particolare sulla base della presenza di citopenie o di "citosi" significative (come monocitosi, eosinofilia, neutrofilia, trombocitosi), LDH elevato o splenomegalia, e programmare indagini aggiuntive al momento della valutazione midollare, sia di tipo citogenetico che molecolare.

Le indagini ematologiche, elencate qui di seguito, sono indispensabili al fine di identificare la presenza dei criteri necessari per definire la diagnosi di malattia sistemica e per l'inquadramento corretto delle diverse varianti di malattia:

- la ricerca della mutazione classica D816V di KIT o altre mutazioni meno frequenti di KIT (con eventuale dato quantitativo) su midollo osseo o sangue periferico;
- striscio di sangue midollare per la ricerca di atipie morfologiche dei mastociti e valutazione della percentuale di mastociti patologici, per escludere la MCL (definita dalla presenza di mastociti >20% della cellularità). La colorazione con blu di toluidina, oltre che May Grunvald Giemsa, può risultare particolarmente utile;
- citofluorimetria a flusso su campione di sangue midollare, per la ricerca dell'espressione di marcatori aberranti di superficie sui mastociti patologici e la loro quantificazione;
- biopsia osteomidollare per la ricerca di aggregati di mastociti in cluster (>15 mastociti per aggregato), per l'identificazione di mastociti aberranti tramite immunoistochimica, per la ricerca di segni di displasia/proliferazione, per ricercare una eventuale neoplasia ematologica associata;
- striscio di sangue periferico per la ricerca di segni di displasia, presenza di elementi immaturi o mastociti circolanti.

Le indagini morfologiche, molecolari, citofluorimetriche e istologiche vengono di regola eseguite su campioni di midollo osseo e su sangue periferico, ma possono essere eseguite anche in altri tessuti e organi: sedi di infiltrato di malattia.

In presenza di eosinofilia, soprattutto se la mutazione D816V di *KIT* risulta negativa, è indispensabile la ricerca del gene di fusione *FIP1L1-PDGFR* e di altri geni di fusione tirosin-chinasici associati alle neoplasie linfoidi/mieloidi con eosinofilia. In presenza di tali anomalie molecolari e mutazione di *KIT* assente, purché valutata con metodiche altamente sensibili, sulla base della classificazione ICC, la diagnosi non può essere di SM-AHN.

Lo studio di mutazioni driver come la V617F di *JAK2*, *MPL* e calreticulina e il riarrangiamento *bcr/abl*, sono invece indicate nel sospetto di neoplasie mieloproliferative associate.

Lo studio NGS per ricerca di mutazioni a carico di altri geni mieloidi è necessario nelle AdvSM sia a scopo prognostico (mutazioni S/A/R in particolare) che diagnostico, se sospetta AHN.

L'analisi citogenetica su sangue midollare è utile maggiormente nelle forme avanzate. Le anomalie più frequenti sono la trisomia 8, monosomia 7, delezione 13q e 5q. Tali anomalie hanno una valenza prognostica.

Una volta definita la diagnosi di SM, sulla base dei criteri classificativi, è indispensabile valutare se presenti o meno reperti B e C, indispensabili per porre diagnosi di ISM, BMM, SSM e ASM, integrando i dati che si evincono dalle indagini midollari con le informazioni ottenute dall'esame obiettivo e dagli esami di laboratorio. Ulteriori informazioni, ai fini della definizione dei reperti B e C, sono ottenibili da indagini strumentali appropriate, che in particolare sono:

- ecografia addome completo/in alternativa TC addome;
- Rx rachide e bacino/eventuale Rx scheletro/eventuale TAC di segmenti ossei.

Al fine di valutare l'eventuale coinvolgimento organico della patologia, oltre che a scopo prognostico, è utile, inoltre, completare le indagini di laboratorio con il dosaggio sierico dell'albumina, fosfatasi alcalina, beta2microglobulina, vitamina B12 e vitamina D, l'assetto marziale, gli indici di funzionalità epatica e di turn-over osseo e la valutazione dell'assetto coagulativo. I livelli di vitamina B12, ad esempio, possono essere bassi a causa di malassorbimento intestinale; è tuttavia ugualmente possibile riscontrare in pazienti con SM livelli di cianocobalamina più alti del normale.

Indagini endoscopiche sono indicate in caso di sintomi gastrointestinali non responsivi alla terapia con antemediatori o in presenza di segni di malassorbimento intestinale sospetti per infiltrazione mastocellulare.

Comunicazione diagnosi

Nell'ambito della valutazione multidisciplinare, è fondamentale comunicare al paziente la diagnosi corretta, fornendo le informazioni utili a comprendere il livello di gravità della malattia, considerando che la maggior parte dei pazienti riceve la diagnosi di una malattia indolente, caratterizzata da una buona prognosi. È altresì importante chiarire linee guida corrette di comportamento, secondo letteratura, fornendo anche un documento aggiornato con linee guida su farmaci da preferire in caso di anestesia generale e profilassi dell'anafilassi, in caso di esami con mezzo di contrasto e anestesia, fornire e istruire sull'uso degli autoiniettori di adrenalina.

Follow-up

Il follow-up ematologico del paziente si differenzia in funzione della gravità della malattia.

Per le forme indolenti è previsto un monitoraggio annuale, comprensivo di esami ematici ed ecografia addome in toto.

Lo stesso monitoraggio può essere riservato alle forme definite pre-diagnostiche, soprattutto nei casi in cui si è in presenza di localizzazione cutanea di mastocitosi.

Nelle forme di Adv-SM la frequenza e la tipologia di monitoraggio dipendono dalla gravità e tipo di coinvolgimento d'organo e dal trattamento in corso, come avviene per tutte le altre neoplasie ematologiche.

Le indagini midollari sono sempre indicate alla diagnosi, in caso di sospetta progressione o per rivalutazione in corso di una terapia citoriduttrice. Lo stesso vale per la diagnostica strumentale finalizzata a indagare l'impegno d'organo.

Conclusioni

La diagnosi e la diagnosi differenziale della mastocitosi sistemica, costituiscono spesso un quesito di non facile risoluzione.

Il sospetto clinico della malattia si basa sul riscontro di un quadro variegato di segni e sintomi, che rende necessario il contributo di un team multidisciplinare di esperti che, oltre gli ematologi, include allergologi, dermatologi, reumatologi, ortopedici e gastroenterologi.

Il dato istologico risulta fondamentale per una diagnosi di certezza, con il riscontro di infiltrati mastocitari nel midollo e in altri tessuti che costituiscono il criterio diagnostico maggiore. Qualora questi non siano presenti, bisogna affidarsi ad indagini laboratoristiche, citologiche, immunofenotipiche e molecolari che soddisfino i criteri diagnostici minori. L'indagine istologica, combinata ad una clinica sospetta, può contribuire alla diagnosi di un'eventuale emopatia associata alla mastocitosi. Altre volte, la patologia neoplastica associata viene diagnosticata per prima, in quanto occulta la mastocitosi sottostante che sarà visibile solo in un secondo momento.

L'integrazione dei dati clinici, istologici e molecolari è necessaria per valutare quale componente della malattia (cioè SM o AHN) è predominante e richiede un trattamento immediato.

Bibliografia essenziale

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405

Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. *Blood* 2022;blood.2022015850

Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021;96(4):508-525

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms Joseph D. Khoury 1

Valutazione gastroenterologica

Dott.ssa Morena Tebaldi

Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, AOUI Verona

I mastociti svolgono importanti funzioni di difesa ed immunoregatorie, soprattutto nelle aree di confine tra il corpo e l'ambiente esterno come la cute, l'apparato respiratorio, l'apparato genito-urinario, ma soprattutto la mucosa intestinale. L'apparato gastrointestinale è infatti l'habitat umano maggiormente esposto all'ambiente esterno attraverso il contenuto luminale, con una superficie globale di 200 m².

I mastociti sono normalmente presenti nella mucosa intestinale, localizzati preferenzialmente nella lamina propria dove rappresentano il 2-3% delle cellule e regolano molte delle funzioni di barriera e di permeabilità mucosale e vascolare, svolgendo quindi un ruolo chiave all'interno di quel complesso sistema di difesa, rappresentato dalla barriera intestinale, in grado di separare il contenuto intestinale dai tessuti dell'ospite, regolare l'assorbimento dei nutrienti e permettere l'interazione tra la flora microbica residente e il sistema immune mucosale, inibendo la traslocazione degli agenti patogeni nei tessuti sottostanti. È stato dimostrato, infatti, che nei pazienti con mastocitosi vi è un aumento di quei marcatori, come la zonulina, associati ad una alterata permeabilità della barriera intestinale.

Grazie alla grande variabilità di recettori, i mastociti rispondono a differenti tipi di stimoli, che possono essere microbici, neuronali, ormonali, immunitari, metabolici e chimici, attraverso il rilascio di numerosi mediatori (istamina, serotonina, citochine, proteasi, leucotrieni, prostaglandine, eparina) presenti nei granuli del citoplasma, nei corpi lipidici o sintetizzati ex novo.

Sintomi di tipo gastrointestinale sono descritti nel 60-80% dei pazienti con SM. Le manifestazioni dipendono o da infiltrazione mastocitaria del tratto gastrointestinale o del fegato con disfunzione d'organo, che può determinare malassorbimento o scompenso ascitico oppure, più frequentemente, liberazione dei mediatori come istamina e proteasi. Clinicamente, ciò si traduce in una serie di sintomi che possono coinvolgere diversi apparati e che a livello gastrointestinale si manifestano essenzialmente in dolore addominale, riportato in circa il 50% dei pazienti, nausea, diarrea, meteorismo, pirosi con importanti ripercussioni sulla qualità di vita.

I pazienti con mastocitosi presentano più frequentemente una storia clinica di ulcera, soprattutto duodenale, favorita dall'aumentata produzione di istamina, che a sua volta comporta un incremento nella secrezione acida gastrica. Non vi è invece una correlazione tra i sintomi e i livelli di sBT, né con gli aspetti istologici di infiltrazione mastocitaria nelle biopsie gastrointestinali.

La scarsa specificità della sintomatologia correlata alla mastocitosi, pone un grosso problema di diagnosi differenziale con numerose altre patologie gastroenteriche, come la sindrome del colon irritabile, le malattie infiammatorie intestinali, le reazioni avverse agli alimenti, le malattie infettive o le patologie maligne, considerando, peraltro, che segni di aumentata attivazione mastocitaria sono spesso presenti anche nella mucosa di pazienti con disturbi gastroenterici funzionali.

Ne consegue la necessità di ricorrere spesso a numerose indagini laboratoristiche e/o strumentali

Tabella 1 a seconda della sintomatologia prevalente.

Tabella 1. Indagini laboratoristiche e/o strumentali di possibile utilizzo per la diagnosi differenziale tra sintomi da mastocitosi e altre patologie intestinali

Procedure diagnostiche consigliate
Indagini di laboratorio • Esami ematochimici: emocromo, ioni, PCR, TSH, sideremia, ferritina, folati, vit. B12, transaminasi, albumina, colesterolo, trigliceridi, sierologia per celiachia • Esami coproculturali/parassitologici • Calprotectina fecale • Test allergologici
Indagini strumentali • Procedure radiologiche: Eco/TAC/RM addome • Breath tests al lattosio/glucosio • Procedure endoscopiche: EGDS, colonscopia, videocapsula • Indagini di fisiopatologia: pH-impedenzometria esofagea 24 ore, manometria

Un ruolo sicuramente importante è quello svolto dalle indagini di tipo endoscopico per le informazioni sia di tipo morfologico che istologico, attraverso l'esecuzione di biopsie nei vari distretti. Nella nostra esperienza, e in accordo con le linee guida, vengono riservate ai pazienti sintomatici e non nella routine diagnostica per tutti i pazienti con mastocitosi.

Da un punto di vista macroscopico la mastocitosi non presenta, infatti, caratteristiche specifiche con aspetti endoscopici caratterizzati prevalentemente da iperemia o da micronodularità mucosale. Non vi sono inoltre delle indicazioni precise riguardo il numero e la sede delle biopsie, che abitualmente vengono eseguite nei vari distretti e su ogni area sospetta.

Per valutare l'infiltrato mucosale dei mastociti e il loro stato di attivazione si impiegano tecniche specifiche di immunoistochimica o di immunofluorescenza o di quantificazione dei mediatori o dei loro metaboliti in diversi campioni biologici.

Istologicamente, i mastociti si presentavano in forma ovoidale o affusolata, in aggregati o in forma lamellare nella lamina propria. L'infiltrato è focale, eterogeneo, spesso mascherato dalla presenza di eosinofili e distribuito irregolarmente. La loro densità, anche nei pazienti con mastocitosi, è molto variabile, con frequente sovrapposizione soprattutto con le forme funzionali tipo colon irritabile, variante diarroica. In tutti i casi in cui si riesce a identificare gli aggregati vi è la positività per KIT e CD25, mentre l'espressione della triptasi è più variabile.

La diagnosi di mastocitosi risulta, pertanto, difficile sulle sole biopsie mucosali e i sintomi clinici non correlano con i riscontri istologici poiché, come già sottolineato, sono associati all'attivazione dei mastociti più che al loro numero assoluto.

L'obiettivo del trattamento è il controllo dei sintomi gastrointestinali e si avvale di farmaci volti a stabilizzare i mastociti o con azione antimediatore.

È inoltre importante verificare la possibilità di un approccio di tipo dietetico/comportamentale, dal momento che spesso i pazienti riportano l'esordio o il peggioramento dei sintomi dopo i pasti. Sarà quindi necessario cercare di identificare, con una corretta anamnesi alimentare e con il supporto di un dietologo, quali sostanze o alimenti possono portare all'attivazione dei mastociti.

I farmaci, invece, che possiamo utilizzare sono quelli indirizzati al controllo dei sintomi, come gli H2-antagonisti, che possono interferire con l'attivazione dei mastociti come il disodio cromoglicato. Si ricorre spesso anche all'impiego di farmaci normalmente impiegati nella pratica clinica gastroenterologica e a quelli per il controllo dei sintomi, legati all'ipersecrezione acida; qualora non sia sufficiente l'H2-antagonista, si ricorre all'uso degli inibitori di pompa protonica o agli antiacidi, mentre per il controllo della diarrea, si usa il disodio cromoglicato; trovano ampio impiego anche i probiotici, la colestiramina e, nelle forme di coliti più gravi, gli steroidi, soprattutto la budesonide per le sue minori complicità sistemiche.

I suggerimenti dietetici si sovrappongono a quelli normalmente indicati nei pazienti con colon irritabile, consigliando una dieta povera di scorie in presenza di diarrea o potenziando le stesse nelle forme meno frequenti di mastocitosi con stipsi.

Un trattamento dietetico con una dieta povera in oligo, di e monosaccaridi fermentabili e polioli (FODMAPs), che per le sue caratteristiche deve essere seguita attentamente da un dietologo, si è dimostrata efficace soprattutto per le forme in cui è predominante la diarrea.

Terapie citoriduttrici possono essere impiegate nelle forme aggressive dove i sintomi sono correlati all'infiltrazione tissutale dei mastociti, con conseguente epatomegalia e segni di ipertensione portale o sintomi da malassorbimento.

Nelle forme più resistenti è, inoltre, frequente il ricorso alla politerapia con necessità di un confronto multidisciplinare.

Per concludere, i sintomi gastrointestinali sono frequenti e significativi nella mastocitosi, tuttavia, la loro aspecificità pone il problema di diagnosi differenziale con molte altre patologie intestinali, soprattutto quelle etichettate come funzionali. I sintomi sono comunque trattabili e oltre alla terapia farmacologica è indicato un approccio di tipo dietetico e comportamentale.

La comprensione delle complesse interazioni tra alimenti, microbiota e sistema immunitario sarà in grado di guidare le scelte terapeutiche del futuro.

Bibliografia essenziale

Bischoff SC. Mast cells in gastrointestinal disorders. *Eur J Pharmacol* 2016;778:139-145

Sokol H, Georgin-Laviale S, Canioni D et al. Gastrointestinal manifestations in mastocytosis: a study of 83 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:866-73

Doyle LA, Sepehr GJ, Hamilton MJ et al. A clinicopathologic study of 24 cases of systemic mastocytosis involving the gastrointestinal tract and assessment of mucosal mast cell density in irritable bowel syndrome and asymptomatic patients. *Am J Surg Pathol* 2014;38:832-843

Valent PV, Akin C, Gleixner KV et al. Multidisciplinary challenges in mastocytosis and how to address with personalized medicine approaches. *Int J Med Sci* 2019;20:2976

Gestione della gravidanza e del parto

Dott.ssa Marianna Criscuolo

Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia, Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli IRCCS, Roma

La mastocitosi si caratterizza per l'ampia variabilità delle manifestazioni cliniche, legate al rilascio di mediatori intracellulari conseguente a uno stato di attivazione mastocitaria cronica. In ambito ginecologico sono riportati dispareunia, dismenorrea, infertilità, ma anche problematiche correlate alla gravidanza, quali aborti ricorrenti ed emorragia post-partum.

Durante la gravidanza, nell'organismo materno intervengono importanti modifiche dei sistemi endocrino e immunitario, necessarie affinché sia garantita la sopravvivenza intrauterina del feto. Questi cambiamenti, possono influire anche sul numero e sulla reattività dei mastociti presenti nel tessuto endometriale, i quali esprimono recettori sia per gli estrogeni che per il progesterone. In particolare, gli estrogeni incrementano la sintesi e il rilascio dei mediatori, mentre il progesterone inibisce la proliferazione dei mastociti e la secrezione dei mediatori. Durante la gravidanza, i mastociti svolgono un ruolo nel controllo dell'interfaccia materno-fetale, contribuendo all'impianto del feto, al funzionamento della placenta e alla crescita fetale. Inoltre, i mastociti sono coinvolti nel rimodellamento tissutale, nell'angiogenesi e nelle modifiche delle arterie spirali uterine, in conseguenza del loro aumento numerico e del prevalente fenotipo triptasi-secrenente che modula la contrattilità del miometrio. Uno stato di attivazione cronica patologica dei mastociti può quindi influire, in maniera variabile, sul decorso della gravidanza, anche in conseguenza dei cambiamenti dei livelli degli ormoni sessuali e della prevalenza di un fenotipo immunologico di tolleranza nell'organismo materno.

D'altra parte, la gravidanza può influire in diversi modi su un preesistente stato di attivazione mastocitaria, sia durante il periodo gestazionale che al momento del parto. Nella [Tabella 1](#) sono riportati i principali indicatori del decorso clinico della gravidanza nelle 3 più ampie casistiche pubblicate negli ultimi 20 anni. Nel 2000, Worobec e colleghi hanno riportato l'esito di 13 gravidanze in 5 pazienti con CM e 4 pazienti con ISM. Le pazienti avevano continuato ad assumere la terapia per il controllo dei sintomi da rilascio di mediatori, anche se spesso a dosaggio ridotto. Nessun evento avverso era stato riportato durante la gravidanza e il parto. Nessun sintomo legato al rilascio di mediatori o alla comparsa di lesioni cutanee era stato riportato durante il follow-up dei neonati, proseguito fino all'età adulta. Nel 2010, il gruppo spagnolo della REMA ha riportato il decorso di 45 gravidanze e le variazioni dei sintomi associati alla mastocitosi in 4 pazienti con CM e 26 pazienti con ISM. Gli autori hanno evidenziato una notevole variabilità nella modifica dei sintomi, dalla comparsa di lesioni cutanee tipiche durante il terzo trimestre alla remissione dell'anafilassi ricorrente durante la gravidanza. Venivano segnalate, inoltre, tre reazioni cutanee in corso di analgesia epidurale e una diagnosi di CM infantile nel corso del follow-up dei neonati. Nel 2016, una survey polacca ha analizzato le modifiche dei sintomi associati alla mastocitosi intercorse in 22 gravidanze, in 7 pazienti con CM e 10 pazienti con ISM tra il 1999 e il 2014. In molti casi la terapia per il controllo dei sintomi da

rilascio di mediatori era stata ridotta per i potenziali effetti tossici sul feto. Gli autori segnalavano che tre eventi di parto pretermine, uno dei quali successivo allo sviluppo di preeclampsia e con esito neonatale fatale, potevano essere correlati all'attivazione mastocitaria, e consigliavano l'utilizzo di premedicazione con antistaminici prima dell'analgesia e del parto. Veniva segnalato, inoltre, un caso di mastocitosi neonatale.

Da quanto riportato in queste casistiche, la frequenza globale di aborto spontaneo precoce, parto pretermine e ridotto peso alla nascita non appaiono diverse nelle pazienti con mastocitosi non avanzata, rispetto alla popolazione generale. Data l'eterogeneità dell'intensità dei sintomi da rilascio di mediatori nel corso della gravidanza, risulta difficile poterli attribuire alle variazioni ormonali dei diversi periodi della gravidanza. Grazie ad un approccio multidisciplinare, in particolare con la collaborazione dei colleghi ginecologi e allergologi, è possibile però gestire i sintomi da rilascio di mediatori durante la gravidanza e pianificare il più corretto approccio all'evento del parto. Una valutazione pre-concezionale, che indaghi con accuratezza l'anamnesi della paziente, diventa importante per monitorare i sintomi noti e l'eventuale insorgenza di nuovi, in modo da identificare gli eventuali fattori scatenanti e mettere in atto strategie di evitamento delle potenziali cause, oltre a valutare l'introduzione di un trattamento farmacologico adeguato e compatibile allo stato di gravidanza. Numerosi studi hanno riportato che alcune categorie di farmaci sono sicure in gravidanza, e sono classificati come classi di rischio B e C [Tabella 2](#). Gli antistaminici H1 non sono stati associati a un significativo aumento di difetti congeniti fetali. Riguardo gli antistaminici H1 di prima generazione, alcune associazioni sporadiche con palatoschisi o difetti del tubo neurale non sono state confermate da successivi studi epidemiologici; il loro uso non è raccomandato durante l'allattamento. Gli antistaminici H1 di seconda generazione loratadina e cetirizina e l'antistaminico H2 famotidina sono classificati come categoria B e sono i farmaci più utilizzati in gravidanza, ma sono escreti nel latte materno. Riguardo l'utilizzo dei corticosteroidi, oltre i noti effetti sul metabolismo glucidico e sull'incremento pressorio, è stata riportata un'associazione tra il loro utilizzo e l'aumento del rischio di palatoschisi nel primo trimestre; data l'escrezione nel latte materno è consigliato ritardare l'allattamento di quattro ore dopo l'assunzione. Lo stabilizzatore di membrana sodio cromoglicato, l'antagonista del recettore dei leucotrieni montelukast e l'anticorpo monoclonale omalizumab sono classificati come categoria B e non hanno dimostrato un aumento del rischio di malformazioni congenite; non ci sono dati invece sull'escrezione nel latte materno. Riguardo la terapia citoriduttrice, l'interferone è l'unico farmaco che può essere utilizzato in gravidanza nei casi in cui non sia possibile ottenere un adeguato controllo di sintomi sistemici gravi, che possano mettere in pericolo la vita fetale e/o materna. Gli inibitori di tirosin chinasi e la cladribina sono controindicati per i noti effetti teratogeni e la mortalità fetale. Riguardo l'analgesia peripartum, una valutazione anestesiológica preliminare è indicata per programmare un piano di analgesia paziente-specifico. Al momento del parto, può essere utile la somministrazione di sedativi quali le benzodiazepine e di antistaminici come premedicazione all'analgesia; talvolta lo stress emotivo e il dolore possono essere un significativo fattore trigger per la liberazione di mediatori dal mastocita. In generale, non ci sono controindicazioni all'analgesia epidurale e generale, preferendo l'uso di anestetici locali amidici, come la ropivacaina, e di anestetici endovenosi quali midazolam, propofol, etomidato o ketamina. Gli anestetici volatili possono essere

utilizzati per mantenere la sedazione. Riguardo l'analgisia post-parto, l'utilizzo di fentanil, sufentanil e remifentanil è considerato sicuro in queste pazienti, mentre è controindicato l'uso di morfina. L'intera equipe medica coinvolta, dovrebbe essere consapevole della possibilità di anafilassi grave durante e dopo il parto: un adeguato supporto farmacologico e una prolungata osservazione clinica dovrebbero essere costantemente disponibili, nella gestione delle pazienti con mastocitosi. La diagnosi di SM non avanzata non dovrebbe essere considerata una controindicazione ad iniziare una gravidanza, vista l'assenza di complicanze materno-fetali gravi riportate in letteratura, sebbene sia le pazienti che l'equipe medica dovrebbero essere consapevoli del rischio di parto pretermine.

Tabella 1. Decorso clinico della mastocitosi in gravidanza

	anni di osservazione	diagnosi	aborto spontaneo	sintomi in gravidanza	peggioramento	analgesia	complicanze peripartum	esito neonatale
Worobec 2000	1984-1998	5 MC, 3 MSI	2 (8)	prurito, flushing, dispepsia, diarrea, dolori osteomuscolari, anafilassi	40%	epidurale	1 sanguinamento post partum	1 preeclampsia, 3 ridotto peso fetale
Matito 2010	before 2009	4 MC, 26 MSI	9 (30)	prurito, flushing, dispepsia, diarrea, anafilassi	22%	epidurale, generale (premedicazione 38%)	5 anafilassi	3 parti pretermine, 4 ridotto peso fetale, 1 MC nell'infanzia
Ciach 2016	1999-2014	7 MC, 10 MSI	5 (17)	prurito, oritcaria, dispepsia, diarrea, dolori osteomuscolari, fatigue	24%	epidurale	na	1 preeclampsia, 5 parti pretermine, 3 ridotto peso fetale, 1 mastocitosi neonatale

Tabella 2. Farmaci antimediatore o citoriduttivi utilizzati nella mastocitosi e gravidanza

Classe di farmaci	Principio attivo	Categoria di rischio	Gravidanza	Allattamento
Antistaminici H1 prima generazione	Clorfeniramina	B	Non aumentato rischio di difetti congeniti	Cautela
	Dimenidrinato	B	Non aumentato rischio di anomalie fetali	Cautela
	Difenidramina	B	Non chiaro, associazione con palatoschisi	Controindicato
	Doxilamina	A	Non chiaro, associazione con difetti del tubo neurale, palatoschisi e ippoplasia del ventricolo sinistro	Non raccomandato
	Idroxizina	C	Non raccomandato all'inizio della gravidanza	Non raccomandato
	Meclizina	B	Non aumentato rischio di difetti congeniti	Cautela

Antistaminici H1 seconda generazione	Cetirizina	B	Non aumentato rischio di difetti congeniti	Monitorare neonato per sonnolenza e irritabilità
	Levocetirizina	B	Non aumentato rischio di difetti congeniti	Non raccomandato
	Loratadina	B	Non aumentato rischio di difetti congeniti; precedente associazione con ipospadia	Metaboliti nel latte materno
	Fexofenadina	C	Informazioni limitate	Informazioni limitate
	Desloratadina	C	Eventi avversi in studi animali	Informazioni limitate
Antistaminici H2	Cimetidina	B	Non aumentato rischio di difetti congeniti	Non raccomandato
	Famotidina	B	Non aumentato rischio di difetti congeniti	Cautela
Glucocorticoidi	Idrocortisone	C	Aumentato rischio di palatoschisi nel I trimestre	Attendere 4h dopo la dose
	Prednisone	C	Aumentato rischio di palatoschisi nel I trimestre	Attendere 4h dopo la dose
	Betametasone	C	Aumentato rischio di palatoschisi nel I trimestre	Attendere 4h dopo la dose
	Desametasone	C	Aumentato rischio di palatoschisi nel I trimestre	Attendere 4h dopo la dose
Stabilizzatori di membrana	Sodio cromoglicato	B	Sicuro	Cautela
	Ketotifene	C	Eventi avversi in studi animali	Non raccomandato
Antagonista recettore leucotrieni	Montelukast	B	Non aumentato rischio di difetti congeniti	Cautela
Anticorpo monoclonale anti-IgE	Omalizumab	B	Non aumentato rischio di difetti congeniti	Non raccomandato
Terapia citoriduttiva	Interferon alpha 2b	C	Non chiara associazione	
	Imatinib	D	Non raccomandata entro 2 settimane dall'ultima dose	Non raccomandato
		non assegnata	Non raccomandata entro 4 mesi dall'ultima dose	Non raccomandato
	Cladribina	D	Effetti teratogeni e mortalità fetale	Non raccomandato

Bibliografia essenziale

Worobec A, Akin C, Scott L, Metcalfe D. Mastocytosis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;95:391-5

Matito A, Álvarez-Twose I, Morgado JM, Sánchez-Muñoz L, Orfao A, Escribano L. Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: a study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in 45 cases. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:104-111

Ciach K, Niedoszytko M, Abacjew-Chmylko A, Pabin I, Adamski P, Leszczynska K, et al. Pregnancy and Delivery in Patients with Mastocytosis Treated at the Polish Center of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). *PlosOne* 2016

Lei D, Akin C, Kovalszki A. Management of Mastocytosis in Pregnancy: A Review. *J allergy Clin Immunol Pract* 2017 Sep-Oct;5(5):1217-1223

**L'ottimizzazione
terapeutica nel percorso
del paziente con
mastocitosi sistemica:
*gli esperti a confronto***

Terapia dei sintomi da mediatore e delle emergenze

Dott.ssa Roberta Parente

Dipartimento di Medicina, Divisione di Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Salerno

L'approccio al paziente con mastocitosi prevede, come primo elemento fondamentale, un adeguato "counseling", volto a fornire informazioni dettagliate sulla malattia al paziente e ai familiari, oltre che ad altri medici eventualmente coinvolti nella gestione del paziente.

Nella maggior parte dei pazienti, il quadro clinico della malattia è caratterizzato da sintomi che derivano dal rilascio di mediatori chimici da parte dei mastociti. Tali sintomi possono essere eterogenei e avere gravità variabile da paziente a paziente. Essi possono interessare praticamente qualunque organo e apparato, anche se i sintomi più frequenti coinvolgono la cute e sono rappresentati da orticaria, prurito e flushing. I sintomi gastrointestinali includono la diarrea, associata o meno a dolori addominali, oltre che la pirosi gastrica. Sono frequenti anche gli episodi di anafilassi, talora ricorrenti, scatenati da vari triggers, tra cui il veleno di imenotteri, i farmaci, etc. Sono annoverati tra i sintomi mediatore-correlati anche manifestazioni non specifiche tra cui la cefalea, la depressione, e i dolori ossei; in virtù della loro aspecificità, in molti casi può essere difficile attribuire tali condizioni alla mastocitosi o ad altre patologie concomitanti.

La sintomatologia da rilascio di mediatori è più frequente nelle mastocitosi non avanzate, come la forma sistemica indolente. Più la mastocitosi diventa aggressiva più si assiste ad una maggior infiltrazione d'organo; i sintomi da rilascio di mediatori tendono a diventare meno frequenti per lasciare il posto a sintomi da infiltrazione d'organo, dapprima con solo aumento di volume senza alterazioni funzionali, seguiti progressivamente da disfunzione d'organo.

Le strategie di trattamento dei sintomi mediatore-correlati variano in relazione al tipo e all'intensità della sintomatologia clinica, per cui la terapia deve essere individualizzata in base al paziente. Al momento, non esistono linee guida universali sulla terapia dei sintomi mediatore-correlati e mancano trials clinici, specificamente disegnati per valutare l'efficacia delle singole terapie, in popolazioni selezionate di pazienti con mastocitosi.

Laddove sia possibile, bisognerebbe consigliare ai pazienti di adottare provvedimenti di carattere generale finalizzati ad evitare i fattori che possono indurre degranulazione mastocitaria (ad esempio stimoli meccanici, stress emotivi, repentini sbalzi di temperatura, alcuni farmaci).

Farmaci anti H1 e anti H2

L'istamina è il principale mediatore prodotto dai mastociti e liberato in seguito alla loro attivazione. Essa gioca un ruolo centrale nello sviluppo dei sintomi mediatore-correlati, legandosi ai recettori H1 e H2 presenti su diversi tipi cellulari. In virtù del ruolo chiave dell'istamina nello sviluppo dei sintomi mediatore-correlati, l'approccio farmacologico consigliato nei pazienti con mastocitosi si basa principalmente sull'utilizzo di farmaci antistaminici.

Gli antagonisti del recettore H1 dell'istamina rappresentano la prima linea di terapia per la gestione dei sintomi cutanei, tra cui il prurito, l'orticaria e il flushing. Gli antistaminici di seconda generazione (ad es. cetirizina, rupatadina, levocetirizina, desloratadina) sono i più utilizzati, essendo in grado di controllare i sintomi con uno scarso effetto sedativo.

La rupatadina, inoltre, per la sua capacità di bloccare sia i recettori H1 che il recettore del PAF, ha mostrato di ridurre sensibilmente i sintomi e di migliorare la qualità della vita dei pazienti con mastocitosi. Tuttavia, possono essere utilizzati anche antistaminici di prima generazione, qualora il paziente li assuma al bisogno o solo per terapie di breve durata.

Il chetotifene, invece, è un antistaminico di prima generazione, che esercita un doppio effetto terapeutico tra cui l'antagonismo non competitivo del recettore H1 e l'azione di stabilizzazione della membrana mastocitaria.

Gli antagonisti del recettore H2 dell'istamina (ad es. la famotidina) possono essere indicati, in aggiunta alle categorie di farmaci già menzionate, qualora i sintomi non siano controllati nonostante le terapie continuative con anti-H1.

Inoltre, gli anti H2 possono essere utilizzati anche in monoterapia per la gestione dei sintomi di natura gastrointestinale (pirosi gastrica, reflusso gastroesofageo, dolori addominali), in virtù dell'effetto di blocco dei recettori H2 situati sulle cellule parietali gastriche, con secondaria riduzione della produzione di acido gastrico.

Altri farmaci

Gli inibitori di pompa protonica costituiscono una valida opzione per il trattamento della malattia ulcerosa peptica, soprattutto qualora gli antagonisti dei recettori H2 non siano efficaci.

Il disodio cromoglicato è uno stabilizzatore della membrana mastocitaria somministrato per via orale, che inibisce l'attivazione dei mastociti con diversi meccanismi, alcuni dei quali ancora non del tutto noti. Alcune evidenze suggeriscono che, nonostante lo scarso assorbimento sistemico, possa essere efficace nel trattamento dei sintomi cutanei, incluso il prurito. Inoltre, il disodio cromoglicato può essere efficace nel trattamento della diarrea associata alla mastocitosi. Uno dei fattori che spesso limita la compliance del paziente è rappresentato dal fatto che tale farmaco necessita di somministrazioni ripetute durante la giornata (fino a 4 al giorno).

Gli antileucotrieni, sono inibitori competitivi dei recettori per i leucotrieni presenti sulla superficie dei mastociti. Il ritrovamento di alti livelli di metaboliti urinari dei leucotrieni, nei pazienti con mastocitosi, fornisce il razionale dell'uso di questi farmaci nei pazienti con sintomi mediatore-correlati severi e non ben controllati dalla sola terapia antistaminica.

Sebbene, nella maggior parte dei pazienti i sintomi possano essere gestiti con la somministrazione degli antistaminici, in alcuni casi la sintomatologia può essere refrattaria, anche massimizzando il dosaggio degli antistaminici. In questi pazienti può essere presa in considerazione la possibilità di fare ricorso a brevi cicli di corticosteroidi orali. Il ruolo di questi ultimi nel trattamento dei sintomi della mastocitosi, tuttavia, è ancora ampiamente dibattuto e il loro uso dovrebbe essere limitato poiché potrebbe peggiorare l'osteoporosi e la malattia ulcerosa peptica.

L'anafilassi rappresenta la più severa manifestazione clinica dell'attivazione mastocitaria. I pazienti adulti, con mastocitosi, hanno un rischio più alto di avere episodi di anafilassi rispetto alla popolazione generale. Per questo, il centro che ha in carico il paziente deve predisporre un piano scritto per la gestione delle emergenze e deve occuparsi della prescrizione dell'adrenalina autoiniettabile. Sia i pazienti stessi che i *caregiver* devono essere istruiti sulle indicazioni e sulla modalità di utilizzo dell'autoiniettore di adrenalina.

Infine, omalizumab, un anticorpo monoclonale anti IgE, ha dimostrato di ridurre la frequenza degli episodi di anafilassi nei pazienti con mastocitosi. Tale farmaco, è ancora off label per la mastocitosi e deve essere riservato a casi selezionati di pazienti con anafilassi ricorrente e i cui sintomi non sono efficacemente controllati dalle terapie standard.

Bibliografia essenziale

Escibano L et al. Current options in the treatment of mast cell mediator related symptoms in mastocytosis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006;5:61-77

Castells M et al. Mast cell activation syndrome and mastocytosis: initial treatment options and long term management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1097:1106

Arock M et al. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. *Eur J Haematol* 2015;94:474-490

Trattamento dei sintomi cutanei

Prof.ssa Iria Neri, Dott.ssa Annalucia Virdi

Dermatologia, IRCCS Policlinico S Orsola, Bologna

Nella SM le manifestazioni cutanee sono variabili e per l'estrema eterogeneità clinica, la terapia delle manifestazioni cutanee si deve adeguare al tipo di mastocitosi, all'estensione e alla sintomatologia. La terapia ha lo scopo di ridurre le manifestazioni dovute al rilascio di mediatori (prurito, edema, bolle, flushing), per garantire una buona qualità di vita, soprattutto nei pazienti con forme di lunga durata, e di far regredire o attenuare le lesioni visibili sulla cute.

La prima indicazione da dare al paziente consiste nell'identificare ed evitare i fattori scatenanti responsabili della degranulazione mastocitaria, ad esempio lo sfregamento, gli sbalzi di temperatura, l'esposizione a temperature molto elevate, l'esercizio fisico estremo, gli stimoli emozionali, i cibi istamino-liberatori, gli alcolici, le punture di imenottero, i farmaci (FANS, mezzi di contrasto, oppioidi, ecc.).

Quando la dimensione e la distribuzione delle lesioni cutanee sono limitate, si può ricorrere all'uso di steroidi locali per cicli di pochi giorni in caso di infiammazione o prurito, agli inibitori della calcineurina topici per i trattamenti più prolungati oppure al cromoglicato disodico in soluzione acquosa ad una concentrazione dallo 0,21% al 4%, per la sua azione di stabilizzatore di membrana dei mastociti, efficace nel ridurre le manifestazioni pomfoidi.

Le forme diffuse con sintomi correlati ad attivazione mastocitaria e comparsa di vescico-bolle, possono costituire un'emergenza dermatologica e richiedere il ricovero ospedaliero per mantenere le condizioni di sterilità, come per le patologie bollose, ed effettuare le medicazioni avanzate.

Flushing, orticaria, prurito, angioedema, dermografismo sono i sintomi e i segni più riportati nelle forme di mastocitosi indolente e "smoldering". Per il controllo delle manifestazioni cutanee, correlate al rilascio di mediatori, i farmaci anti-mediatori più comunemente utilizzati sono gli antagonisti dei recettori H1 dell'istamina (antistaminici) e i cosiddetti stabilizzanti di membrana (ketotifene). Gli antistaminici si possono assumere in dosi crescenti fino ad un massimo di 4 volte la dose raccomandata senza rilevanti effetti collaterali, in linea con le indicazioni terapeutiche per l'orticaria cronica. Per il prurito persistente o la profilassi dell'anafilassi ricorrente se ne raccomanda l'assunzione giornaliera, per gli altri casi si consiglia l'assunzione al bisogno.

Sono disponibili sia gli antistaminici di prima generazione, con molecole ad effetto sedativo (difenidramina, idrossizina, ketotifene, doxepina, ciproheptadina), da preferire la sera se i sintomi cutanei interferiscono con il sonno, sia gli antistaminici di seconda generazione comprendenti molecole ad effetto non sedativo (cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, ebastina, rupatadina, bilastina, mizolastina); da una recente review oltre a ridurre pomfi e prurito, migliorano prurito, flushing, tachicardia e cefalea. In caso di scarso controllo delle manifestazioni cutanee con i soli antistaminici, si aggiungono come seconda scelta gli antagonisti dei leucotrieni (montelukast 10 mg, zafirlukast 20 mg al giorno due volte al giorno). In letteratura si consiglia in terza linea l'aspirina in caso di flushing non responsivo agli antistaminici, partendo da dosaggio di 81 mg 2 volte al giorno fino a 500 mg 2 volte al giorno, se il

paziente tollera i FANS. In genere, i pazienti che abbiano tollerato l'aspirina e altri FANS prima della diagnosi di SM continuano a tollerare questi farmaci.

L'uso degli steroidi sistemici è riservato a situazioni specifiche e gravi, in cui è necessario un trattamento rapido per la liberazione acuta di istamina e mediatori o nel contesto di problemi legati al danno d'organo.

Anche il cromoglicato disodico orale è uno stabilizzatore di membrana con scarsi effetti sulla cute per il basso tasso di assorbimento, ma dopo 2 settimane di somministrazione si potrebbe ottenere una riduzione del prurito.

L'aspetto cosmetico delle manifestazioni cutanee interessa molti pazienti, in particolare i giovani, per cui non va sottovalutato.

Finora, in letteratura sono stati proposti la fototerapia e l'uso di steroidi topici ad alta potenza, in occlusione per brevi cicli, oltre che per ridurre il rilascio di mediatori, anche per rendere meno visibili le lesioni cutanee, sebbene l'effetto sia transitorio.

Per le mastocitosi con esteso coinvolgimento cutaneo, come l'orticaria pigmentosa, e con sintomatologia cutanea grave o resistente, l'utilizzo dei raggi UVA, da solo o in associazione con psoraleni (PUVA), e/o dei raggi UVB a banda stretta (UVB narrow band o UVB-nb) si è dimostrato efficace nella parziale remissione delle lesioni cutanee, nella riduzione del prurito e nel controllo dei rash orticarioidi. Per le forme papulose o nodulari la PUVA terapia è scarsamente efficace; attualmente la PUVA terapia è riservata ai soggetti maggiori di 12 anni con forme estese e sintomi gravi di degranulazione mastocitaria e non è raccomandata di routine per il rischio di insorgenza di tumori della pelle, soprattutto considerato che sono necessari trattamenti lunghi o ricorrenti per avere beneficio cutaneo.

Le lesioni cutanee sono dovute all'infiltrazione mastocitaria, si osserva infatti la regressione nei pazienti con SM avanzata dopo le terapie citoriduttrici, come la cladribina e gli inibitori della tirosina chinasi (midostaurina, avapritinib ad esempio), così come il miglioramento dei sintomi cutanei correlati. Ma farmaci potenzialmente tossici non vengono consigliati per le forme indolenti o "smouldering" per cui gli studi odierni in corso, mirano a trovare altri inibitori delle tirosine chinasi meno tossici e più sicuri oppure a valutare l'efficacia di dosaggi inferiori a quelli utilizzati nelle forme avanzate.

Bibliografia essenziale

Buonomo A, Nucera E, Criscuolo M. Treatment of Indolent and Advanced Systemic Mastocytosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2022;14:e2022040

Aberer E, Sperr WR, Bretterklieber A et al. Clinical Impact of Skin Lesions in Mastocytosis: A Multicenter Study of the European Competence Network on Mastocytosis. *J Invest Dermatol* 2021 Jul;141(7):1719-1727

Czarny J, Lange M, Ługowska-Umer H, Nowicki RJ. Cutaneous mastocytosis treatment: strategies, limitations and perspectives. *Postepy Dermatol Alergol* 2018 Dec;35(6):541-545

Farrukh F, Gangat N, Shah MV et al. Midostaurin therapy for indolent and smoldering systemic mastocytosis: Retrospective review of Mayo Clinic experience. *Am J Hematol* 2022 Apr;97(4):E138-E140

Matito A, Blázquez-Goñi C, Morgado JM, et al. Short-term omalizumab treatment in an adolescent with cutaneous mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:425-6

Terapia delle complicanze ossee

Dott. Giovanni Orsolini

Dirigente medico UOC Reumatologia Policlinico G.B. Rossi AOUI, Verona

La terapia delle complicanze ossee riguarda essenzialmente la terapia dell'osteoporosi, in quanto il quadro osteosclerotico in genere non richiede terapie.

Il primo cardine della terapia dell'osteoporosi in generale, ma anche di quella legata a SM, è una correzione di eventuali deficit di vitamina D, spesso carente nella popolazione generale soprattutto sopra i 50 anni, ma particolarmente nei pazienti affetti da SM. Oltre alla vitamina D deve esserci un buon apporto di calcio alimentare. Questi due fattori possono essere condizionati, oltre che dalle abitudini dei pazienti, anche da deficit di assorbimento legati alla patologia mastocitaria a livello intestinale. Una esperienza del centro di Verona, ha infatti evidenziato il ruolo protettivo della vitamina D nei confronti della perdita di massa ossea, in pazienti osteopenici affetti da SM e con parametri di turnover nei limiti. Inoltre, vi sono evidenze di come la vitamina D può influenzare la funzione dei mastociti andando a ridurre il rilascio di mediatori infiammatori, che sono poi anche quelli che possono contribuire al danno osseo, stimolando l'attività osteoclastica e inibendo l'osteoblastica. La patogenesi della perdita ossea in SM vede una prevalenza assoluta o relativa dell'attività riassorbitiva da parte degli osteoclasti su quella osteoblastica. Per questo motivo sono stati usati i più noti farmaci anti riassorbitivi: i bisfosfonati. Oltre al beneficio in termini osteometabolici in alcuni pazienti con dolori ossei possibilmente imputabili a SM, si è assistito anche a un beneficio sintomatologico dal trattamento con bisfosfonati.

Nel considerare le diverse possibili vie di somministrazione dei bisfosfonati, è noto che quelli somministrati per via orale settimanalmente o mensilmente soffrono di problemi di compliance e di tollerabilità. Una delle problematiche che grava i bisfosfonati orali è, infatti, la possibilità di effetti collaterali gastrointestinali: tenendo conto che i pazienti con SM possono avere sintomi da mediatore gastrointestinale o ridotto assorbimento, questa è potenzialmente una grossa limitazione.

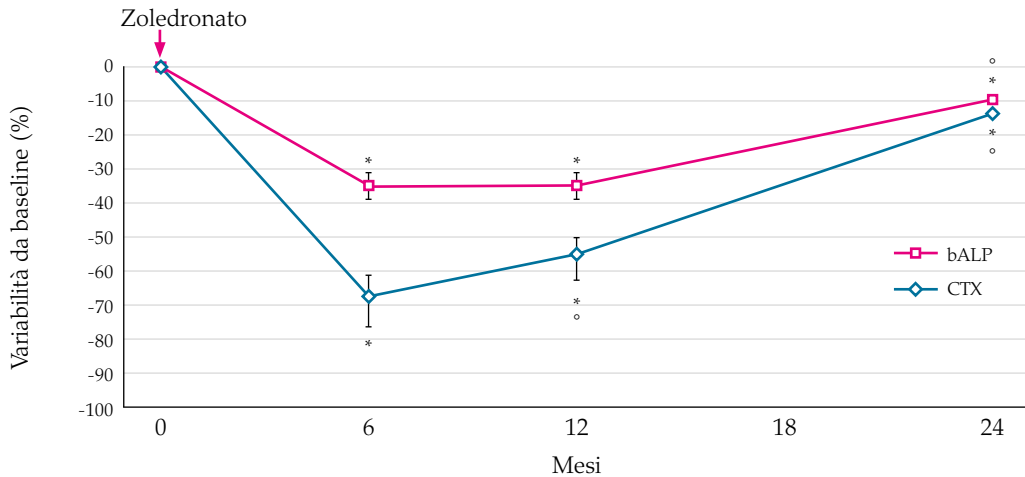
La possibilità di somministrazioni, con frequenza ridotta e per via endovenosa, appare quindi particolarmente attraente per evitare sia problemi di compliance che di tollerabilità.

Il centro di Verona ha pubblicato una esperienza su 25 pazienti con ISM trattati con zoledronato 5 mg per via endovenosa. Lo zoledronato fa parte della classe degli amino-bisfosfonati, con noti effetti positivi su BMD e rischio di frattura nell'osteoporosi post-menopausale e da corticosteroidi, ed è somministrato per via endovenosa a cadenza annuale. È inoltre tra i farmaci di scelta, insieme a denosumab, in campo oncologico per la gestione delle metastasi maligne e del mieloma multiplo, con regimi più intensi che prevedono 4 mg somministrati per via endovenosa mensilmente.

In questi pazienti si è assistito, dopo una singola infusione, ad un aumento della BMD e ad una riduzione degli indici di turnover osseo, inoltre non si sono osservati eventi fratturativi nell'anno di osservazione. Il guadagno medio densitometrico è maggiore di quanto osservato in precedenza, sia al sito femorale che vertebrale. Il nostro studio mostrava inoltre che i marker di turnover osseo resta-

vano soppressi per almeno un anno dopo una singola infusione di zoledronato, arrivando lentamente ai valori basali dopo circa 2 anni *Figura 1*.

Figura 1. Effetto sui markers di turnover osseo di una singola infusione di acido zoledronico



* p value < 0,05 contro baseline, ° p value < 0,05 contro mesi 6,12

Da un punto di vista della tollerabilità dello zoledronato, l'effetto avverso maggiormente riscontrato è stata la presenza della nota reazione di fase acuta dopo la prima infusione del farmaco nella pressoché totalità dei pazienti, più di quanto osservato nella popolazione generale. Tali reazioni sono state gestibili con sintomatici (paracetamolo), senza particolari problematiche.

Una possibile opzione in pazienti con intolleranza o controindicazioni ai bisfosfonati, sempre in relazione alla prevalente attività osteoclastica, è il più nuovo e potente anti riassorbitivo anticorpo monoclonale anti RANKL, ovvero denosumab. Seppur il razionale, dietro l'uso di denosumab, sia forte e possa essere assimilato all'uso anche in altre patologie ematologiche, l'esperienza in letteratura è limitata ad una case series di 4 pazienti, in cui si sono ottenuti degli ottimi risultati in termini di turnover, di densità minerale ossea e anche di valori di sBT; restano tuttavia dei dubbi di sicurezza ed efficacia che ne limitano l'uso a casi selezionati.

In pazienti con multiple fratture, verrebbe naturale proporre la terapia anabolica con il teriparatide; tuttavia, non sono descritte esperienze con l'uso di questo trattamento in corso di SM e alcuni dati, sull'aumento delle mastcellule in corso di iperparatiroidismo, pongono dei dubbi sull'opportunità e la sicurezza di tale approccio. In base ai dati a disposizione, non si dovrebbe proporre la terapia con teriparatide come alternativa nell'osteoporosi indotta da SM, poiché il trattamento potrebbe ulteriormente stimolare la crescita mastocitaria e indurre una maggiore aggressività di patologia. Infine, va ricordato che la terapia vera e propria per la patologia, nelle sue forme avanzate, consta oltre che di interferone α , di farmaci più classici ad azione citoriduttrice e, recentemente, dei più nuovi inibitori tirosin chinasi. Sebbene tali terapie siano riservate alle AdvSM, il loro uso potrebbe essere

ipotizzato in pazienti con malattia non avanzata e aspetti osteoporotici particolarmente severi. Con la maggior parte delle nuove terapie i dati sono ancora scarsi, ma alcune delle prime esperienze con i bisfosfonati associati ad interferone α hanno mostrato una buona efficacia nell'incrementare la BMD in pazienti con SM e severa osteoporosi, ma purtroppo anche scarsa tolleranza legata agli effetti collaterali dell'interferone. L'utilizzo del Peg-interferone α associato a zolendronato, per ora sulla base di pochi dati, risulterebbe efficace e meglio tollerato nella stessa tipologia di pazienti. Nell'uso dei farmaci ad indicazione ematologica è tuttavia da sottolineare che le fratture da fragilità non sono, salvo alcuni casi, da considerarsi "*C*" *finding* poiché date da un effetto generale dei mediatori mastocitari sull'osso e non dovuto a lesione litica come ad esempio nel mieloma.

Bibliografia essenziale

- Artuso A, Caimmi C, Tripi G, et al. Longitudinal Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Metabolism Markers in Patients with Indolent Systemic Mastocytosis Without Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2016
- Laroche M, Bret J, Bouchet A, et al. Clinical and densitometric efficacy of the association of interferon alpha and pamidronate in the treatment of osteoporosis in patients with systemic mastocytosis. *Clin Rheumatol* 2007;26:242-3
- Rossini M, Zanotti R, Viapiana O, et al. Zoledronic acid in osteoporosis secondary to mastocytosis. *Am J Med* 2014;127:1127 e1-4
- Orsolini G, Gavioli I, Tripi G, et al. Denosumab for the Treatment of Mastocytosis-Related Osteoporosis: A Case Series. *Calcif Tissue Int* 2017;100:595-598.23
- van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Span LFR, et al. Midostaurin in patients with indolent systemic mastocytosis: An open-label phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1006-1008 e7

Terapia ematologica

Dott.ssa Cristina Papayannidis

IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Istituto di Ematologia "Seràgnoli", Bologna

La mastocitosi è una patologia molto eterogenea, che richiede pertanto un trattamento individualizzato e, sulla base dei differenti quadri clinici, mirato al controllo dei sintomi da rilascio di mediatori oppure di quelli causati dai danni d'organo indotti dall'infiltrazione della malattia.

Nelle forme sistemiche avanzate (AdvSM), laddove sia pertanto identificato almeno un "C" finding, vi è indicazione ad impostare un trattamento citoriduttivo, che può basarsi oggi su differenti opzioni farmacologiche. Tali approcci comprendono agenti immunomodulanti (interferone- α), chemioterapici (cladribina- 2CdA) e inibitori tirosino chinasi (imatinib, midostaurina).

La recente acquisizione di nuove conoscenze biologiche, in questo ambito, ha portato allo sviluppo di molecole ancor più selettive nei confronti della mutazione D816V del gene c-kit, quali avapritinib, già approvato da FDA ed EMA nel setting dei pazienti con AdvSM, e altre oggetto di trials sperimentali come ad esempio DCC-2618 e CGT9486.

Tali terapie consentono, in misura variabile, di ottenere un controllo significativo e una riduzione del burden di malattia, senza tuttavia indurre una eradicazione della patologia. A tale scopo, il trapianto di cellule staminali allogeniche rappresenta una valida opzione, praticabile nei pazienti giovani e "fit" per sostenere tale procedura, seppur i dati di letteratura in questo ambito siano alquanto limitati.

Relativamente alle forme di SM-AHN, è bene ricordare come in tali casi la scelta terapeutica debba essere effettuata dopo un'attenta stadiazione di entrambe le patologie, al fine di definire quella che più dell'altra, e prioritariamente, richiede di essere trattata.

Terapia citoriduttiva

1. Interferone (IFN)- α

Interferone- α è stato considerato, per lungo tempo il farmaco di prima linea nella terapia citoriduttiva di pazienti con AdvSM. Nonostante sia stata dimostrata la capacità di questo agente biologico di migliorare i sintomi derivanti dalla degranolazione dei mastociti, di ridurre l'infiltrazione midollare dei mastociti e di indurre un miglioramento di ascite, epatomegalia, citopenia, lesioni cutanee e osteoporosi, si ottengono risposte sempre non complete e una frequenza di risposta maggiore (MR), ossia completa risoluzione di 1 o più "C" findings, piuttosto limitata, pari al 20-30%. Il dosaggio ottimale non è definito (in genere da 1 a 5 MU per via sottocutanea, 3 volte/settimana) né la durata del trattamento (in genere da 6 a 24 mesi o più). La tossicità del farmaco è rappresentata da sintomi simil-influenzali quali stanchezza, febbre e dolore osseo, ma anche da ipotiroidismo e depressione, il che ne ha sempre limitato l'utilizzo, come nelle altre patologie ematologiche. L'associazione con lo steroide ne migliora la tollerabilità, ma le risposte non sono risultate significativamente diverse dopo il confronto dei pazienti che ricevevano e non ricevevano prednisone. È prevedibile una migliore tollerabilità utilizzando la formulazione pegilata dell'IFN- α .

2. Cladribina (2-CdA)

La 2-CdA ha dimostrato attività, come emerge sia da dati preclinici, sia in studi clinici, in tutti i sottotipi di SM. Il farmaco viene consigliato come trattamento di prima linea nei casi in cui è indicato un rapido debulking della patologia, o come trattamento di salvataggio nei pazienti che progrediscono dopo interferone- α , midostaurina o altra terapia citoriduttiva. 2-CdA è somministrata al dosaggio di 0,14 mg/kg/die per 5 giorni, in infusione di 2 ore o somministrazione sottocutanea, per un totale di non più di 9 cicli, e permette di ottenere una risposta nel 55-72% dei casi, con miglioramento clinico correlato a un minore rilascio di mediatori, riduzione dell'infiltrato mastocitario e dei livelli di sBT. Gli effetti indesiderati più comuni comprendono mielosoppressione e linfopenia a cui si associano un aumentato rischio di infezioni.

La casistica più ampia include 68 pazienti adulti (6 CM, 28 ISM, 2 SSM 14 ASM, 17 ASM e 1 MCL) trattati con 2-CdA ogni 4–12 settimane fino a nove cicli (in media 3,7). Il tasso di risposta globale (ORR) corrispondente nei pazienti con forme non avanzate è stato del 92% (RP 56%/MR 36%) e nelle AdvSM del 50% (RP 38%/MR 13%). Dopo un follow-up mediano di >10 anni, la durata mediana della risposta per i pazienti con AdvSM è stata di 2,47 anni (intervallo 0,5–8,6). Le tossicità di grado 3/4 più frequenti sono state citopenie e infezioni opportunistiche.

3. Imatinib

Imatinib è un inibitore tirosin-chinasico orale, attivo nei confronti di ABL, di PDGFR, e nella forma wild-type di KIT. È quindi attualmente indicato solo per il trattamento dei pazienti adulti con advSM privi della mutazione KIT D816V o con una variante mutazionale di KIT sconosciuta. Data l'elevata prevalenza della mutazione D816V nei pazienti con SM, Imatinib ha pertanto un ruolo molto limitato nella terapia di questa patologia.

Nello studio della Mayo Clinic Imatinib è stato somministrato a 27 pazienti con SM; la dose iniziale mediana era di 400 mg/die (range 100–400 mg/die). Lo studio escludeva i casi positivi per FIP1L1-PDGFR α , mentre la mutazione KITD816V era presente nell'86% dei pazienti trattati. In 22 pazienti valutabili, l'ORR era del 18% (ORR in ISM, ASM e SM-AHN erano rispettivamente del 14%, 50% e 9%) e la durata mediana della risposta era di 19,6 mesi (intervallo, 9–69 mesi). L'ORR nei pazienti con mutazione positiva e negativa era rispettivamente del 17% e del 33%. Le principali tossicità includevano diarrea ed edema periferico; due pazienti hanno sviluppato polmonite interstiziale.

Uno studio del gruppo spagnolo riporta 10 casi di mastocitosi negative per la mutazione D816V di KIT, di cui 9 con le caratteristiche della WDSM, trattati con imatinib al dosaggio di 300-400 mg/die. Tale studio ha mostrato una ORR del 50% con CR in 4 pazienti (40%).

4. Midostaurina

Midostaurina è un potente pan-inibitore tirosin-chinasico attivo nei confronti di molteplici bersagli [proteina chinasi (PKC), FLT3, VEGFR2, PDGFR- α/β , FGFR1 e della forma wild-type di C-KIT e KIT D816V mutata], ed è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con ASM, SM-AHN, MCL alla dose iniziale raccomandata di 100 mg 2 volte/die per via orale, indipendentemente dallo stato mutazionale di KIT D816V.

Il farmaco è giunto all'approvazione da parte di FDA, EMA e AIFA in seguito alla pubblicazione dei risultati dello studio multicentrico di fase 2 CPKC412D2201, in cui sono stati arruolati 116 pazienti con SM avanzata. Su 89 pazienti valutabili (16 con ASM, 57 con SM-AHN e 16 con MCL), che hanno ricevuto il farmaco al dosaggio di 100 mg BID il tasso di ORR, secondo i criteri convenzionali del tempo (Valent Criteria), è risultato del 60%, con il 45% di MR e il 15% di risposta parziale (PR). Il tasso di risposta è stato del 75% nei pazienti con ASM, del 58% nei pazienti con SM-AHN e del 50% nei pazienti con MCL. Dopo un follow-up mediano di 26 mesi (range 12-54), la durata mediana della risposta non è stata raggiunta nei pazienti con ASM o MCL ed è stata di 12,7 mesi nei pazienti con SM-AHN. L'inversione del danno d'organo (risposte maggiori o parziali) è stata riflessa dalla normalizzazione dell'ipoalbuminemia (58%), dal raggiungimento dell'indipendenza dalla trasfusione di globuli rossi (40%) o dall'indipendenza dalla trasfusione di piastrine (100%), dal miglioramento delle anomalie dei test di funzionalità epatica (44%–58%) e/o reversione della perdita di peso (25%). I pazienti hanno riportato un miglioramento dei sintomi correlati alla malattia con il trattamento. La sopravvivenza globale (OS) mediana per i sottogruppi ASM, SM-AHN e MCL non è stata raggiunta, rispettivamente 20,7 e 9,4 mesi.

La corrispondente sopravvivenza libera da progressione (PFS), per i tre gruppi, è stata rispettivamente di 28,7, 11 e 11,3 mesi.

Gli effetti collaterali del farmaco più comuni (tutti i gradi/gradi 3-4) sono stati nausea (79%/6%), vomito (66%/6%), diarrea (54%/3%) e affaticamento (28%/9%). Neutropenia, anemia e trombocitopenia di grado 3 o 4, nuove o in peggioramento, si sono verificate rispettivamente nel 24%, 41% e 29% dei pazienti.

5. Avapritinib

Avapritinib (BLU-285) è un TKI orale, specificamente disegnato per legarsi alle conformazioni attive di KIT e al recettore A del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGFRA), in grado di inibire la mutazione D816V di KIT c-kit e la D842V del gene PDGFRA. È una molecola altamente selettiva per KIT e PDGFRA, che inibisce solo debolmente KIT wild-type. Avapritinib, inoltre, inibisce altre forme di KIT mutate e clinicamente rilevanti, in particolare quelle a carico dell'esone 11.

Lo sviluppo clinico di avapritinib nella SM è stato avviato all'interno di uno studio di fase 1, EXPLORER (NCT02561988), in cui sono stati arruolati 86 pazienti affetti da AdvSM, 32 nella parte di dose escalation e 54 in quella di dose expansion. Dai dati dello studio, la dose di 200 mg/die è risultata avere un più favorevole profilo di efficacia e sicurezza. Degli 86 pazienti arruolati 53 erano valutabili per la risposta secondo i criteri oggi utilizzati, mIWG-MRT-ECNM (3 con ASM, 37 SM con SM-AHN e 13 con MCL). L'ORR è risultata del 75% [CR 15%, CR con risposta ematologica parziale (CRh) 21%, PR 34%, miglioramento clinico (CI) 6%]. Dopo un follow-up mediano di 23 mesi, la PFS e la OS mediana non erano ancora determinabili. È stato stimato un tasso di PFS dell'84% a 12 mesi e del 63% a 24 mesi. Il tasso stimato di OS a 24 mesi è risultato pari al 76%. Il tempo mediano al raggiungimento della risposta (CR/CRh/PR) è stato di 2 mesi (range, 2-27 mesi) e di 9 mesi per il raggiungimento di una risposta completa CR/CRh. La durata mediana della risposta è stata di 38 mesi.

Avapritinib è stato quindi sperimentato nello studio clinico registrativo di fase 2 PATHFINDER (NCT03580655) che ha permesso al farmaco di ottenere l'approvazione FDA e EMA, utilizzando una

dose iniziale di 200 mg al giorno. Dei 62 pazienti arruolati, 32 avevano un follow up sufficiente per poter essere inclusi nell'analisi di efficacia ad interim. I risultati ad interim in termini di tempo medio alla risposta (2 mesi) e di ORR (75%) hanno sostanzialmente confermato quelli dello studio precedente. L'ORR è risultata del 81% tra i 26 pazienti con SM-AHN, 100% nei 2 con ASM, e il 25% tra i 4 con MCL.

Avapritinib ha mostrato la capacità di ridurre l'infiltrato di mastociti del midollo osseo e il carico allelico di KIT D816V, di normalizzare i valori di sBT, di ridurre l'eosinofilia e la monocitosi oltre a ottenere miglioramenti statisticamente significativi dei sintomi. Importante notare, che la presenza di mutazioni in S/A/R non ha dimostrato di influenzare la probabilità di risposta ad avapritinib, così come non risulta discriminante una precedente terapia con midostaurina o con altri agenti utilizzati per il trattamento della ASM.

In termini di sicurezza e tollerabilità, nello studio EXPLORER (n = 80), gli eventi avversi più comuni (tutti gradi, riportati da $\geq 30\%$ dei pazienti) erano caratterizzati da edemi peri-orbitali (71%), anemia (55%), diarrea (41%), affaticamento (40%), edema periferico (40%), nausea (39%), trombocitopenia (39%), vomito (34%) e disturbi cognitivi (34%). Anemia e trombocitopenia di grado ≥ 3 si sono verificate rispettivamente nel 29% e nel 26% di pazienti. Sei pazienti su 80 (8%) hanno interrotto avapritinib a causa di AE. Si sono verificati sei casi (8%) di emorragia intracranica non traumatica; quattro di questi casi si sono verificati tra pazienti con trombocitopenia severa al basale (piastrine $< 50 \times 10^9/l$), per un'incidenza del 44% in questa popolazione. A seguito di queste osservazioni, gli studi EXPLORER e PATHFINDER sono stati modificati per escludere i pazienti con grave trombocitopenia. Nel trial PATHFINDER (n = 62), in cui la dose iniziale di avapritinib era di 200 mg al giorno nella maggioranza dei pazienti, gli eventi avversi più comuni (tutti i gradi) sono stati edema periorbitale (50%), edema periferico (48%), trombocitopenia (45%), anemia (32%), neutropenia (24%, tutti i gradi ≥ 3), diarrea (23%), nausea (18%), vomito (18%) e affaticamento (15%). Anemia e trombocitopenia erano di ogni grado ≥ 3 nel 16% dei pazienti. Il 5% dei pazienti ha interrotto avapritinib a causa di eventi avversi e il 68% dei pazienti ha richiesto la riduzione della dose, più frequentemente dovuta a citopenie. Non si sono verificati decessi correlati al trattamento.

6. Trapianto allogenico di cellule staminali

Il trapianto allogenico di cellule staminali viene preso in considerazione nelle neoplasie ematologiche clonali, per le quali rappresenta l'unica opzione terapeutica potenzialmente eradicante la patologia di base. Per quanto concerne la SM, si ricorre al trapianto nei casi di refrattarietà alla terapia citoriduttrice in pazienti con MCL o SM-AHN. Le casistiche a oggi pubblicate sono numericamente piuttosto limitate e l'esperienza clinica ancora confinata a pochi centri trapiantologici, in considerazione della rarità della patologia. Tale strategia si è dimostrata risolutiva e curativa nel lungo termine in una piccola percentuale di casi, prolungando la sopravvivenza soprattutto dei pazienti con SM-AHN.

Bibliografia essenziale

Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood* 2015;126:1009-1016

Daniel J DeAngelo, Deepti H Radia, Tracy I George et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med* 2021 Dec;27(12):2183-2191

Droogendijk HJ, Kluin-Nelemans HJ, van Doormaal JJ et al. Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis: a phase II trial. *Cancer* 2006;107:345-351

Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016 Jun 30;374(26):2530-41

Gotlib JR, Radia D, DeAngelo DJ, et al. Avapritinib, a potent and selective inhibitor of KIT D816V, improves symptoms of advanced systemic mastocytosis (AdvSM): analyses of patient reported outcomes (PROs) from the phase 1 (EXPLORER) study using the (AdvSM) symptom assessment form (AdvSM-SAF), a new PRO questionnaire for (AdvSM). *Blood* 2018;132:351

Gotlib J, Reiter A, Radia DH, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med* 2021 Dec;27(12):2192-2199

Ustun C, Reiter A, Scott BL et al, Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis *J Clin Onc* 2014 Oct 10;32(29):3264-74

**Virus SARS-CoV19
e mastocitosi**

Virus SARS-CoV19 e mastocitosi

Dott.ssa Elisa Olivieri

UOC Allergologia e Asma Center, AOUI - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

La malattia da Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) ha raggiunto le caratteristiche di pandemia globale nel 2020, con tassi di mortalità per caso che variano dal 3,5% in Europa e 1,7% in America. Il tasso di letalità (rapporto tra il numero di decessi tra i contagiati) e il rischio di sviluppare una grave e severa sindrome respiratoria acuta, sono sicuramente connessi alla presenza o meno di comorbidità preesistenti nella persona colpita da SARS-CoV-2. Tali fattori di rischio comprendono, ad esempio, l'età avanzata, un alterato sistema immunitario, malattie cardiovascolari o polmonari, obesità, diabete mellito e malattie tumorali. Da subito, quindi, ci si è posti la domanda se anche i soggetti affetti da mastocitosi potessero costituire una categoria a rischio per l'infezione da Covid-19. I mastociti sono componenti costitutivi del sistema immunitario e hanno un ruolo attivo in varie malattie infettive, incluse quelle batteriche e virali. È stato addirittura ipotizzato che i mastociti abbiano un ruolo protettivo nelle prime fasi di infezione da coronavirus, ma che potrebbero invece peggiorarla negli stadi avanzati di infezione con coinvolgimento polmonare, a causa del rilascio dei loro fattori proinfiammatori.

I dati finora raccolti, non concludono per un aumentato rischio di contagio nei pazienti con mastocitosi sistemica indolente, e il rischio di trasmissione da parte di questi soggetti ad altri individui è ritenuto essere comparabile a quello della popolazione sana. Naturalmente, tali considerazioni non valgono per i pazienti affetti da forme aggressive di mastocitosi, che indiscutibilmente presentano un sistema immunitario alterato e spesso sono trattati con terapia citoriduttiva. Pochi sono ad oggi gli studi che dimostrano l'andamento dell'infezione da COVID-19, nei pazienti con mastocitosi. In uno studio francese su 32 pazienti affetti da mastocitosi e malattia da COVID-19, nessuno ha necessitato di cure in reparti intensivi: a tal proposito gli autori ipotizzano che il basso rischio di sviluppare la malattia grave da COVID-19 potrebbe essere legato a un'aumentata e spontanea produzione di IFN- γ , da parte dei mastociti ematici. Questi dati, sono stati confermati anche da un altro studio collaborativo americano e italiano su 28 pazienti. Questi due studi non hanno, inoltre, mostrato un aumento dei sintomi riconducibili ad attivazione mastocitaria durante la malattia da COVID-19, il che può suggerire che non ci sia un diretto coinvolgimento dei mastociti e quindi una loro secondaria attivazione. Gli autori concludono che, nei pazienti con disturbi mastocitari, i mastociti non svolgono un ruolo preponderante nella risposta infiammatoria al SARS-CoV-2.

Spesso i pazienti affetti da mastocitosi assumono, per alleviare alcuni sintomi, farmaci anti-mediato-ri tra i quali: anti-H1, anti-H2 e/o cromoni e/o antileucotrieni e/o omalizumab. Dai dati disponibili, non sembra che tali farmaci possano avere un ruolo immunosoppressivo e quindi di aumentare il rischio di sviluppo di grave malattia da COVID-19; per tale motivo queste terapie vanno proseguite dai pazienti anche durante l'infezione da SARS-CoV-2.

Mastocitosi e risposta alla vaccinazione per il Covid-19

Sono molto pochi gli studi scientifici pubblicati che hanno indagato la risposta immune a SARS-CoV-2 nei pazienti con disturbi mastocitari. Nei pazienti con disturbi clonali mastocitari era stata inizialmente notata una risposta meno intensa contro la glicoproteina spike di SARS-CoV-2, il che ha sollevato preoccupazioni sulla risposta cellulare nel contesto della post-immunizzazione. Un recentissimo lavoro di Rossignol J. et al ha indagato la risposta cellulare Th1 di 32 pazienti con mastocitosi e storia di COVID-19 lieve o moderato, concludendo che tali pazienti hanno mostrato un profilo cellulare T molto simile alla popolazione di controllo, in risposta a SARS-CoV-2.

Considerando queste osservazioni nel loro insieme e in contrasto con aspettative iniziali, si ritiene che i pazienti con mastocitosi siano in grado di sviluppare una risposta cellulare Th1 efficace e protettiva contro SARS-CoV-2.

Fin dall'inizio la vaccinazione per il COVID-19 è stata proposta anche ai pazienti affetti da mastocitosi, sollevando però non poche preoccupazioni da parte dei pazienti, sulla sicurezza di tali vaccini in termine di possibilità di sviluppare reazioni di ipersensibilità.

Negli anni passati il problema della sicurezza delle vaccinazioni in generale nei pazienti affetti da mastocitosi era già stato affrontato e grazie ai dati di due studi italiani e uno spagnolo si era potuto confermare che i vaccini sono ben tollerati da questa popolazione.

In tutti i report fino ad ora pubblicati, la vaccinazione contro il COVID-19 si è dimostrata uno strumento sicuro ed efficace nella prevenzione da infezione da SARS-CoV-2, anche nei pazienti con mastocitosi. Sulla base del rischio correlato all'infezione da SARS-CoV-2 e i dati sulle reazioni avverse, membri dell'ECNM e dell'AIM hanno analizzato il rapporto rischio-beneficio, concludendo che non c'è attualmente nessuna evidenza su un'aumentata incidenza e gravità delle reazioni avverse ai vaccini per COVID-19 tra i pazienti con mastocitosi e popolazione normale.

Tuttavia, poiché questi soggetti hanno comunque un maggior rischio di rilascio aspecifico di mediatori, è utile valutare caso per caso l'approccio vaccinale più idoneo. Sebbene non vi siano studi validati che attestino un ruolo preventivo della premedicazione con antistaminici e/o cortisonici in caso di reazione IgE-mediata, tra gli esperti c'è un consenso univoco nell'utilizzo di anti-H1 da 30 a 60 minuti prima della vaccinazione in quei pazienti con mastocitosi ad alto rischio di anafilassi (o che hanno presentato in anamnesi anafilassi da più trigger diversi). Altri farmaci quali anti-H2, steroidi o antileucotrieni ci potranno essere considerati caso per caso (tenendo conto però che l'uso dei cortisonici potrebbe influenzare l'efficacia della vaccinazione). Nelle prime fasi della campagna vaccinale, in alcune realtà, si è preferito effettuare la prima vaccinazione per COVID-19 nei pazienti con mastocitosi ad alto rischio di anafilassi in ambiente protetto, dove per ambiente protetto si intende una struttura sanitaria con accesso diretto a unità di terapia intensiva-rianimazione. Questo era giustificato dalla novità della situazione clinica (nuovi vaccini a mRNA in pazienti con mastocitosi) e a causa del gran numero di vaccinazioni eseguite in ambienti esterni standard, che non potevano garantire la massima sicurezza in termini di assistenza per questi pazienti ritenuti dai più 'pluri allergici'.

Per i pazienti con mastocitosi e anafilassi idiopatiche, che effettuano terapia con omalizumab, è buona norma effettuare iniezione con l'anticorpo monoclonale una settimana prima della vaccinazione, così da avere un'ottima biodisponibilità di farmaco attivo al momento della vaccinazione.

Bibliografia essenziale

Valent P, Akin C, Bonadonna P, et al. Risk and management of patients with mastocytosis and MCAS in the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic: expert opinions. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:300-6

Bonadonna P, Brockow K, Niedoszytko M et al. COVID-19 vaccination in mastocytosis: Recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) and American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2139-44

Giannetti MP, Weller E, Alvarez-Twose I et al. COVID-19 infection in patients with mast cell disorders including mastocytosis does not impact mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2083-6

Rossignol J, Ouedrani A, Livideanu CB et al. Effective Anti-SARS-CoV-2 Immune Response in Patients With Clonal Mast Cell Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 May;10(5):1356-1364

Ruano-Zaragoza M, Carpio-Escalona LV et al Safety of COVID-19 vaccination in patients with clonal mast cell disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10(5):1374-1376

VIII

Conclusioni:
*il futuro dei pazienti con
mastocitosi sistemica*

Conclusioni: Il futuro dei pazienti con mastocitosi sistemica

Dott.ssa Chiara Elena

UOC Ematologia1, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

La SM è una neoplasia ematologica rara, caratterizzata da un quadro clinico complesso ed altamente eterogeneo. La presentazione clinica e la storia naturale possono variare molto, in base alla variante di malattia e alle sue caratteristiche genetiche. Conseguentemente, la corretta gestione dei pazienti affetti da SM si basa su un approccio multidisciplinare integrato, che deve avvalersi dell'acquisizione di dati clinici, biochimici e genetici.

Negli ultimi anni le conoscenze e competenze specifiche relative alla mastocitosi si sono progressivamente arricchite grazie agli sforzi di gruppi di ricerca internazionali, unitamente al significativo apporto derivato dalle iniziative promosse dall'ECNM, con la sua rete di Centri di Eccellenza, e dall'American Initiative on Mast Cell Diseases (AIM). La possibilità di identificare le mutazioni driver a carico del gene *C-KIT* con metodiche di laboratorio sempre più sensibili, unitamente al riconoscimento, in particolar modo nelle forme avanzate di malattia, di mutazioni somatiche aggiuntive in geni tipicamente alterati nelle neoplasie mieloidi (in particolare *RUNX1*, *SRSF2*, *ASXL1*), ha permesso di affinare progressivamente le abilità diagnostiche e le possibilità di stratificazione prognostica dei pazienti affetti da SM. Parallelamente lo sviluppo e l'approvazione da parte delle autorità regolatorie di farmaci in grado di inibire l'attività del recettore dello Stem Cell Factor C-KIT, per le forme di mastocitosi avanzata, ha significativamente modificato la storia naturale della malattia, portando ad un ridotto rischio di progressione e ad un miglioramento della sopravvivenza globale dei pazienti affetti da advSM.

Epidemiologia

I dati epidemiologici, relativi ad incidenza e prevalenza della mastocitosi nella popolazione generale, sono molto scarsi. La prevalenza nella popolazione adulta in Europa, stimata sulla base dei più recenti studi epidemiologici, è di circa 1-1,7/10.000 abitanti e la malattia è ad oggi riconosciuta in Italia come "Malattia Rara" (codice esenzione RD0081). Si ritiene tuttavia che la SM, soprattutto nella sua forma priva di manifestazioni cutanee, rappresenti ancora oggi una patologia sottostimata.

L'applicazione di criteri stringenti per la diagnosi e la sempre più diffusa disponibilità di metodiche di laboratorio caratterizzate da elevata sensibilità, in particolare nell'ambito di centri di riferimento per tale patologia, unitamente ai progetti di sensibilizzazione e diffusione della conoscenza promossi in ambito sanitario negli ultimi anni, sono attesi comportare un incremento progressivo nel tempo delle diagnosi di mastocitosi.

Criteri diagnostici

La classificazione diagnostica di SM, ad oggi basata sui criteri stabiliti dalla WHO nella sua ultima quinta edizione con la distinzione in forme avanzate e non avanzate di malattia, rimane l'elemento cardine per la stratificazione del paziente e la scelta terapeutica. L'aumento delle conoscenze scientifiche, dal punto di vista eziopatogenetico e clinico, e il perfezionamento delle tecniche di analisi molecolare (sviluppo della ddPCR, diffusione della RT-ASO-qPCR), unitamente all'applicazione dei criteri diagnostici recentemente aggiornati, potranno apportare cambiamenti ed ulteriori precisazioni nella classificazione e stadiazione della malattia.

Tra le modifiche introdotte nelle recenti classificazioni (WHO e ICC), si annoverano l'introduzione, tra i criteri minori, del riconoscimento di mutazioni attivanti KIT, diverse dalla più frequente D816V, e del marcatore di superficie CD30, considerato altamente specifico per la presenza di mastociti aberranti, e molto frequente nelle forme di WDSM. La nuova classificazione WHO, inoltre, riconosce la BMM come entità a sé stante tra le forme non avanzate e sottolinea l'importanza di verificare l'eventuale presenza del tratto genetico costituzionale di alfa-triptasemia ereditaria (HαT), al fine di correggere il valore di triptasi sierica basale da utilizzare come criterio minore. È stato inoltre introdotto dalla WHO tra i criteri B un elevato carico allelico di *CKIT* D816V (VAF > 10% in cellule midollari o leucociti da sangue periferico), ritenuto indicatore di elevato "burden" di malattia.

La stringente applicazione di questi parametri, recentemente rivisti ed aggiornati, potrà portare ad un significativo miglioramento in termini diagnostici e ad una migliore stratificazione prognostica del paziente affetto da mastocitosi.

Fattori prognostici

La classificazione WHO riveste un ruolo ancora essenziale nella stratificazione prognostica dei pazienti. Nei più recenti anni sono stati identificati numerosi nuovi fattori prognostici, strettamente associati alle caratteristiche biologiche della malattia e del paziente, che hanno permesso di elaborare score prognostici integrati clinico-molecolari caratterizzati da una elevata capacità di stratificazione dei pazienti e di individuazione di categorie di pazienti a prognosi sfavorevole, anche tra le varianti indolenti di malattia e di pazienti a rischio molto alto. Le sempre più diffuse tecniche di biologia molecolare e di NGS, laddove disponibili, consentiranno una applicazione capillare degli score prognostici compositi clinico-molecolari e, contestualmente, porteranno verosimilmente all'individuazione di nuovi fattori prognostici di importante rilevanza clinica. La possibilità di utilizzare i suddetti score nella pratica clinica sarà in grado di fornire informazioni essenziali per la stesura e la realizzazione di un programma di monitoraggio e cura individualizzato per il paziente. Ad esempio, l'identificazione di pazienti affetti da SSM ad alto rischio di progressione consentirà di avviare un programma di monitoraggio e controlli più ravvicinati, allo scopo di identificare, il più precocemente possibile, segnali di progressione clinica e di evidenziare la necessità di avvio di un trattamento specifico.

Approcci terapeutici nelle forme non avanzate

Nelle forme non avanzate di SM (BMM, ISM e SSM) la terapia sintomatica convenzionale, volta a controllare la sintomatologia da rilascio di mediatore e le relative complicanze (sintomatologia cutanea, gastrointestinale, osteopatia, allergie IgE mediate), si rivela efficace nella maggior parte dei casi. L'approccio multidisciplinare integrato, basato sulla collaborazione sempre più stretta tra i diversi settori, al fine di impostare una terapia di supporto embricata e concertata tra i diversi specialisti, rimane elemento cardine alla base della stesura disegno di un programma terapeutico personalizzato. In questo incoraggiante scenario purtroppo, in una sostanziale percentuale di pazienti, nonostante l'impostazione di una terapia sintomatica massimale, non si riesce ad ottenere un controllo completo della sintomatologia. Un'indagine condotta dalla Mastocytosis Society (associazione americana dei pazienti affetti da mastocitosi) negli Stati Uniti ha rivelato che più della metà dei pazienti intervistati lamentava sintomi di intensità moderato-severa, con frequenza anche quotidiana, e più del 75% dei pazienti coinvolti affermava che la mastocitosi aveva un impatto significativo sulla qualità di vita (QoL). Fra le cause più frequenti associate al peggioramento della QoL venivano registrati l'imprevedibilità dei sintomi, l'astenia, la sintomatologia gastrointestinale, il dolore, l'impossibilità di lavorare e/o partecipare alla vita sociale, l'ansia e gli episodi anafilattici.

L'anafilassi severa e la sintomatologia da rilascio di mediatore refrattaria alla terapia convenzionale rimangono, pertanto, gravi problematiche nella gestione dei pazienti che presentano una sindrome da attivazione mastocitaria severa, poiché ancora associate ad un significativo peggioramento della qualità di vita dal punto di vista fisico e psicologico, fino all'esito potenzialmente fatale di alcuni casi di anafilassi.

La recente disponibilità di farmaci inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) potrebbe rappresentare una valida opzione, data l'efficacia e buona tollerabilità di questi agenti, associata a effetti collaterali controllati. Infatti, recenti evidenze suggeriscono che il trattamento a lungo termine con farmaci inibitori di KIT possa contribuire a controllare l'attività dei mastociti tissutali e, congiuntamente, condurre ad un sostanziale miglioramento della sintomatologia correlata al rilascio di mediatore.

In uno studio clinico di fase III, 135 pazienti affetti da ISM sintomatica, refrattaria a terapia anti-mediatore massimale, sono stati randomizzati a ricevere masitinib o placebo; dopo 24 settimane di trattamento si è osservata una risposta cumulativa (riduzione del 75% di almeno un sintomo tra prurito, flushing, depressione, astenia) nel 18,7% dei pazienti trattati con masitinib e nel 7,4% di quelli trattati con placebo, indipendentemente dallo stato mutazionale di CKIT. Gli eventi avversi più frequenti sono stati diarrea (11%), rash cutaneo (6%) e astenia (6%). Attualmente è in corso un altro trial clinico di fase III con masitinib, i cui risultati sono attesi (NCT04333108).

Negli studi clinici condotti in pazienti affetti da mastocitosi sistemica avanzata (AdvSM) la terapia con TKI è risultata efficace anche sul controllo della sintomatologia da rilascio di mediatore nella maggior parte dei pazienti: midostaurina, ad esempio, ha dimostrato la capacità di inibire il rilascio di mediatori IgE dipendente dalla MCs e avapritinib è risultato in grado di eradicare le MCs neoplastiche dopo terapia di lunga durata. Ad oggi, però non sono disponibili risultati a lungo termine e l'impiego di farmaci C-KIT inibitori nelle forme non avanzate deve essere attentamente valutato, tenendo in considerazione i potenziali effetti collaterali associati a tali terapie.

Sulla base di questi incoraggianti risultati, 20 pazienti affetti da ISM KIT D816V-mutata sono stati trattati con midostaurina (100 mg BID) nell'ambito di uno studio clinico di fase 2. Dopo 12 settimane di terapia, si osservava una riduzione dei sintomi nel 75% dei pazienti ed un miglioramento delle lesioni cutanee nell'80%, unitamente ad una riduzione dei livelli di triptasi sierica. Nel 50% dei casi si era registrato anche una riduzione dell'infiltrato mastocitario a livello midollare. Un altro studio retrospettivo, ha riportato risultati analoghi in 11 pazienti affetti da ISM e 2 pazienti affetti da SSM, trattati con midostaurina: i sintomi da rilascio di mediatore e le lesioni cutanee sono migliorati rispettivamente nel 62% e 44% dei pazienti. In entrambi questi studi, i più frequenti eventi avversi sono stati nausea e vomito. Questi risultati suggeriscono che midostaurina è efficace nel migliorare la sintomatologia e le lesioni cutanee nei pazienti con ISM, ma la sua utilità è limitata da un'elevata incidenza di tossicità gastrointestinale.

Attualmente sono in corso studi clinici per la valutazione di avapritinib (BLU-285), BLU-263 e bezucastinib (CGT9486), tutti inibitori di KIT altamente selettivi per la mutazione D816V, in pazienti affetti da SM non avanzata, refrattaria alla terapia con anti-mediatori (NCT03731260, NCT04910685, NCT05186753). I risultati di questi ed eventuali studi clinici futuri potranno aprire la strada a nuove possibilità di cura per queste categorie di pazienti.

Approcci terapeutici nelle SM avanzate

Il trattamento della AdvSM rimane una sfida molto complessa che deriva da numerosi fattori, il primo dei quali la complessità e l'eterogeneità di presentazione, associate ad un decorso di malattia nella maggior parte dei casi ancora imprevedibile.

Nel corso degli ultimi anni sono stati sviluppati numerosi TKI in grado di inibire l'attivazione costitutiva di KIT D816V, e molti sono in corso di sperimentazione. Midostaurina e avapritinib, in particolare, sono stati rapidamente sviluppati e introdotti nella pratica clinica, ed il loro utilizzo ha portato a significativi cambiamenti dell'approccio terapeutico e della storia naturale della malattia, grazie ad un significativo prolungamento della sopravvivenza globale. Ciò nonostante, i risultati ottenuti ad oggi non sono ancora del tutto soddisfacenti, considerando la durata mediana di risposta, non superiore a 24 mesi, l'elevato tasso di mortalità ancora associato alle forme avanzate di malattia, in particolar modo alle forme di SM-AHN e MCL, senza dimenticare la tossicità ematologica ed extraematologica associata alla terapia. Parallelamente, nei rari casi di SM con mutazioni di KIT diverse da D816V (per esempio: mutazioni transmembrana F522C o K509I) o associati allo stato wild-type di KIT, sono state osservate importanti risposte cliniche con Imatinib

L'efficacia clinica e i dati di sicurezza relativi agli inibitori ad oggi approvati sono riportati nella [Tabella 1](#).

Tabella 1. Efficacia clinica e i dati di sicurezza relativi agli inibitori a oggi approvati*

TKI	Indicazione terapeutica approvata	Eradicazione di MCs	Effetti sulla riduzione dei sintomi da rilascio di mediatore	Tossicità
Imatinib	SM con stato mutazionale di KIT non noto/ KIT D816V assente	Riportata in rari casi con <i>KIT</i> wild-type, <i>KIT</i> K509I, <i>KIT</i> F522C, o altre varianti	Limitati	Edema periorbitario e periferico, alterazioni cutanee, diarrea, insufficienza renale
Midostaurina	AdvSM	Riportata in rari casi di AdvSM <i>KIT</i> D816V-positiva	Notevole riduzione nella maggior parte dei pazienti con AdvSM	Nausea, vomito, diarrea
Avapritinib	AdvSM (dalla seconda linea)	Riportata nel 30-40% di pazienti con AdvSM <i>KIT</i> D816V-positiva	Notevole riduzione nella maggior parte dei pazienti con AdvSM	Citopenie, edema, alterazioni cutanee, nausea, diarrea, emorragia intracranica

* modificata da: Valent P et al. Drug-induced mast cell eradication: A novel approach to treat mast cell activation disorders? *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jun;149(6):1866-1874

Approcci terapeutici sperimentali

Attualmente, sono in corso numerosi studi clinici di fase 2/3 che prevedono l'impiego di inibitori più selettivi per il trattamento delle AdvSM, le cui caratteristiche principali sono di seguito descritte.

Ripretinib (DCC-2618) è un inibitore tirosinchinasico, sviluppato per il trattamento di neoplasie KIT o PDGFRalfa mutate, tra cui i tumori stromali gastrointestinali (GIST), per i quali è attualmente approvato. L'efficacia e tollerabilità di DCC-2618 in pazienti con neoplasie avanzate, tra cui la mastocitosi sistemica refrattaria, sono attualmente in corso di valutazione (NCT02571036).

BLU-263 è un potente inibitore altamente selettivo di KIT D816, associato a una minima, se non assente, penetrazione della barriera ematoencefalica. I dati di sicurezza e tollerabilità di BLU263 in volontari sani sono stati recentemente pubblicati. Attualmente è in corso uno studio clinico randomizzato in doppio cieco di fase 2/3 in pazienti affetti da ISM (NCT04910685) ed è in preparazione uno studio clinico randomizzato per il trattamento dei casi di AdvSM.

Bezuclastinib (CGT9486), inibitore tirosinchinasico altamente selettivo con elevata attività contro KITD816V, si è dimostrato efficace nel trattamento di tumori solidi in fase avanzata che includevano GIST. Sono stati recentemente riportati i dati preliminari di uno studio clinico multicentrico non randomizzato di fase 2 (NCT04996875): discretamente tollerato a tutti i dosaggi sperimentati (50 mg BID; 100 mg BID; 200 mg BID e 400 mg QD), ha dimostrato segnali di efficacia nel ridurre i valori di triptasi sierica, il grado di infiltrato midollare ed il carico allelico di CKITD816V.

Sono inoltre attualmente in corso di sviluppo approcci basati sull'utilizzo di anticorpi monoclonali diretti contro KIT o il suo ligando SCF e sull'utilizzo di CaRT cells rivolte contro KIT.

Ulteriori strategie di miglioramento della cura dei pazienti affetti da AdvSM, che potranno nascere solo in seno a rapporti di stretta cooperazione tra i più grandi centri di eccellenza sul territorio europeo e internazionale, potranno prevedere il disegno di studi clinici che prevedano l'utilizzo di terapie di combinazione (ad esempio azacitidina + TKi, chemioterapia + TKi), lo sviluppo di inibitori di KIT sempre più selettivi, gravati da una minor incidenza di eventi avversi associati ad effetti off-target, unitamente ad approfondimenti in merito al ruolo del trapianto di cellule staminali emopoietiche ed alla definizione dei migliori regimi di condizionamento, allo scopo di ottenere l'eradicazione delle MCs per la guarigione della malattia.

Conclusioni

La mastocitosi è una neoplasia ematologica estremamente eterogenea, caratterizzata da manifestazioni cliniche proteiformi e da un decorso clinico altrettanto eterogeneo, per la quale risultano fondamentali la messa in opera di un approccio multidisciplinare e di una gestione personalizzata paziente-specifica.

In generale, il programma di monitoraggio e cura dovrà riconoscere 5 punti cardine: l'informazione del paziente al momento della diagnosi; il monitoraggio clinico e laboratoristico durante il follow-up; l'evitamento dei fattori di rischio; la terapia profilattica e le terapie interventistiche. La disponibilità di informazioni biologiche e cliniche malattia- e paziente-specifiche potranno garantire un programma di monitoraggio e trattamento ottimale per ciascun paziente, basato sui principi della medicina personalizzata.

Bibliografia essenziale

- Alvarado D, Maurer M, Gedrich R et al. Anti-KIT monoclonal antibody CDX-0159 induces profound and durable mast cell suppression in a healthy volunteer study *Allergy* 2022 Feb 19
- Castells M, Si TD, Bhavsar V, He K, Akin C. A Phase 2/3 study of BLU-263 in patients with indolent systemic mastocytosis or monoclonal mast cell activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:AB221,38
- De Angelo DJ, Pullarkat VA, Piris-Villaespesa M et al. Preliminary Safety and Efficacy from Apex, a Phase 2 Study of Bezuclastinib (CGT9486), a Novel, Highly Selective, Potent KIT D816V Tyrosine Kinase Inhibitor, in Adults with Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM). American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 10-13, 2022. Abstract 626
- Jennings S, Russel N, Jennings B et al. The Mastocytosis Society survey on mast cell disorders: patient experiences and perceptions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014 Jan-Feb;2(1):70-6
- Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Drug-induced mast cell eradication: A novel approach to treat mast cell activation disorders? *J Allergy Clin Immunol* 2022 Jun;149(6):1866-1874
- Kaiser A, Myburgh R, Volta L, et al. CD117 as an immunotherapeutic target in advanced forms of mastocytosis. American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 11-14 2021. Abstract 2538
- DeAngelo DJ, Reiter A, George TI et al. 3058 AZURE: A Phase 1/2 Study of Blu-263 As Monotherapy and in Combination with Azacitidine in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis. American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 10-13 2022. Abstract 3050

VIII

Abbreviazioni

ABBREVIAZIONI

AB:	Allele Burden
Adv-SM:	Advanced Systemic Mastocytosis
AIM:	American Initiative on Mast Cell Diseases
ASM:	Aggressive Systemic Mastocytosis
ASO-qPCR:	Allele-Specific Oligonucleotide quantitative PCR
BMD:	Bone Mineral Density
BMM:	Bone marrow mastocytosis
CM:	Cutaneous Mastocytosis
DCM:	Diffuse Cutaneous Mastocytosis
ddPCR:	Digital droplet PCR
ECNM:	European Competence Network on Mastocytosis
HaT:	Alpha-Tryptasemia
ICC:	International Consensus Classification
ISM:	Indolent Systemic Mastocytosis
MC:	Mastcell
MCAS:	Mast Cell Activation Syndrome
MCL:	Mastcell Leukemia
MIS:	Mastocytosis In the Skin
MPCM:	Maculo-Papular Cutaneous Mastocytosis
OS:	Overall Survival
PFS:	Progression Free Survival
REMA:	Spanish Network on Mastocytosis
SM:	Systemic Mastocytosis
SM-AHN:	Systemic Mastocytosis with an Associated Hematological Neoplasia
SSM:	Smoldering Systemic Mastocytosis
sBT:	Serum Basal Tryptase
VAF:	Variant Allele Frequency
WDSM:	Well Differentiated Systemic Mastocytosis
WHO:	World Health Organization

