

Problematiche cliniche e prognostiche della Mastocitosi dell'adulto

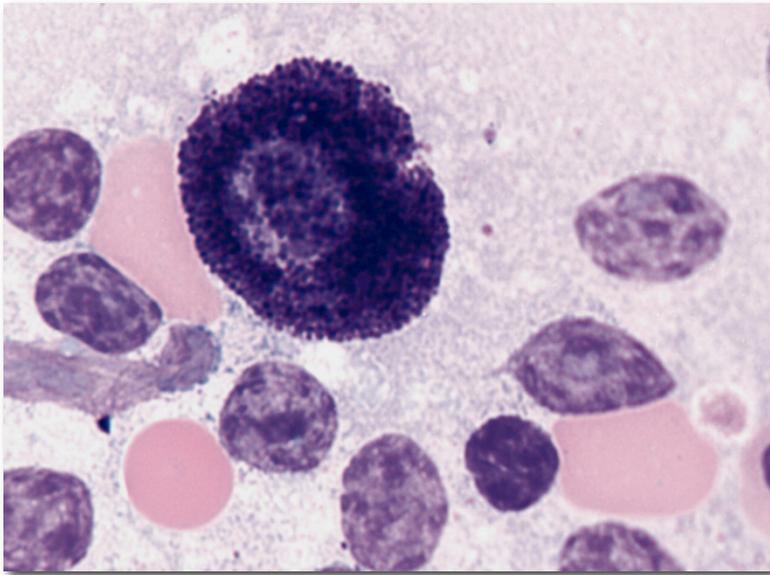


AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA
VERONA



Dr. Roberta Zanotti
U.O. di Ematologia
Gruppo Interdisciplinare per lo studio della Mastocitosi
Azienda Ospedaliera universitaria Integrata
Verona

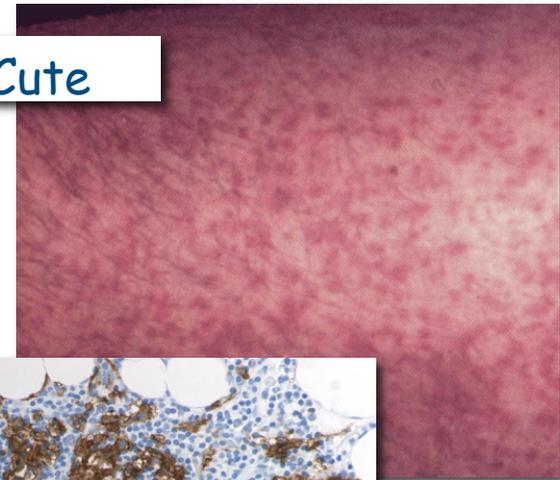
Mastocitosi e disordini clonali mastocitari



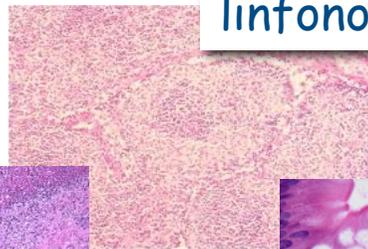
Eterogeneo gruppo di patologie caratterizzate da:

- **Proliferazione** di MC anomali
- **Accumulo di MC** in uno o più tessuti

Cute



linfonodi



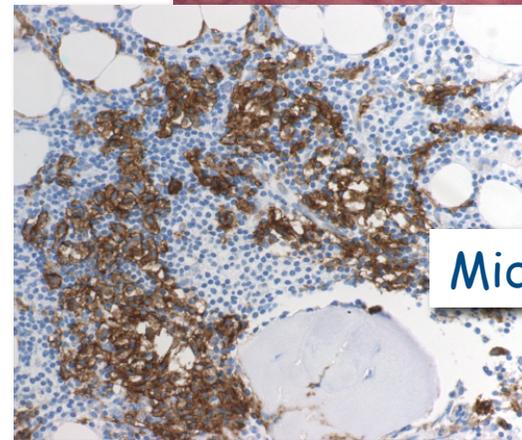
milza



intestino



Midollo osseo



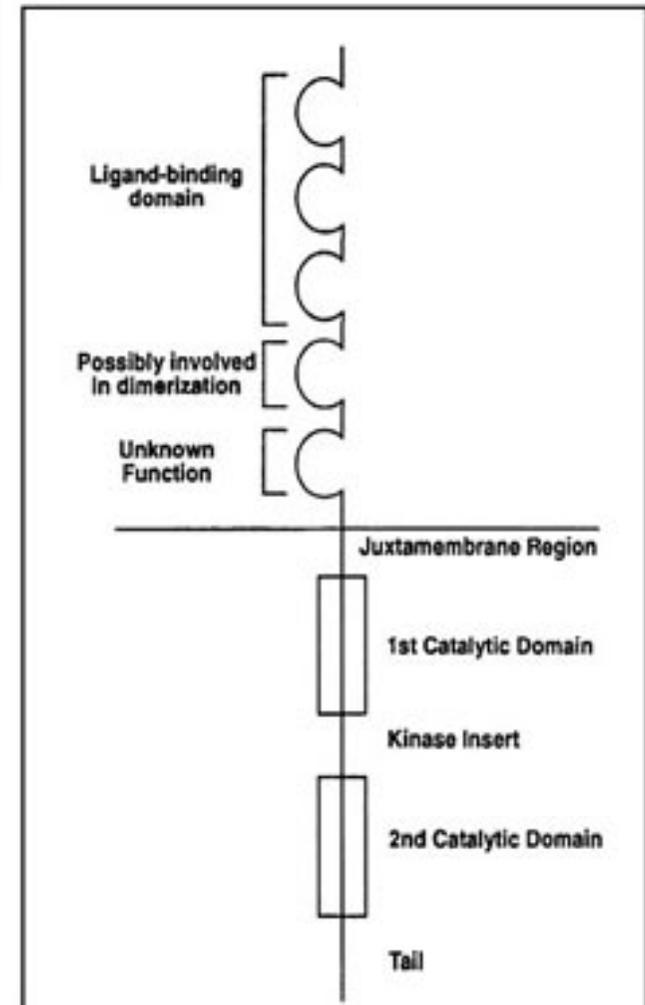
>90% delle mastocitosi dell' adulto e l' 85% delle mastocitosi infantili si caratterizzano per una mutazione a livello del proto-oncogene c-KIT che codifica per il recettore tirosinchinasico per lo Stem cell factor, documentabile a livello midollare o nelle lesioni cutanee.

- Ruolo di KIT:

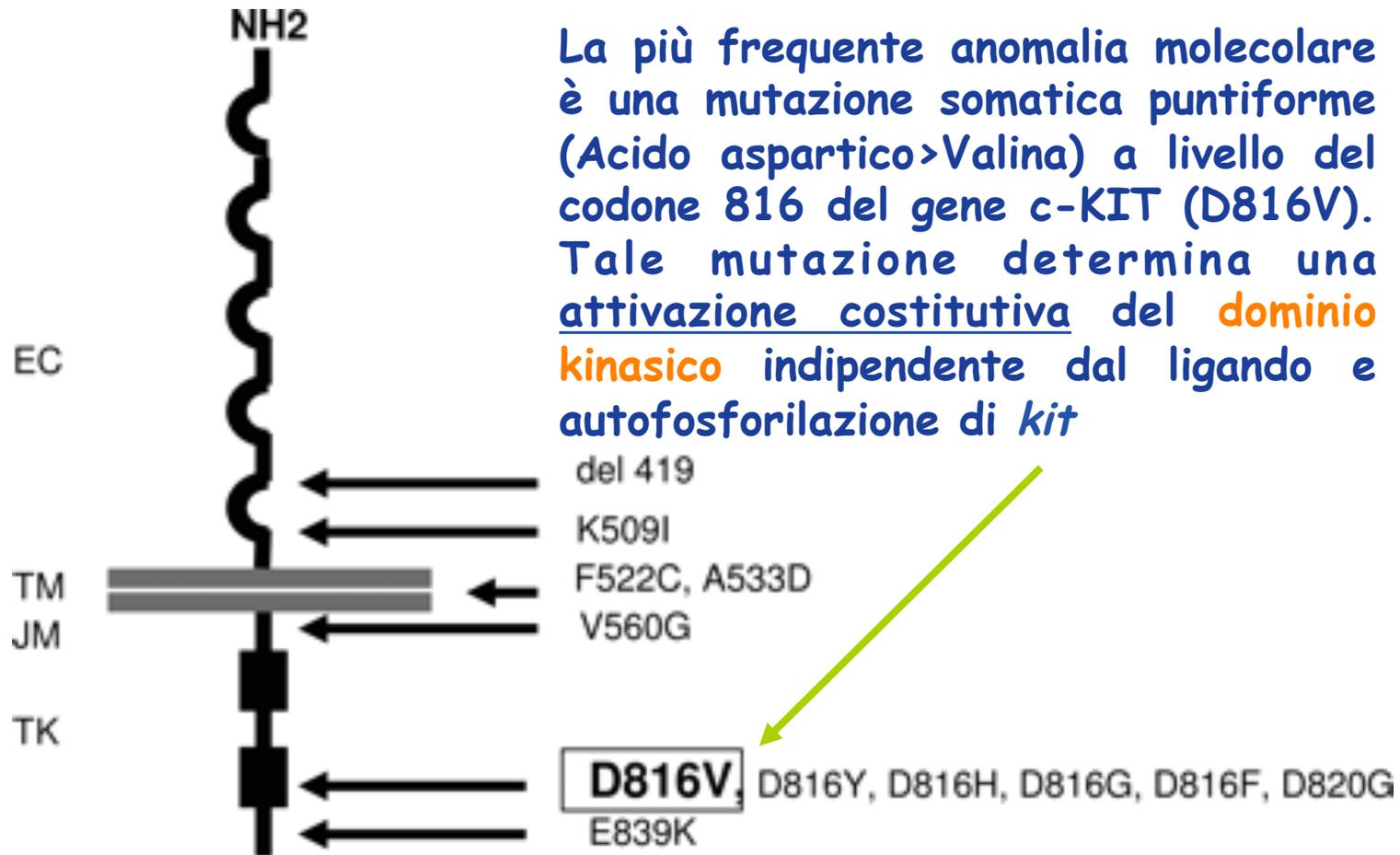
- **differenziazione e funzione dei mastociti**

- Eritropoiesi
- Linfoiesi
- Megacariocitopoiesi
- Gametogenesi
- Melanogenesi

KIT



Mutazioni di c-KIT nella mastocitosi



Mastocitosi: MALATTIA EREDITARIA?

NO!! La mutazione D816V di KIT è una mutazione somatica che si acquisisce durante vita

Rari casi di predisposizione familiare

Molto rare le famiglie in cui vi è una mutazione germ-line (che si può trasmettere ai figli)

In genere sono forme ad esordio pediatrico e la maggior parte è responsiva a farmaci-target

WHO 2008 Classification of Mastocytosis

CUTANEOUS MASTOCYTOSIS

SYSTEMIC MASTOCYTOSIS

Indolent systemic mastocytosis (ISM)

- Isolated bone marrow mastocytosis
- Smouldering mastocytosis

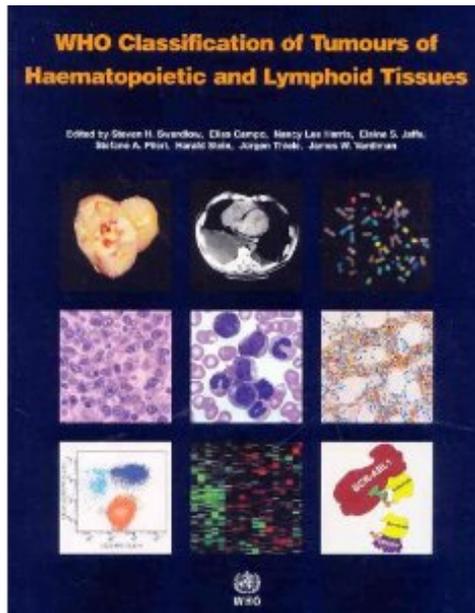
Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast-cell lineage disease (SM-AHNMD)

Aggressive systemic mastocytosis (ASM)

Mast cell leukaemia (MCL)

Mast cell sarcoma (MCS)

Extracutaneous mastocytoma



Mastocitosi cutanea

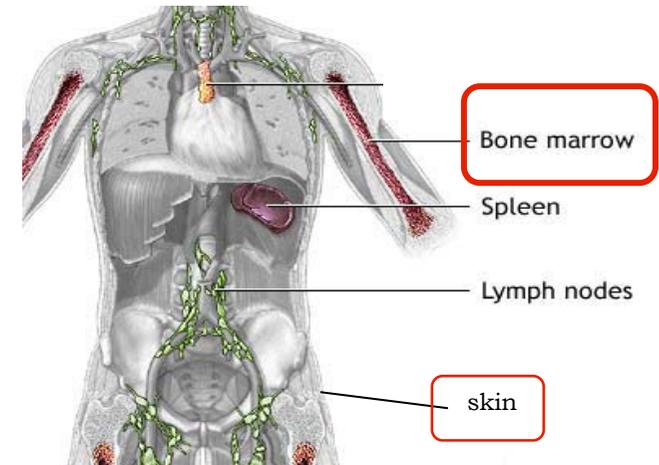


ADULTO

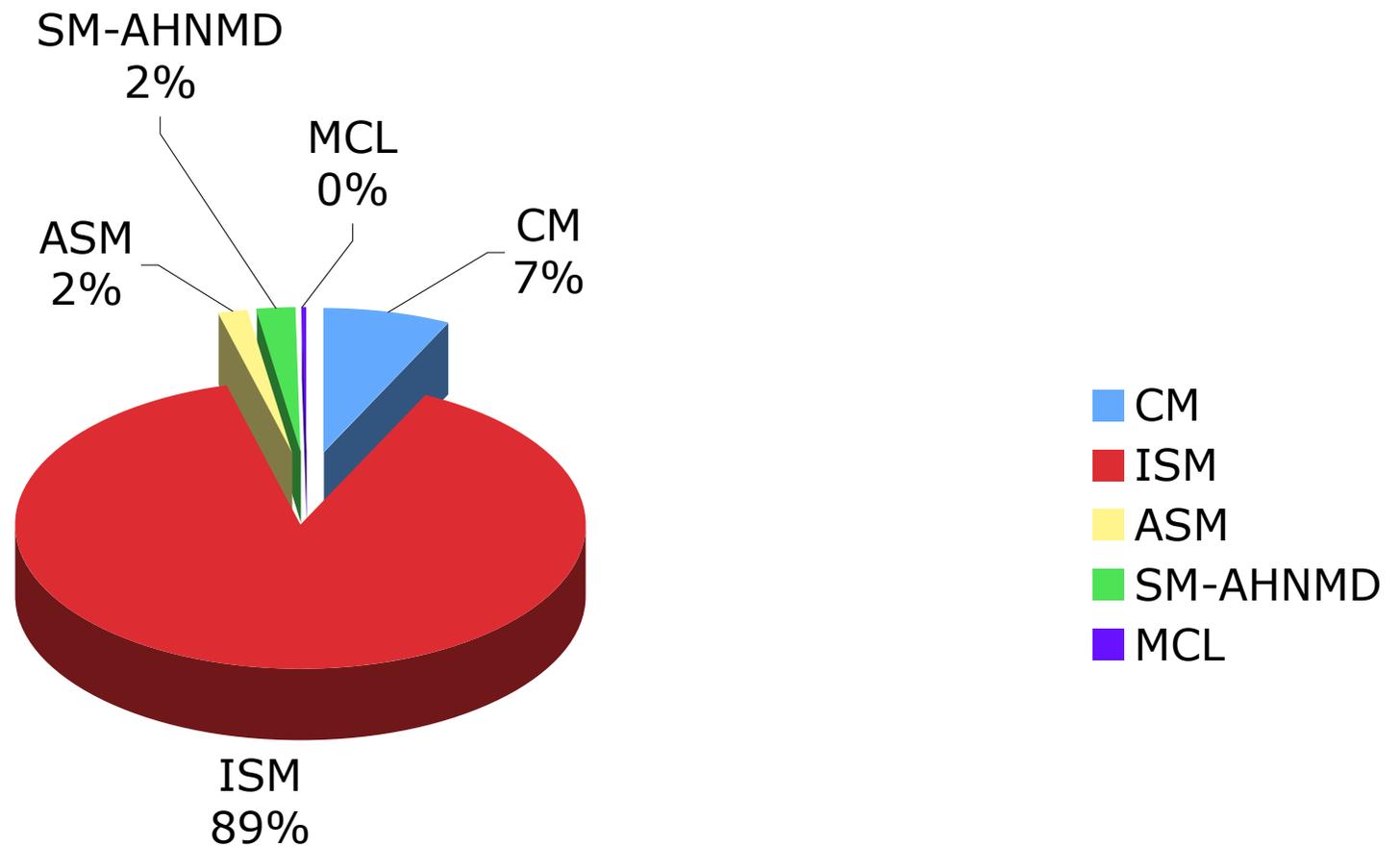
MASTOCITOSI
CUTANEA
(circa <10%)



MASTOCITOSI
SISTEMICA
(90-95%)



Mastocitosi sistemica dell'adulto: esperienza del GISM di Verona (circa 400 pazienti)



**Segni/Sintomi da liberazione di mediatori
(sia nelle forme cutanee che nelle sistemiche)**

SNC

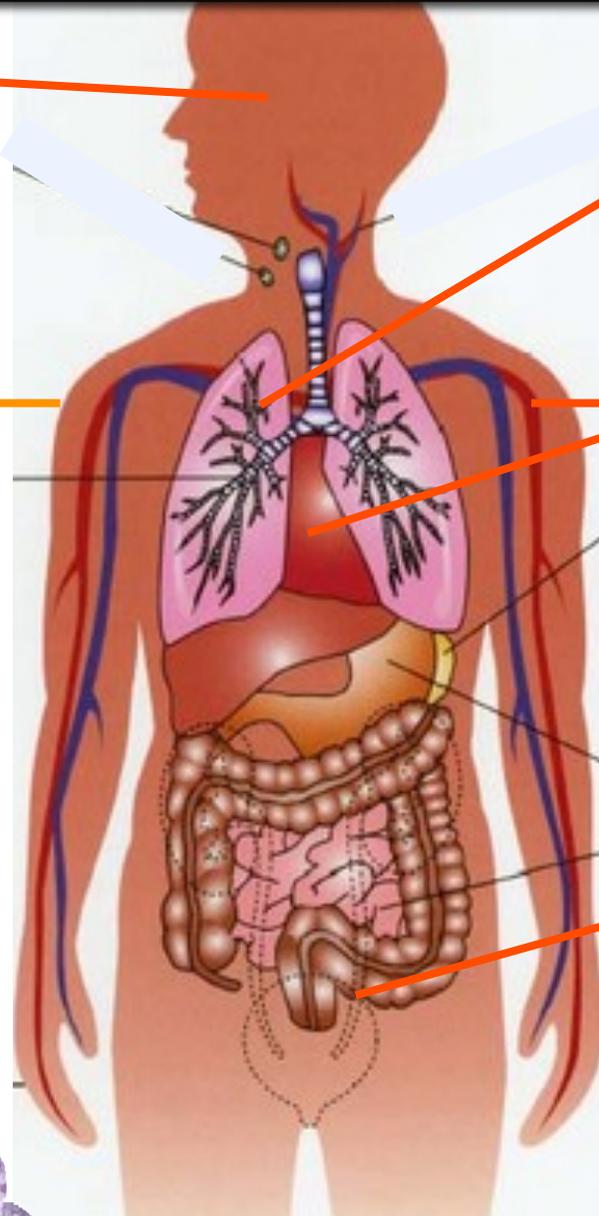
Cefalea severa
depressione
Deficit cognitivi

Cute

Prurito
Orticaria
Dermatografismo
vescicolazione
Flushing ricorrente

App. scheletrico

Dolore osseo
Dolore muscolare
Osteoporosi



Segni sistemici

Anafilassi
Fatigue

App. Respiratorio:

dispnea

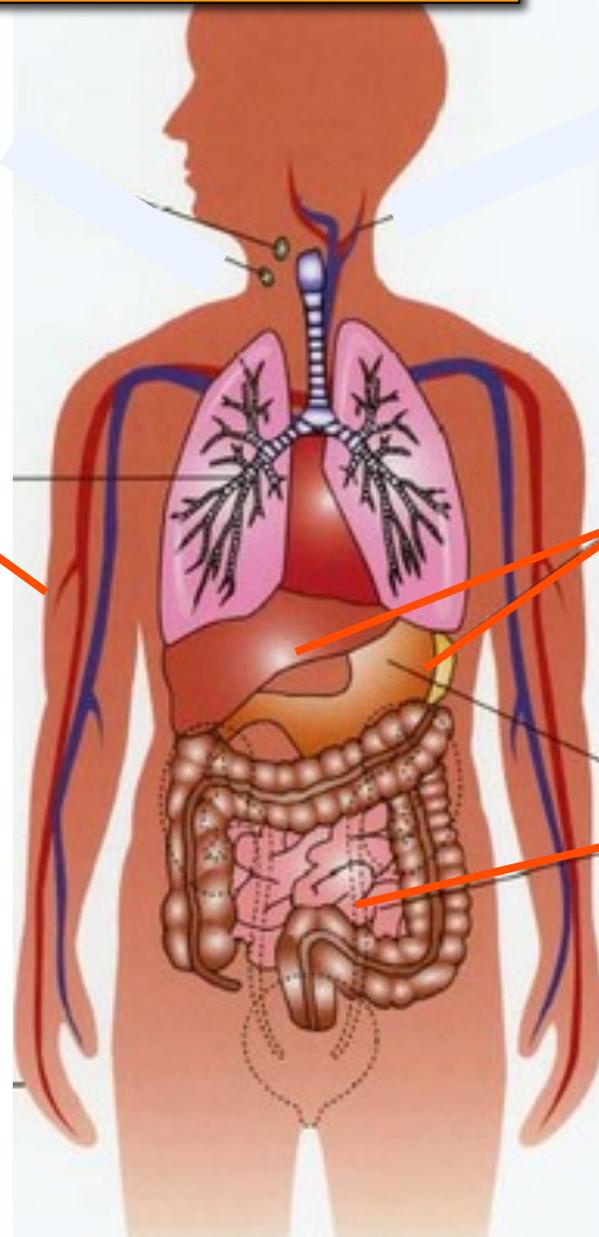
App. Cardio-circolatorio

ep. sincopali ricorrenti
Shock ipotensivo
Dolore toracico
Tachicardia
Ipertens/ipotensione

App. Gastro-intestinale

Ulcera peptica
Dolori addominali
Diarrea
Reflusso gastroesofageo
Malassorbimento
crampi

Segni/Sintomi da infiltrazione di mastociti
reperiti C = mastocitosi aggressiva



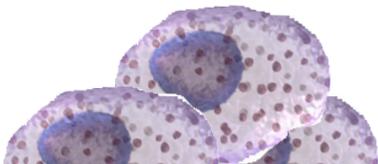
Petecchie- ecchimosi

Dolore osseo
causato
Osteolisi o fratture
In sede di lisi

Infiltr. midollare:
Anemia
Piastrinopenia
Leucopenia
linfadenomegalia

Epatomegalia
+ insuff epatica
+/- ascite
Spleno-
megalia
+ ipersplenismo

Malassorbimento
Perdita di peso



Osteoporosi e fratture non equivale a Mastocitosi aggressiva!



osteoporosi e/o fratture
osteoporotiche 18-34%
delle MSI, >> maschi



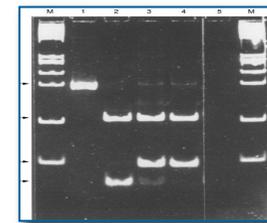
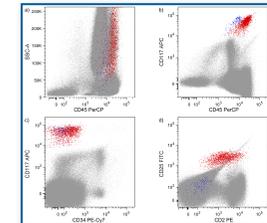
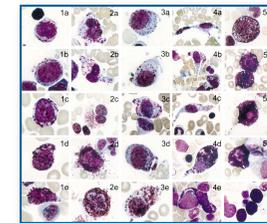
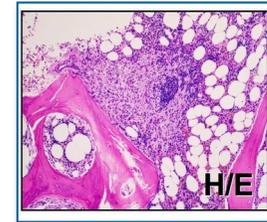
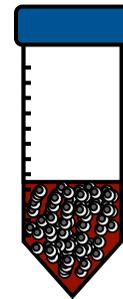
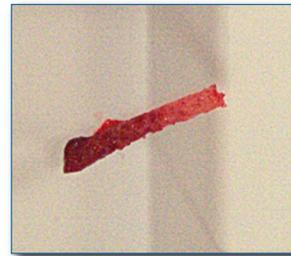
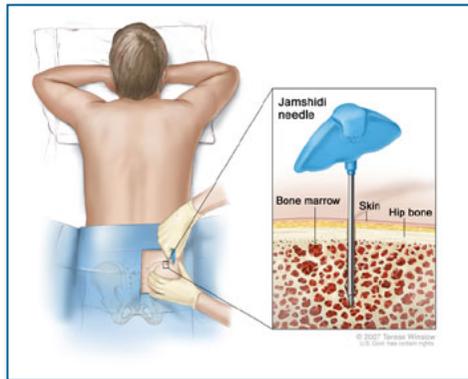
Quadro misto:
Osteolitico/addensante
4% delle MSI



Osteosclerosi diffusa
4% delle MSI

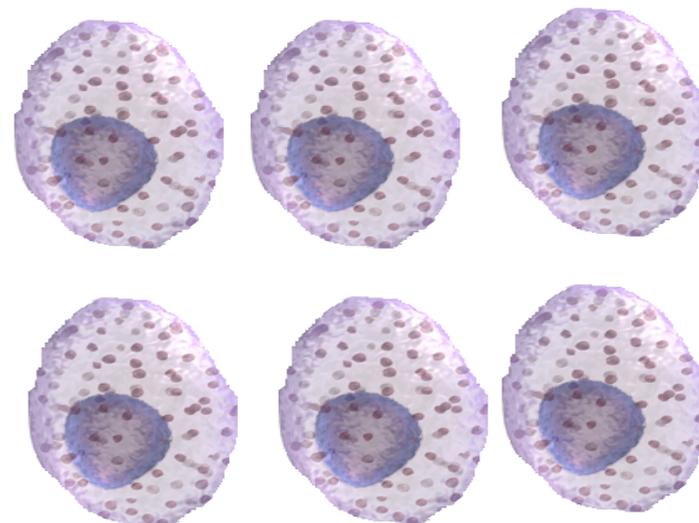
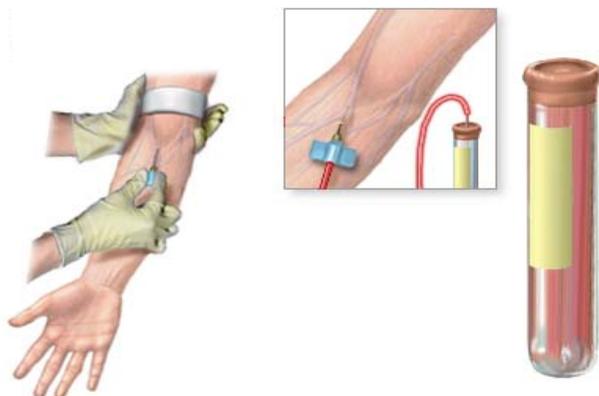
Barete S et al Ann Rheum Dis, 2010; 69:1838-41
Rossini M et al Bone 2011; 49:880-885
van der Veer E et al Allergy 2012; 67:431-8

diagnostica della mastocitosi sistemica: valutazione midollare



Triptasi

La Triptasi è una proteina (serina-proteasi) selettivamente prodotta dai mastociti



**Livelli sierici
di triptasi**



**N° totale di
MASTOCITI**

La stabilità o l'oscillazione nel tempo rispetto ad un valore medio più che il livello di triptasi sono utili nella valutazione e nel monitoraggio della malattia

Non tutti i pazienti con mastocitosi hanno triptasi elevata....

Non tutti i pazienti che hanno una triptasi elevata hanno la mastocitosi

Valutazione periodica consigliata

Esame clinico ogni 6-12-18 mesi

Triptasi ogni 6 o 12 mesi

Esami di laboratorio ogni 6-12 mesi: emocromo, GPT, GGT, bilirubina, ALP. PT, PTT, colesterolo, trigliceridi, LDH, VES, Beta2microglobulina, Calcemia, fosforemia, calciuria 24 h, fosfaturia 24 h, ferro, ferritina dos folati e B12, creatinina PTH, Dosaggio vit D3, CTX sierico, ALP ossea, osteocalcina, profilo proteico

Ecografia addome completo annuale o ogni 2 anni

Densitometria ossea colonna lombare e femore ogni 12-18-24 mesi

Rx colonna in toto e bacino all' esordio o se problemi

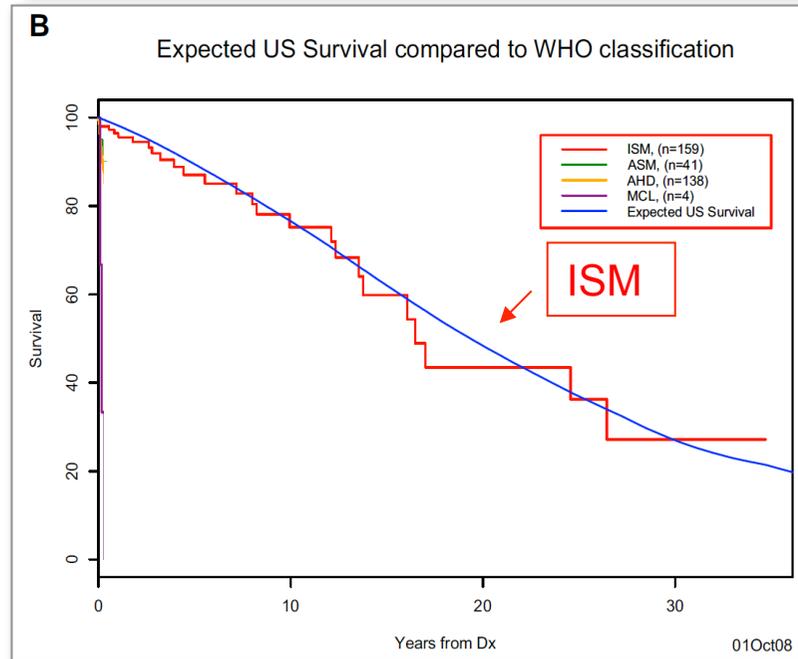
Visita reumatologica

Visita allergologica

Visita dermatologica all' esordio e se problemi

Fattori prognostici delle Mastocitosi sistemiche indolenti

The Mayo Clinic
Lim et al. Blood. 2009; 113: 5727-36

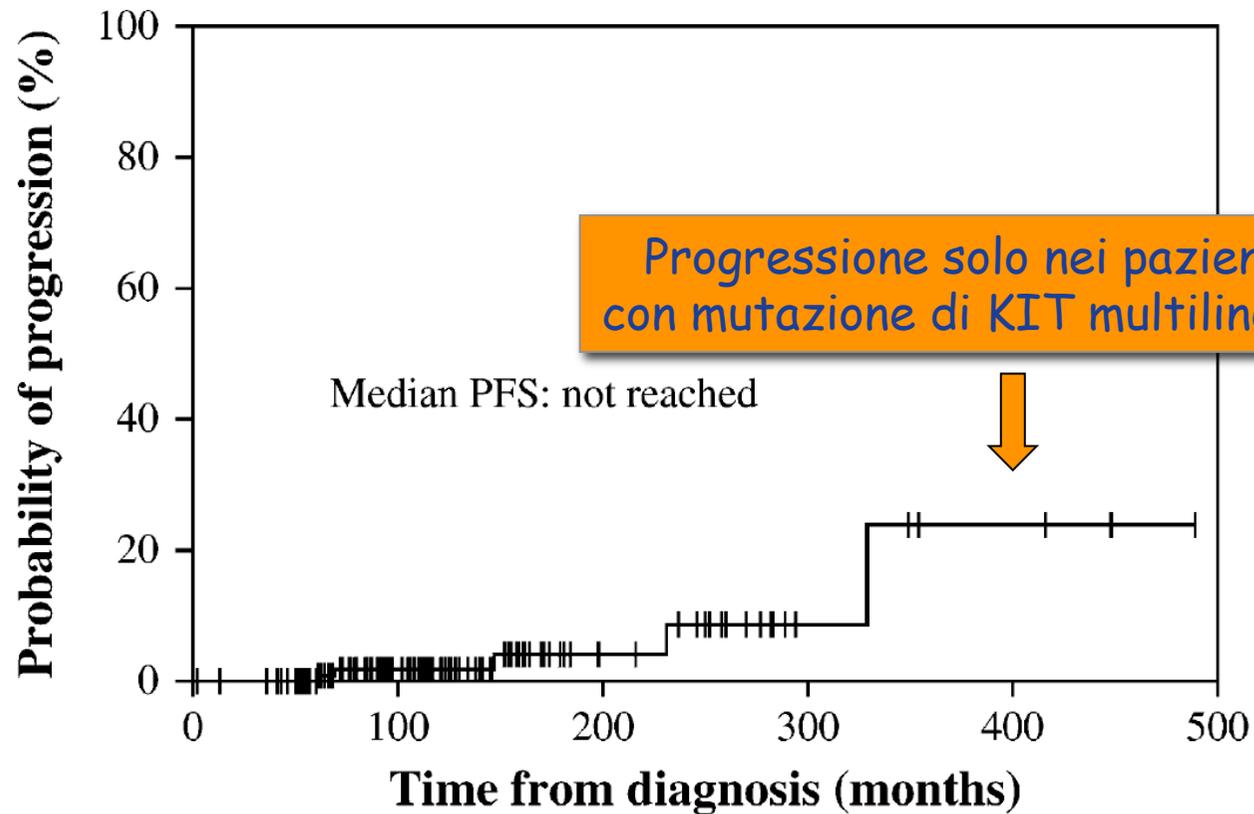


ISM

Fattori prognostici: progressione

ISM

A



Escrignano et al J Allergy Clin Immunol.2009

Fattori prognostici: parametri correlabili con la mutazione multilineale

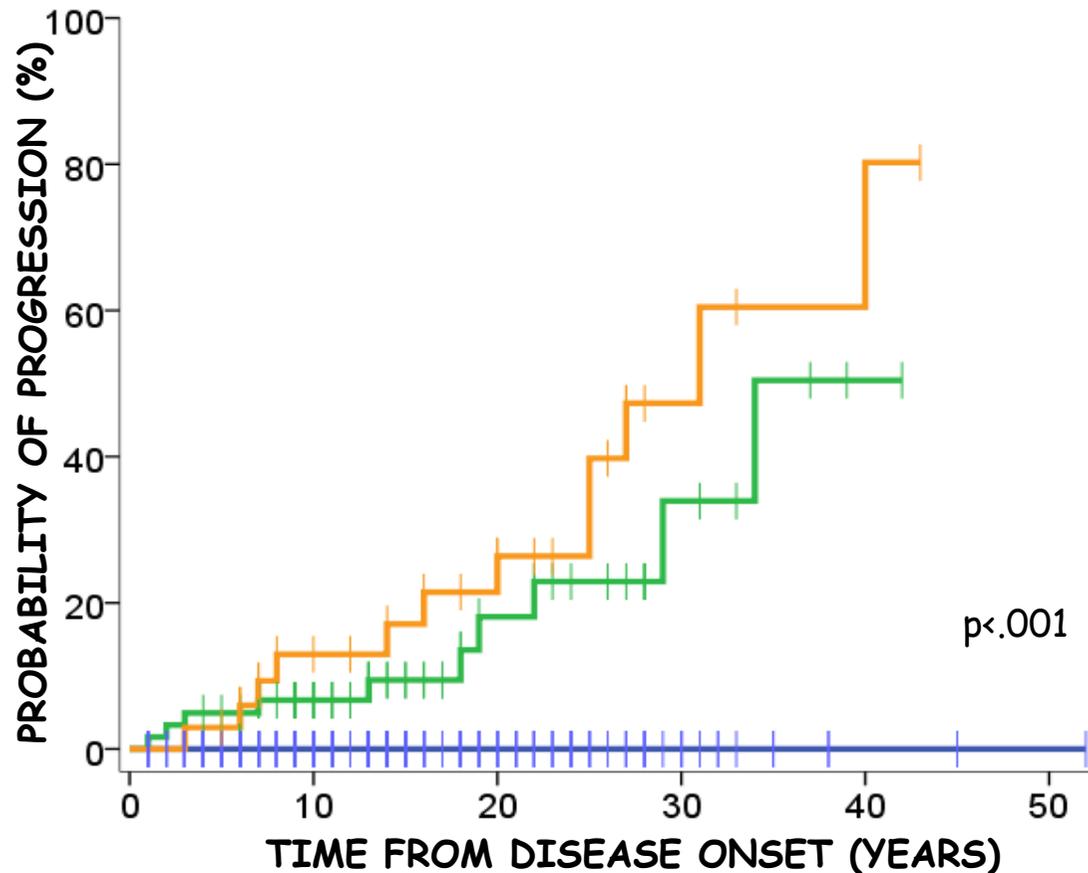
PRO:

1. Incremento significativo e costante nel tempo della triptasi (l'oscillazione dei valori è normale)
2. Osteosclerosi diffusa
3. "allele burden" della mutazione di KIT misurato nel periferico
4. valori persistentemente elevati di beta2microglobulina associati a LDH ridotto
5. (Mutazione nelle cellule mesenchimali)

CONTRO:

1. Doppia popolazione di MC normali e CD25 pos alla flow

ISM: Impact of the pattern of involvement of hematopoiesis by the KIT mutation on disease progression* (n=384)



MC-restricted (n=289)

MC+Myeloid (n=61)

MC+My+Ly (n=34)

PROBABILITY OF PROGRESSION

	MC	MC+M	MC+M+L
10 y	0%	7%	13%
20 y	0%	18%	26%
30 y	0%	34%	47%
40 y	0%	50%	80%

Only KIT-mutated patients are included.

Escribano et al., J Allergy Clin Immunol, 2009
(updated september 2012)

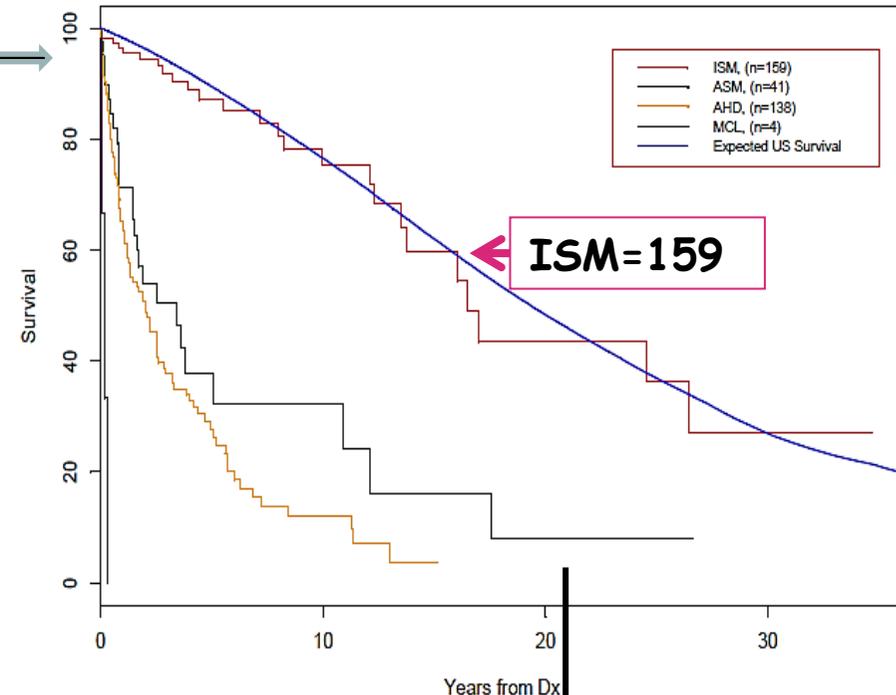
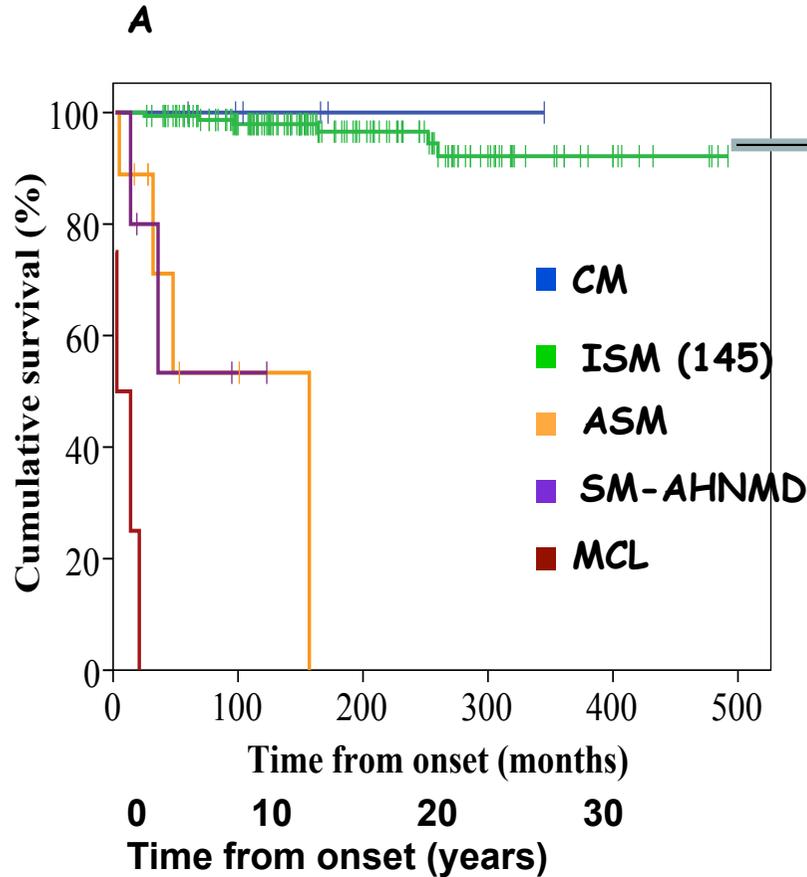
Conservative therapy in ISM

Prognosis

At least 30 ISM cases treated with cytoreductive or targeted therapies

REMA n=186
(prospective/retrospective)

Mayo Clinic n=342
Retrospective



14 cases included as ASM only on the basis of pathological fractures

Escibano et al., JACI 2010

Lim et al., Blood 2009

TERAPIA:

1. Terapia dei sintomi da mediatori (prurito, orticaria, diarrea ect): Antimediatori con antiH1, anti H2, sodiocromoglicato, ketotifene, montelukast...
2. Terapia dell'osteoporosi delle fratture (circa 40% dei pazienti presenta già fratture all'esordio): vitamina D (70% ha deficit di vit D) e bisfosfonati, sodio cromoglicato, alfa-interferone.
3. Immunoterapia specifica per tutta la vita nei pazienti con anafilassi al veleno di Imenotteri
4. Terapia citoriduttiva delle Mastocitosi aggressive : **alfa-interferone**, anche in forma pegilata, **cladribina ev e sottocute**, **midostaurina** con risposte nel 50-60% dei casi. **Imatinib** solo in casi veramente non mutati, nelle forme con mutazioni particolari (molto rare), nelle mastocitosi ben differenziate.

CONCLUSIONI:

1. La gestione della mastocitosi richiede un approccio **MULTIDISCIPLINARE** (ematologo, allergologo, dermatologo, reumatologo, .. E talora il coinvolgimento di un gastro-enterologo, psichiatra, anestesista, ostetrico...)
2. E' importante essere seguiti in un centro di riferimento che abbia esperienza in questa patologia
3. La terapia della mastocitosi è fondamentalmente sintomatica e preventiva
4. Solo la malattia aggressiva richiede un trattamento citoriduttivo e rari casi di forme indolenti con osteoporosi complicata non responsiva ai bisfosfonati