



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE



Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi



Italiana  
Liganda  
Anticancer  
Research

# Mastocitosi manifestazioni di malattia

Sesta

Giornata Fiorentina

dedicata ai pazienti con  
malattie mieloproliferative  
croniche

**M.Loredana Iorno**  
S.Capretti, G.Ermini, D.Macchia, E.Meucci, S.Testi  
Allergologia ed Immunologia Clinica  
*Resp. Maurizio Severino*  
Dipartimento Medico  
**UsIToscanaCentro**

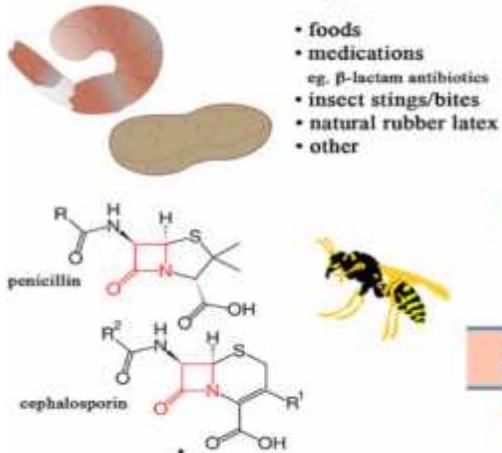
Sabato 9 Aprile 2016



# MECHANISMS AND TRIGGERS

## IMMUNOLOGIC: IgE/FcεRI

- foods
- medications  
eg. β-lactam antibiotics
- insect stings/bites
- natural rubber latex
- other



penicillin

cephalosporin

## IMMUNOLOGIC: OTHER

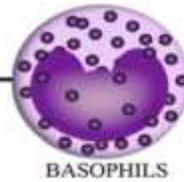
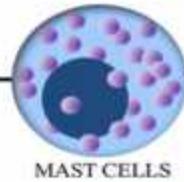
- IgG-antigen complexes
- complement system activation
- coagulation system activation



## NON-IMMUNOLOGIC

- exercise
  - cold air or water
  - medications, eg. opioids
  - other
- 

## CELLS



## MEDIATORS

**PREFORMED**

- HISTAMINE
- TRYPTASE
- CARBOXYPEPTIDASE A
- CHYMASE

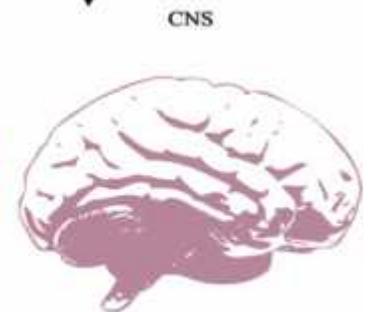
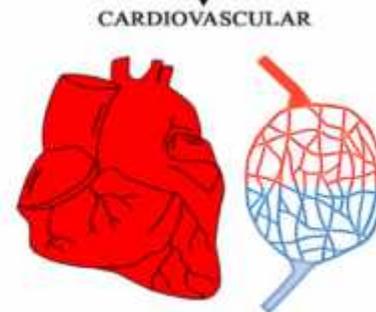
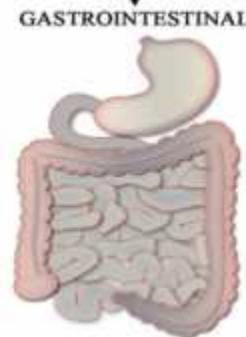
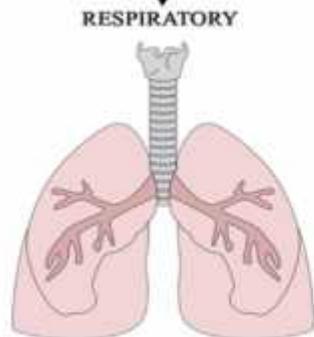
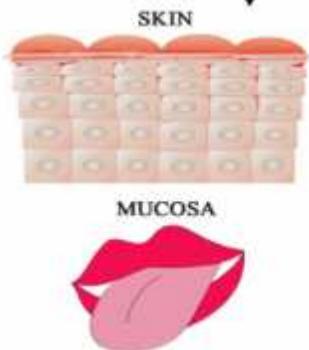
**NEWLY GENERATED**

- LEUKOTRIENES
- PROSTAGLANDINS
- PLATELET-ACTIVATING FACTOR

**OTHER**

- CYTOKINES
- CHEMOKINES

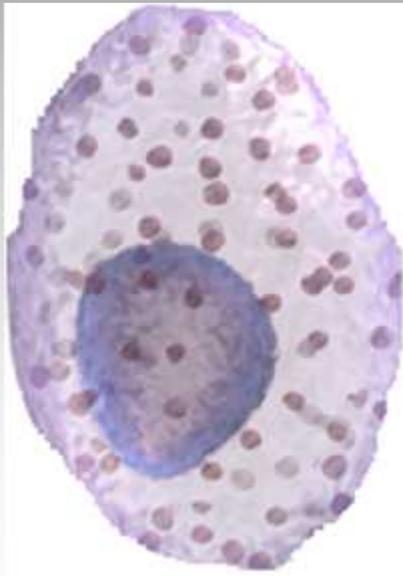
## ORGAN SYSTEMS



- Reazione allergica

- IgE mediata (*Anafilassi IgE –mediata*)
- Non-IgE mediata (*Anafilassi allergica non IgE mediata*)

- Reaz. Non allergica ( “*Reazione Anafilattoide*” )



**Mastocita  
e Basofilo**

ISTAMINA

TRIPTASI

LEUCOTRIENI

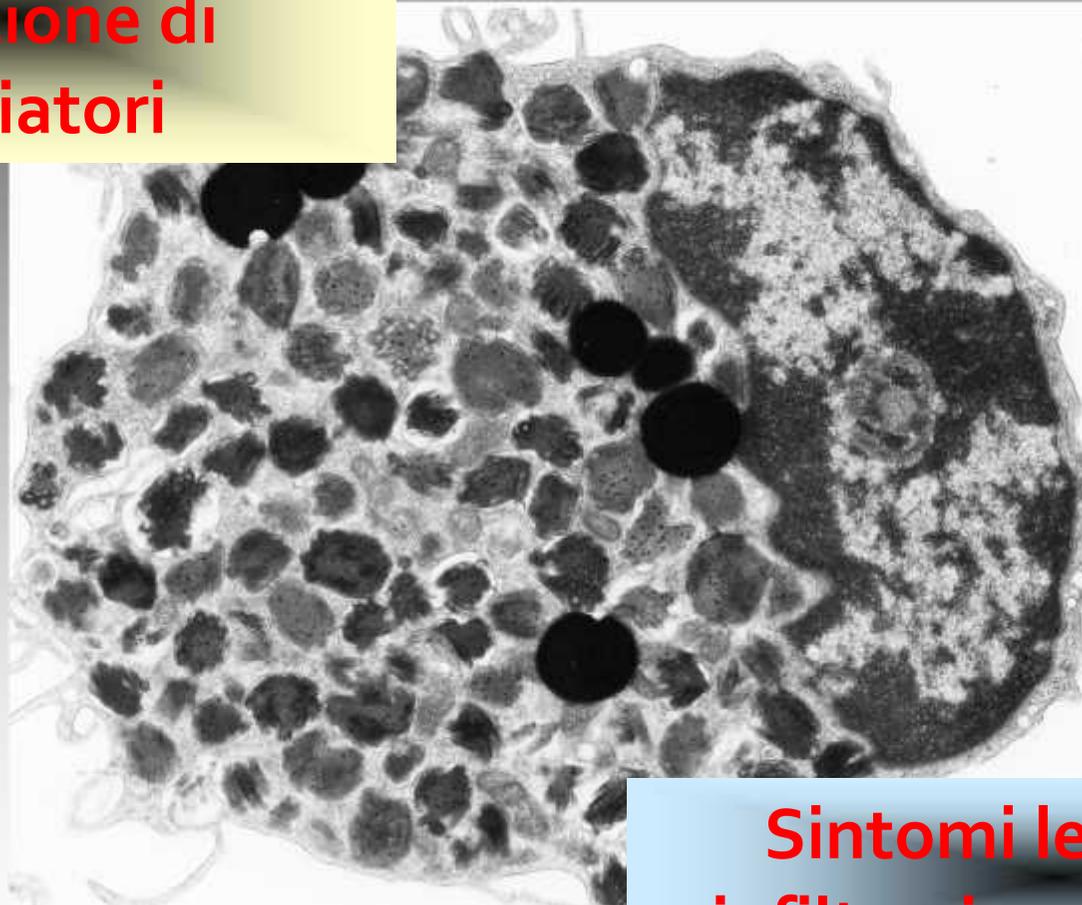
PROSTAGLANDINE

CARBOSSIPEPTIDASI

EPARINA

# Il Mastocita

**Sintomi legati alla  
secrezione di  
mediatori**



**Sintomi legati alla  
infiltrazione d'organo**

# Manifestazioni cliniche



- cute**: vampate di calore, orticaria, angioedema
- gastroenterico**: nausea, vomito, diarrea, crampi addominali
- cardiovascolare**: tachicardia, ipotensione, presincope, sincope
- respiratorio**: dispnea
- oculonasali**: iniezione congiuntivale, prurito, ostruzione nasale
- neurologici**: difficoltà cognitive, vertigini, cefalea, parestesie

# Urticaria pigmentosa



**TELEANGECTASIA MACULARIS ERUPTIVA PERSTANS**





# PRURITO

Sintomo più frequente della mastocitosi cutanea. Solitamente è parossistico, di intensità media, localizzato nel sito di infiltrazione mastocitaria.

Può essere spontaneo o verificarsi in seguito a lieve traumatismo di una lesione o per il semplice riscaldamento della cute dopo il bagno



# FLUSHING O VAMPATA DI CALORE

Le crisi di arrossamento interessano in genere il volto (flushing) e la parte alta del tronco fino alla cintura.

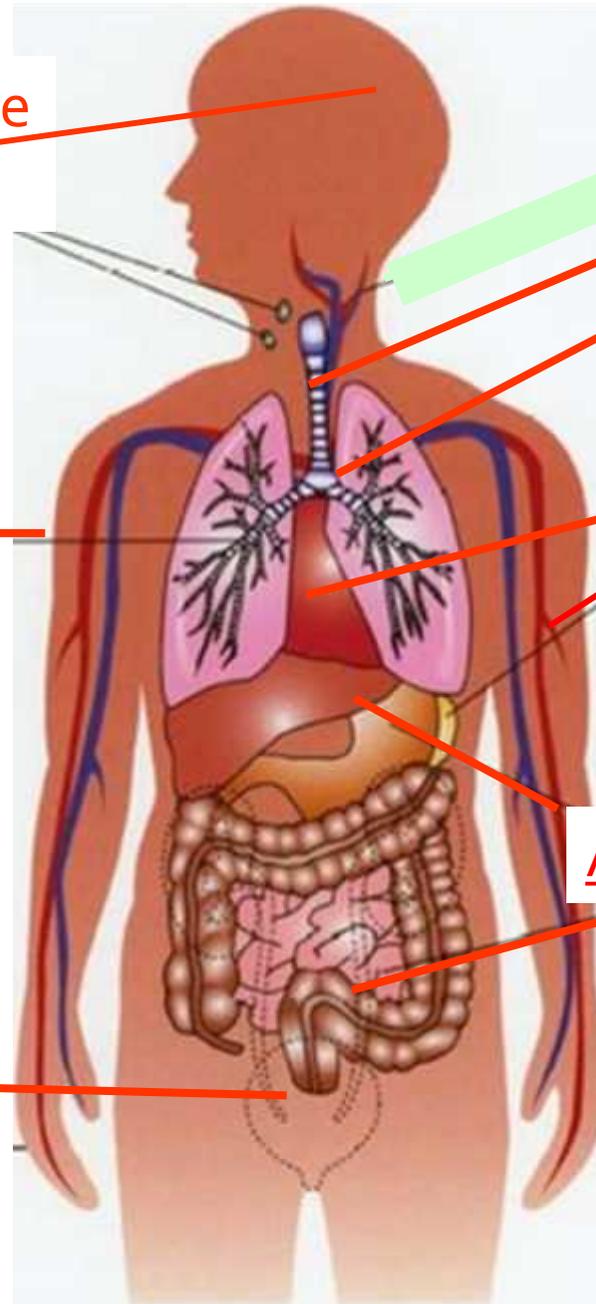
Iniziano bruscamente, durano 10-30 minuti e regrediscono spontaneamente.



Sensazione di morte  
imminente

Cute

App. urogenitale



App. Respiratorio:

- Vie aeree superiori
- Vie aeree inferiori

App.

Cardio- circolatorio

App. Gastro-intestinale

# MANIFESTAZIONI GASTROENTERICHE

Nausea  
Vomito  
Diarrea  
Crampi addominali



# Manifestazioni Cliniche dell'Anafilassi

<u>Sintomi</u>	Incidenza (%)
Orticaria e angioedema	88
Edema laringeo	56
Dispnea e wheezing	47
Flush	46
Lipotimia, sincope, ipotensione	33
Sintomi Gastrointestinali	30
Rinite	16
Cefalea	15
Dolore retrosternale	6
Prurito senza rush	5
Ischemia	

# Mediatori e Sintomi della Mastocitosi - I

Mediatori	Meccanismo d'azione proposto	Reperti clinici e patologici considerati correlati al mediatore
Istamina	<ul style="list-style-type: none"><li>● Recettori H<sub>1</sub></li><li>● Recettori H<sub>2</sub></li><li>● Recettori H<sub>3</sub></li><li>● Recettori H<sub>4</sub></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● <b>Flushing</b>, <b>cefalea</b>, edema, rossore, <b>orticaria</b>, broncocostrizione, secrezione di muco</li><li>● Ipersecrezione acida gastrica, <b>ulcera peptica</b>, <b>diarrea</b>, dolore addominale, crampi</li><li>● <b>Prurito</b>, alterazioni neurologiche, dolore addominale, diarrea</li><li>● Prurito, <b>ipereosinofilia</b></li></ul>
Triptasi	<ul style="list-style-type: none"><li>● Attività enzimatica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Fibrosi, angiogenesi, rimodellamento, tessutale, degradazione della matrice extracellulare, coagulazione alterata, riassorbimento osseo, <b>osteopenia</b>, osteolisi</li></ul>
Eparina	<ul style="list-style-type: none"><li>● Attività anticoagulante e cofattore per altri mediatori mastocitari</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● <b>Alterazioni della coagulazione</b>, diatesi emorragica, fibrosi, angiogenesi, <b>osteoporosi</b>, osteopenia</li></ul>

# Mediatori e Sintomi della Mastocitosi - II

Mediatori	Meccanismo d'azione proposto	Ritrovamenti clinici e patologici considerati correlati al mediatore
TNF- $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"><li>● Recettori per il TNF</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Attivazione delle cellule endoteliali ed espressione di CAM, <b>cachessia</b>, instabilità vascolare</li></ul>
TGF- $\beta$	<ul style="list-style-type: none"><li>● Recettori per il TGF-<math>\beta</math></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Fibrosi tessutale, <b>rimodellamento osseo alterato</b>, osteopenia</li></ul>
Interleuchine (IL-3, -5, -6, -13, GM-CSF)	<ul style="list-style-type: none"><li>● Recettori per le IL</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Differenziazione ed attivazione leucocitaria, eosinofilia ed accumulo di eosinofili, iperplasia mieloide</li></ul>
PGD <sub>2</sub> , LTC <sub>4</sub> (eicosanoidi)	<ul style="list-style-type: none"><li>● Recettori per le PG e i LT</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● <b>Flushing, orticaria, rossore, crampi, dolore addominale, broncocostrizione</b></li></ul>
VEGF	<ul style="list-style-type: none"><li>● Recettori per il VEGF</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Edema, aumentata angiogenesi nel midollo osseo ed in altri organi</li></ul>
bFGF	<ul style="list-style-type: none"><li>● Recettori per il bFGF</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Fibrosi del midollo osseo, fibrosi tessutale, aumentata angiogenesi, osteosclerosi</li></ul>
tPA	<ul style="list-style-type: none"><li>● Attivazione della plasmina</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Iperfibrinolisi</li></ul>

## ***GRADING DEI SINTOMI MEDIATORE-CORRELATI*** ***CLASSIFICAZIONE ECNM***

I sintomi correlati ai mediatori possono essere classificati secondo le linee guida ECNM in base al grado di severità in:

**Grado 0** (assenza di sintomi);

**Grado 1** (lieve, non richiedenti terapia);

**Grado 2** (moderato, controllati dalla terapia);

**Grado 3** (severo, non sufficientemente controllati dalla terapia);

**Grado 4 (grave; sintomi richiedenti terapia immediata e l'ospedalizzazione)**

In base alla frequenza nel tempo, i sintomi di grado 4 sono ulteriormente suddivisi in: A (< 1 episodio/anno), B (> 1 episodio/anno e < 1/mese), C (>

# Cause di Anafilassi

- **Alimenti**

- Crostacei, frutta secca, latte, uova ecc.

- **Lattice**

- **Veleno di insetti imenotteri**

- Ape, vespe e calabroni

- **Farmaci:**

- Beta-lattamici, tetracicline, sulfamidici, anestetici (miorilassanti), MDC

# Ipotensione Severa e Shock Anafilattico nella Mastocitosi: Agenti Etiologici

## Più frequenti:

Puntura di imenotteri,  
Aspirina e altri FANS

## Meno frequenti:

Alcool  
Oppiacei  
Miorilassanti  
Pollini, alimenti  
Punture di insetti (non imenotteri)  
Mezzi di contrasto  
Interventi chirurgici  
Endoscopia  
Infezioni (batteriche o virali)  
Antibiotici  
Agenti fisici: sfregamento, calore, esercizio  
Stress

# Classificazione delle reazioni allergiche alle punture di Imenotteri

*Reazioni locali estese*

Eritema ed edema di diametro > 10 cm, che dura > 24 h

*Reazioni sistemiche*

**Grado 1**

Orticaria, prurito generalizzato, malessere, ansietà

**Grado II**

**Angioedema, costrizione toracica, nausea, vomito, diarrea**

**Grado III**

**Dispnea, edema laringeo, debolezza, confusione**

**Grado IV**

**Collasso, perdita di coscienza, incontinenza sfinterica**

**Mueller HL 1966, modificata**

## Ring and Messmer scoring system

Grado	Cute/Mucose	Gastrointestinale	Respiratorio	Cardiovascolare
I	Prurito, orticaria, angioedema	No	No	No
II	Idem (non obbligatoriamente)	Nausea, Crampi addominali	Rinorrea tosse Dispnea	Tachicardia Ipotensione marcata Aritmia
III	Idem (non obbligatoriamente)	Vomito Diarrea	Edema laringeo Broncospasmo Cianosi	Collasso con perdita di conoscenza
IV	Idem (non obbligatoriamente)	Idem	Arresto Respiratorio	Arresto circolatorio



**Un geroglifico presente nella tomba del faraone Menes racconta della sua morte avvenuta nel 2621 a.C. in seguito ad una puntura di vespa; è forse la prima testimonianza storica di una reazione allergica.**

**Pazienti affetti da mastocitosi possono avere gravi reazioni dopo punture di insetti imenotteri**



# PERCORSO ALLERGOLOGICO

- **Raccolta accurata dei dati anamnestici**
- **Prove allergologiche per :**
  - allergeni inalanti
  - allergeni alimentari
  - veleno di imenotteri
  - per farmaci a lettura immediata e ritardata
- **Test in vitro** (triptasi, ricerca IgE totali, IgE specifiche, bilancio immunologico, dosaggio IG)

## Test Cutanei

Si effettuano sulla parte volare dell'avambraccio, praticando una scarificazione dell'epidermide per introdurre l'antigene da testare (Lettura a 15-20 min)

### PRICK TEST



#### Vantaggi

- Semplicità di esecuzione
- Elevato numero di allergeni testabili
- Stabilità del materiale allergenico
- Scarso pericolo di reazioni generali
- Elevata specificità

#### Svantaggi

- **Bassa sensibilità**

### PRICK BY PRICK TEST



#### Vantaggi

- Possibile impiego di alimenti non presenti nei kit diagnostici
- L'allergene nell'epidermide

#### Svantaggi

- Limitata standardizzazione
- Rischio di reazioni sistemiche
- **Riservato a Specialisti**

# Terapia dei sintomi da mediatori



Prurito, flushing, orticaria	Anti-H1 di II generazione  Anti H1 di I generazione Anti H1+stabilizzatori di membrana antileucotrienici FANS PUVA	Desloratadina, Cetirizina, Rupatadina, Fexofenadina Idrossizina , Clorfeniramina Ketotifene. Montelukast, Zafirlukast (Aspirina)
Dolori addominali, Crampi, diarrea, nausea. gastrite	Anti H2	Ranitidina, Famotidina
	Inibitori di pompa	
	Stabilizzatori di membrana	Sodio cromoglicato
	Steroidi	Budesonide, prednisone..
Cefalea, difficoltà cognitive, depressione	AntiH1, anti H2 Sodio cromoglicato, antidepressivi	