

**VIII Giornata Fiorentina  
dedicata ai pazienti con  
malattie mieloproliferative  
croniche**

**Sabato 28 aprile 2018**

**CRIMM**

Centro di Ricerca e Innovazione  
per le Malattie Mieloproliferative

**Manifestazioni gastroenteriche**

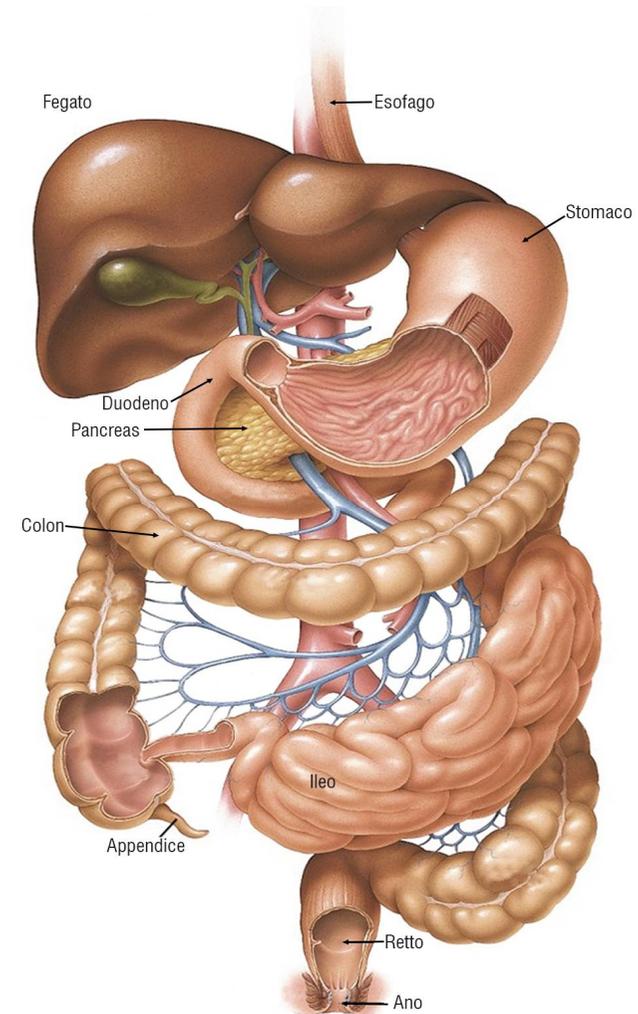
*Morena Tebaldi*

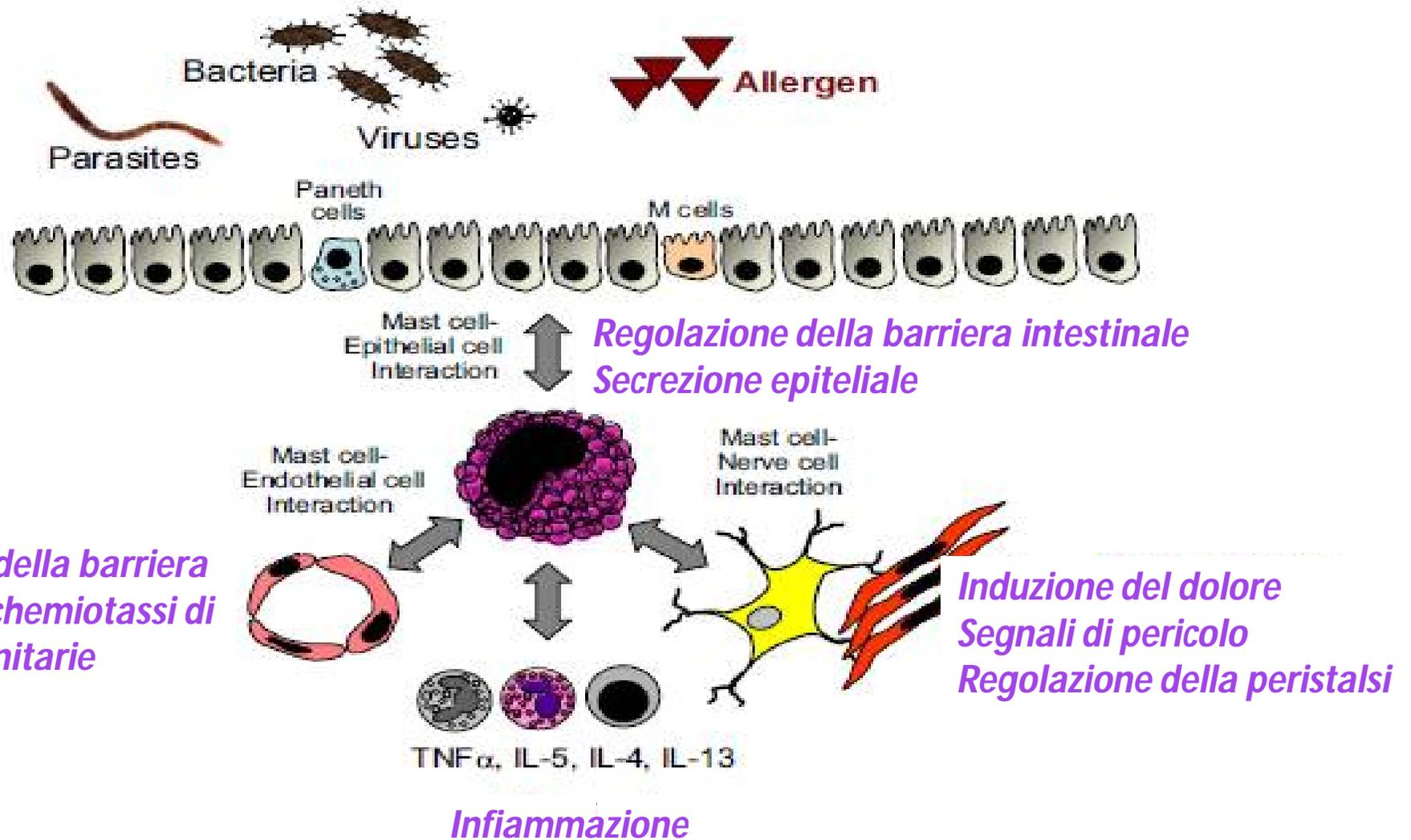
*Università di Verona*



# MASTOCITI E APPARATO DIGERENTE

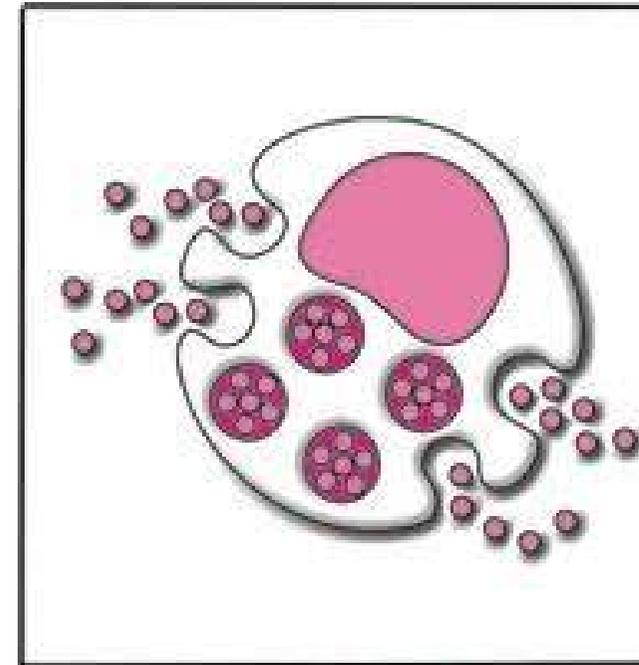
- 2-3% delle cellule presenti nella mucosa intestinale
- Regolano funzioni di barriera e di permeabilità mucosale e vascolare





# PATOLOGIE GASTROINTESTINALI (GI) ASSOCIATE AI MASTOCITI

- **Sindrome del colon irritabile (IBS)**
  - variante diarroica
  - variante dolorosa
- **Malattie infiammatorie intestinali**
  - malattia di Crohn
  - colite ulcerosa
- **Reazioni avverse ad alimenti**
  - allergie alimentari
  - celiachia
- **Malattie infettive**
  - gastroenteriti batteriche
  - infezione da Helicobacter
  - infezioni parassitarie
  - enterocoliti virali
- **Patologie maligne**
  - cancro del colon
  - polipi intestinali
  - mastocitosi GI



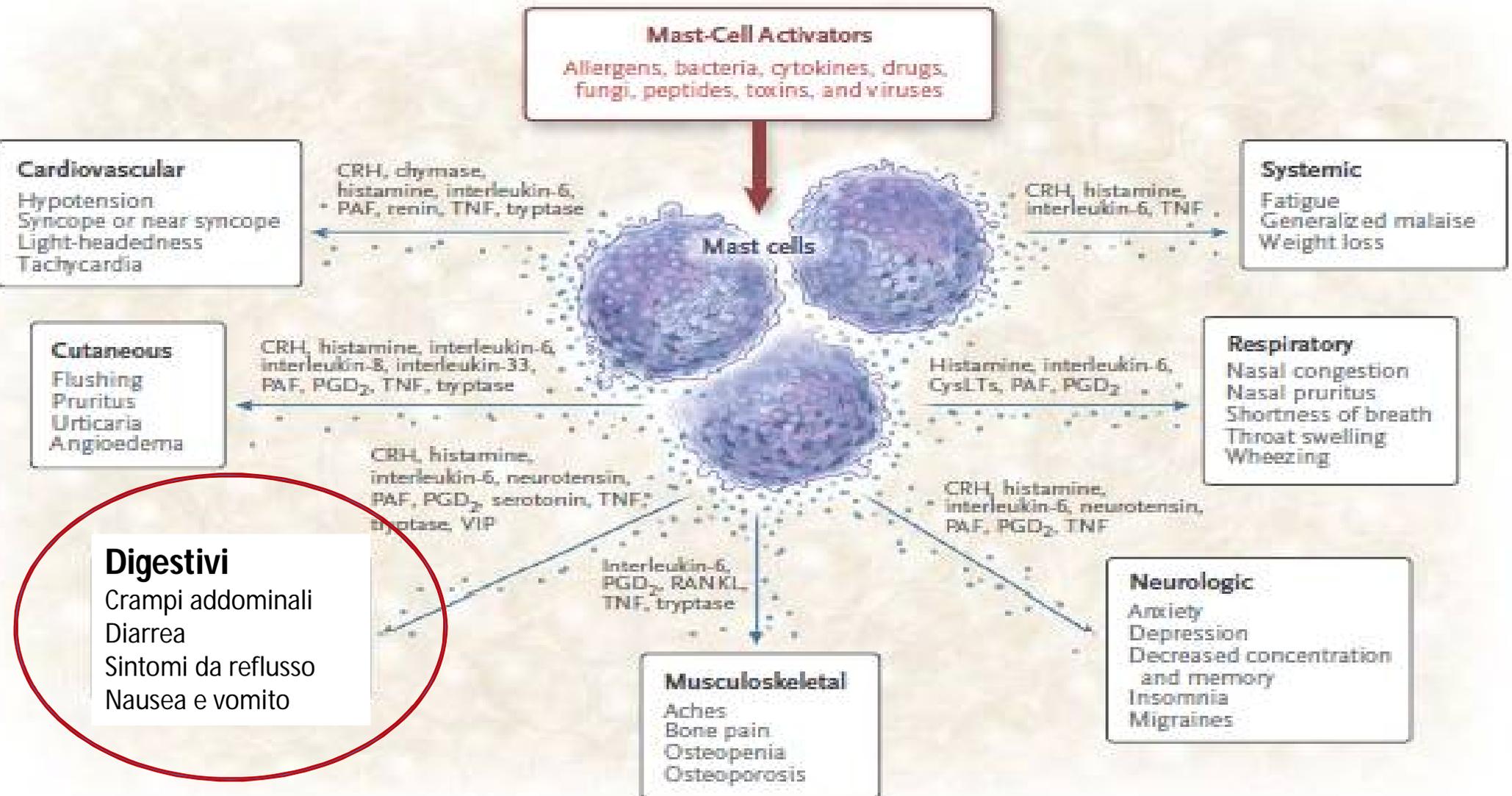
# **RUOLO DEI MASTOCITI NEI DISORDINI FUNZIONALI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE**

**mastociti giocano un ruolo fisiopatologico centrale nelle IBS e nella dispepsia funzionale, sebbene non ancora ben definito**

**nei pz con disturbi funzionali è comune trovare nella mucosa del tratto gastrointestinale un incremento di mastociti attivati**

**trattamento con stabilizzanti i mastociti offre una promettente e relativamente sicura opzione terapeutica per quei pazienti che non rispondono agli approcci convenzionali sebbene siano necessari ulteriori studi per valutarne le indicazioni e l'efficacia**

**C'è la necessità di standardizzare i metodi per la conta dei mastociti nella mucosa GI e stabilire dei parametri di riferimento per i range di normalità**



---

# **Gastrointestinal manifestations in mastocytosis: A study of 83 patients**

---

- 1. Studio caso-controllo che valuta la storia clinica e i sintomi dei pz con mastocitosi**
- 2. Identificare fattori biologici e genetici associati con i sintomi gastrointestinali (es. livelli di triptasi sierici, mutazione c-kit)**



## **SINTOMI GASTROINTESTINALI E STORIA CLINICA IN 83 PAZIENTI CON MASTOCITOSI CONFRONTATI CON ALTRETTANTI SOGGETTI CONTROLLO**

	Pz con mastocitosi (n=83)	Soggetti controllo (n=83)	P value
Età (media)	52.0	52.0	
Sesso M, n. (%)	24 (28.9)	24 (28.9)	
Anamnesi di ulcera peptica	9 (11.4)	2 (2.4)	
Sintomi GI n. (%)	49 (59)	16 (19.3)	<.0001
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meteorismo</li> <li>• Dolore addominale</li> <li>• Nausea</li> <li>• Diarrea</li> </ul>	26 (33.3) 21 (27.3) 18 (23.4) 27 (33.8)	6 (7.2) 4 (4.8) 7 (8.4) 1 (1.2)	<.0001 <.0001 <.0001 <.0001

# **ALTRE PATOLOGIE GI CHE CAUSANO METEORISMO, DIARREA E DOLORE ADDOMINALE**

- **Allergie alimentari, intolleranze alimentari, intolleranza al lattosio**
- **Ritardato svuotamento gastrico**
- **Sindrome da sovraccrescita batterica (SIBO)**
- **Celiachia, IBD, colite microscopica**
- **Sindrome del colon irritabile (IBS)**
- **Infezioni (giardia)**
- **Farmaci (antibiotici)**



# PROCEDURE DIAGNOSTICHE (1)

- Indagini di laboratorio per escludere flogosi, sierologia per celiachia, calprotectina fecale
- Indagini di laboratorio per valutare lo stato nutrizionale: ferro, vit D, folati, vit. B12, albumina, colesterolo
- Coprocoltura anche per parassiti



# PROCEDURE DIAGNOSTICHE (2)

- **Endoscopia:**

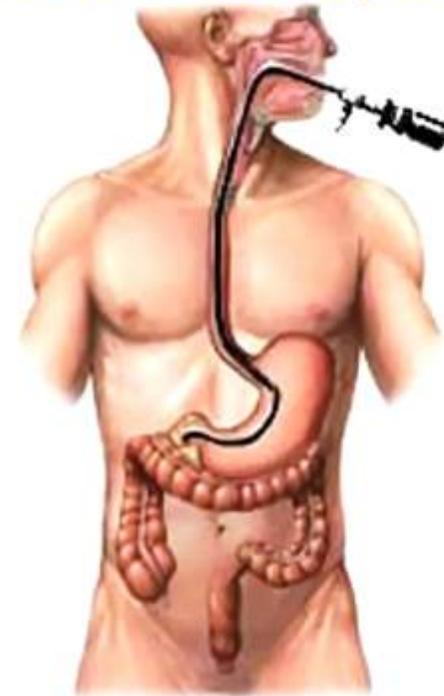
- EGDS (infiammazione, ulcera peptica, h.pylori),
- colonscopia (infiammazione, tumori, diverticoli)

- **Eco-Addome**

Colonscopia



Gastrosocopia



## **PROCEDURE DIAGNOSTICHE (3)**

- **Breath test al lattosio e al glucosio**
- **Indagini esofagee: pH-metria esofagea 24 h,  
manometria esofagea**
- **Studio del piccolo intestino: capsula endoscopica,  
TAC, RMN**

# **DIAGNOSTICA STRUMENTALE MIRATA AI SINTOMI PREVALENTI**

- **Disfagia: EGDS + biopsie, manometria esofagea, Rx esofago**
- **Sintomi da reflusso: EGDS, pH-impedenzometria esofagea 24 ore**
- **Dispepsia: EGDS + biopsie**
- **Meteorismo: breath tests per intolleranza al lattosio, SIBO, coprocoltura**
- **Diarrea: EGDS + biopsie +/- colonscopia con biopsie**
- **Dolore addominale: Ecografia, TAC, RMN addome**

# **RUOLO DELL'ENDOSCOPIA**



# 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

*Leona A. Doyle, MD,\* Golrokh J. Sepehr, MD,\* Matthew J. Hamilton, MD,†‡  
Cem Akin, MD, PhD,†‡ Mariana C. Castells, MD,†‡ and Jason L. Hornick, MD, PhD\*‡*

**Determinare l'utilità delle biopsie GI per la diagnosi di mastocitosi sistemica**

**Caratterizzare gli aspetti clinici, istologici e immunoistochimici della mastocitosi nel tratto GI**

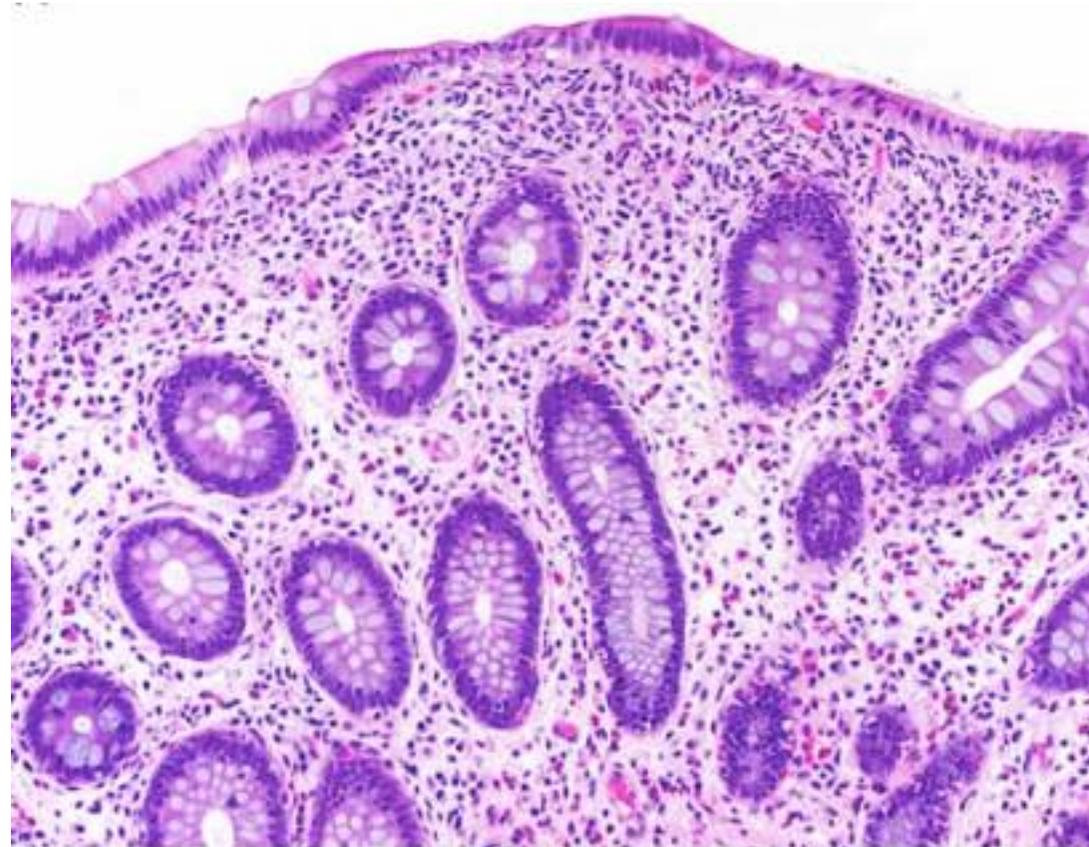
**Determinare la densità dei mastociti nella mucosa colica normale e nei pz con IBS variante diarroica**

## **RISULTATI (24 Pz, 15 EGDS, 20 COLONSCOPIE)**

- **Pz sintomatici: diarrea > dolore addominale > nausea**
- **Anomalie endoscopiche viste nel 62% delle biopsie coinvolte da mastocitosi:**
  - **iperemia/congestione mucosa**
  - **Granularità/nodularità**
- **67/102 (66%) biopsie mucose con mastociti (93% da mucosa anormale vs 63% da mucosa normale)**

# ASPETTI ISTOLOGICI DELLE BIOPSIE

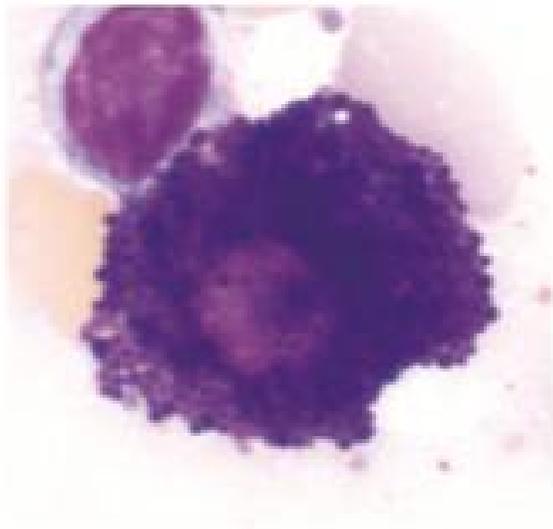
- Infiltrati di mastociti a morfologia ovoidale o fusata in aggregati o in strati nella lamina propria
- Densità di mastociti molto variabile (20-278/HPF, mediana 109), nel 25% dei casi solo un infiltrato focale
- Sovrapposizione nella conta dei mastociti in IBS e asintomatici
- Espressione del KIT e del CD25
- Eosinofili presenti nel 44% delle biopsie ileo/coliche coinvolte e nel 16% delle biopsie duodenali



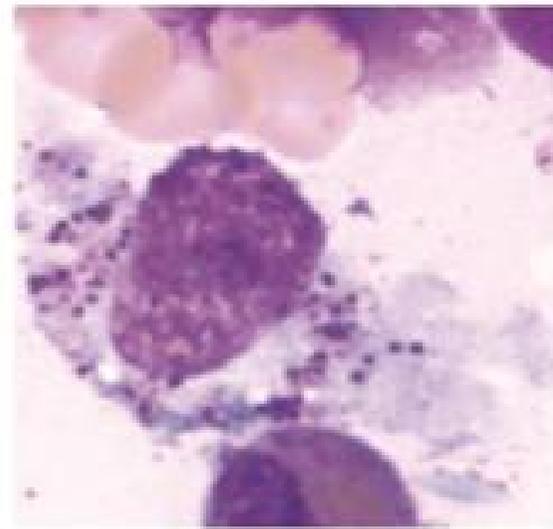
- **Piccole differenze nel numero di mastociti nel tessuto intestinale nei vari disordini GI**
- **Nessun aggregato nei gruppi senza mastocitosi**
- **Diagnosi di mastocitosi possibile, ma difficile dalle biopsie mucosali**
- **Eseguire multiple biopsie random nei diversi siti ed in qualsiasi area anomala**
- **Lesioni istologiche specifiche non correlate con i sintomi clinici**

Sokol A et al. J Allergy Clin Immunol 2001  
Doyle LA et al. Am J Surg Pathol 2014  
Hahn et al. Am J Surg Pathol 2001

# MASTOCITI: LO STATO FUNZIONALE NON IL NUMERO FA LA DIFFERENZA



**Mastocita a riposo**



**Mastocita attivato**

# APPROCCI TERAPEUTICI

- **Farmaci ad azione sui mastociti**
- **Farmaci indirizzati al trattamento dei sintomi**
- **Interventi dietetici**
- **Supporto psicologico/fisico**



- **Evitare sostanze e circostanze che possono provocare l'attivazione dei mastociti**
- **Farmaci che interferiscono con i sintomi da mastociti**
  - **H1-recettori antagonisti**
  - **H2-recettori antagonisti (ranitidina 150 mg x 2/die)**
  - **Cisteina-leukotrieni-recettori antagonisti (montelukast 10 mg/die)**
  - **Antidepressivi triciclici (amitriptilina 20-100 mg/die)**
- **Farmaci che interferiscono con l'attivazione dei mastociti**
  - **Ketotifene 1-2 mg x 2/die**
  - **Disodio cromoglicato 200-250 mg x 3-4/die**
- **Farmaci che interferiscono con la proliferazione e la sopravvivenza dei mastociti**

# TRATTAMENTO SINTOMATICO

	trattamento
Dolore toracico non cardiaco	H2-antagonisti Inibitori della pompa protonica
Sintomi gastrici (reflusso acido/ulcera)	Inibitori pompa protonica
Nausea	Dimenidrinato Metoclopramide/levosulpiride Inibitori dei recettori 5-HT3
Diarrea	Disodio cromoglicato Colestiramina Montelukast Rifaximina Probiotici
Coliti	Budesonide Prednisone
Coliche addominali da meteorismo	Butilscopolamina

# Dieta: cosa posso mangiare?



# **INTERVENTI DIETETICI**

- **Evitare le fibre irritanti (bucce, semi, crusca) nelle forme dove la diarrea è il sintomo dominante**
- **Aumentare l'apporto di fibre nella stipsi**
- **Eliminare/ridurre glutine (gluten sensitivity?)**
- **Considerare una dieta a basso contenuto di oligo-di e monosaccaridi fermentabili e polioli (FODMAPs) nelle forme di dolore/gonfiore addominale**

**F** ermentabili

**O** ligosaccaridi

**D** isaccaridi

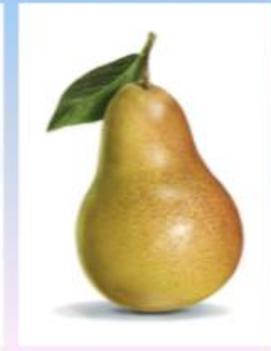
**M** onosaccaridi

**A** nd

**P** olioli



# Dieta ad alto contenuto di Fodmap



# Dieta a basso contenuto di Fodmap



# UTURO

udi sull'influenza  
ll'ambiente  
ll'espressione dei  
astociti nell'intestino  
s. microbiota, dieta)

## Triggers and Predisposing Factors

### Environmental factors

#### Central:

- Psychological stress
- Anxiety/Depression

#### Peripheral:

- Gastroenteritis
- Diet
- Medications
- Life habits

### Host factors

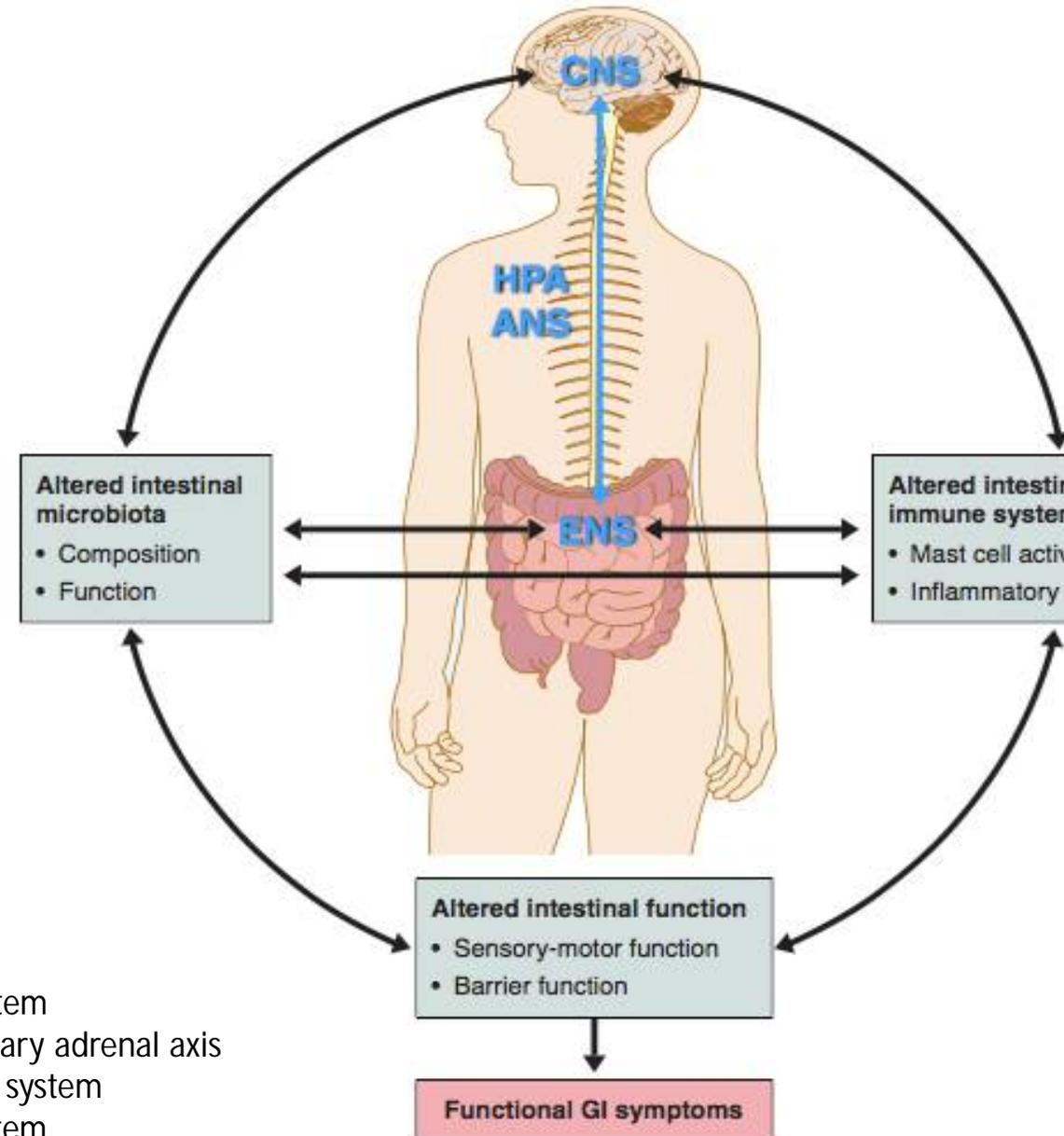
- Genetics
- Disease conditions

CNS: central nervous system

HPA: hypotalamic-pituitary adrenal axis

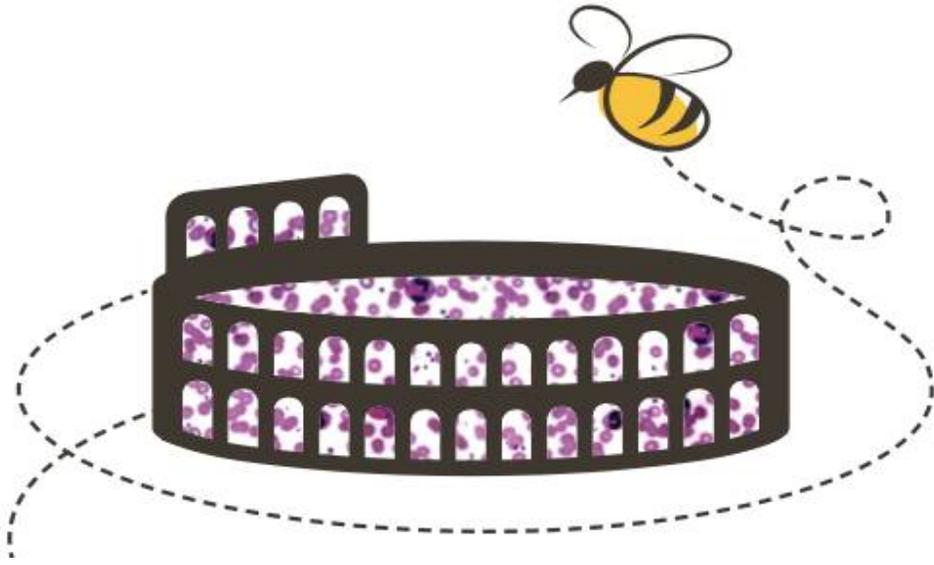
ANS: autonomic nervous system

ENS: enteric nervous system



# CONCLUSIONI

- **I sintomi GI sono rilevanti nei disordini associati ai mastociti**
- **Altre patologie GI devono essere considerate**
- **I sintomi GI correlati ai mastociti sono trattabili**
- **Il trattamento ottimale può andare oltre la terapia medica (dieta, supporto psicologico)**



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**

