

MASTOCITOSI: DIAGNOSI E GESTIONE

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

Sabato 20 maggio 2023

dr.ssa Anna Radice

*SOS Allergologia ed Immunologia Clinica
Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze*



DEFINIZIONE

MASTOCITOSI:

termine indicativo di un gruppo eterogeneo di patologie clonali CARATTERIZZATE DA

espansione ed accumulo di mastociti neoplastici

in uno o più organi, inclusi la cute, il midollo osseo, il fegato, la milza, i linfonodi ed il tratto gastroenterico

MASTOCITA: CHI È COSTUI

CELLULA FACENTE PARTE
DEL SISTEMA IMMUNITARIO

SISTEMA IMMUNITARIO:
COMPLESSO PREPOSTO ALLA DIFESA DEL NOSTRO ORGANISMO

MASTOCITA: CHI È COSTUI

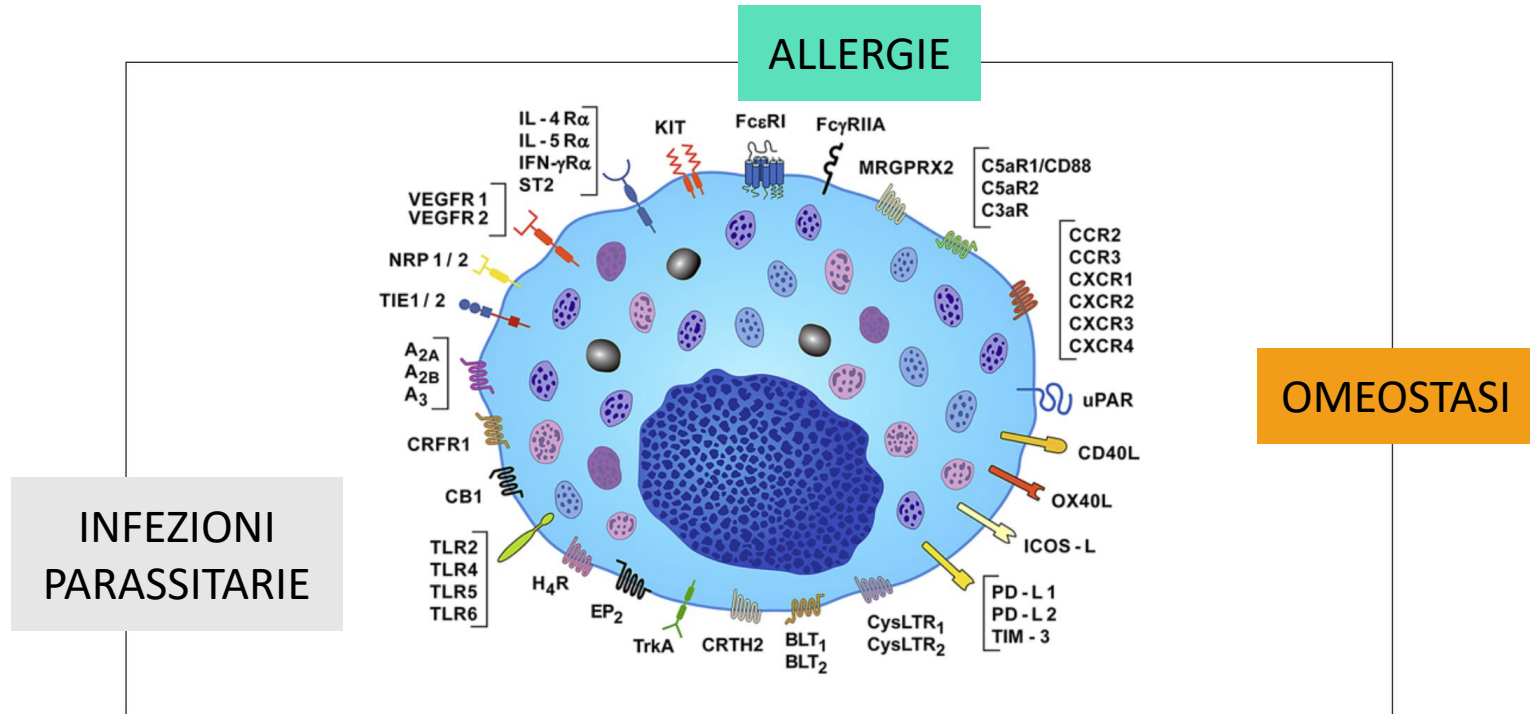
COSTITUITO DA INNUMEREVOLI COMPARTIMENTI DI DIFESA:

- barriera cutanea, peli, muco ecc;
- cellule “sentinella” presenti nel sangue e nei tessuti.

MASTOCITA: cellula sentinella di sangue e tessuti

ORIGINA NEL MIDOLLO OSSEO E DA QUI MIGRA AI TESSUTI

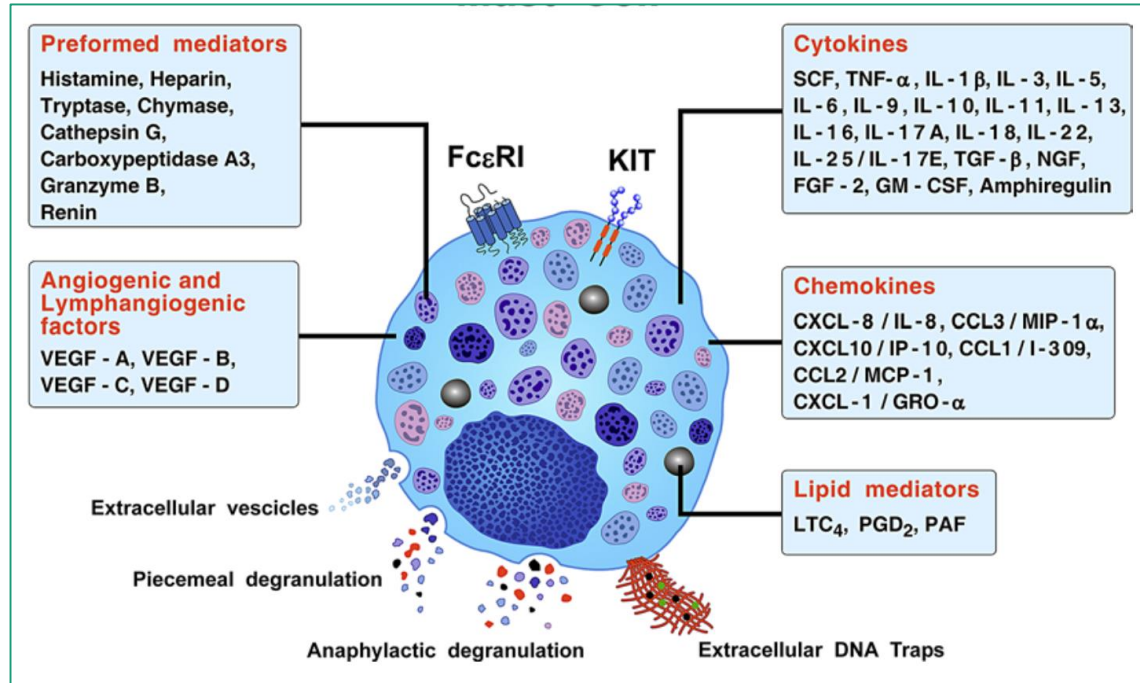
MASTOCITA: CHI È COSTUI



Varricchi G, Rossi FW, Galdiero MR, Granata F, Criscuolo G, Spadaro G, de Paulis A, Marone G.

Physiological Roles of Mast Cells: Collegium Internationale Allergologicum Update 2019. Int Arch Allergy Immunol. 2019;179(4):247-261.

MASTOCITA: CHI È COSTUI



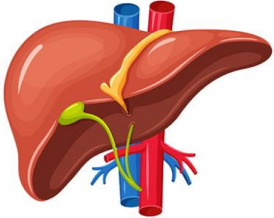
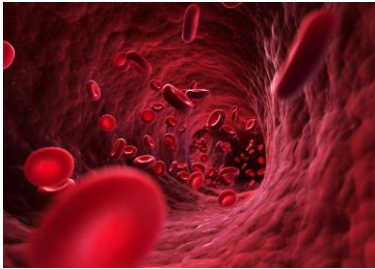
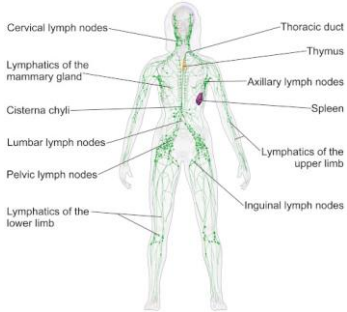
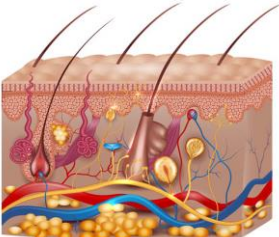
Varricchi G, Rossi FW, Galdiero MR, Granata F, Criscuolo G, Spadaro G, de Paulis A, Marone G.

Physiological Roles of Mast Cells: Collegium Internationale Allergologicum Update 2019. Int Arch Allergy Immunol. 2019;179(4):247-261.

MASTOCITA: CHI È COSTUI

Mediator	Symptom(s)/sign(s)
Histamine	headache, hypotension, urticaria with or without angioedema, pruritus, diarrhea
PGD ₂	mucus secretion, bronchoconstriction, vascular instability
PAF ²	abdominal cramping, pulmonary edema, urticaria, bronchoconstriction, hypotension, arrhythmia
Proinflammatory cytokines	local inflammation, edema formation, leukocyte migration
LTC ₄ and LTD ₄	mucus secretion, edema formation, vascular instability
Chemokines	acute inflammation and leukocyte recruitment, leukocyte migration
Tryptase	endothelial activation with consecutive inflammatory reactions

MASTOCITA: DOVE SI TROVA



MASTOCITA NELLA MASTOCITOSI



Gain of function

80% pz: mutazione nel codone D816V (valina sostituita con aspartato)

KIT costitutivamente attivo:



Differenziazione e sopravvivenza autonoma dei mastociti



Abbassa la soglia attivatoria



AUMENTO NUMERICO > ESPANSIONE



AUMENTO RILASCIO DI MEDIATORI*

CONSEGUENZE CLINICHE

AUMENTO NUMERICO > ESPANSIONE



CUTE = MASTOCITOMA, ORTICARIA PIGMENTOSA

FEGATO = EPATOMEGALIA

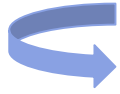
MILZA = SPLENOMEGALIA

LINFONODI = LINFOADENOMEGALIA

MIDOLLO OSSEO = estremamente rara la soppressione di
maturazione delle altre linee cellulari

CONSEGUENZE CLINICHE

AUMENTO RILASCIO DI MEDIATORI



REAZIONI ALLERGICHE

rischio anafilassi > puntura imenotteri

SINDROME DA RILASCIO DI MEDIATORI

RIMODELLAMENTO OSSEO

SINTOMI NEUROLOGICI (es cefalea)

Mediator	Symptom(s)/sign(s)
Histamine	headache, hypotension, urticaria with or without angioedema, pruritus, diarrhea
PGD ₂	mucus secretion, bronchoconstriction, vascular instability
PAF ²	abdominal cramping, pulmonary edema, urticaria, bronchoconstriction, hypotension, arrhythmia
Proinflammatory cytokines	local inflammation, edema formation, leukocyte migration
LTC ₄ and LTD ₄	mucus secretion, edema formation, vascular instability
Chemokines	acute inflammation and leukocyte recruitment, leukocyte migration
Tryptase	endothelial activation with consecutive inflammatory reactions

OGNI PAZIENTE HA UN QUADRO CLINICO DIFFERENTE

CLASSIFICAZIONE

MASTOCITOSI CUTANEA
(MC)

MASTOCITOSI SISTEMICA
(SM)

MAST CELL SARCOMA
(MCS)



coinvolgimento midollare

MASTOCITOSI SISTEMICA (SM)

OSSO: osteoporosi, più rara osteosclerosi

CUTE: orticaria pigmentosa, flushing cutanei, prurito

ANAFILASSI: puntura di imenotteri, farmaci, alimenti ed idiopatiche

TRATTO GASTROENTERICO: diarrea, crampi addominali, meteorismo, reflusso gastroesofageo

STAZIONI LINFOIDI: splenomegalia, epatomegalia, linfadenomegalia, coinvolgimento midollare

MASTOCITOSI SISTEMICA (SM)

RICONOSCIMENTO

DIAGNOSI

GESTIONE

GRUPPO MULTIDISCIPLINARE

DERMATOLOGO

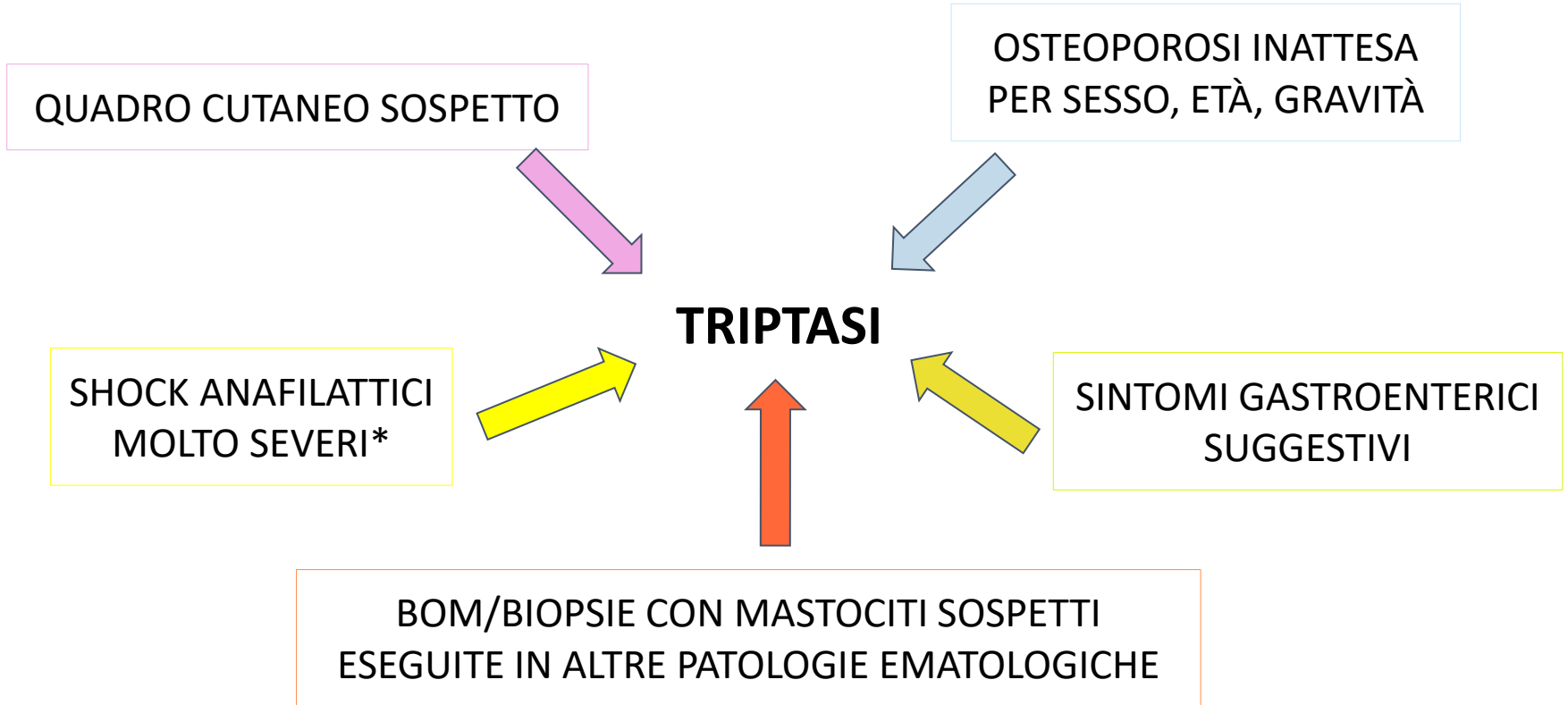
EMATOLOGO
+
ANATOMOPATOLOGO

ALLERGOLOGO

GASTROENTEROLOGO

ENDOCRINOLOGO

RICONOSCIMENTO



RICONOSCIMENTO

TRIPTASI

PRODOTTA FISIOLGICAMENTE DAI MASTOCITI

RILASCIATA IN PICCOLE QUANTITÀ NEL SANGUE

AUMENTA

IN ACUTO

IN CRONICO

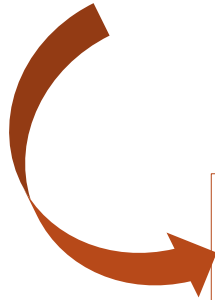
REAZIONE ALLERGICA

PATOLOGIA MASTOCITARIA



RICONOSCIMENTO

**UN VALORE DI TRIPTASI ENTRO I LIMITI DELLA NORMA
NON ESCLUDE LA MASTOCITOSI!!!!**

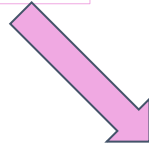


ALGORITMI DIAGNOSTICI

Es. REMA SCORE

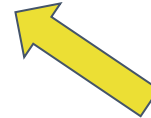
RICONOSCIMENTO

QUADRO CUTANEO SOSPETTO



BIOPSIA DEL TESSUTO COINVOLTO

SINTOMI GASTROENTERICI
SUGGESTIVI



BOM/BIOPSIE CON MASTOCITI SOSPETTI
ESEGUITE IN ALTRE PATOLOGIE EMATOLOGICHE

DIAGNOSI

EMATOLOGO



BIOPSIA OSTEOMIDOLLARE

**ESAME PRINCIPALE PER PORRE DIAGNOSI DI
MASTOCITOSI SISTEMICA**

DIAGNOSI

BIOPSIA OSTEOMIDOLLARE

PROCEDURA DIAGNOSTICA AMBULATORIALE

DURATA: CIRCA 10-15 MINUTI

ANESTESIA LOCALE

DIAGNOSI

BIOPSIA OSTEOMIDOLLARE

REFERTO BOM (associata ad agoaspirato):

- descrizione dei mastociti e del tessuto circostante
- numerosità mastocita
- mutazione genetica caratteristica di KIT

DIAGNOSI

CRITERI DIAGNOSTICI

1 criterio maggiore + 1 criterio minore **oppure** almeno 3 criteri minori

CRITERIO MAGGIORE

infiltrati mastocitari multifocali densi (>15 mastociti aggregati)
in sezioni istologiche di midollo osseo e/o altri organi extracutanei

DIAGNOSI

CRITERI DIAGNOSTICI

CRITERI MINORI

- Presenza di: $\geq 25\%$ di mastociti di forma fusata o morfologia atipica in infiltrati mastocitari rilevati in sezioni istologiche di midollo osseo od altri organi extracutanei oppure $> 25\%$ dei mastociti con aspetto immaturo o atipico negli strisci di midollo osseo.
- Positività della mutazione puntiforme del codone 816 del gene KIT (Asp816Val) nel midollo osseo, nel sangue periferico o in altri organi extracutanei.
- Positività per CD25 e/o CD2, in mastociti del midollo osseo, del sangue periferico o di altri organi extracutanei.
- Concentrazioni sieriche di triptasi persistentemente $> 20 \text{ ng/mL}$ (purchè non ci sia un altro disordine mieloido associato, caso in cui questo parametro non è valido)

GESTIONE



DUE MOMENTI PRINCIPALI:

1. DIAGNOSI

INQUADRAMENTO A 360° DI MALATTIA
PRESCRIZIONE DI TERAPIE ADEGUATE

2. FOLLOW UP

IN BUONA PARTE LEGATO ALLE COMPLICANZE DI MALATTIA

GESTIONE

GENERALE: PRESCRIZIONE DELLE TERAPIE DI FONDO

ANTISTAMINICI H2

> Famotidina

ANTISTAMINICI H1

> Rupatadina

ANTILEUCOTRIENICI

> Montelukast

STABILIZZANTI DI
MEMBRANA MASTOCITARIA
> Cromoglicato disodico

GESTIONE

EMATOLOGO

Terapie di fondo,

Follow up ematologico

Eventuali terapie oncoematologiche

NECESSARIE VISITE DI FOLLOW UP ALMENO ANNUALI

GESTIONE

ALLERGOLOGO

Terapie di fondo,
autoiniettori di adrenalina,
ITS veleno imenotteri,
inquadramento allergie a farmaci/alimenti,
Indicazioni alla gestione medico-chirurgica*
In casi particolari, prescrizioni off label** (es anti IgE)

NECESSARIE VISITE DI FOLLOW UP, OGNI 12 MESI

GESTIONE

ALLERGOLOGO

TUTTI I PAZIENTI AFFETTI DA MASTOCITOSI SISTEMICA DEVONO ESSERE DOTATI DI AUTOINIETTORI PRERIEMPITI DI ADRENALINA

TUTTI I PAZIENTI CUI VENGONO PRESCRITTI AUTOINIETTORI DI ADRENALINA DEVONO ESSERE ISTRUITI ALL'IMPIEGO DEL FARMACO

PAZIENTI AFFETTI DA MS VS POPOLAZIONE GENERALE



ASSENTE MAGGIOR PREVALENZA DI ALLERGOPATIE

Allergy 2008;63:226– 232.



PRESENTE MAGGIOR INCIDENZA E GRAVITÀ DI ANAFILASSI:

PREVALENZA 22-49% MS VS 0.05-2% POPOLAZIONE GENERALE

Clin Exp Allergy. 2014;44:121-9.; Curr Opin Allergy Clin Immunol 2019, 19:468-474 ; Anaphylaxis: Guidelines from the European academy of allergy and clinical immunology. Allergy 2014, 69, 1026–1045..



IMENOTTERI

19-53%



ALIMENTI

3-16%



FARMACI

5-9%



IDIOPATICA

39%

NON SONO SOLO IGE MEDIATE!!!

GESTIONE

DERMATOLOGO

Terapie di fondo,

Eventuali terapie specifiche es. PUVA terapia

NECESSARIE VISITE DI FOLLOW UP SOLO SE COINVOLGIMENTO CUTANEO

GESTIONE

ENDOCRINOLOGO

Terapie di fondo,

MOC ed esami ematici del metabolismo fosfo-calcico,

Terapie mirate ad osteoporosi ed osteosclerosi

NECESSARIE VISITE DI FOLLOW UP CON CADENZA DECISA DALLO SPECIALISTA

GESTIONE

GASTROENTEROLOGO

Terapie di fondo,

Terapie specifiche a seconda della sintomatologia gastroenterica,

Esami strumentali sia endoscopici che radiologici

NECESSARIE VISITE DI FOLLOW UP SOLO SE COINVOLGIMENTO GASTROENTERICO

GRUPPO MULTIDISCIPLINARE

PAZIENTI AFFETTI DA MASTOCITOSI SISTEMICA

SOD Ematologia
SOD Immunoallergologia
SOS Allergologia ed Immunologia Clinica – Nuovo Ospedale S. Giovanni di Dio
SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo
SOS Centro Diagnostico di Citofluorimetria e Immunoterapia
SOD Diagnostica Genetica
SOD Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare
SOD Laboratorio Generale
SOC Dermatologia Firenze, Azienda USL Toscana Centro

SOS Allergologia ed Immunologia Clinica
Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze
Direttore: Dr.ssa Donatalle Macchia
Medici: Dr.ssa Elisa Meucci, Dr.ssa Anna Radice, Dr Gerardo Di Scala, Dr.ssa Susanna Bormioli, Dr.ssa Benedetta Biagioni, Dr.ssa Lucia Maltagliati, Dr.ssa Francesca Grosso



MASTOCITOSI: FARMACI

FARMACI PREFERIBILI:

NMBA NON DEPOLARIZZANTI:

- AMINOSTEROIDEI: potenza istamino liberatrice intermedia. Minor rischio con vecuronio.
- BENZILISOCHINOLINICI: alto rischio atracurio e mivacurio. Basso rischio cisatracurio.

OPPIOIDI:

- Evitare oppioidi naturali

Anesthesiology 2001;95:659-67.

Anesth Analg 2004;98:364-70.

Classe farmacologia	Farmaci a basso rilascio di istamina
Benzodiazepine	Midazolam
Ipnotici	Propofol, Etomidate, Ketamide
Curari	Pancuronio, Vecuronio, Cisatracurio
Anticolinergici	Atropina
Gas anestetici	Dexflurano, Isoflurano, Sevoflurano, Ossido nitrico
Anestetici locali	Amidi
Plasma Expanders	Soluzioni elettrolitiche
Oppioidi	Fentanil, Remifentanil, Sufentanil, Alfentanil
Analgesici	Paracetamolo

MASTOCITOSI: FARMACI

PREMEDICAZIONE?

Suggerita per chi ha già avuto anafilassi dalla American Academy of Allergy Asthma and Clinical Immunology

No studi che supportino la sua utilità

Case series a favore della premedicazione

Matito A, et al. Management of anesthesia in adult and pediatric mastocytosis: a study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) based on 726 anesthetic procedures. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;167:47-56.

TEST ALLERGOLOGICI PRE-INTERVENTO?

VIETATI. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:880-93.