

# 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

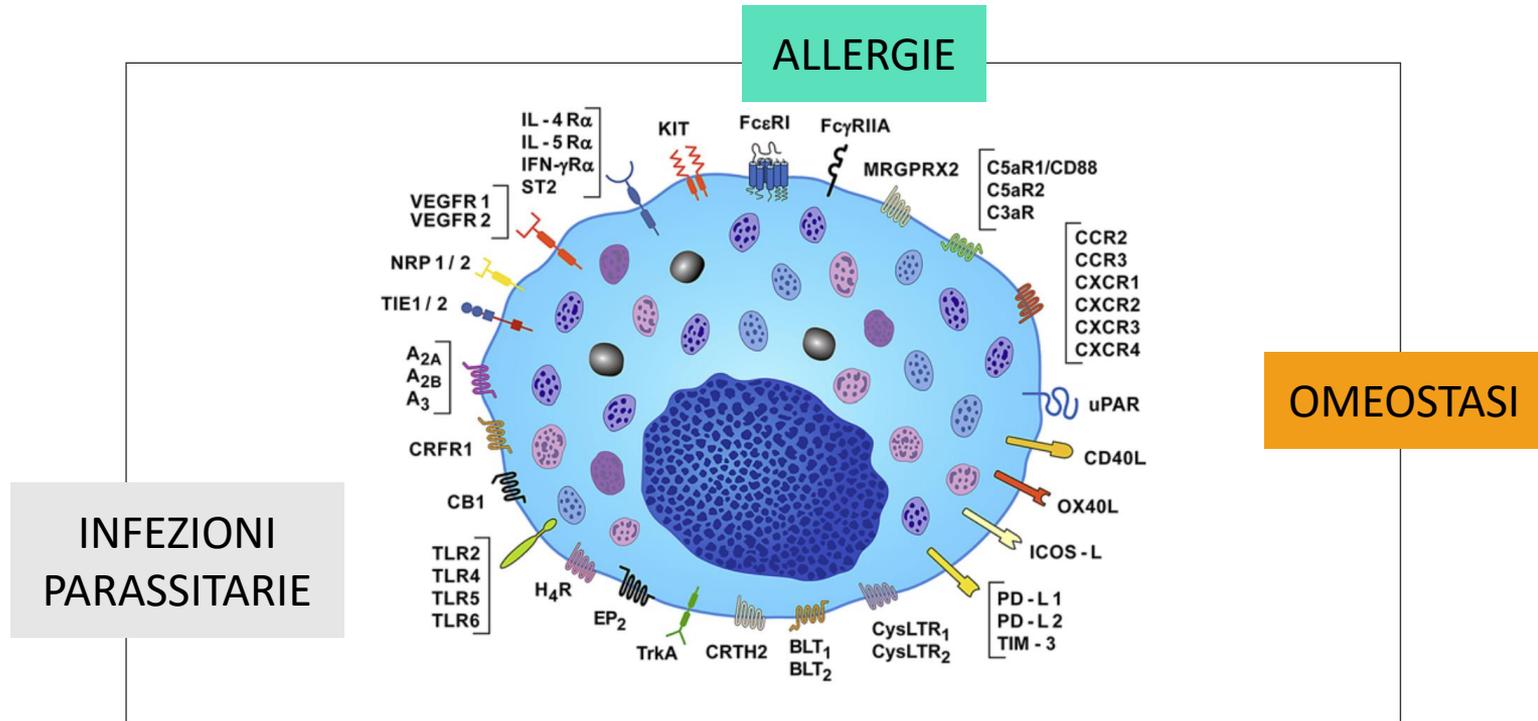
COSTITUITO DA INNUMEREVOLI COMPARTIMENTI DI DIFESA:

- 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

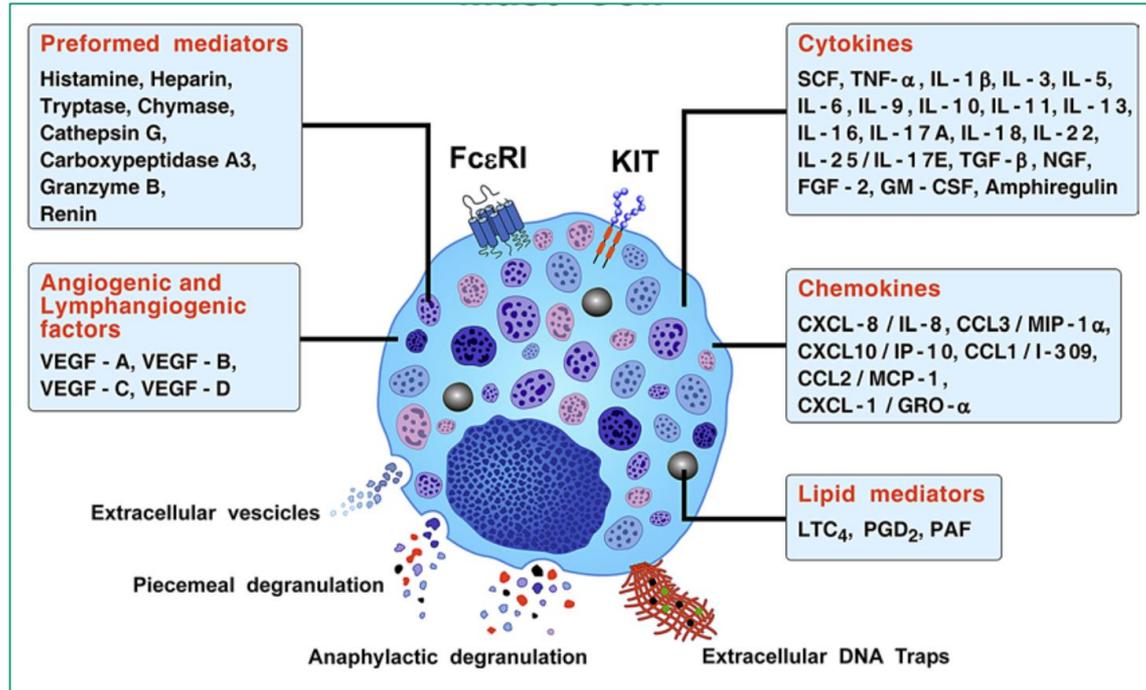
# MASTOCITA: CHI È COSTUI



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



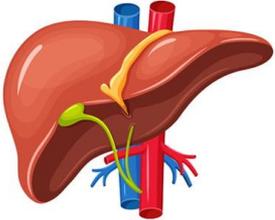
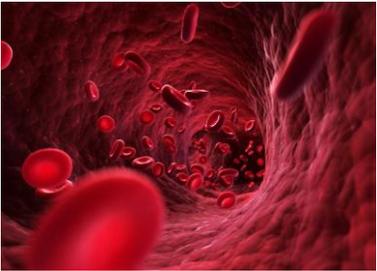
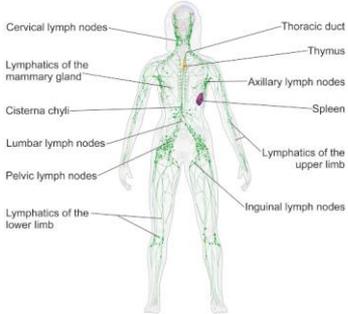
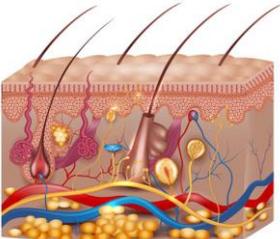
Varricchi G, Rossi FW, Galdiero MR, Granata F, Criscuolo G, Spadaro G, de Paulis A, Marone G.

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 <sub>2</sub>	mucus secretion, bronchoconstriction, vascular instability
PAF <sup>2</sup>	abdominal cramping, pulmonary edema, urticaria, bronchoconstriction, hypotension, arrhythmia
Proinflammatory cytokines	local inflammation, edema formation, leukocyte migration
LTC <sub>4</sub> and LTD <sub>4</sub>	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

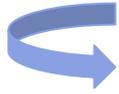
MILZA = SPLENOMEGALIA

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 <sub>2</sub>	mucus secretion, bronchoconstriction, vascular instability
PAF <sup>2</sup>	abdominal cramping, pulmonary edema, urticaria, bronchoconstriction, hypotension, arrhythmia
Proinflammatory cytokines	local inflammation, edema formation, leukocyte migration
LTC <sub>4</sub> and LTD <sub>4</sub>	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

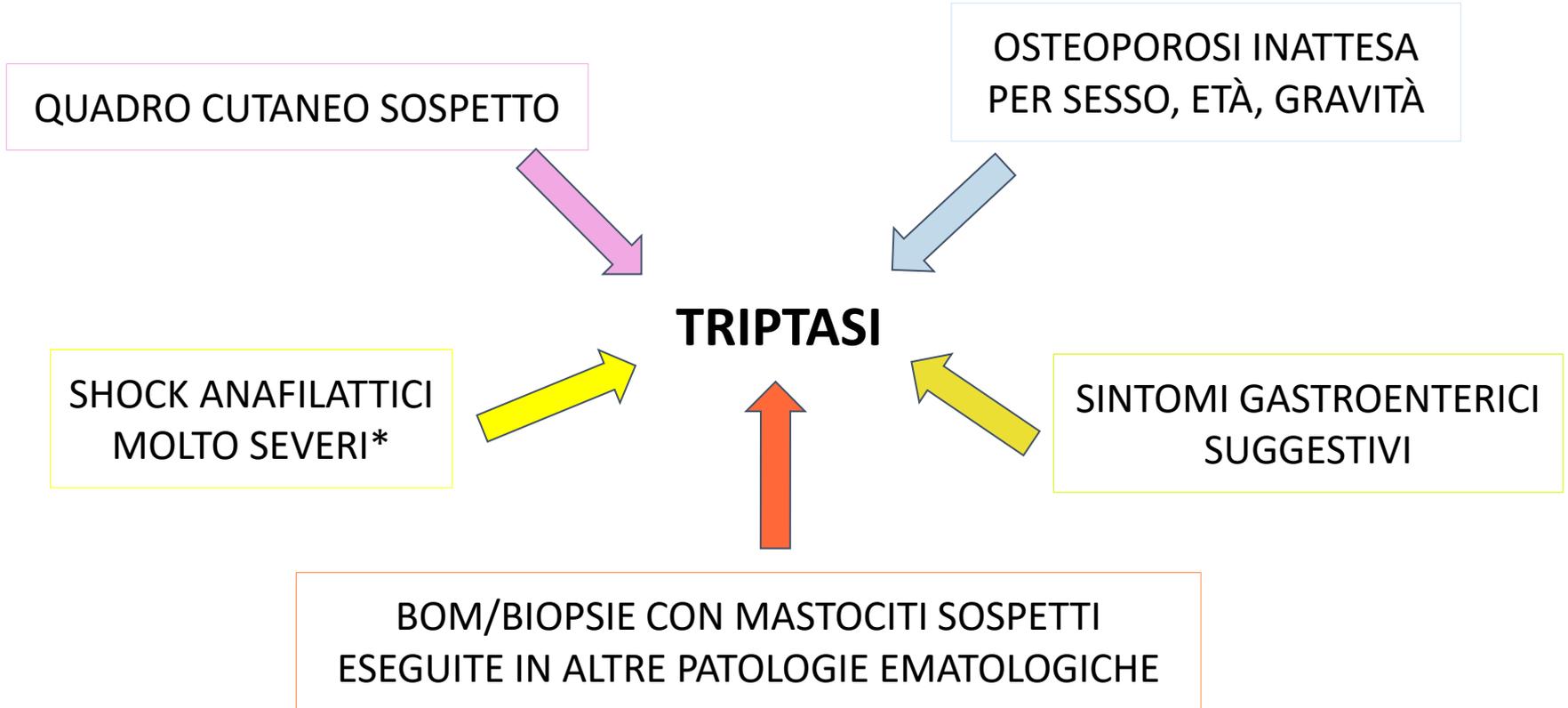
EMATOLOGO  
+  
ANATOMOPATOLOGO

ALLERGOLOGO

GASTROENTEROLOGO

ENDOCRINOLOGO

# RICONOSCIMENTO



# RICONOSCIMENTO

## TRIPTASI

PRODOTTA FISIOLGICAMENTE DAI MASTOCITI

RILASCIATA IN PICCOLE QUANTITÀ NEL SANGUE

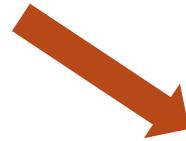
**AUMENTA**

IN ACUTO

IN CRONICO

REAZIONE ALLERGICA

PATOLOGIA MASTOCITARIA



# RICONOSCIMENTO

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

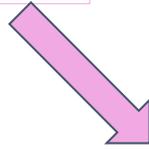


ALGORITMI DIAGNOSTICI

Es. REMA SCORE

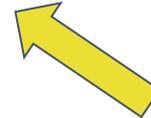
# RICONOSCIMENTO

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.