

# L'APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALLA MASTOCITOSI SISTEMICA

**Riccardo MARCOLIN**

**Maurizio MIGLINO**

Cattedra di Malattie del sangue

Università degli studi di Genova

Azienda Policlinico San Martino Genova

# IL MASTOCITA

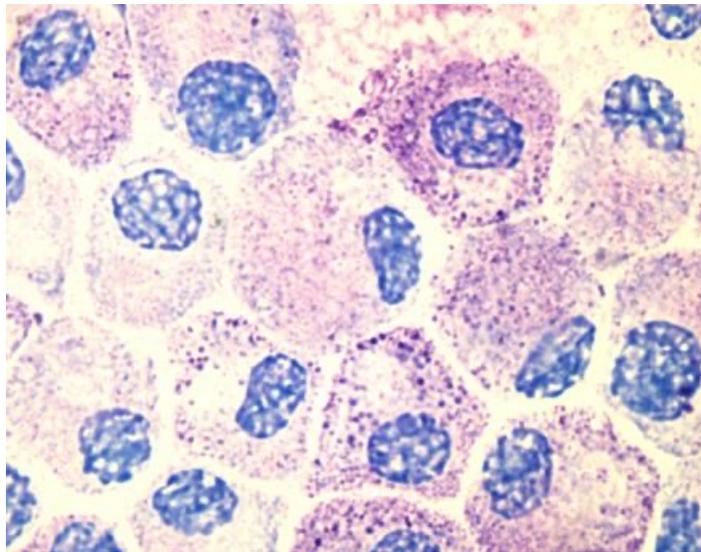
- Cellula di forma tondeggiante, ovoidale o fusata, ed è dotato di attività ameboide; ha un diametro di 20-30  $\mu\text{m}$  e si trova nel tessuto connettivo propriamente detto.
- Presenti nel tessuto connettivo e tendono a concentrarsi in particolar modo lungo i vasi sanguigni; sono inoltre molto abbondanti nel peritoneo.
- Nel citoplasma sono presenti numerosissimi granuli circondati da membrana, i quali si colorano metacromaticamente con i coloranti basici, come il blu di toluidina, che li fa apparire rosso-porpora. Questi granuli sono spesso così stipati da mascherare il nucleo. Nel citoplasma sono anche presenti delle gocce lipidiche. La membrana plasmatica si invagina in numerose e sottili espansioni, e contiene i recettori per la porzione Fc delle IgE, le quali dopo una prima esposizione all'antigene rimangono sulla superficie dei mastociti.

# IL MASTOCITA II

- I granuli, del diametro di 0,3-0,8  $\mu\text{m}$ , contengono materiale destinato alla secrezione, in particolare [istamina](#) (sostanza ad azione vasodilatatrice) ed [eparina](#).
- I mastociti intervengono nella genesi delle reazioni allergiche, di ipersensibilità e anafilattiche ([shock anafilattico](#)). Vengono oggi considerati gli attivatori della flogosi acuta.
- Una volta che i mastociti sono già stati sensibilizzati contro un [antigene](#), sulla loro superficie rimangono, legate ai recettori, le IgE specifiche per quell'antigene, in questo modo quando si verifica una seconda esposizione allo stesso antigene il riconoscimento è immediato ed avviene la veloce ed efficace degranulazione (asincrona o anafilattica).

# IL MASTOCITA III

- Prodotto nel midollo osseo a partire dalla cellula staminale emopoietica.
- Un tempo considerato derivato dal granulocita basofilo, con cui, tuttavia non condivide alcun marcatore.



# La MASTOCITOSI SISTEMICA

- La mastocitosi sistemica (SM) è una patologia caratterizzata da un'abnorme proliferazione e accumulo di mastociti in differenti organi e tessuti.
- Non è più considerata come facente parte delle sindromi mieloproliferative, ma come forma a sé stante.
- Patologia dalle molte facce legata all'accumulo di mastociti con conseguente rilascio di mediatori in diversi tessuti dell'organismo.
- La presenza di mutazioni somatiche di KIT (generalmente D816V) e l'espressione aberrante di CD25 definiscono la specificità della patologia.

# La MASTOCITOSI SISTEMICA

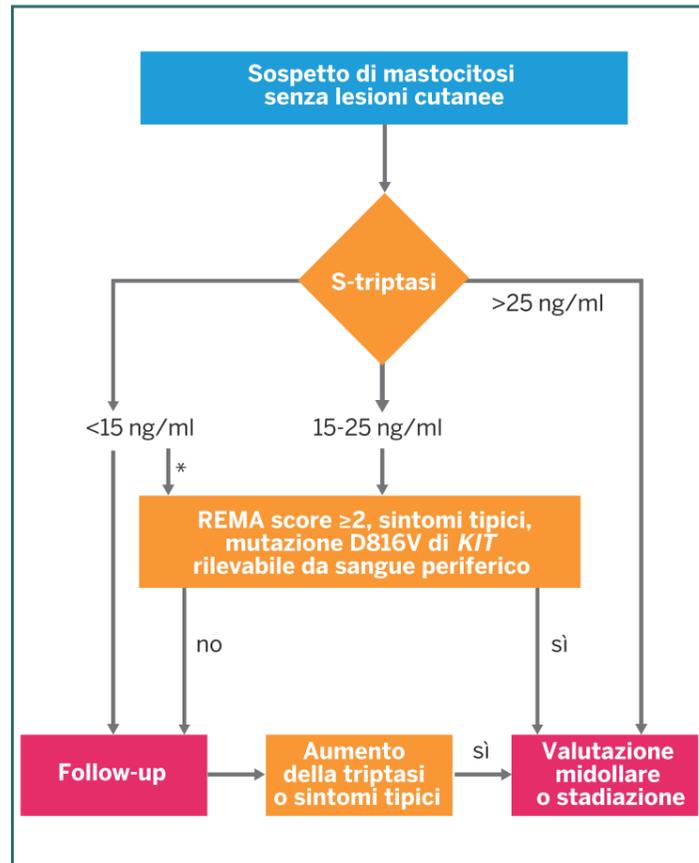
- L'integrazione di biopsia osteomidollare, esame morfologico su aspirato midollare, citofluorimetria a flusso e analisi di biologia molecolare, può confermare la diagnosi di SM e definire la variante clinica (forme avanzate e non avanzate).
- E' necessaria la valutazione coordinata di allergologo, reumatologo, dermatologo e gastroenterologo per classificare correttamente l'entità patologica.
- L'ematologo svolge attività di coordinamento e guida la terapia sistemica.

# La MASTOCITOSI SISTEMICA

Parametro	Score
<b>Genere</b>	
Maschio	+1
Femmina	-1
<b>Sintomi clinici</b>	
Assenza di orticaria angioedema	+1
Orticaria e angioedema	-2
<b>Presincope e/o sincope</b>	
+3	
<b>Triptasi<sup>a</sup></b>	
<15 ng/ml	-1
>25 ng/ml	+2
Score <2: bassa probabilità di MCAD clonale Score ≥2: alta probabilità di MCAD clonale	
Sensibilità: 0,92 Valore predittivo positivo: 0,89	Specificità: 0,81 Valore predittivo negativo: 0,87

<sup>a</sup>Triptasi sierica basale; MCAD, mast cell activation disorders

# La MASTOCITOSI SISTEMICA



**Figura 2.** Flow-chart diagnostica nei pazienti con sospetto di mastocitosi senza lesioni cutanee (modificata da[7]). \* Solo se disponibili tecniche diagnostiche sensibili, altrimenti follow-up o invio a Centro di riferimento; REMA, Rete Spagnola Mastocitosi

# La MASTOCITOSI SISTEMICA

## **Criterio maggiore**

Presenza di infiltrati multifocali, densi di mastociti (aggregati >15 mastociti) nelle sezioni di midollo osseo o di organo(i) extracutaneo(i)

## **Criteri minori**

### 1. Criterio morfologico:

Nelle sezioni di midollo osseo o di organi extracutanei

– >25% di mastociti infiltranti ha forma fusata, oppure

– >25% di mastociti infiltranti sono immaturi o atipici

### 2. Positività della mutazione puntiforme del codone 816 di *KIT* nel midollo osseo o sangue periferico o in altri organi extracutanei

### 3. Espressione di CD25 e/o CD2 in mastociti del midollo osseo o altri organi extracutanei in aggiunta ai normali marker mastocitari

### 4. Persistenti livelli basali di triptasi sierica >20 ng/ml. Il parametro non conta se il paziente presenta un'altra neoplasia ematologica mieloidale associata

*La diagnosi di SM è stabilita quando sono soddisfatti il criterio maggiore e almeno un criterio minore oppure quando sono soddisfatti almeno tre dei quattro criteri minori.*

# La MASTOCITOSI SISTEMICA

## Reperti "B"

1. Presenza d'infiltrazione di mastociti >30% (aggregati focali, densi) alla biopsia ossea e triptasi sierica >200 ng/ml
2. Midollo ipercellulare con dismielopoiesi o aspetti mieloproliferativi, in assenza di criteri sufficienti per una diagnosi di mielodisplasia o neoplasia mieloproliferativa, con conte ematiche normali o lievemente alterate
3. Epatomegalia con funzione epatica normale e/o splenomegalia palpabile senza ipersplenismo e/o linfadenomegalie >2 cm palpabili o dimostrate radiologicamente

## Reperti "C"

1. Alterata funzione midollare con presenza di una o più citopenia(e): neutrofilo <1000/ $\mu$ l; Hb <10 g/dl; piastrine <100.000/ $\mu$ l in assenza di altre patologie midollari non mastocitarie
2. Epatomegalia palpabile con alterata funzione epatica, ascite e/o ipertensione portale
3. Splenomegalia palpabile con ipersplenismo
4. Malassorbimento da infiltrazione gastrointestinale mastocitaria con calo ponderale
5. Coinvolgimento scheletrico con larghe osteolisi e/o fratture patologiche

# La MASTOCITOSI SISTEMICA

## **SM indolente (ISM)**

- Soddisfa i criteri generali per SM
- Non evidenza di altra neoplasia ematologica associata
- Nessun reperto "C"
- Basso burden mastocitario
- Lesioni cutanee generalmente presenti

## **Mastocitosi midollare (BMM)**

- Come sopra (ISM), ma con solo interessamento midollare e senza presenza di lesioni cutanee

## **SM smoldering (SSM)**

- Soddisfa i criteri generali per SM
- Non evidenza di altra neoplasia ematologica associata
- Presenti  $\geq 2$  reperti "B", nessun reperto "C"
- Elevato burden mastocitario
- Non soddisfa i criteri per leucemia mastocitica

## **SM aggressiva (*aggressive systemic mastocytosis, ASM*)**

- Soddisfa i criteri generali per SM
- Non soddisfa i criteri per leucemia mastocitaria
- Presente  $\geq 1$  reperto "C"
- Elevato burden mastocitario
- Lesioni cutanee generalmente assenti

## **Leucemia mastocitica (*mast cell leukemia, MCL*)**

- Soddisfa i criteri generali per SM
- Infiltrato di almeno 20% di mastociti nello striscio di sangue midollare
- Infiltrazione diffusa di mastociti nella biopsia ossea (solitamente densi aggregati di mastociti immaturi e atipici)
- Nella forma "classica" sono presenti  $\geq 10\%$  di mastociti nello striscio di sangue periferico, ma la variante "aleucemica" ( $\leq 10\%$  di mastociti circolanti) è molto più frequente
- Lesioni cutanee generalmente assenti

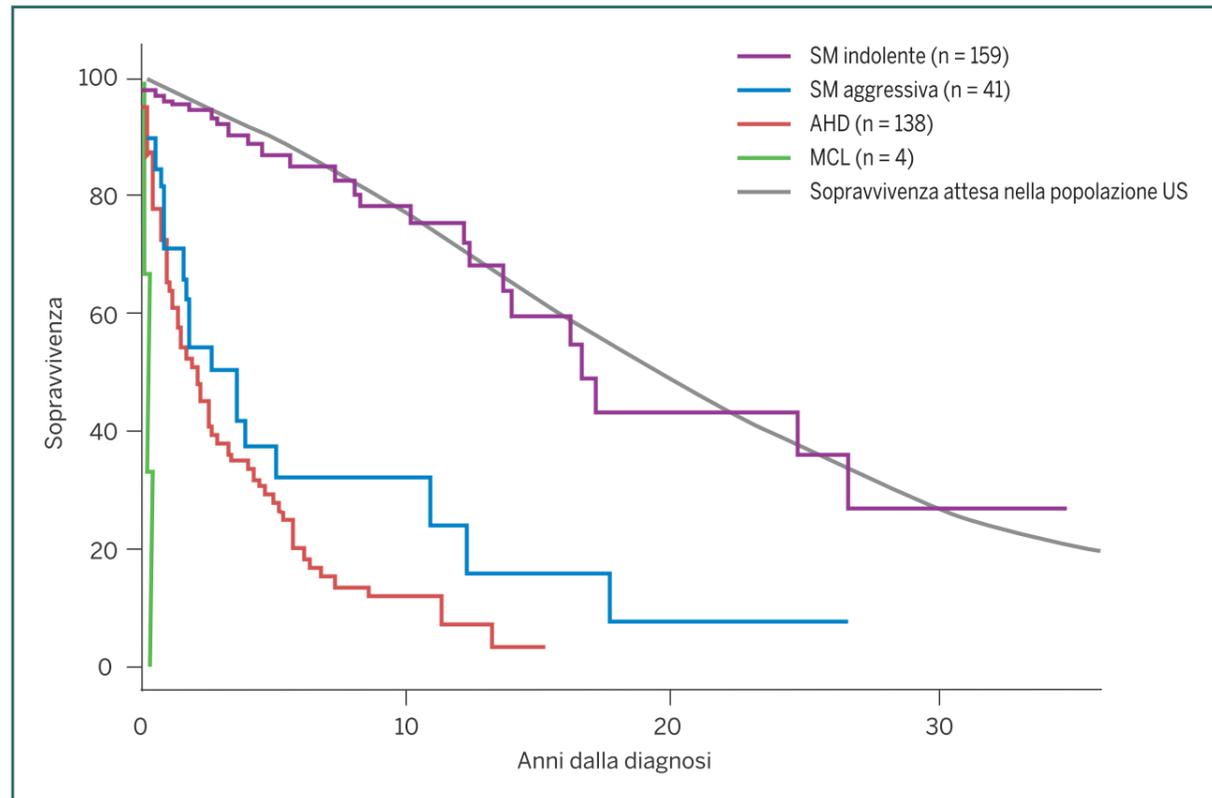
## **SM con neoplasia ematologica associata (*associated haematological neoplasm, AHN*)**

- Soddisfa i criteri generali per SM
- Soddisfa i criteri generali per AHN [nella maggior parte dei casi si osserva una malattia mieloidale, come sindrome mielodisplastica (MDS), neoplasia mieloproliferativa (MPN), leucemia mieloide acuta (AML), MDS/MPN], ma anche più raramente neoplasie linfoidi (mieloma multiplo e linfoma)
- La mutazione attivante *KIT* D816V viene determinata nella maggior parte dei casi di SM-AHN e in molti casi essa è determinata anche nelle cellule AHN
- Il valore di triptasi sierica non deve essere considerato tra i criteri diagnostici in caso di patologia mieloidale associata

# La MASTOCITOSI SISTEMICA

- Per evitare diagnosi scorrette e quindi trattamenti inadeguati al grado di severità della malattia, è importante ricordare che segni e sintomi vanno correttamente caratterizzati, avendo l'attenzione di escludere cause diverse dalla mastocitosi. La mutazione KIT non è l'unica alterazione genica presente nei casi di SM. Molte mutazioni aggiuntive possono essere associate, e in particolare le cosiddette mutazioni S/A/R (SRSF2, ASXL1 e RUNX1) sono associate a un outcome molto negativo. **Il mutation-adjusted risk score** è un punteggio prognostico validato, a cinque parametri, indipendente dai criteri WHO, che definisce tre gruppi di rischio tra i pazienti con advSM, potendo migliorare la stratificazione del trattamento.

# La MASTOCITOSI SISTEMICA



**Figura 3.** Curve di sopravvivenza per le forme avanzate di mastocitosi sistemica (SM) (modificata da[18]). AHD (AHNMD), neoplasia ematologica associata (acronimi sostituiti da AHN secondo la classificazione WHO aggiornata); MCL, leucemia mastocitica; US, United States

# La MASTOCITOSI SISTEMICA: il ruolo del Dermatologo

**Tabella 4.** *Classificazione delle mastocitosi cutanee (CM) (modificata da[12])*

Mastocitosi cutanea maculo-papulare (MPCM), definita anche Orticaria pigmentosa (UP)

Mastocitosi cutanea diffusa (DCM)

Mastocitoma isolato (IM)



**Figura 9.** *Segno di Darier: manifestazione clinica*

# La MASTOCITOSI SISTEMICA: il ruolo del Dermatologo

---



**Figura 5.** Mastocitosi cutanea maculo-papulare (MPCM): aspetto delle macule nel paziente pediatrico



**Figura 4.** Mastocitosi cutanea maculo-papulare (MPCM): aspetto delle maculo-papule nel paziente adulto

# La MASTOCITOSI SISTEMICA: il ruolo del Dermatologo

---



**Figura 6.** *Mastocitosi cutanea diffusa (DCM): aspetto morfologico*

La  
MASTOCITOSI  
SISTEMICA: il  
ruolo del  
Dermatologo

---



**Figura 7.** *Mastocitoma solitario della cute (IM); presentazione clinica*

# La MASTOCITOSI SISTEMICA: il ruolo del Dermatologo

---

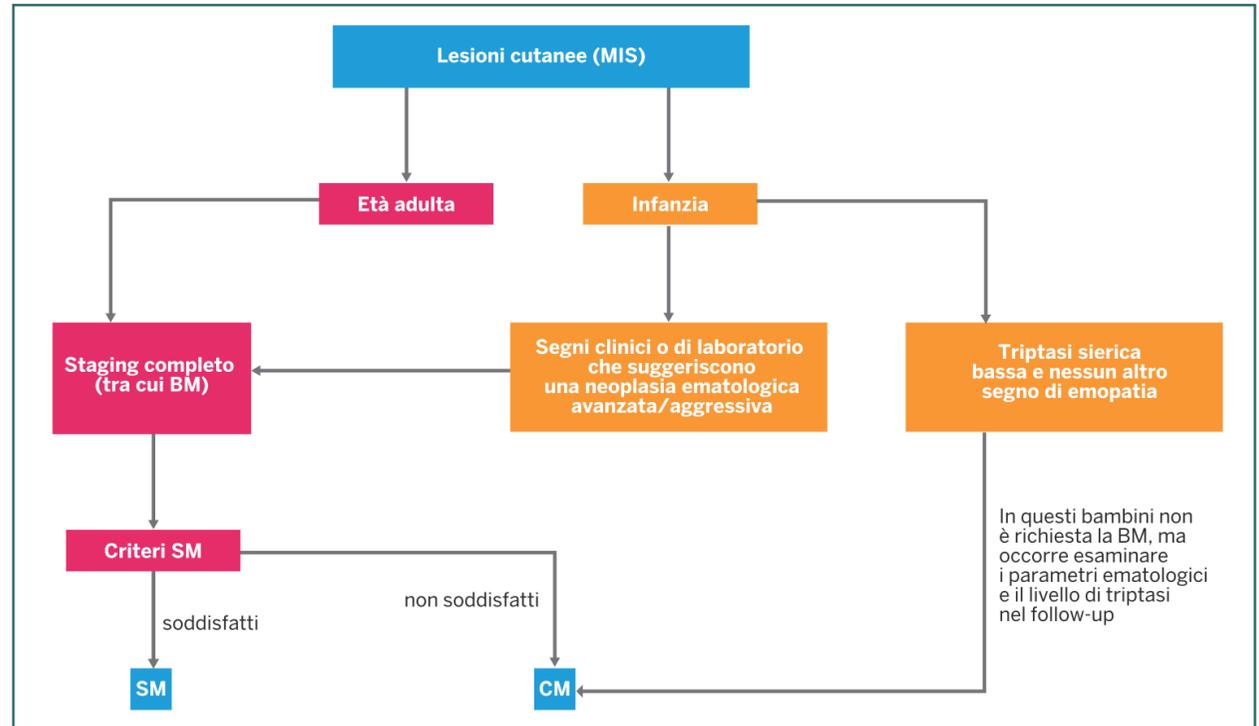
**Tabella 5.** Caratteristiche tipiche di mastocitosi con esordio in età adulta o nell'infanzia (modificata da[26])

Parametro	Esordio in età adulta	Esordio nell'infanzia
Categoria di mastocitosi più frequente	ISM	CM
Tipico decorso della malattia	Cronico	Migliora nel tempo
Frequenza di anafilassi (%)	50	<10
Tipico livello di triptasi (ng/ml)	>20	<20
Tipica localizzazione di mutazione <i>KIT</i>	Esone 17, più frequentemente <i>KIT</i> D816V	Esone 8, 9, 11, o 17 o assente
Tipo di lesione cutanea più frequente	Maculo-papulare	Maculo-papulare
Morfologia tipica	Monomorfa	Polimorfa
Dimensione tipica	Piccola	Grande
Distribuzione tipica	Coscia, tronco	Tronco, testa, estremità

*ISM, mastocitosi sistemica indolente; CM, mastocitosi cutanea*

# La MASTOCITOSI SISTEMICA: il ruolo del Dermatologo

---



**Figura 8.** Algoritmo per i pazienti con lesioni cutanee e sospetta mastocitosi sistemica (SM) (modificata da[7]). BM, biopsia midollare; CM, mastocitosi cutanea; MIS, mastocytosis in the skin

# La MASTOCITOSI SISTEMICA: il ruolo dell' Allergologo

- Episodi ricorrenti di anafilassi di particolare gravità (con ipotensione severa e shock), particolarmente dopo puntura di imenotteri o dopo esposizione a farmaci appartenenti a classi diverse (es. antibiotici e FANS) oppure anafilassi ricorrente senza cause identificabili.
- Manifestazioni cardiocircolatorie gravi come ipotensione severa e sincope, sindrome coronarica acuta da ipersensibilità (sindrome di Kounis), disturbi del ritmo cardiaco (es. fibrillazione ventricolare) nel contesto di una reazione anafilattica.
- sintomi o segni clinici da attivazione mastocitaria e conseguente degranolazione.

# La MASTOCITOSI SISTEMICA: il ruolo dell' Allergologo

---



**Figura 10.** *Dermografismo in paziente con mastocitosi*

# La MASTOCITOSI SISTEMICA: il ruolo dell' Allergologo

---

- Agenti fisici: calore, freddo, sfregamento delle lesioni cutanee;
- Fattori emozionali: stress, ansia,
- Farmaci: acido acetilsalicilico e altri farmaci che lo contengono; FANS; codeina, morfina e derivati; antitossigeni; miorilassanti; mezzi di contrasto; alcol.

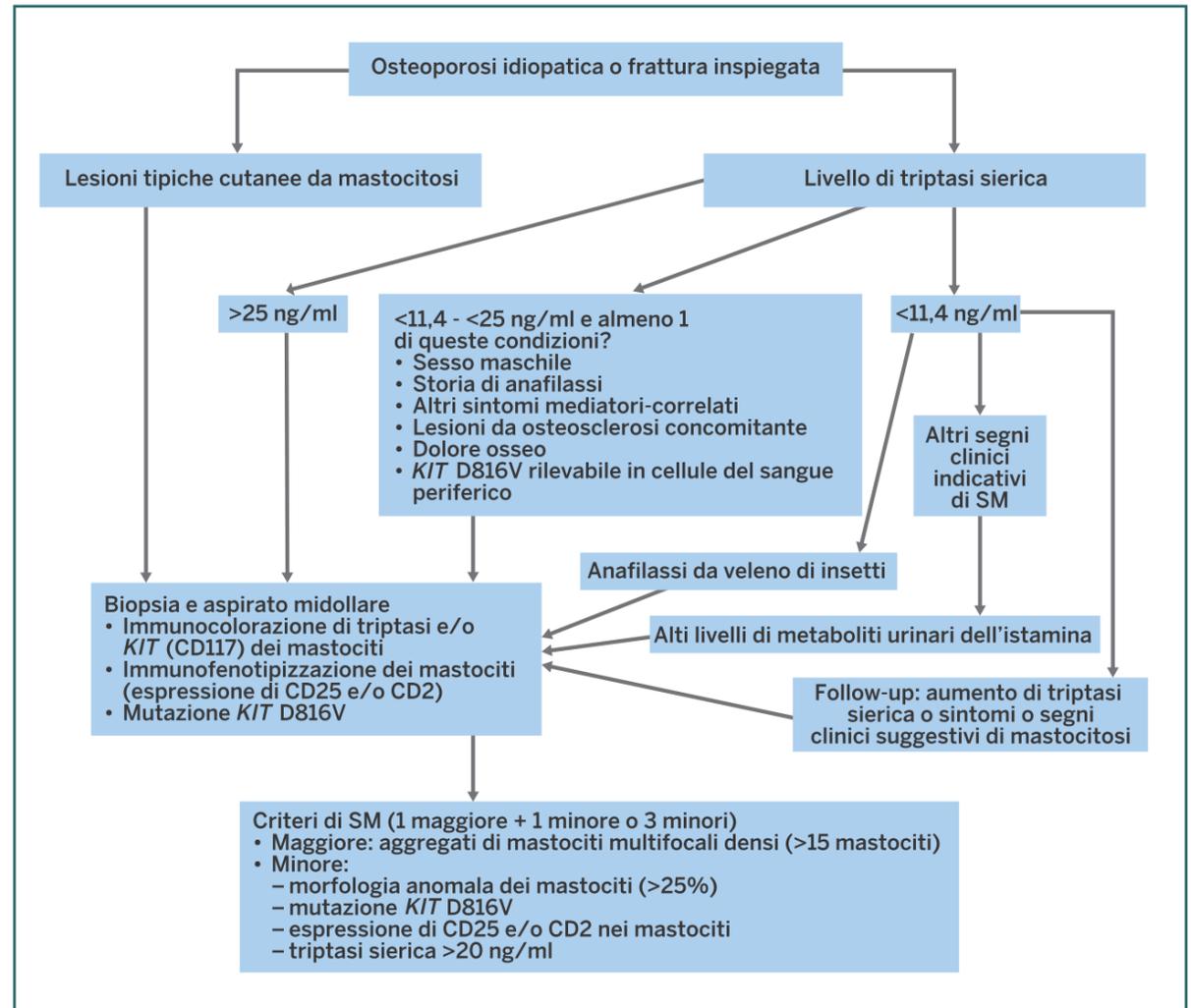
**Tabella 6.** *Alimenti a rischio di indurre degranulazione mastocitaria*

**Cibi ricchi di istamina:** Cibi conservati (insaccati, pesci, carni, vegetali); cibi fermentati (formaggi); pesce fresco (acciughe, sardine, salmone, sgombro, tonno); crostacei; pomodori, spinaci, crauti; ketchup; alcolici (vino e birra); aceto di vino rosso

**Cibi istamino-liberatori:** Molluschi; carne di maiale; albume d'uovo; agrumi, banane, fragole, pesche, kiwi, papaia, mirtillo rosso; cioccolata; pepe, peperoncino, spezie; frutta secca a guscio; liquirizia

# La MASTOCITOSI SISTEMICA: il ruolo del Reumatologo

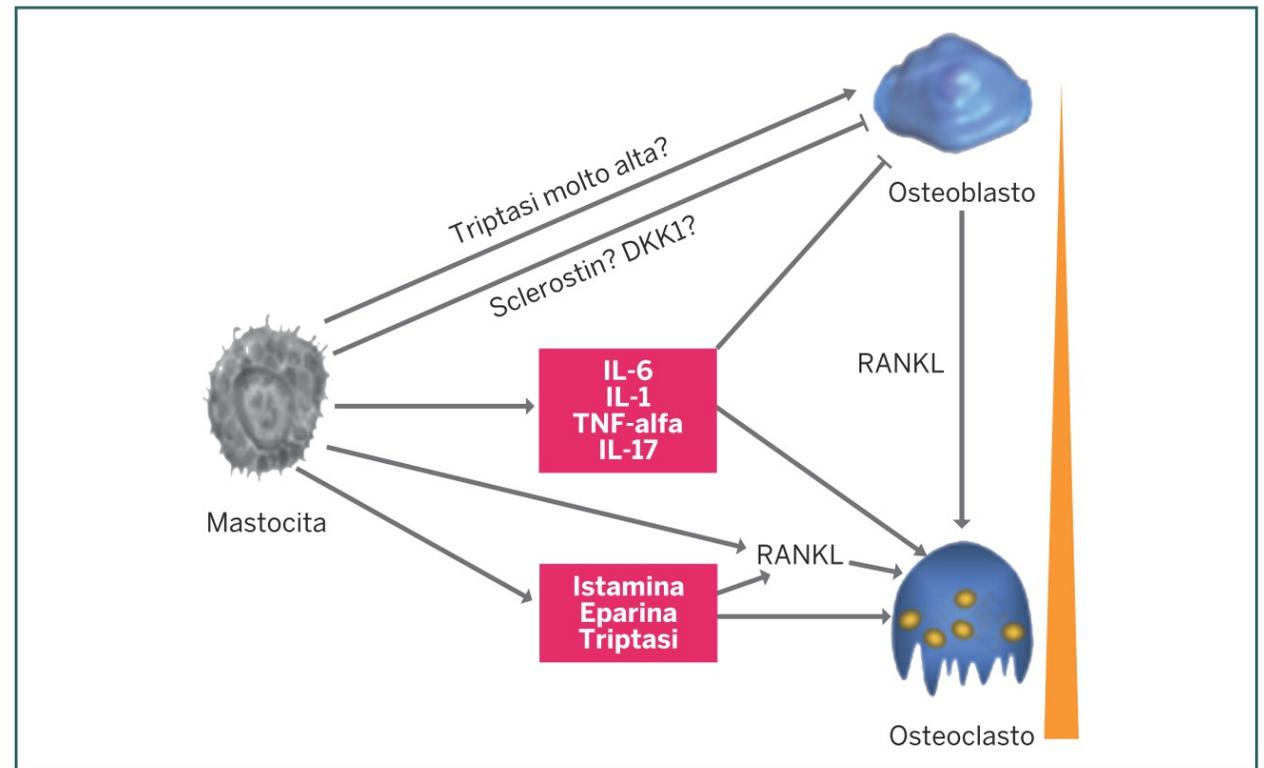
---



**Figura 11.** Flow-chart diagnostica per mastocitosi sistemica (SM) in presenza di osteoporosi idiopatica o fratture da fragilità inspiegate (modificata da[47])

# La MASTOCITOSI SISTEMICA: il ruolo del Reumatologo

---



**Figura 12.** Patogenesi della perdita ossea nella mastocitosi (modificata da[47]). DKK-1, dickkopf-related protein 1; RANKL, receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand

# La MASTOCITOSI SISTEMICA: il ruolo del Reumatologo

- **Densitometria ossea con tecnica DXA** (Un T-score di bone mineral density  $< -2,5$  è considerato indicativo di osteoporosi, ma per il paziente con osteoporosi secondaria, come nella SM, per i soggetti di età  $< 50$  anni e per le donne in premenopausa, il deficit minerale è meglio espresso dallo Z-score).
- **Radiologia tradizionale** (Quadri tipici possono essere le fratture vertebrali, quadri di osteosclerosi diffusa (5-7% dei casi), ma anche quadri misti di lesioni litiche focali e addensanti focali).

# La MASTOCITOSI SISTEMICA: il ruolo del Reumatologo

- **C-telopeptides of type I collagen (sCTX)** il parametro di aumentato turnover osseo più usato (indicatore di distruzione del collagene osseo), che si è visto correlare alla velocità di perdita ossea e al rischio di frattura e può essere indicativo di lesioni scheletriche;
- **Alkaline phosphatase (ALP)** indice dell'attività osteoblastica (+ GGT per sospettare se valori elevati di ALP siano dovuti ad alterazioni del suo isoenzima epatico) oppure il suo isoenzima osseo, bone-specific alkaline phosphatase (b-ALP) particolarmente elevata, come la triptasemia, nelle forme osteosclerotiche diffuse;
- **Propeptide type I collagen (P1NP)** frammento di collagene che si forma durante l'attività osteoblastica (meno usato).

## La MASTOCITOSI SISTEMICA: il ruolo del Gastroenterologo

- I disturbi gastrontestinali sono in parte correlati all'infiltrazione della mucosa e/o a rilascio di mediatori locoregionali.

**Tabella 8.** *Patologie gastrointestinali in parte correlabili alla funzione dei mastociti (elaborata da[52])*

Sindrome del colon irritabile	Variante diarroica, variante dolorosa
Malattie infiammatorie intestinali	Malattia di Crohn, colite ulcerosa
Reazioni avverse agli alimenti	Allergie alimentari, celiachia
Malattie infettive	Gastroenteriti batteriche, infezioni da <i>Helicobacter</i> , infezioni parassitarie, enterocoliti virali
Patologie maligne	Cancro del colon, polipi intestinali, mastocitosi gastrointestinale

# La MASTOCITOSI SISTEMICA: il ruolo del Gastroenterolog o

**Tabella 9.** Sintomi prevalenti ed eventuali indagini strumentali raccomandate (elaborata da[53])

Disfagia	EGDS + biopsie, manometria, pH-impedenzometria esofagea
Sintomi da reflusso	EGDS + biopsie, pH-impedenzometria esofagea
Dispepsia	EGDS + biopsie, ecografia
Meteorismo	Breath test per intolleranza, sindrome da sovraccrescita batterica
Diarrea	EGDS + biopsie, colonscopia + biopsie
Dolore addominale	Ecografia, TC, RM addome

*EGDS, esofago-gastro-duodeno-scopia; RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata*

# La MASTOCITOSI SISTEMICA: la terapia

- Nelle forme non avanzate la terapia consiste in sintomatici, educazione del paziente a evitare le condizioni che possano attivare i mastociti;
- Nelle forme avanzate si usano citoriduttivi quali Interferone  $\alpha$  o  $\beta$ , Cladribrina e inibitori delle TKI (Imatinib se presenti mutazioni sensibili, Midostaurina, o nuovi inibitori di Kit più selettivi come Masatinib).
- Nelle forme più avanzate a cattiva prognosi utile TMO

# Grazie

- Prof E Cozzani;
- Dott.ssa D Bignardi;
- Dott.ssa L.Guerra;
- Prof.ssa P.Ghiorzo;
- A reumatologi e gastroenterologi che si vorranno associare al gruppo di studio e cura.