

Problematiche cliniche e prognostiche della Mastocitosi dell'adulto

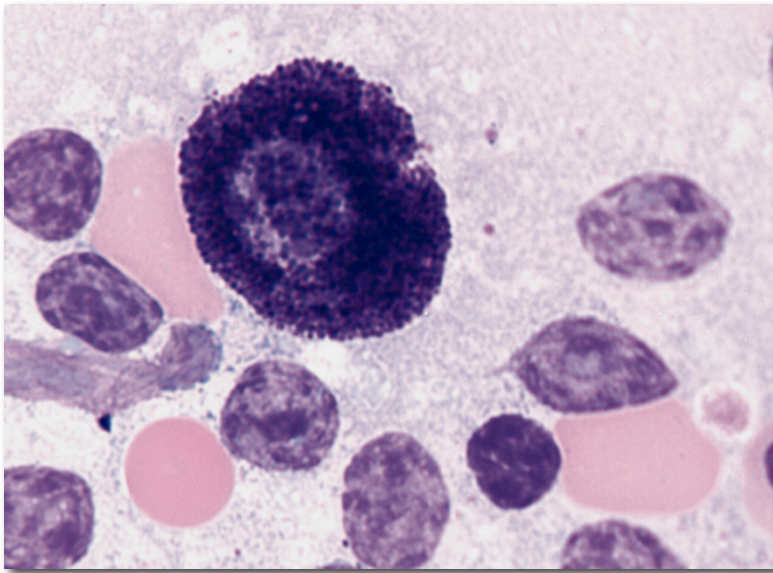


AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA
VERONA



Dr. Roberta Zanotti
U.O. di Ematologia
Gruppo Interdisciplinare per lo studio della Mastocitosi
Azienda Ospedaliera universitaria Integrata
Verona

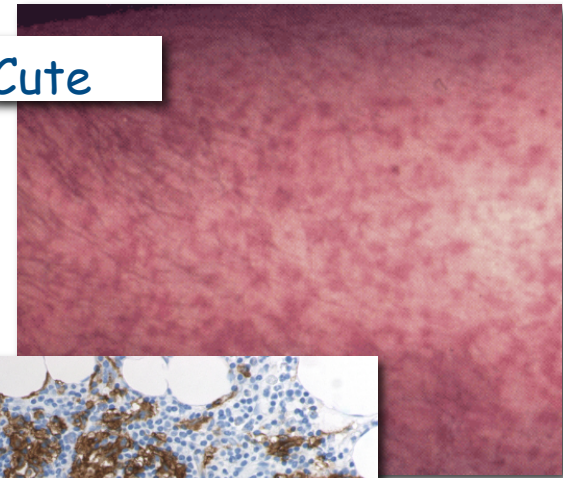
Mastocitosi e disordini clonali mastocitari



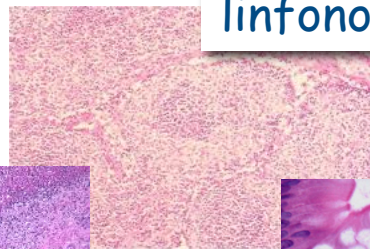
Eterogeneo gruppo di patologie caratterizzate da:

- **Proliferazione** di MC anomali
- **Accumulo di MC** in uno o più tessuti

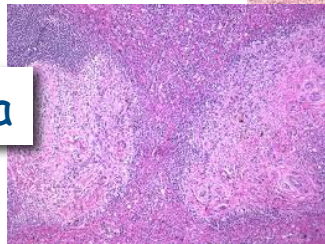
Cute



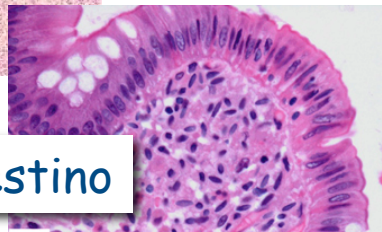
linfonodi



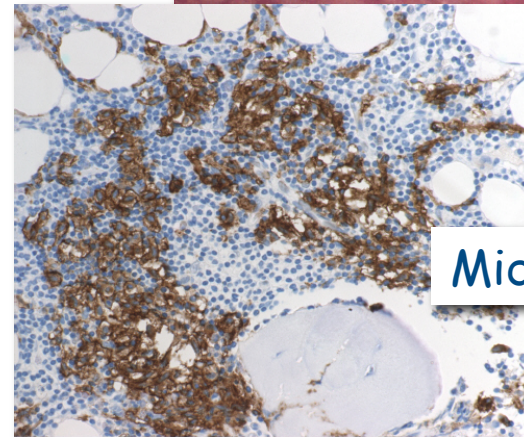
milza



intestino



Midollo osseo



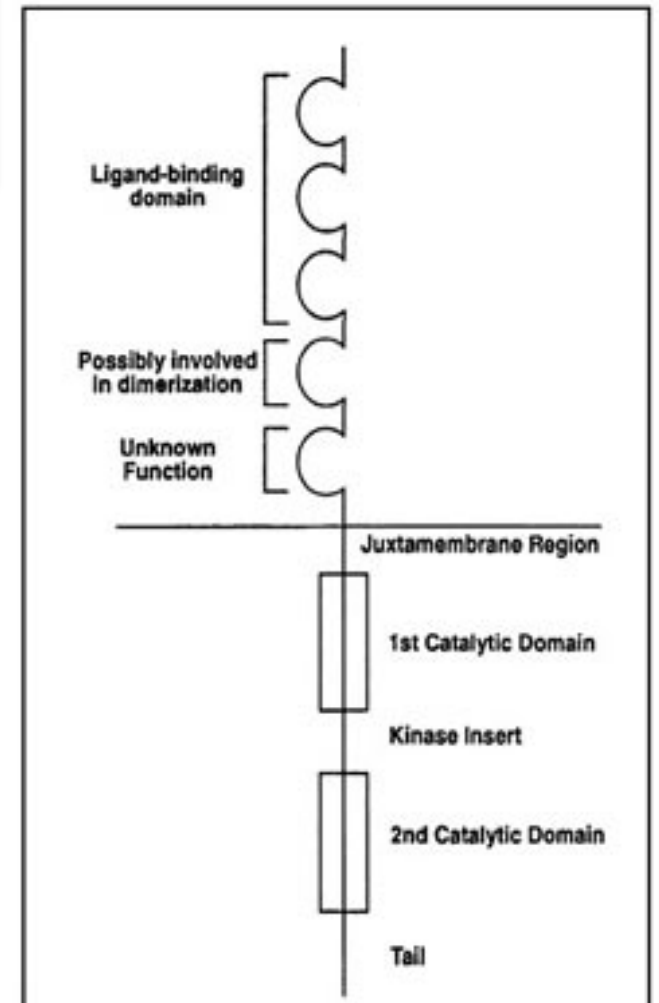
>90% delle mastocitosi dell' adulto e l' 85% delle mastocitosi infantili si caratterizzano per una mutazione a livello del proto-oncogene c-KIT che codifica per il recettore tirosinchinasico per lo Stem cell factor, documentabile a livello midollare o nelle lesioni cutanee.

- Ruolo di KIT:

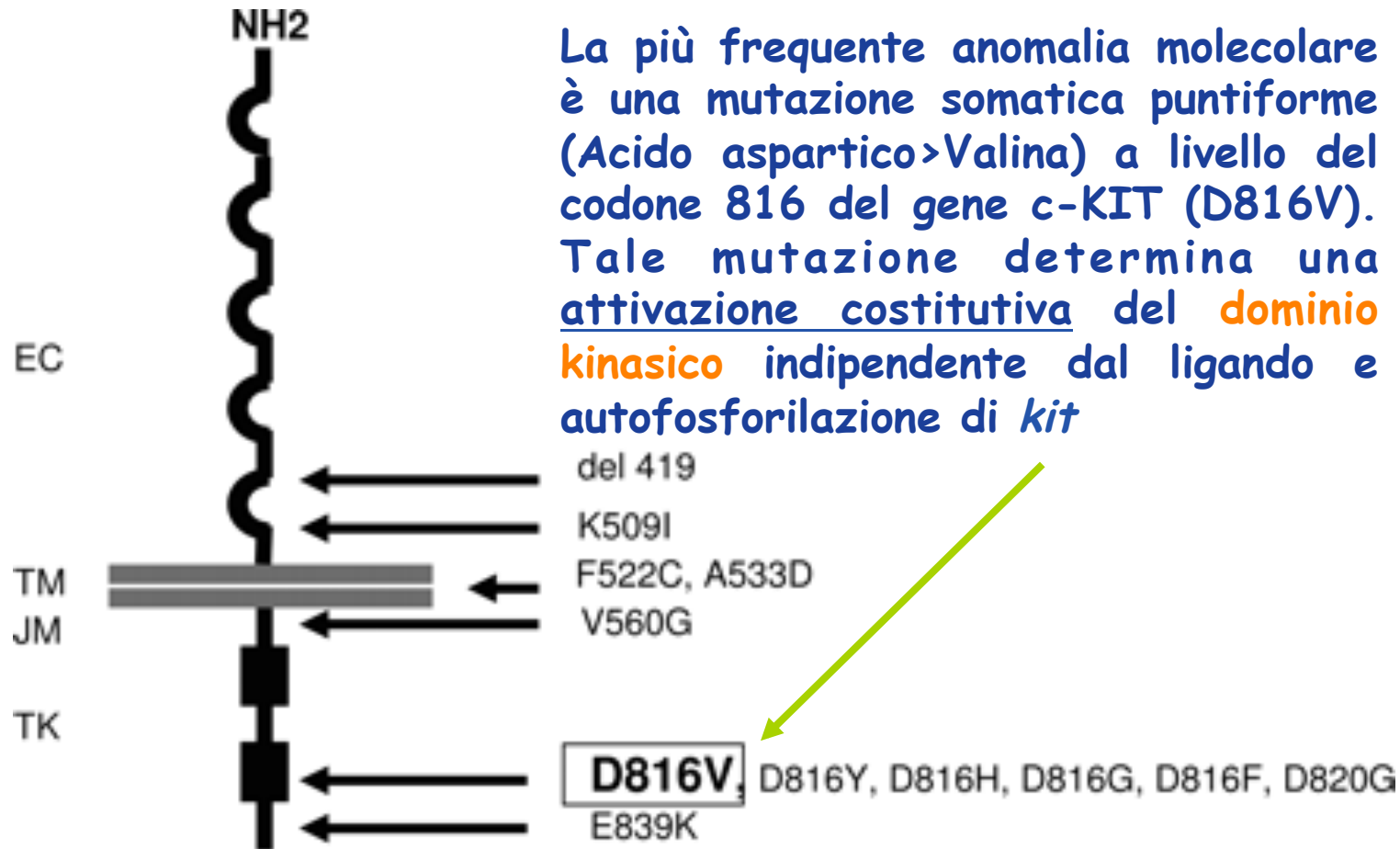
- **differenziazione e funzione dei mastociti**

- Eritropoiesi
- Linfoiesi
- Megacariocitopoiesi
- Gametogenesi
- Melanogenesi

KIT



Mutazioni di c-KIT nella mastocitosi



Mastocitosi: MALATTIA EREDITARIA?

NO!! La mutazione D816V di KIT è una mutazione somatica che si acquisisce durante vita

Rari casi di predisposizione familiare

Molto rare le famiglie in cui vi è una mutazione germ-line (che si può trasmettere ai figli)

In genere sono forme ad esordio pediatrico e la maggior parte è responsiva a farmaci-target

WHO 2008 Classification of Mastocytosis

CUTANEOUS MASTOCYTOSIS

SYSTEMIC MASTOCYTOSIS

Indolent systemic mastocytosis (ISM)

- Isolated bone marrow mastocytosis
- Smouldering mastocytosis

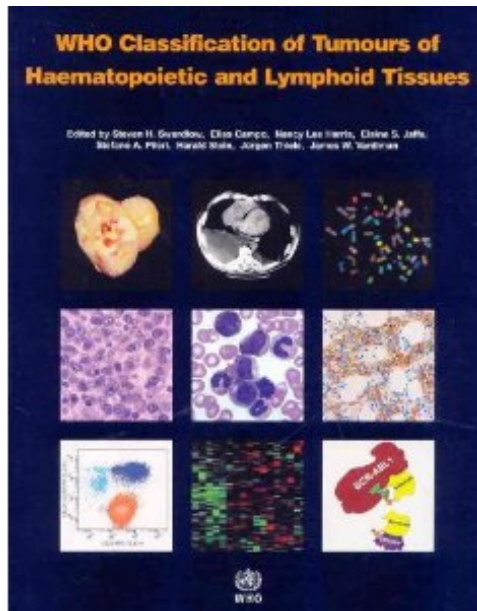
Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast-cell lineage disease (SM-AHNMD)

Aggressive systemic mastocytosis (ASM)

Mast cell leukaemia (MCL)

Mast cell sarcoma (MCS)

Extracutaneous mastocytoma



Mastocitosi cutanea

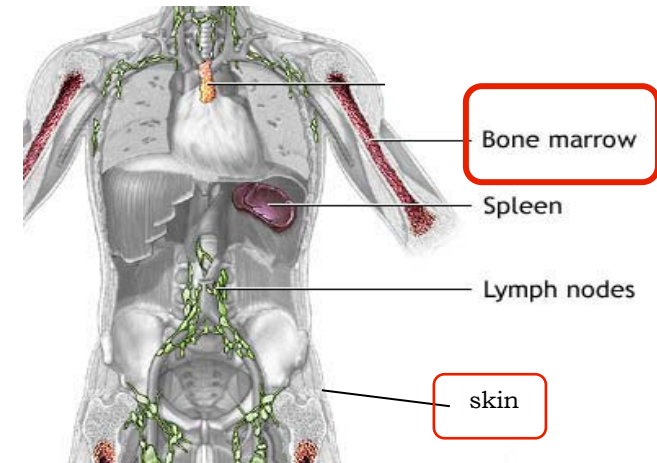


ADULTO

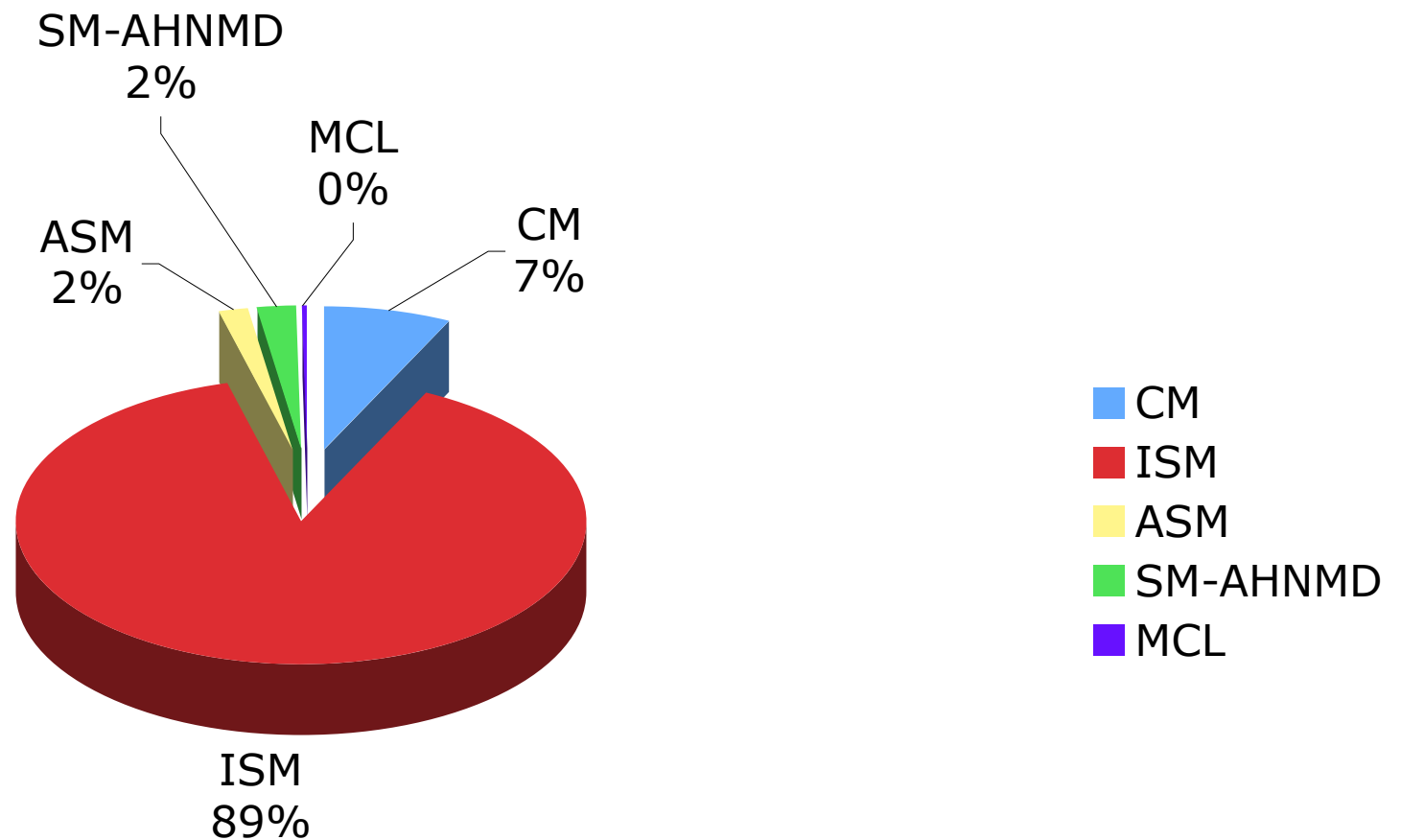
MASTOCITOSI
CUTANEA
(circa <10%)



MASTOCITOSI
SISTEMICA
(90-95%)



Mastocitosi sistemica dell'adulto: esperienza del GISM di Verona (circa 400 pazienti)



Segni/Sintomi da liberazione di mediatori
(sia nelle forme cutanee che nelle sistemiche)

SNC

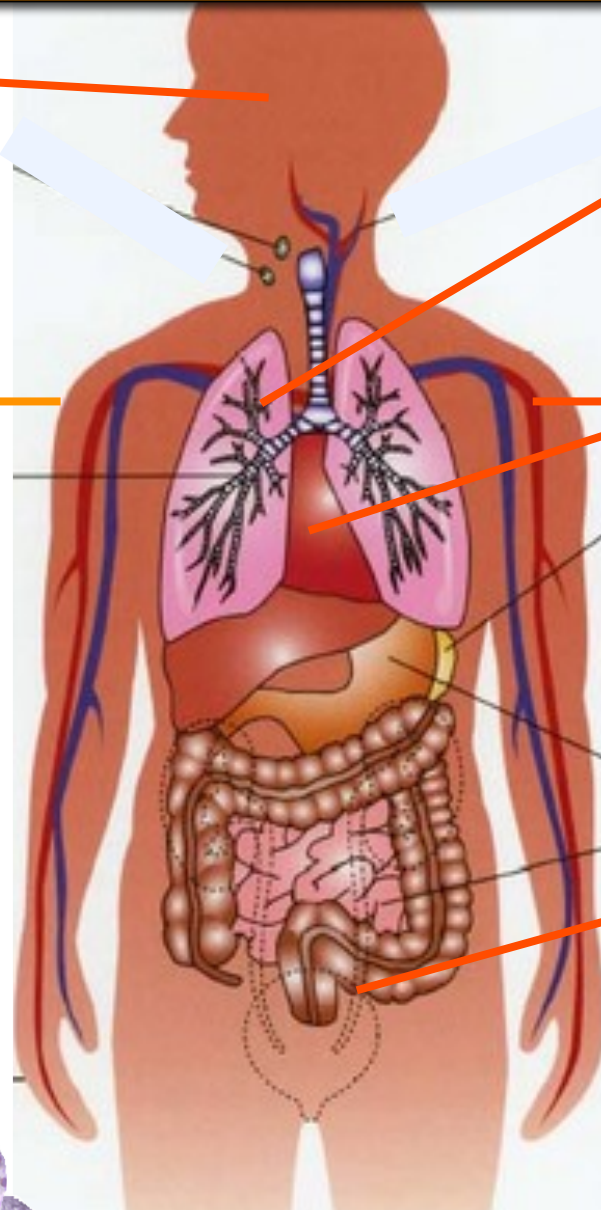
Cefalea severa
depressione
Deficit cognitivi

Cute

Prurito
Orticaria
Dermatografismo
vescicolazione
Flushing ricorrente

App. scheletrico

Dolore osseo
Dolore muscolare
Osteoporosi



Segni sistemici

Anafilassi
Fatigue

App. Respiratorio:

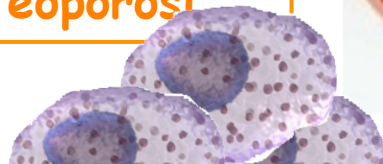
dispnea

**App. Cardio-
circolatorio**

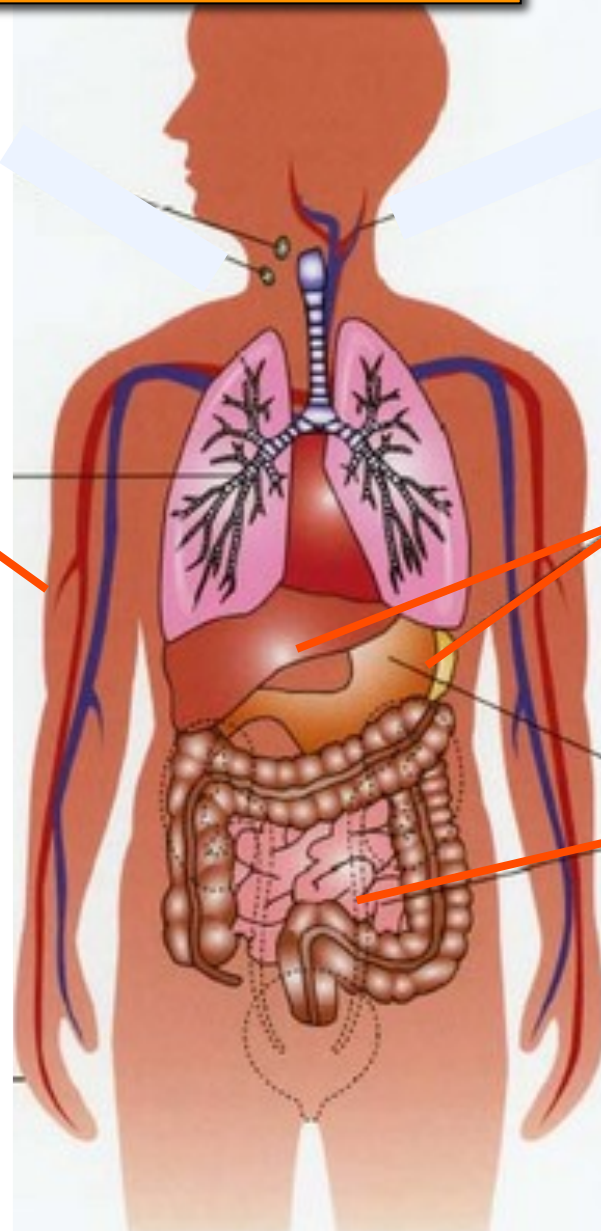
ep.sincopali ricorrenti
Shock ipotensivo
Dolore toracico
Tachicardia
Ipertens/ipotensione

App. Gastro-intestinale

Ulcera peptica
Dolori addominali
Diarrea
Reflusso gastroesofageo
Malassorbimento
crampi



Segni/Sintomi da infiltrazione di mastociti
reperiti C = mastocitosi aggressiva



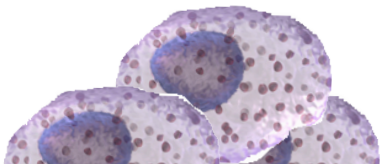
Infiltr. midollare:
Anemia
Piastrinopenia
Leucopenia
linfadenomegalia

Petecchie- ecchimosi

Epatomegalia
+ insuff epatica
+/- ascite
Splenomegalia
+ ipersplenismo

Dolore osseo
causato
Osteolisi o fratture
In sede di lisi

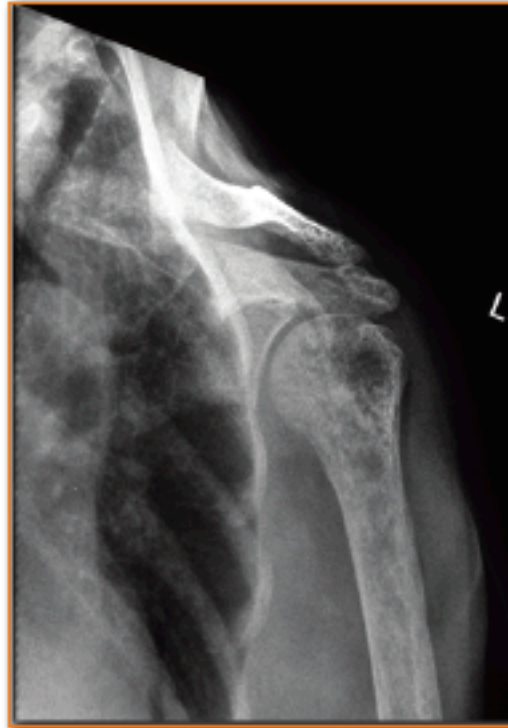
Malassorbimento
Perdita di peso



Osteoporosi e fratture non equivale a Mastocitosi aggressiva!



osteoporosi e/o fratture
osteoporotiche 18-34%
delle MSI, >> maschi



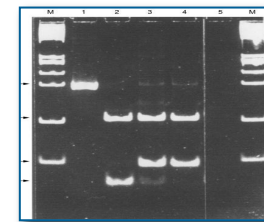
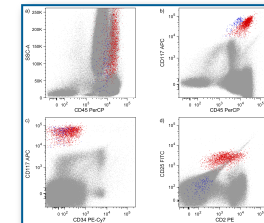
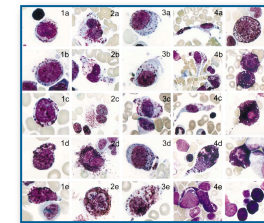
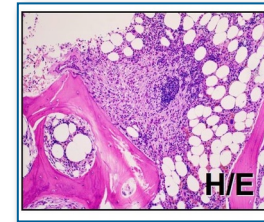
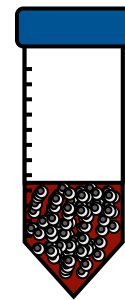
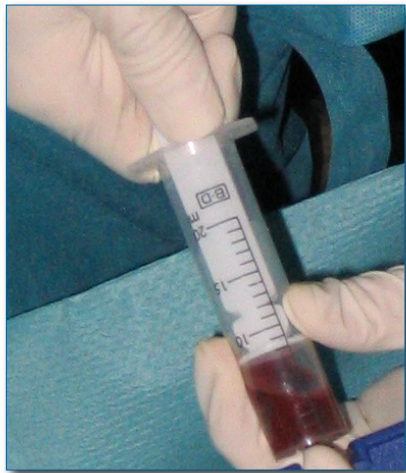
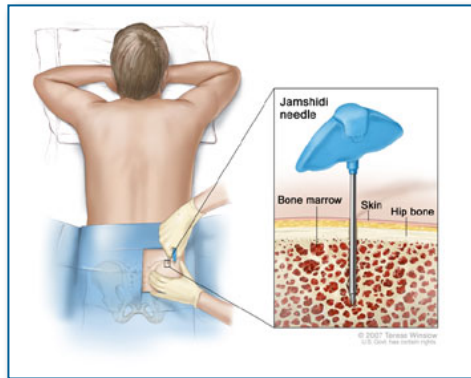
Quadro misto:
Osteolitico/addensante
4% delle MSI



Osteosclerosi diffusa
4% delle MSI

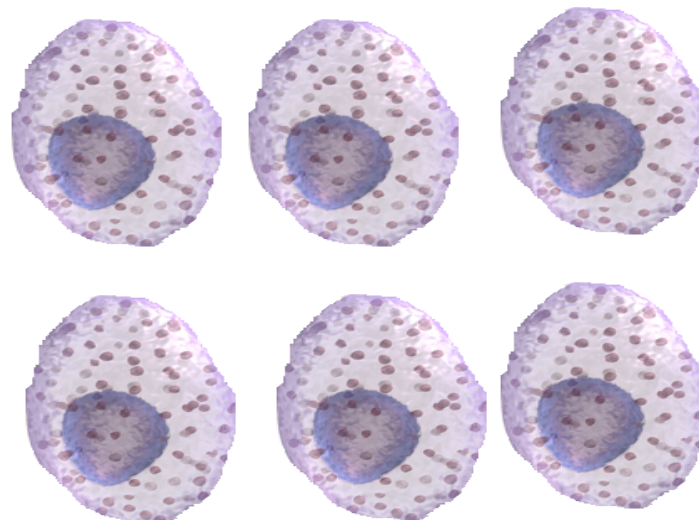
Barete S et al Ann Rheum Dis, 2010; 69:1838-41
Rossini M et al Bone 2011; 49:880-885
van der Veer E et al Allergy 2012; 67:431-8

diagnostica della mastocitosi sistemica: valutazione midollare



Triptasi

La Triptasi è una proteina (serina-proteasi) selettivamente prodotta dai mastociti



**Livelli sierici
di triptasi**



**N° totale di
MASTOCITI**

La stabilità o l'oscillazione nel tempo rispetto ad un valore medio più che il livello di triptasi sono utili nella valutazione e nel monitoraggio della malattia

Non tutti i pazienti con mastocitosi hanno triptasi elevata....

Non tutti i pazienti che hanno una triptasi elevata hanno la mastocitosi

Valutazione periodica consigliata

Esame clinico ogni 6-12-18 mesi

Triptasi ogni 6 o 12 mesi

Esami di laboratorio ogni 6-12 mesi: emocromo, GPT, GGT, bilirubina, ALP. PT, PTT, colesterolo, trigliceridi, LDH, VES, Beta2microglobulina, Calcemia, fosforemia, calciuria 24 h, fosfaturia 24 h, ferro, ferritina dos folati e B12, creatinina PTH, Dosaggio vit D3, CTX sierico, ALP ossea, osteocalcina, profilo proteico

Ecografia addome completo annuale o ogni 2 anni

Densitometria ossea colonna lombare e femore ogni 12-18-24 mesi

Rx colonna in toto e bacino all' esordio o se problemi

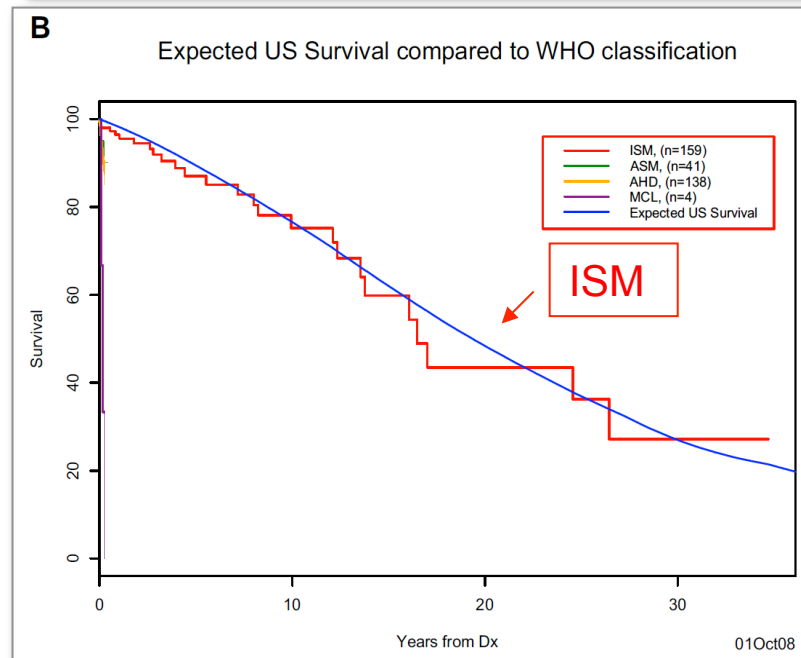
Visita reumatologica

Visita allergologica

Visita dermatologica all' esordio e se problemi

Fattori prognostici delle Mastocitosi sistemiche indolenti

The Mayo Clinic
Lim et al. Blood. 2009; 113: 5727-36

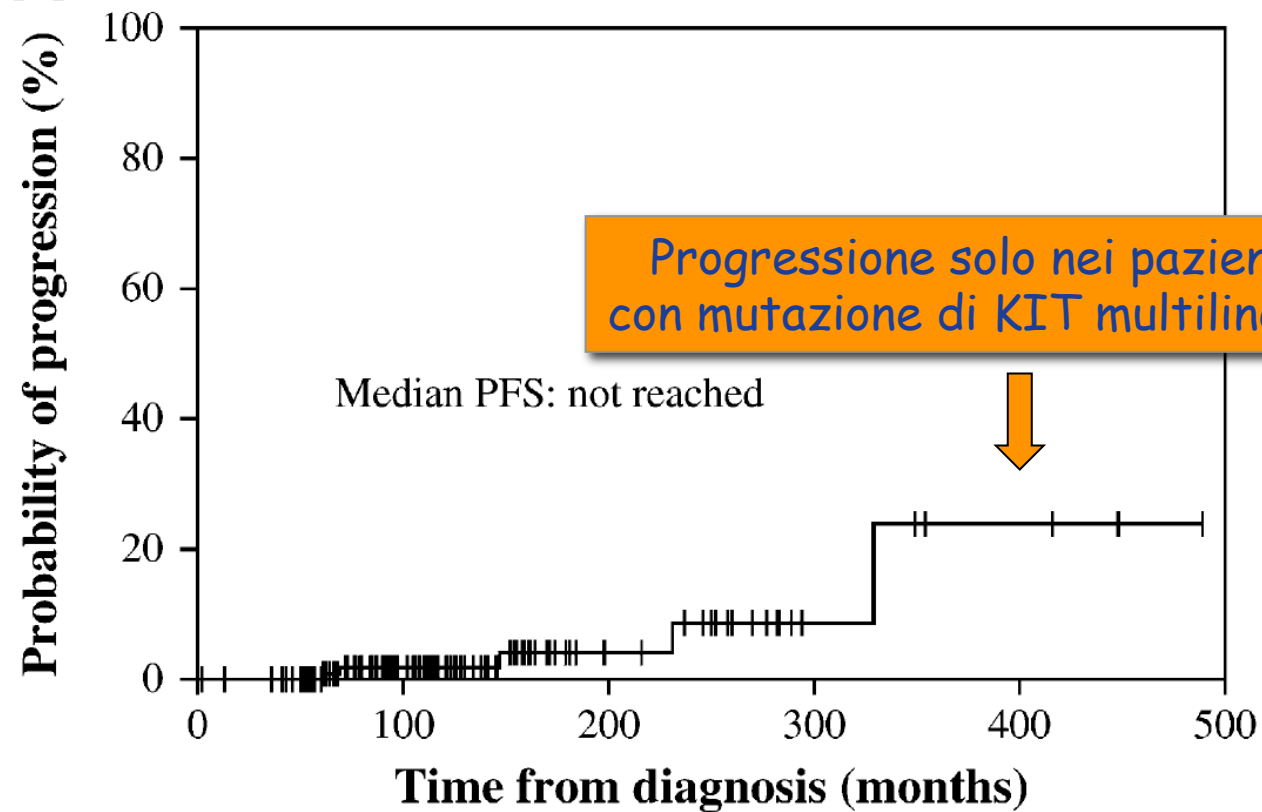


ISM

Fattori prognostici: progressione

ISM

A



Escrignano et al J Allergy Clin Immunol.2009

Fattori prognostici: parametri correlabili con la mutazione multilineale

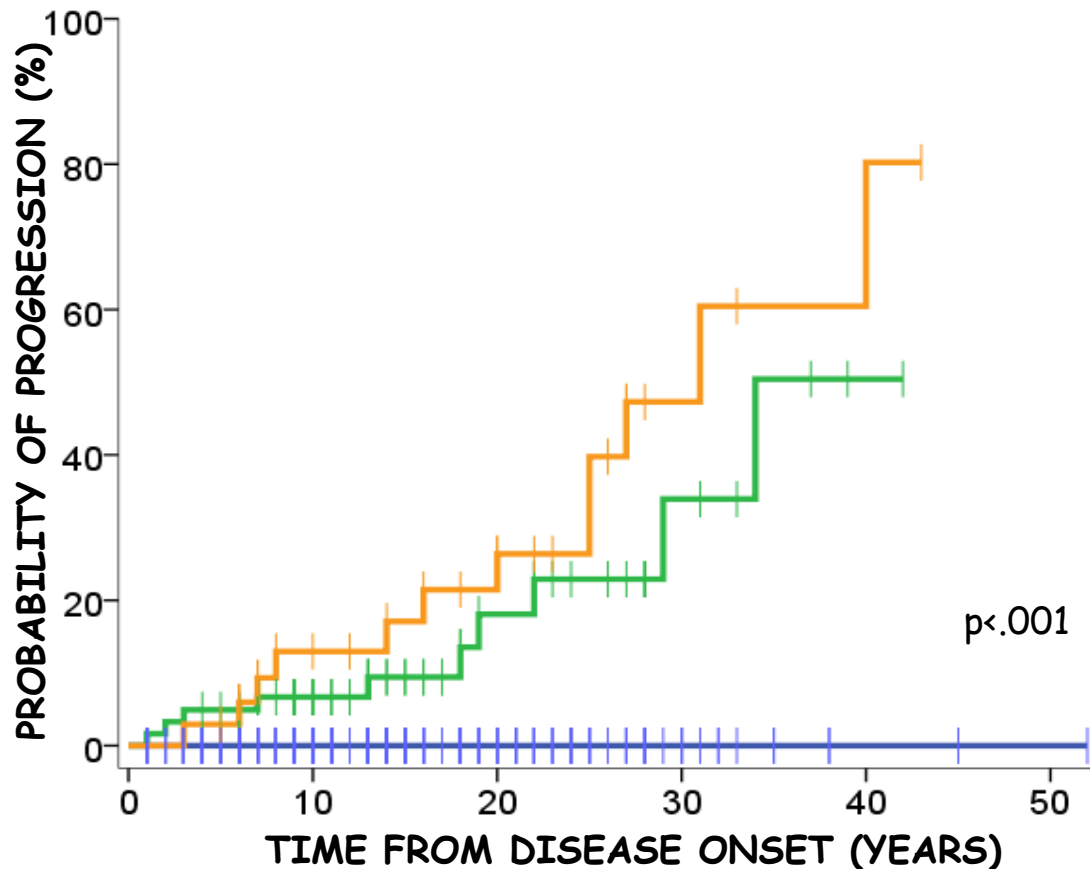
PRO:

1. Incremento significativo e costante nel tempo della triptasi (l'oscillazione dei valori è normale)
2. Osteosclerosi diffusa
3. "allele burden" della mutazione di KIT misurato nel periferico
4. valori persistentemente elevati di beta2microglobulina associati a LDH ridotto
5. (Mutazione nelle cellule mesenchimali)

CONTRO:

1. Doppia popolazione di MC normali e CD25 pos alla flow

ISM: Impact of the pattern of involvement of hematopoiesis by the KIT mutation on disease progression* (n=384)



- MC-restricted (n=289)
- MC+Myeloid (n=61)
- MC+My+Ly (n=34)

PROBABILITY OF PROGRESSION

	MC	MC+M	MC+M+L
10 y	0%	7%	13%
20 y	0%	18%	26%
30 y	0%	34%	47%
40 y	0%	50%	80%

Only KIT-mutated patients are included.

Escribano et al., J Allergy Clin Immunol, 2009
(updated september 2012)

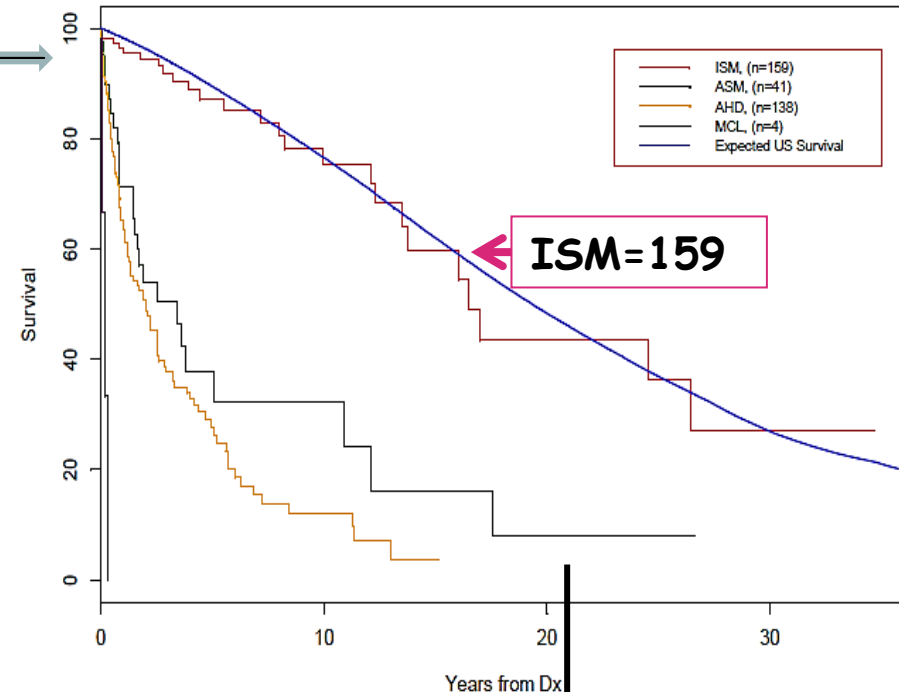
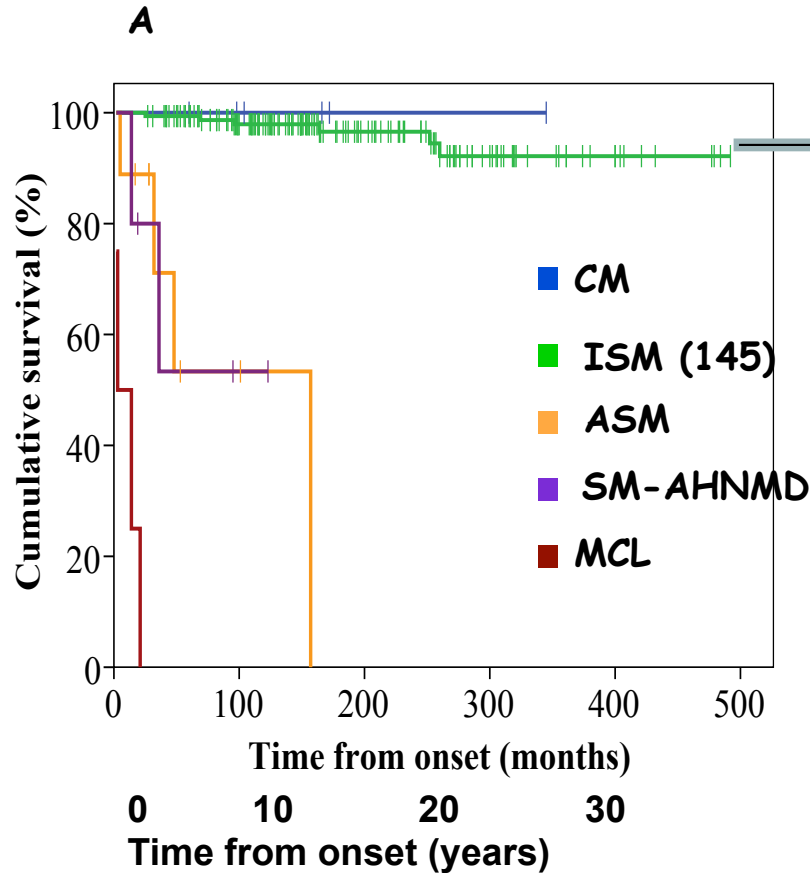
Prognosis

Conservative therapy in ISM

At least 30 ISM cases treated with cytoreductive or targeted therapies

REMA n=186
(prospective/retrospective)

Mayo Clinic n=342
Retrospective



14 cases included as ASM only on the basis of pathological fractures

Escibano et al., JACI 2010

Lim et al., Blood 2009

TERAPIA:

1. Terapia dei sintomi da mediatori (prurito, orticaria, diarrea ect): Antimediatori con antiH1, anti H2, sodiocromoglicato, ketotifene, montelukast...
2. Terapia dell'osteoporosi delle fratture (circa 40% dei pazienti presenta già fratture all'esordio): vitamina D (70% ha deficit di vit D) e bisfosfonati, sodio cromoglicato, alfa-interferone.
3. Immunoterapia specifica per tutta la vita nei pazienti con anafilassi al veleno di Imenotteri
4. Terapia citoriduttiva delle Mastocitosi aggressive : **alfa-interferone**, anche in forma pegilata, **cladribina ev e sottocute**, **midostaurina** con risposte nel 50-60% dei casi. **Imatinib** solo in casi veramente non mutati, nelle forme con mutazioni particolari (molto rare), nelle mastocitosi ben differenziate.

CONCLUSIONI:

1. La gestione della mastocitosi richiede un approccio **MULTIDISCIPLINARE** (ematologo, allergologo, dermatologo, reumatologo, .. E talora il coinvolgimento di un gastro-enterologo, psichiatra, anestesista, ostetrico...)
2. E' importante essere seguiti in un centro di riferimento che abbia esperienza in questa patologia
3. La terapia della mastocitosi è fondamentalmente sintomatica e preventiva
4. Solo la malattia aggressiva richiede un trattamento citoriduttivo e rari casi di forme indolenti con osteoporosi complicata non responsiva ai bisfosfonati