



Quinta Giornata Fiorentina dedicata ai pazienti con malattie mieloproliferative croniche

1. Mastocitosi Pediatrica: Diagnosi, Classificazione, Sintomi di esordio

Luis Escribano, MD, PhD

Investigador Asociado

Servicio de Citometría, Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca

Coordinador de la Red Española de Mastocitosis (REMA)



Università degli Studi di Firenze

- ❑ I sintomi clinici sono generalmente più rilevanti nei 6-18 mesi dall'esordio con progressiva riduzione sia per frequenza che per severità
- ❑ Il trattamento dei bambini alla diagnosi è lo stesso indipendentemente che via sia un coinvolgimento cutaneo o sistemico, eccetto nei casi eccezionali che richiedano terapia citoriduttiva o terapie target (2 soli casi nella nostra serie di 800 casi pediatrici)

Diagnostica all'esordio

□ Età alla diagnosi

□ Sintomi da rilascio di mediatori

■ Frequenti (>15%)

○ Prurito (80%)

○ Flushing (50%)

○ Vescicole/bolle (40%)

• Localizzate

• Diffuse

• Emorragiche

○ Crampi Addominali e diarrea (20%)

○ **sintomi Autismo-correlati** (15%):

○ Difficoltà di concentrazione, irritabilità, disturbi del sonno, disturbi comportamentali

Diagnostica all'esordio

- Infrequenti 10/ 111 (<10%)
 - Flushing generalizzato
 - Recurrenti vescicole, bolle
 - Ipotensione (può essere ricorrente)
 - Sanguinamento gastrointestinale
- Tutti questi richiedono l'ospedalizzazione
- 5 in Cure Intensive (4 con intubazione nasotracheale)
- 4 con sepsi

Diagnostica all'esordio (1)

■ Esami di laboratorio

- Triptasi
 - Dosata sul sangue periferico (e nelle bolle se presenti)
 - Sia di base che durante gli episodi acuti
- Emocromo con formula
- colesterolemia, ferritina, vitamina B12, folati (malassorbimento sub-clinico)

■ Cute

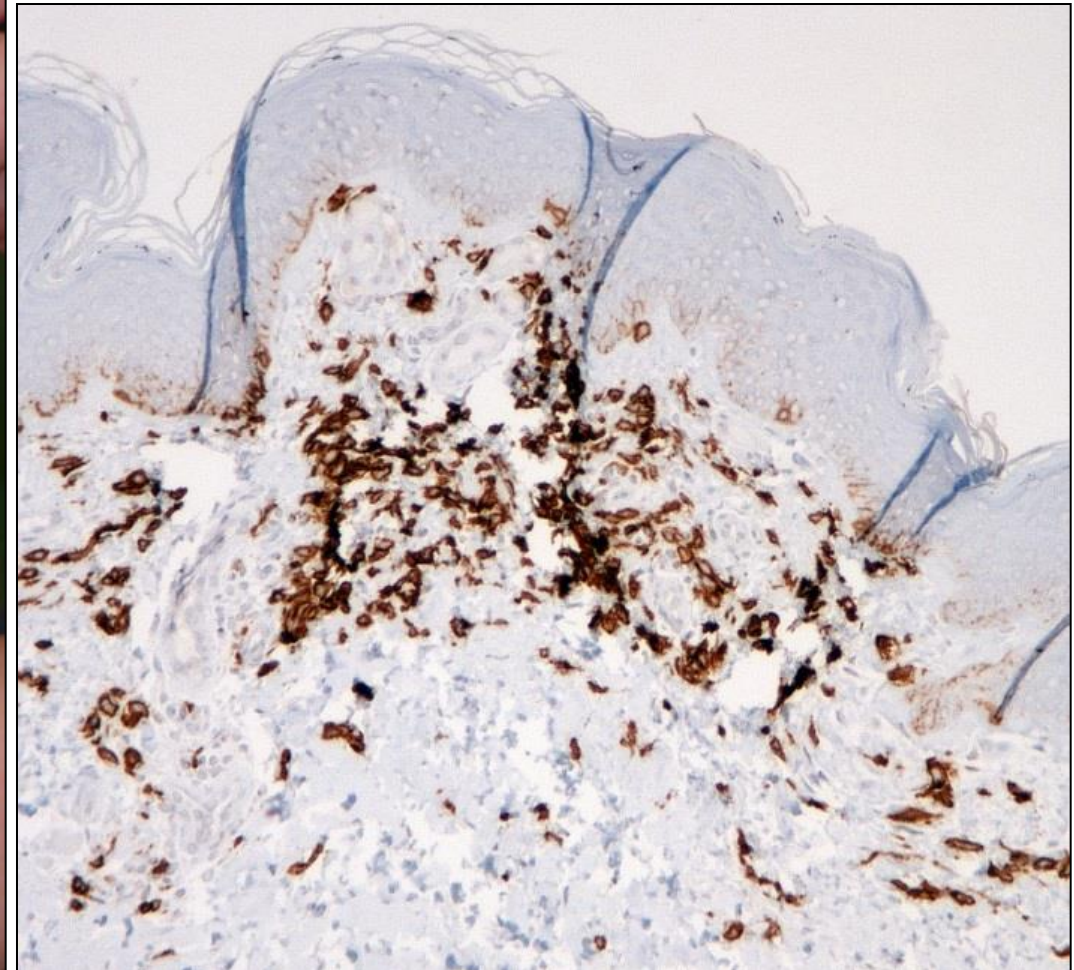
- biopsia cutanea (2 punch)
 - istologia and immuno-istochimica (c-kit, triptasi, CD25)
 - Mutazioni di *KIT*

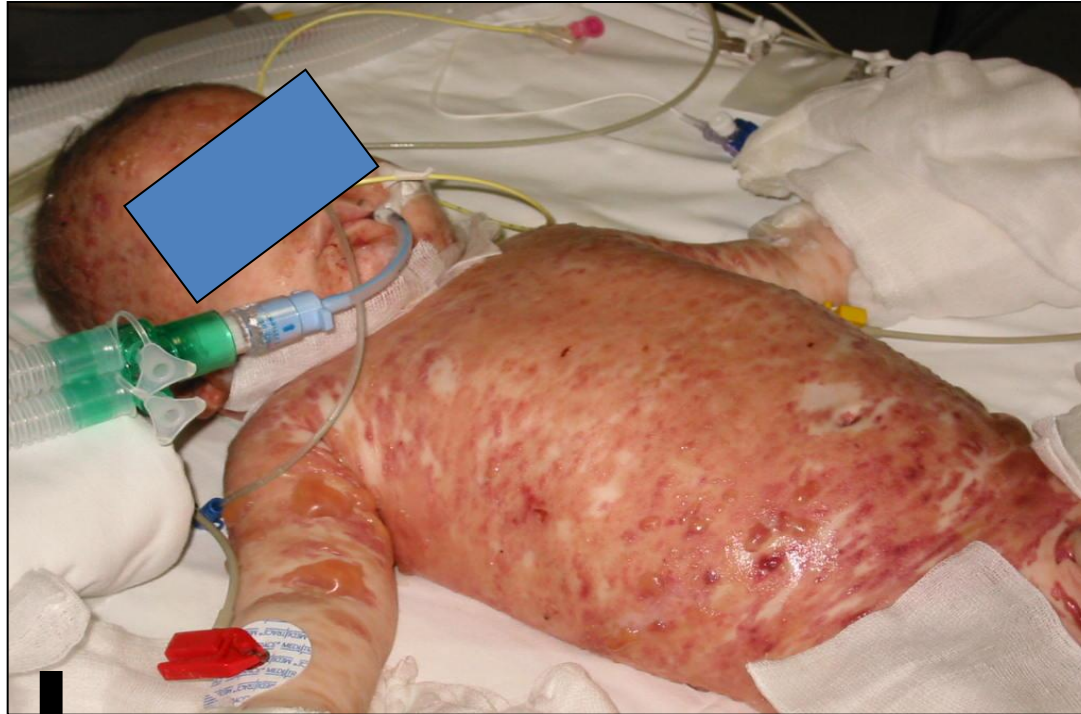
Mastocitoma

Solitario



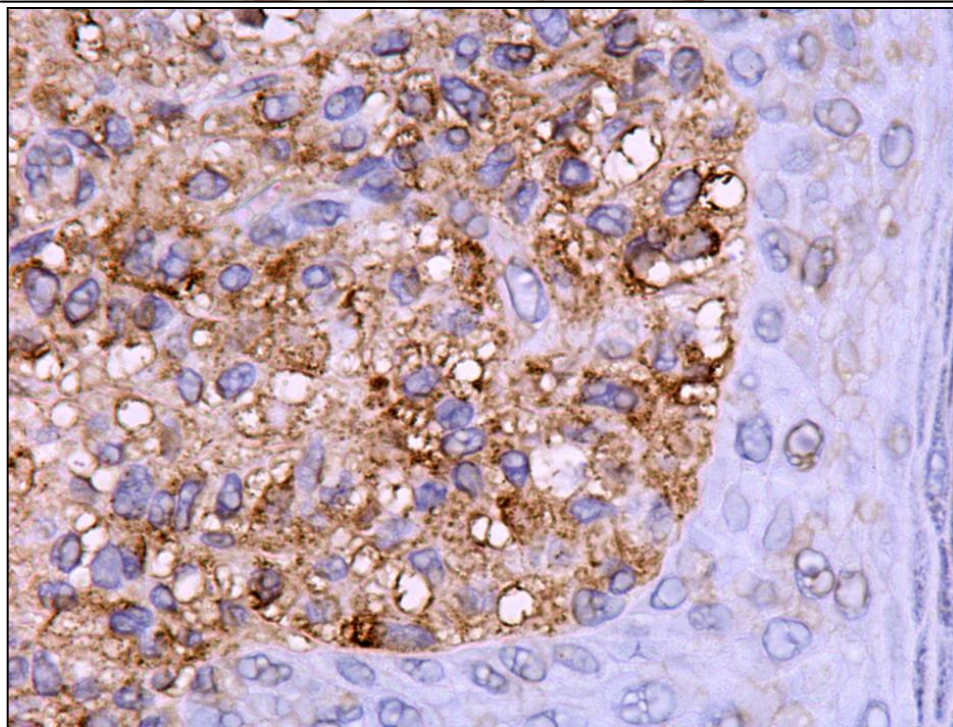
Maculopapulare tipica





**Maculopapulare
estesa**

Degranulazione



**Maculopapulare
e placche**



Eritrodermica diffusa non iperpigmentata



3 Mesi.

EVOLUZIONE



2 aa

Eritrodermica diffusa non iperpigmentata



Nodulare





Increased serum tryptase and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis (*Alvarez-Twose et al. Allergy, 2012*)

Ivan Alvarez-Twose, MD

Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha, Toledo (Spain)

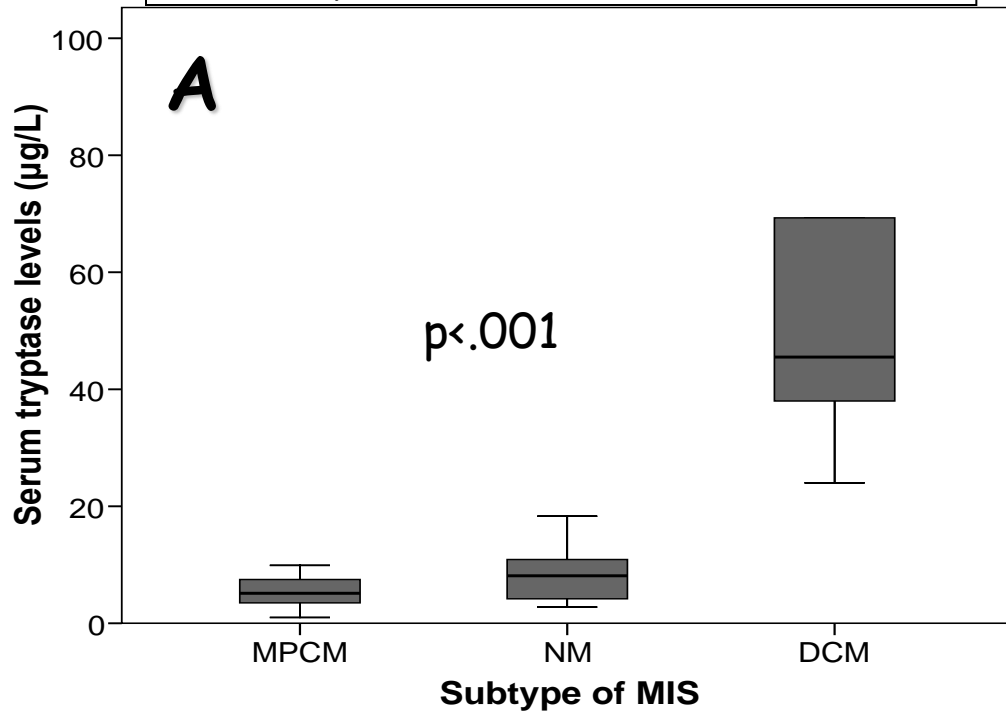
**Consensus meeting on diagnostic criteria
and classification of mastocytosis**

Boston, October 27th, 2012

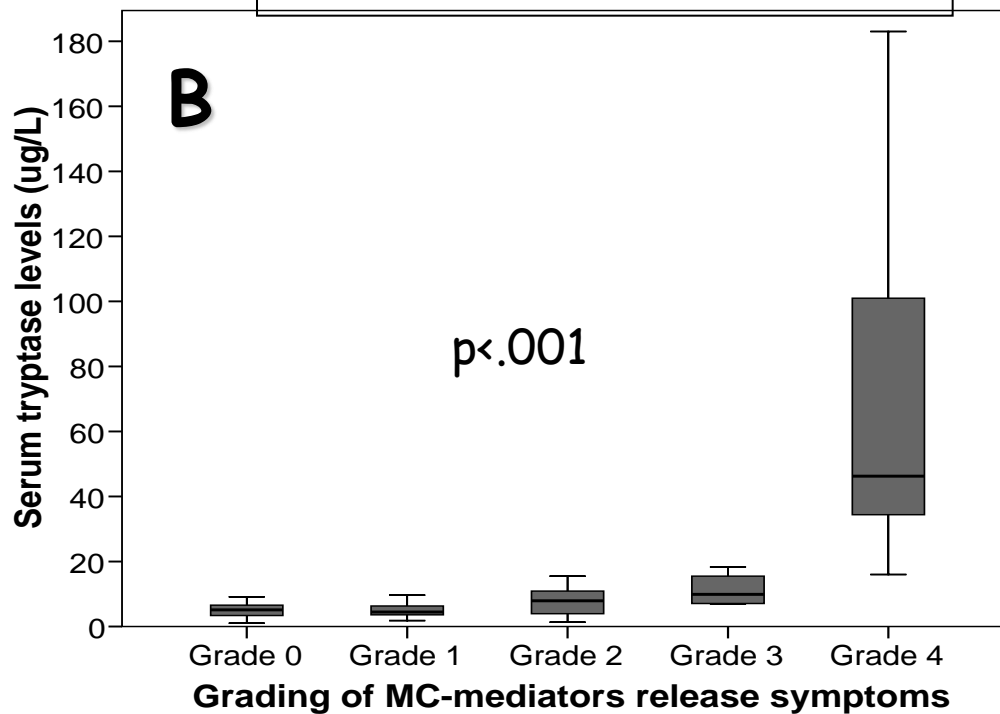


Triptasi sierica basale

Differenti sottotipi di mastocitosi cutanea



Severità dei sintomi



Conclusioni (1)

- Il coinvolgimento cutaneo esteso è più frequente nelle forme di mastocitosi cutanea diffusa (MCD) ma si può anche trovare anche in alcuni pazienti con **Mastocitosi nodulari (MN)** o maculopapulare (MCMP) con infiltrazione mastcellulare diffusa.
- I sintomi all'esordio sono molto severi nei pazienti con MCD rispetto alle altre categorie.
- La malattia di Grado 4 è più frequente nella MCD ma anche nelle forme di MN e MCMP con lesioni cutanee coinvolgenti >95% della superficie corporea.
- Episodi severi con rischio di vita sono stati documentati solo in 3 pazienti con MCD, uno con MN e uno con MCMP, tutti questi avevano un coinvolgimento cutaneo esteso.

Conclusioni (3)

Tutte le nostre osservazioni suggeriscono che una precoce **intensiva terapia antimediatori** deve essere somministrata **il prima possibile** a tutti i bambini a rischio di **severi eventi** da rilascio di mediatori, sulla base dell'estensione del coinvolgimento cutaneo e dei livelli di triptasi.

2. *Gravidanza, Anestesia e Mastocitosi*

CASISTICA DELLA REMA

Original Paper

International Archives of
**Allergy and
Immunology**

Int Arch Allergy Immunol 2011;156:104–111
DOI: 10.1159/000321954

Received: July 24, 2010
Accepted after revision: October 10, 2010
Published online: March 30, 2011

Clinical Impact of Pregnancy in Mastocytosis: A Study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in 45 Cases

A. Matito^{a, c} I. Álvarez-Twose^{a, c} J.M. Morgado^{a, c} L. Sánchez-Muñoz^{a, c}
A. Orfao^{b, c} L. Escribano^{a, c}

^aInstituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha (CLMast), Hospital Virgen del Valle, Toledo,

^bServicio General de Citometría, Centro de Investigación del Cáncer/IBMCC (USAL/CSIC) and Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, y ^cRed Española de Mastocitosis (REMA), Spain

Aggiornamento ad Aprile 2015: 150 gravidanze (97 donne)

DOMANDE DELLE DONNE IN GRAVIDANZA CON MASTOCITOSI

- Posso avere una gravidanza?
- Quale è la terapia che posso assumere in gravidanza?
- I miei sintomi possono peggiorare in corso di gravidanza?
- Ci sono dei rischi aggiuntivi per me o per il bambino legati alla mastocitosi?
- La mastocitosi è una malattia ereditaria?
- L'anestesia epidurale è un'opzione sicura?
- Il parto cesareo è un'opzione sicura?

ESPERIENZA della REMA nella GRAVIDANZA

- 48 donne in gravidanza, 75 gravidanze e parti
- 8 mastocitosi cutanee, 38 mastocitosi sistemiche indolenti (2 senza lesioni cutanee) e 2 mastocitosi ben differenziate (WDSM)
- 2 donne hanno sviluppato lesioni cutanee al 2^o e 3^o trimestre e sono state successivamente diagnosticate come mastocitosi sistemiche indolenti dopo il parto
- Età mediana alla gravidanza: 32 anni (19-44)
- Tempo medio dall'esordio di malattia alla gravidanza : 9 anni (0-32)

TRATTAMENTO

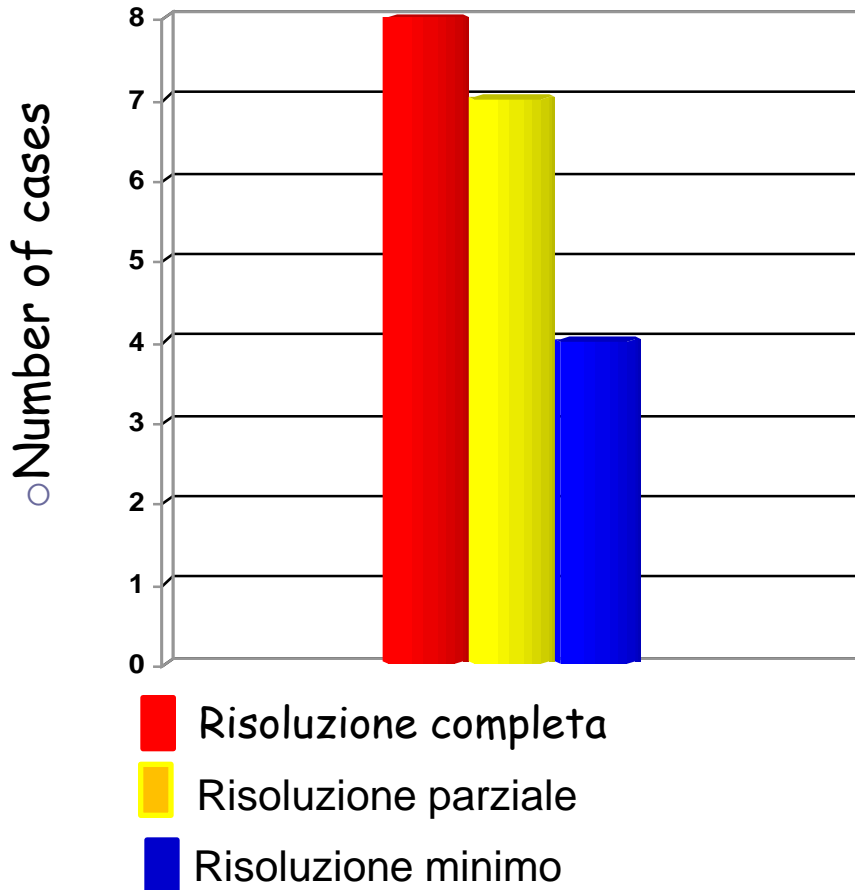
- ❑ 30 casi sono stati riferiti alla REMA prima della gravidanza
 - 24 erano in terapia con antimediatori : anti-istaminici anti H1 e anti H2, sodio cromoglicato
 - un caso con terapia complessa includente idrossiurea, benzodiazepine e corticosteroidi/epinefrine a domanda (anafilassi)

- ❑ 45 casi sono stati riferiti alla REMA dopo la gravidanza
 - 5 erano in trattamento per la mastocitosi prima della gravidanza: anti-istaminici anti H1 e cortisonici al bisogno

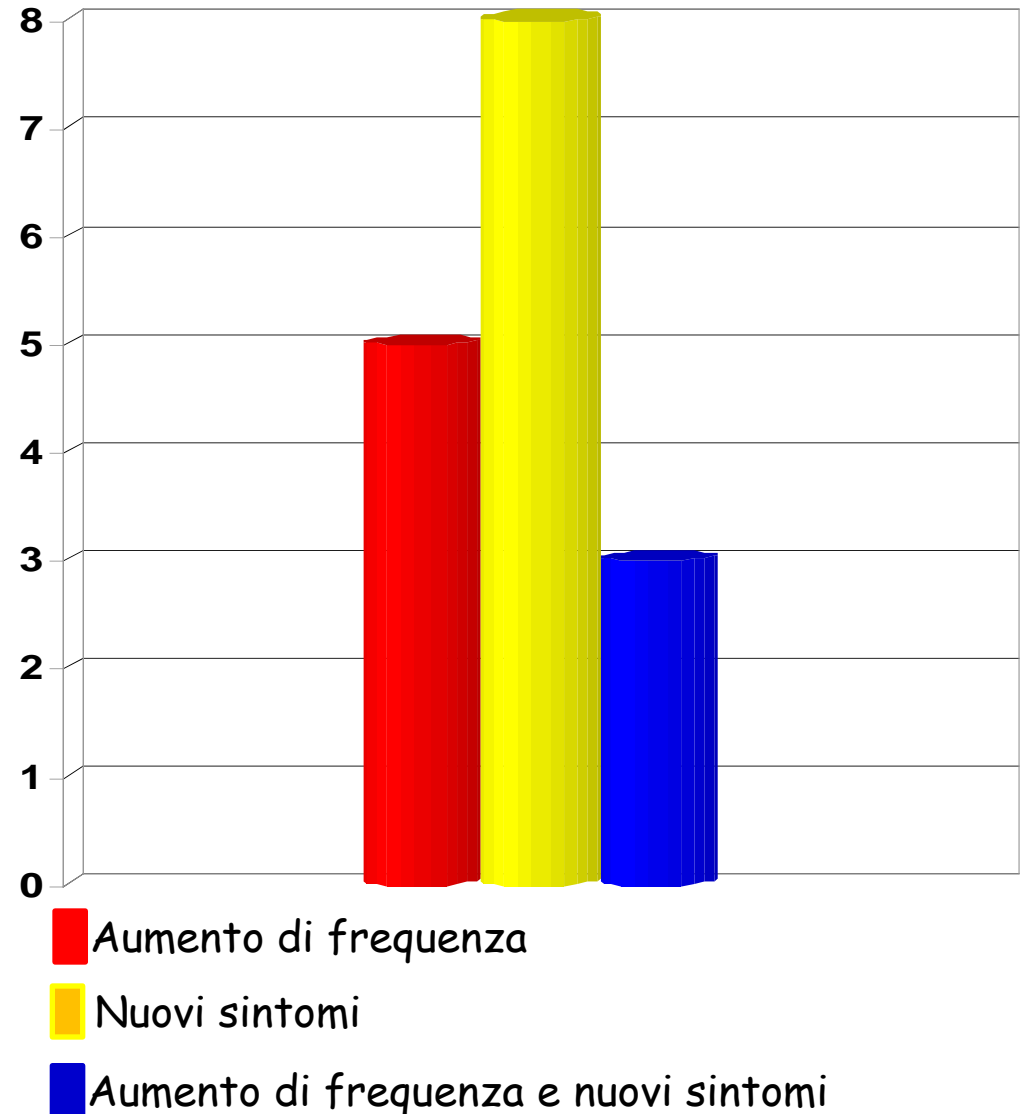
- ❑ Durante la gravidanza:
 - 1 paziente ha richiesto terapia con anti-istaminici anti H1 nelle sue 2 gravidanze
 - 10 casi hanno assunto terapia a domanda, soprattutto anti-istaminici anti H1 e corticosteroidi (3/10 casi)

EVOLUTIONE DEI SINTOMI IN GRAVIDANZA

✓ MIGLIORAMENTO (25%)



✓ PEGGIORAMENTO (21%)



GESTIONE DEL TRAVAGLIO

- ❑ 59 (79%) parti per via vaginale e 16 parti cesarei
- ❑ L'ossitocina è stata usata in 19 casi (25%) e il dinoprostone in 2 casi
- ❑ Terapia antimediatori profilattica in 26 casi (35%), con diverse combinazioni di anti-istaminici e corticosteroidi
- ❑ Procedure anestetiche sono state utilizzate in 57 casi (76%)
 - Epidurale (n=49)
 - Locale (n=4)
 - Generale (n=4)
- ❑ 1 caso ha richiesto transfusioni per sanguinamento importante al parto

SIMTOMI CORRELATI A MEDIATORI DURANTE IL PARTO

✓ 5 casi (7%)

80% non utilizzava terapia antimediatori (PAT)

40% non è stata utilizzata anestesia

	#1*	#2*	#3*	#4*	#5*
Age (years)	29	33	32	34	31
Diagnosis	ISMst	ISMst	ISMst	ISMst	ISMst
PAT	No	No	No	Yes	No
Anesthesia	No	Epidural	No	Epidural	Epidural
Symptoms	Generalized erythema	Generalized erythema	Pruritus	Flushing	Pruritus

Tolerance to epidural anesthesia using PAT*

ISMst, indolent systemic mastocytosis with skin lesions

PAT, prophylactic antimediator therapy

BAMBINI con MASTOCITOSI CUTANEA

MOTHERS

CHILDREN

Category	Onset	ID	Lesion	Onset (months)
CM	Pediatric	1	Nodular	44
ISM	Pediatric	2	Nodular	24
WDSM	Pediatric	3	Nodular	42
WDSM	Pediatric	4	Nodular	60

- ✓ Tutte le madri (esclusa la #3) hanno avuto altri figli senza mastocitosi

Aggiornamento di Aprile 2015: 13 donne hanno avuto 9 bambini con Mastocitosi

RACCOMANDAZIONI della REMA

- Utilizzare farmaci con sicurezza ben stabilita
- Stappare la terapia con sodio cromoglicato
- Se necessari utilizzare anti H1-anti-istaminici (desclorfeniramina, cetirizina, loratadina) e anti H2-anti-istaminici (ranitidina) continuativamente o al bisogno.
- Corticosteroidi e/o adrenalina quando strettamente richiesto
- Attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio
- Multivitaminici, acido folico, e ferro solfato si possono somministrare durante la gravidanza e nel puerperio

RACCOMANDAZIONI della REMA

- Terapia profilattica con antimediatori (all'inizio del travaglio e / o 1 ora prima dell'anestesia)
- Antistaminici H1 (desclorfeniramina), secondo la disponibilità di ogni paese
- Antistaminici H2 (Ranitidina)
- Corticosteroidi prima dell'anestesia (optionale)
- Induttori del parto
 - Ossitocina
- Anestesia epidurale
 - derivati delle amidi
 - Fentanilo

1. Posso rimanere incinta? **Sì**
2. Qual è la terapia che posso assumere durante la gravidanza? Antistaminici anti-H1 e anti-H2 in maniera continuativa o al bisogno, anche corticosteroidi o adrenalina quando strettamente necessario
3. I miei sintomi della mastocitosi potrebbero peggiorare durante la gravidanza? Impossibile da prevedere, ma è più frequentemente si mantengono stabili o addirittura migliorano

5. Ci sono dei rischi aggiuntivi dovuti alla mastocitosi per me e / o il bambino? **No**
6. la mastocitosi è una malattia ereditaria? **No**, anche se i casi familiari si trovano
7. L'anestesia epidurale è una scelta sicura? **Sì**
8. Il taglio cesareo è una scelta sicura? **Sì**

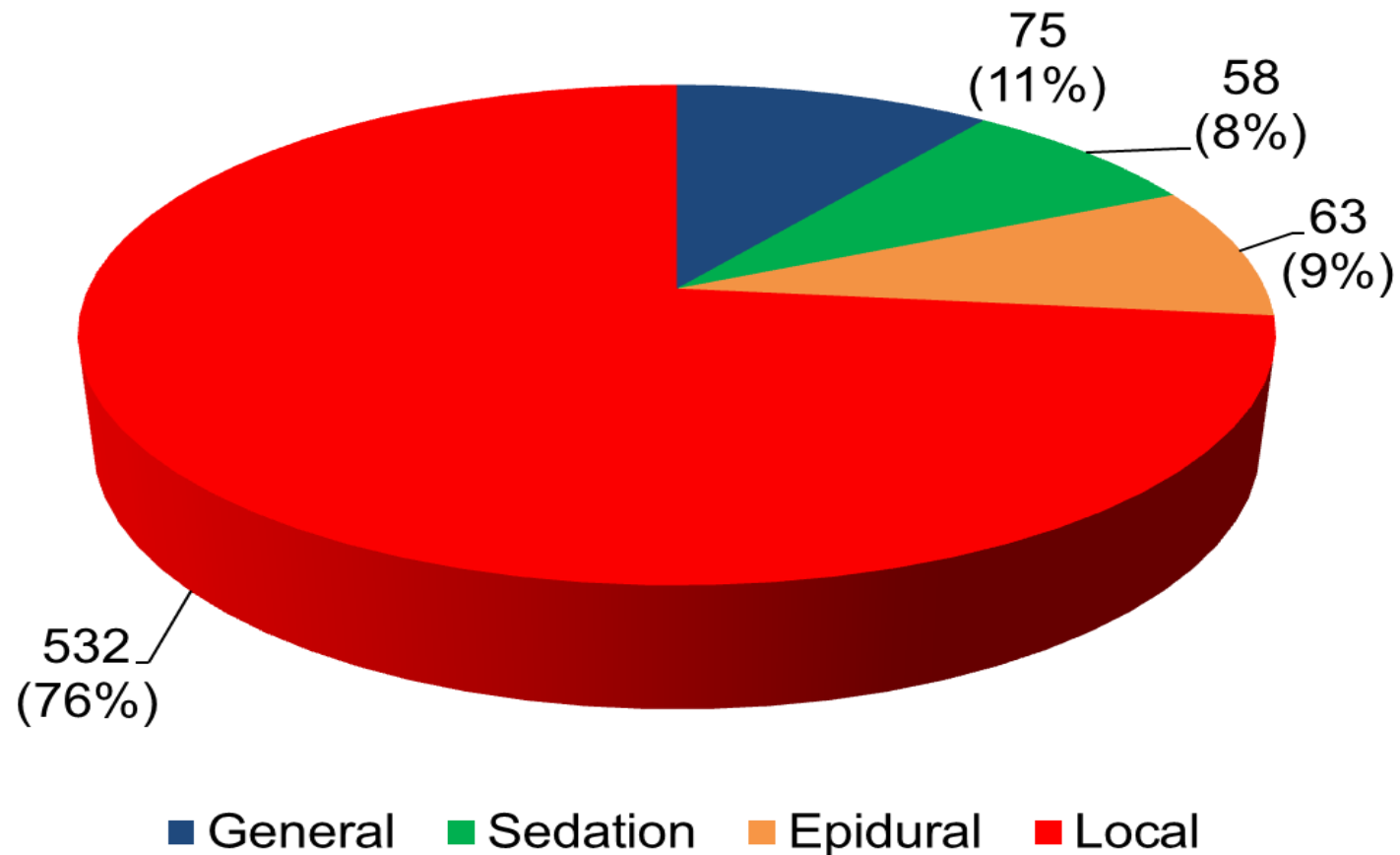
CONCLUSIONI

- ✓ La Mastocitosi mostra un comportamento clinico eterogeneo durante la gravidanza
- ✓ Non sono stati osservate gravi complicanze materne nè infantili
- ✓ Si raccomanda terapia profilattica antimediatori all'inizio del travaglio
- ✓ Nelle categorie non aggressive di mastocitosi non dovrebbe essere sconsigliata la gravidanza

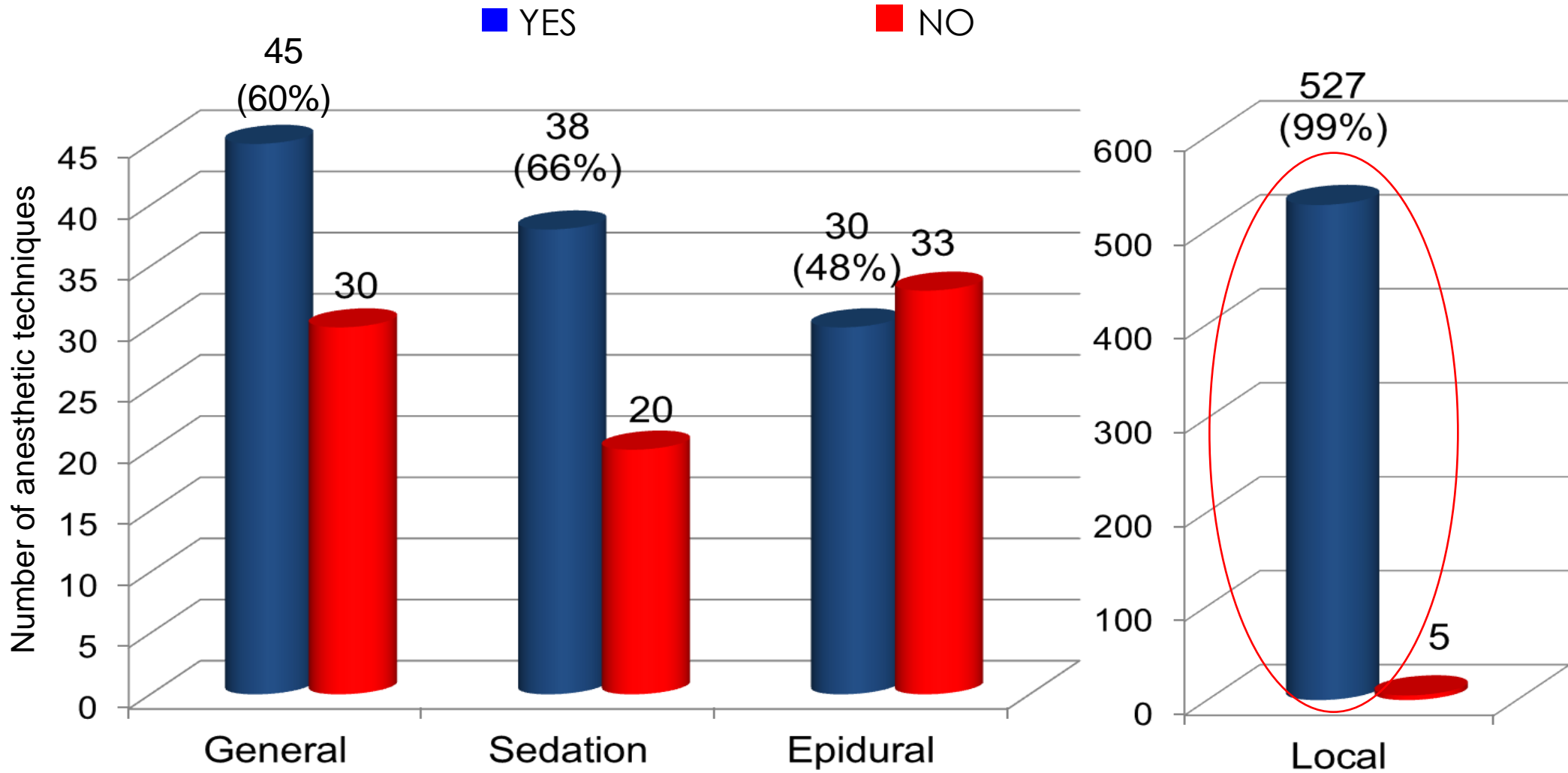
ANAFILASSI DURANTE L'ANESTESIA

TECNICHE ANESTESIOLOGICHE

- ✓ 445 pazienti adulti affetti da mastocitosi e 24 pediatrici
- ✓ 647 e 39 procedure anestesioLOGICHE in adulti e bambini rispettivamente



TERAPIA PROFILATTICA ANTIMEDIATORI



SINTOMI CORRELATI MEDIATORI MASTCELLULARI DURANTE L'ANESTESIA (ADULTI)

- ✓ Sintomi correlati a mediatori MC : 6 Procedure (1%)
- ✓ 2 ANAFILASSI (0.3%)

	PAT (n=576)	No PAT (n=71)	p value
MC-mediators related symptoms	3 (0.5%)	3 (4.2%)	0.02
Anaphylaxis	1 (0.1%)	1 (1.4%)	>0.05

PAT, prophylactic antimediator therapy

	General anesthesia (n=56)	Other anesthetic techniques (n=591)	p value
MC-mediators related symptoms	2 (4%)	4 (0.7%)	>0.05
Anaphylaxis	1 (2%)	1 (0.2%)	>0.05

	CM (n=37)	SM (n=610)	p value
MC-mediators related symptoms	1 (3%)	5 (1%)	>0.05
Anaphylaxis	0 (0%)	2 (0.3%)	>0.05

CM, cutaneous mastocytosis; SM, systemic mastocytosis

SINTOMI CORRELATI A LIBERAZIONE DI MEDIATORI MASTCELLULARI DURANTE L'ANESTESIA (ADULTI)

DISEASE	PAT	ANESTHESIA	SYMPTOMS	ALLERGIC STUDY
CM	YES	GENERAL	URTICARIA	MASTOCYTOSIS
ISM _s -	YES	LOCAL	ANAPHYLAXIS*	STRESS/MASTOCYTOSIS
ISM _s -	NO	GENERAL	ANAPHYLAXIS**	MASTOCYTOSIS
ISM	NO	EPIDURAL	GENERALIZED ERYTHEMA	MASTOCYTOSIS
ISM	YES	EPIDURAL	FLUSHING	MASTOCYTOSIS
ISM	NO	SEDATION	FLUSHING&FACIAL SWELLING	MEPERIDINE (- skin tests) MASTOCYTOSIS

Tolerance to local anesthesia increasing prophylactic sedation*

Tolerance to general anesthesia using PAT**

PAT, prophylactic antimediator therapy

SINTOMI CORRELATI A LIBERAZIONE DI MEDIATORI MASTCELLULARI DURANTE L'ANESTESIA (BAMBINI)

- ✓ n=35 procedure
- ✓ Senza terapia profilattica antimediatori: 11 procedure (28%)
- ✓ MC mediators related symptoms: 1 procedure (3%)

ANAFILASSI

Mastocytosis Cutanea

Senza terapia profilattica antimediatori

ANESTESIA GENERALE

esclusa allergia ai farmaci e lattice

TOLLERANZA DELLA STESSA PROCEDURA ANESTESIOLOGICA UTILIZZANDO LA TERAPIA ANTIMEDIATORI PROFILATTICA

RACCOMMANDAZIONI DELLA REMA

✓ TERAPIA PROFILATTICA ANTIMEDIATORI

Anti-istaminici H1 and H2
Montelukast

Corticosteroidi
Benzodiazepine

✓ ANESTESIA LOCALE

✓ Derivati delle Amidi

✓ ANESTESIA EPIDURALE

✓ Derivati delle Amidi
✓ Fentanyl

✓ ANESTESIA GENERALE

✓ Sedazione

✓ Induzione and mantenimento: Etomidate, Propofol, Ketamine, inalanti della famiglia dei the “flurane”

✓ Bloccanti Neuromuscolari : Vecuronium

✓ Fentanyl

✓ PROIBITI

○ Colloidi

○ FANS se tolleranza non nota

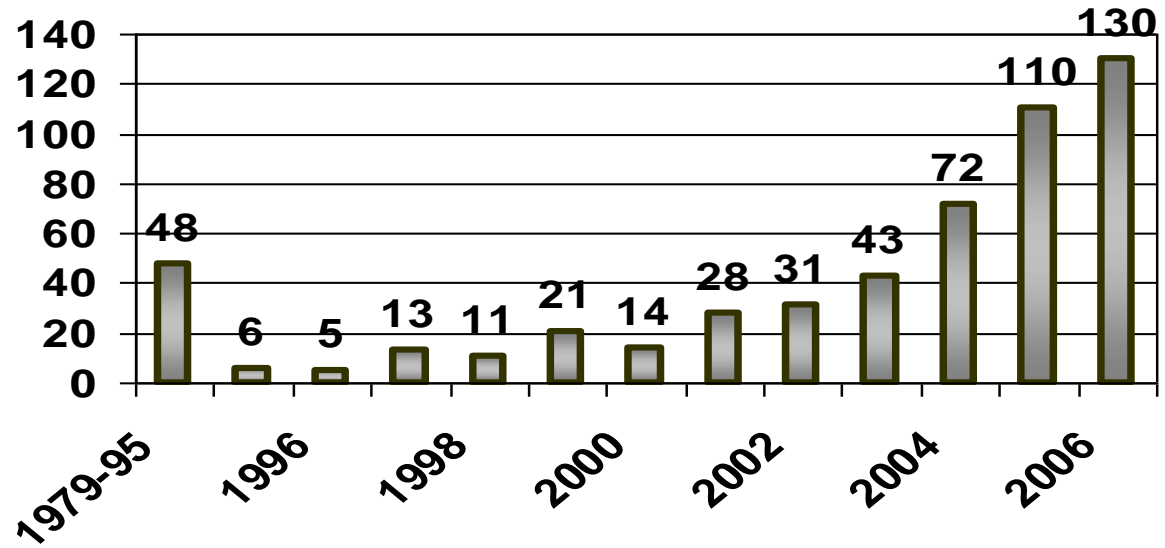
α/β bloccanti

CONCLUSIONI

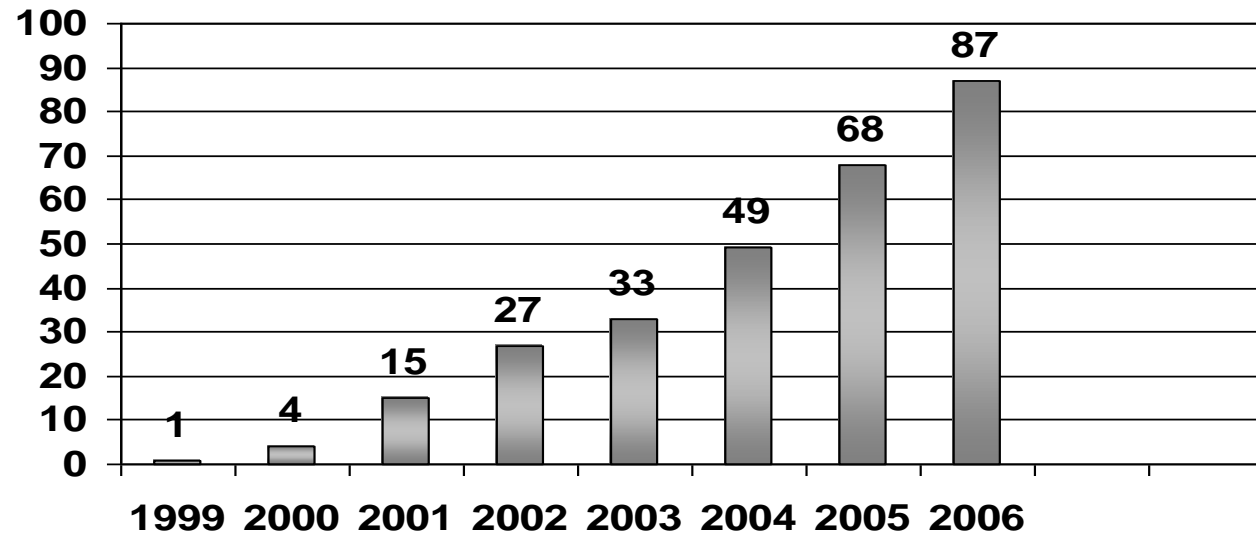
- ✓ LA frequenza di anafilassi in corso di anestesia nei pazienti con mastocitosi è superiore a quello della popolazione in generale
categorie: cutanea e sistemica
anestesia Locale, ipnotica e generale
- ✓ Deve essere esclusa una ipersensibilità a farmaci o al lattice
- ✓ E' raccomandato includere nella terapia profilattica antimediatori un sedazione adeguata
Non rilevanti effetti secondari
Disponibile in tutti i centri
- ✓ La Mastocitosi non è una controindicazione per le procedure anestesilogiche

Clinical activity REMA, Hospital Ramón y Cajal, Madrid (1979-2007)

Adultos



Niños





The REMA: a multidisciplinary team working together

Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha

Clinics:

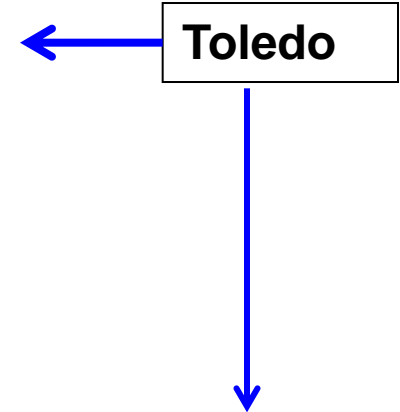
L Escribano & I Alvarez Twose: Hematologists

A Matito: Allergologist

KF Austen Laboratory

L Sanchez Muñoz: Immunologist

Jose M. Morgado: Msc



University of Salamanca

Alberto Orfao

A Garcia Montero

M Jara Acevedo

C Teodosio

J Almeida

Pathology (Dr. M. Mollejo)

Intensive Care Unit

Anesthesiology

Department of Radiology

Department of Pediatrics

GRAZIE