

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II**



**DOTTORATO DI RICERCA IN**

**FISIOPATOLOGIA CLINICA E MEDICINA SPERIMENTALE  
XXII Ciclo**

**Coordinatore: Prof. Gianni Marone**

**TESI DI DOTTORATO**

**MASTOCITOSI: DATI DEL CENTRO DELL' UNIVERSITÀ DI  
NAPOLI FEDERICO II AFFERENTE AL NETWORK EUROPEO  
MASTOCITOSI (ECNM)**

**TUTOR**

**Chiar.mo**

**Prof. Massimo Triggiani**

**CANDIDATA**

**Dott.ssa Diomira Magliacane**

# INDICE

INTRODUZIONE .....	PAG. 1
MASTOCITOSI	
1. EPIDEMIOLOGIA .....	PAG. 4
2. PATOGENESI .....	PAG. 4
3. QUADRI CLINICI	
3.1 MASTOCITOSI CUTANEA .....	PAG. 5
3.2 MASTOCITOSI SISTEMICA .....	PAG. 6
3.3 AHNMD .....	PAG. 8
4. DIAGNOSI .....	PAG. 9
5. PROGNOSI .....	PAG. 13
6. TERAPIA .....	PAG. 13
OBIETTIVI .....	PAG. 17
MATERIALI E METODI .....	PAG. 18
RISULTATI	
1. CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE .....	PAG. 20
2. MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA MC E MS .....	PAG. 20
3. CASI DI MASTOCITOSI FAMILIARE .....	PAG. 21
4. LIVELLI SIERICI DI TRIPTASI NELLA MC E MS .....	PAG. 22
5. PROTOCOLLI DI TERAPIA .....	PAG. 22
DISCUSSIONE .....	PAG. 24
BIBLIOGRAFIA .....	PAG. 30
TABELLE E FIGURE .....	PAG. 43

## INTRODUZIONE

La mastocitosi fu descritta per la prima volta da Nettleship e Tay sul *British Medical Journal* nel 1869 come una “rara forma di orticaria” (urticaria pigmentosa). Soltanto nel 1949 Ellis scoprì il possibile coinvolgimento degli organi interni nella mastocitosi e, nel 1950, fu pubblicato il primo caso di leucemia mastocitaria. Negli ultimi decenni, le conoscenze sulla mastocitosi sono cresciute notevolmente e, tra il 1991 e il 2000, sono state identificate molte delle alterazioni cellulari, biochimiche e molecolari presenti nella mastocitosi (1-3).

La mastocitosi è una patologia rara (prevalenza < 1 caso ogni 100.000 abitanti negli Stati Uniti ed Europa) caratterizzata da un’abnorme proliferazione ed accumulo di mastociti in differenti organi e tessuti. La proliferazione dei mastociti è legata, nella maggior parte dei casi, ad una mutazione somatica del gene che codifica per KIT, il recettore dello *Stem Cell Factor* (SCF). I sintomi ed i reperti clinici della mastocitosi dipendono dalla liberazione di mediatori chimici prodotti dai mastociti (istamina, cistenil leucotriene C<sub>4</sub>, prostaglandina D<sub>2</sub>, *Platelet-Activating Factor*, eparina, triptasi, chimasi), dall’infiltrazione tissutale dei mastociti e/o dalla eventuale presenza di altre patologie ematologiche associate (4-10).

Nel 2001, l’Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO), affermando il concetto che la mastocitosi è una malattia ematopoietica clonale, ne ha proposto la classificazione tuttora utilizzata (7, 8). Nel

2002, è stato costituito il Network Europeo di Competenza sulla Mastocitosi (*The European Competence Network on Mastocytosis, ECNM*) con lo scopo di migliorare le conoscenze sull'eziopatogenesi, la diagnosi e la terapia di questa patologia. Nel 2006 è stata attivata la Rete Italiana Mastocitosi (RIMA) che, attraverso i Centri afferenti, ha avviato la registrazione dei pazienti nel nostro Paese.

La World Health Organization (WHO) distingue 7 varianti di mastocitosi: Mastocitosi Cutanea (MC), Mastocitosi Sistemica Indolente (MSI), Mastocitosi Sistemica con Associato Disordine Clonale Ematopoietico Non Mastocitario (SM-AHNMD), Mastocitosi Sistemica Aggressiva (MSA), Leucemia Mastocitaria (MCL), Sarcoma Mastocitario (MCS) e Mastocitoma Extracutaneo (7, 8) (**Tabella I**). Da questa classificazione emerge chiaramente che la mastocitosi comprende un ampio spettro di entità cliniche estremamente eterogenee per sintomatologia, decorso clinico e prognosi. Le varianti includono forme ad esclusiva localizzazione cutanea e forme aggressive con interessamento ematologico e prognosi sfavorevole. La mastocitosi cutanea (MC) è una patologia benigna nella quale l'accumulo dei mastociti è limitato alla cute e si manifesta tipicamente come *urticaria pigmentosa* o mastocitosi cutanea diffusa. Si sviluppa di solito nell'età infantile e tende a regredire spontaneamente con la pubertà. La mastocitosi sistemica (MS), invece, è più frequente nell'età adulta ed è caratterizzata dall'accumulo di mastociti in altri organi ed apparati oltre che nella cute (4-6).

Un aumento del numero e del livello di attivazione dei mastociti nei tessuti periferici si riscontra anche in numerose altre condizioni cliniche, quali le malattie infiammatorie croniche (intestinali, respiratorie, cutanee e articolari), nei tumori, nelle patologie allergiche ed in alcune infezioni (ad es. parassitosi). Questo aumento del numero dei mastociti viene definito “iperplasia mastocitaria” e non è associata all’espressione di marcatori di clonalità. In altre condizioni, la proliferazione dei mastociti nei tessuti periferici è retta da mutazioni somatiche di geni che controllano le risposte dei mastociti. La **Tabella II** riporta le caratteristiche istologiche e cliniche delle principali patologie del mastocita.

L’eterogeneità e la complessità delle manifestazioni cliniche della mastocitosi giustificano il suo inquadramento di patologia multidisciplinare che interessa diversi ambiti della medicina e coinvolge diversi specialisti, quali l’ematologo, l’internista, l’allergologo, il dermatologo ed il pediatra.

# MASTOCITOSI

## EPIDEMIOLOGIA

Studi epidemiologici condotti negli Stati Uniti ed in altri Paesi Europei stimano la prevalenza della mastocitosi (cutanea o sistemica) inferiore ad 1 caso ogni 100.000 abitanti. Non esistono dati definitivi sull'incidenza della mastocitosi in Italia. La Rete Italiana Mastocitosi (RIMA) nasce nel 2006 dall'esigenza di creare un network tra tutti i Centri impegnati nella diagnosi e nella terapia della mastocitosi e risponde alla necessità di poter approfondire le conoscenze relative a tale patologia mediante la condivisione di dati clinici, esperienze pratiche ed informazioni. La RIMA è stata istituita con il supporto scientifico della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Clinica (SIAIC), della Società Italiana di Dermatologia Medica, Chirurgica; Estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse (SIDeMaST) e della Società Italiana di Ematologia (SIE). La RIMA partecipa attivamente al Network Europeo sulla Mastocitosi (ECNM).

## PATOGENESI

La mastocitosi è considerata una malattia clonale dei mastociti associata ad una mutazione somatica del proto-oncogene *c-kit* (KIT), il gene che codifica per il recettore dello *stem cell factor* (SCF). Lo SCF costituisce il principale fattore in grado di stimolare la proliferazione, la chemiotassi e l'attivazione dei mastociti umani (11-15). La mutazione somatica del gene KIT più frequentemente riscontrata nei pazienti con mastocitosi è la sostituzione di un singolo aminoacido

(Asp→Val) in posizione 816 (D816V). Questa mutazione è di tipo “*gain-of-function*” e comporta l’attivazione autocatalitica spontanea dei domini ad attività tirosin chinasi del recettore e la conseguente proliferazione, SCF-indipendente, dei mastociti (11-15). In una percentuale minore di pazienti con mastocitosi cutanea o sistemica (~ 15%) sono state riscontrate mutazioni di KIT diverse dalla D816V. Queste mutazioni possono essere localizzate in diversi domini del recettore (extracellulare, transmembrana, juxtamembrana o tirosin chinasi).

## QUADRI CLINICI

### *Mastocitosi Cutanea*

Nella maggior parte dei pazienti, la prima manifestazione clinica della mastocitosi (MC o MS) è la comparsa delle tipiche lesioni cutanee maculo-papulari che tendono ad aumentare di volume dopo sfregamento (segno di Darier) (16-18).

Secondo la classificazione WHO la mastocitosi cutanea viene suddivisa in tre forme principali: Mastocitosi Cutanea Maculo-Papulare/*Urticaria Pigmentosa* (MPCM/UP), Mastocitosi Cutanea Diffusa e Mastocitoma Cutaneo (7, 8, 16-19). La forma tipica di MPCM/UP è quella maculo-papulare (*urticaria pigmentosa*) caratterizzata da lesioni cutanee, generalmente macule o papule, di colorito bruno-rossastro (16-18). Negli adulti le lesioni sono abitualmente di piccole dimensioni (< 0,5 cm di diametro), mentre nei bambini di solito sono di dimensioni maggiori (**Figura 1**). In alcuni casi, inoltre, le lesioni cutanee possono presentarsi come placche (forma a placche) o noduli (forma nodulare) (16-18). La *Teleangectasia*

*macularis eruptiva perstans* (TMEP) (**Figura 2**) è una rara forma di MPCM/UP caratterizzata dalla presenza di teleangectasie e va differenziata dalle altre condizioni cliniche correlate a tali manifestazioni cutanee (16-18). La mastocitosi cutanea diffusa è caratterizzata, invece, da un ispessimento diffuso della cute di colorito rosso-giallastro con prurito intenso e marcato dermatografismo (**Figura 3**). Il mastocitoma cutaneo è un'unica lesione cutanea ben definita, di colorito brunastro (**Figura 4**). Infine, sono state riscontrate forme vescicolo-bollose in particolare nei bambini di età inferiore ai tre anni (16-18).

La storia naturale della mastocitosi cutanea è benigna. Nella maggior parte dei bambini le lesioni cutanee tendono a scomparire con la pubertà (16-18). Soltanto in una piccola percentuale di pazienti (< 10%) le lesioni possono persistere nell'età adulta. In alcuni di questi pazienti la MC può evolvere in MS (16). Le lesioni cutanee nell'età adulta, invece, sia nella MC sia nella MS, tendono a rimanere stabili o ad aumentare nel tempo. Nei pazienti con mastocitosi sistemica aggressiva o leucemia mastocitaria le lesioni cutanee sono spesso assenti.

### *Mastocitosi Sistemica*

Nella mastocitosi sistemica l'abnorme accumulo e proliferazione dei mastociti non è limitato alla cute ma si riscontra in altri organi e tessuti tra cui il midollo osseo. I sintomi della mastocitosi possono dipendere dal rilascio dei mediatori chimici dai mastociti (sintomi mediatore-dipendenti) e/o dall'infiltrazione di



organi/tessuti da parte dei mastociti con conseguente compromissione della funzionalità d'organo.

I mediatori chimici secreti dai mastociti includono diverse molecole vasoattive e immunoregolatorie come l'istamina, l'eparina, la triptasi, i cistenil leucotrieni, diverse prostaglandine e citochine. Tali mediatori sono responsabili di manifestazioni cliniche che includono sintomi costituzionali (astenia, nausea, cefalea e perdita di peso), sintomi cutanei (prurito, orticaria, flushing), sintomi cardiovascolari (ipotensione e/o shock, lipotimia, episodi sincopali ricorrenti), sintomi gastrointestinali (diarrea, dolori addominali ed ulcera peptica) ed osteoarticolari (osteoporosi, dolore osseo). Questi sintomi possono essere presenti in tutte le forme di MS e possono presentarsi in ogni momento durante il decorso della malattia. In alcuni pazienti i sintomi dipendenti dai mediatori sono relativamente modesti, mentre in altri casi sono particolarmente severi e richiedono una terapia specifica ed, in alcuni casi, una terapia di emergenza, come nel caso, ad esempio, dell'anafilassi ricorrente (20, 21). I sintomi correlati ai mediatori possono essere classificati in base al grado di severità in: grado 0 (assenza di sintomi); grado 1 (lieve, non richiedenti terapia); grado 2 (moderato, controllati dalla terapia); grado 3 (severo, non sufficientemente controllati dalla terapia); grado 4 (grave; sintomi richiedenti terapia immediata e l'ospedalizzazione). In base alla frequenza nel tempo, i sintomi di grado 4 sono ulteriormente suddivisi in: A (< 1 episodio/anno), B (> 1 episodio/anno e < 1/mese), C (> 1/mese).

I sintomi ed i reperti clinici dovuti all'infiltrazione tissutale dei mastociti vengono classificati in reperti B e C. I reperti B sono indicativi di un'aumentata proliferazione di mastociti in assenza di segni di disfunzione d'organo e riflettono una condizione definita *borderline* (subacuta) con prognosi incerta. I reperti C, invece, rappresentano una compromissione della funzionalità d'organo da parte dell'infiltrato mastocitario (citopenia; alterazioni della funzionalità epatica con insufficienza epatica, ridotta protidosintesi, disturbi della coagulazione ed ascite; ipersplenismo; osteoporosi severa con osteolisi e fratture patologiche) e costituiscono una indicazione per la terapia citoriduttiva (7-9). Gli organi ed apparati più frequentemente interessati comprendono il midollo osseo, l'apparato gastro-intestinale, l'apparato scheletrico ed il sistema nervoso centrale (7-9).

#### *Mastocitosi Sistemica con Associato Disordine Clonale Ematopoietico Non Mastocitario (SM-AHNMD)*

Un disordine ematologico non mastocitario è diagnosticato in circa il 20-30% dei pazienti con MS (4-9, 22-25). Tale condizione può precedere, essere contemporanea o seguire la diagnosi di mastocitosi. In linea generale, qualsiasi tipo di neoplasia ematologica può svilupparsi in un paziente con MS. La maggior parte dei pazienti sviluppa un disordine mieloproliferativo, una sindrome mielodisplastica, una leucemia mielomonocitica cronica o una leucemia mieloide acuta. L'insorgenza di una neoplasia della linea linfoide, come il linfoma di Hodgkin, il linfoma non Hodgkin o la leucemia linfatica acuta, è molto più rara nei pazienti con MS (22-25). Una condizione morbosa particolare è rappresentata dalla

MS con eosinofilia (MS-eo), definita da un aumento persistente degli eosinofili ( $>1500/\text{mm}^3$ ) nel sangue periferico (26-28). In questi pazienti devono essere prese in considerazione diverse diagnosi differenziali ed applicati specifici criteri diagnostici. Nei pazienti che presentano come alterazioni genetiche il gene di fusione FIP1L1/PDGFRA e/o la delezione CHIC2, viene posta la diagnosi di leucemia eosinofila cronica (SM-CEL); nei pazienti con sintomi e segni CEL-correlati, ma nei quali non è possibile dimostrare la presenza di un disordine clonale degli eosinofili, viene posta la diagnosi di sindrome ipereosinofila (SM-HES).

## DIAGNOSI

La diagnosi di mastocitosi viene posta in base ai cosiddetti criteri-SM. Questi criteri sono utili sia per discriminare le forme sistemiche da quelle cutanee sia per porre la diagnosi di mastocitosi sistemica quando non sono presenti sintomi cutanei. Per porre la diagnosi di mastocitosi sistemica è necessario che siano presenti il criterio maggiore ed almeno un criterio minore oppure tre criteri minori (**Tabella III**) (7, 8).

La diagnosi di MC si basa sulla dimostrazione e documentazione delle tipiche lesioni cutanee (criterio maggiore) e su uno o due dei seguenti criteri minori: 1) la presenza dei tipici infiltrati multifocali di mastociti alla biopsia cutanea, o 2) la presenza della mutazione D816V del gene KIT (16-18). È importante sottolineare che in tutti i pazienti adulti con sintomi cutanei va esclusa la possibilità di una mastocitosi sistemica attraverso la biopsia osteomidollare.

La diagnosi di mastocitosi sistemica viene posta sulla base dei criteri-SM (7, 8). La diagnosi di MS deve essere sospettata in tutti i pazienti che abbiano ripetuti episodi di *flushing*, prurito, cefalea, episodi ipotensivi e sintomi gastrointestinali (ulcera peptica, nausea, vomito o malassorbimento intestinale) (20, 21, 29-31). Data l'eterogeneità e la scarsa specificità dei sintomi sistemici correlati ai mediatori può essere difficile porre il sospetto di mastocitosi in assenza delle tipiche lesioni cutanee. Altre condizioni che possono far porre il sospetto di mastocitosi in assenza di lesioni cutanee sono episodi ricorrenti di ipotensione e di anafilassi (particolarmente dopo puntura di imenotteri) (32-36) ed alterazioni ossee (osteoporosi, osteolisi e fratture patologiche) (37-40).

In tutti i casi di sospetta mastocitosi, un utile approccio iniziale consiste nel dosaggio dei livelli sierici di triptasi (7, 8, 41-47). La triptasi è una serina-proteasi secreta pressoché esclusivamente dai mastociti e che normalmente circola in piccole quantità nel sangue periferico. I livelli di triptasi non sono influenzati dall'assunzione di cibo, dall'esercizio fisico e dalla gravidanza (48). I livelli normali di triptasi negli adulti sono di circa 5 µg/L (49). Un aumento dei livelli di triptasi non associato a mastocitosi può essere rilevato nelle reazioni allergiche severe (ad es. uno shock anafilattico) (41, 44, 49). In questi casi, però, i livelli di triptasi ritornano nella norma dopo 3-5 giorni. Per tale motivo si raccomanda di ripetere il dosaggio della triptasi nei pazienti con anafilassi ricorrente dopo almeno una settimana dalla risoluzione della sintomatologia clinica (44). Qualora i livelli persistano elevati è opportuno procedere alla biopsia osteomidollare. Nei bambini

con sospetto di MC e normali livelli sierici di triptasi, la diagnosi può essere posta sulla base delle lesioni cutanee e della biopsia cutanea e non è necessario procedere ad una biopsia osteomidollare. Nel caso di bambini con valori di triptasi compresi tra 20-100 µg/L ed in assenza di segni di interessamento d'organo, è consigliabile monitorare nel tempo i livelli di triptasi fino alla pubertà. Valori di triptasi superiori a 100 µg/L impongono l'esecuzione della biopsia midollare anche in bambini con manifestazioni soltanto cutanee.

Diversi studi hanno evidenziato che, nei pazienti con mastocitosi, i livelli di triptasi sierica sono in relazione al grado di proliferazione ed infiltrazione tessutale dei mastociti (42, 43, 45-47). Nei pazienti con MS indolente, i livelli di triptasi sierica tendono, di solito, a rimanere costanti nel tempo, mentre nella MS aggressiva e nella leucemia mastocitaria tendono ad aumentare progressivamente, a volte anche nel giro di pochi mesi (9, 43-47). È opportuno ricordare che i livelli di triptasi possono essere elevati anche nella leucemia mieloide acuta o cronica ed in altri disordini mieloproliferativi (46, 50, 51).

L'analisi completa del midollo osseo nei pazienti con MS comprende: 1) la valutazione morfologica ed istochimica; 2) la valutazione immunofenotipica (citofluorimetria); 3) l'analisi molecolare per la ricerca delle mutazioni del gene KIT (7, 8). L'analisi istologica comprende la dimostrazione nelle sezioni di midollo osseo dei tipici infiltrati di mastociti (52-56), per la cui identificazione è raccomandato l'utilizzo degli anticorpi anti-CD117 (KIT), anti-triptasi, anti-CD2 ed anti-CD25 (**Figura 5**) (52-55). Un importante parametro prognostico rilevabile

dall'agoaspirato midollare è la percentuale dei mastociti. Nella mastocitosi sistemica indolente la percentuale di mastociti è  $< 5\%$ , mentre nelle forme aggressive risulta essere superiore (57). Diversi studi hanno dimostrato una correlazione inversamente proporzionale tra la percentuale di mastociti e la sopravvivenza dei pazienti affetti da MS. Nei pazienti con percentuale di mastociti nell'agoaspirato  $>20\%$  occorre prendere in considerazione la diagnosi di leucemia mastocitaria (7, 8, 57).

La citofluorimetria dell'agoaspirato midollare permette di valutare il fenotipo dei mastociti. Un pannello standard comprende l'utilizzo di CD117, CD25, CD2, CD45 e CD34, che permettono di distinguere tra mastociti ed altre cellule midollari (58). In molti pazienti con mastocitosi sistemica o con neoplasie ematologiche, i mastociti esprimono sulla loro superficie CD2 e/o CD25, marcatori non espressi sui mastociti normali. Diversi studi hanno evidenziato che l'espressione di CD2 e CD25 sui mastociti ha un valore prognostico negativo (7, 8, 59, 60).

La mutazione D816V è riscontrabile nel midollo osseo di molti pazienti con MS ( $> 80\%$ ) (11-15, 61), ma può essere rilevata anche in pazienti con altre neoplasie ematologiche, associate o meno alla MS (62-65). Nella MS indolente la mutazione di KIT è dimostrabile nelle cellule midollari, mentre è, generalmente, non rilevabile nel sangue periferico. Altre mutazioni del gene KIT sono state identificate nelle diverse varianti di mastocitosi e nei rarissimi casi di mastocitosi familiare. Queste mutazioni non sono molto frequenti, ma vanno comunque

considerate in caso di negatività della mutazione D816V (13-15, 66).

Una volta stabilita la diagnosi di mastocitosi sistemica, è importante determinarne la variante, dal momento che le diverse forme hanno decorso clinico e prognosi differenti (4). La diagnosi delle varianti di mastocitosi viene effettuata seguendo l'algoritmo riportato in **Tabella IV**.

## **PROGNOSI**

Per quanto riguarda il decorso clinico della mastocitosi sistemica, la maggior parte dei pazienti ha una mastocitosi sistemica indolente con un decorso clinico benigno ed una prognosi buona (67, 68). Le forme più gravi, come la mastocitosi sistemica aggressiva e la leucemia mastocitaria, sono rare ma hanno una prognosi particolarmente severa (5). Nella MS con associato disordine clonale ematopoietico non mastocitario la componente della mastocitosi e quella relativa alla malattia ematologica devono essere classificate separatamente (7, 8). In questi casi la MS potrebbe essere sia una MS indolente sia una MS aggressiva e la prognosi dipende soprattutto dal tipo di disordine ematologico associato.

## **TERAPIA**

Considerata l'eterogeneità clinica delle mastocitosi, il trattamento deve essere individualizzato in ciascun paziente sulla base delle manifestazioni cliniche e della prognosi. Al momento non esiste una terapia definitiva della mastocitosi. Il trattamento delle varie forme è basato in prima istanza sul controllo dei sintomi legati alla secrezione di mediatori dai mastociti (**Tabella V**) (4, 5, 9).

L'approccio globale al paziente con MC e MS comprende alcuni provvedimenti di carattere generale che vanno sempre attuati, sia nei pazienti in età pediatrica che negli adulti. In particolare, bisogna evitare i fattori scatenanti (stimoli meccanici, stress fisici e/o emotivi, alcuni tipi di farmaci e alimenti, assunzione di alcool) che possono indurre la liberazione di mediatori chimici da parte dei mastociti (9). La terapia medica con antistaminici anti-H<sub>1</sub> (levocetirizina, desloratadina, etc.) è efficace nel ridurre il prurito e gli episodi di *flushing* nella maggior parte dei pazienti, mentre l'impiego degli anti-H<sub>2</sub> (cimetidina, ranitidina) o degli inibitori di pompa protonica è indicato nei pazienti con interessamento gastrointestinale. L'impiego combinato degli anti-H<sub>1</sub> e anti-H<sub>2</sub> è raccomandato per la profilassi degli episodi di ipotensione o delle reazioni anafilattoidi (4, 5, 20). I pazienti con ripetuti episodi di ipotensione e/o anafilassi dovrebbero essere istruiti sull'utilizzo dell'adrenalina autoiniezzabile (20). Il sodio cromoglicato è efficace nel ridurre la sintomatologia gastrointestinale (dolori addominali, nausea, vomito e diarrea) (69). La diarrea risponde spesso alla terapia sintomatica con loperamide. L'uso dei corticosteroidi è invece controverso: la somministrazione orale di corticosteroidi, infatti, può migliorare il controllo di alcuni sintomi sistemici, ma non è dimostrato che possa ridurre la proliferazione dei mastociti. Nei pazienti con interessamento scheletrico, il trattamento comprende l'utilizzo di supplementi di calcio, vitamina D e bifosfonati. Infine, nei pazienti con orticaria pigmentosa, il trattamento con P-UVA (metossipsoralene per via orale associato ad irradiazione



UV-A) può indurre un miglioramento, sia pur transitorio, delle manifestazioni cutanee (70).

La terapia citoriduttiva deve essere effettuata solo nei pazienti con forme aggressive di mastocitosi (presenza di reperti C) (**Tabella VI**). I pazienti con MS indolente non necessitano, in genere, di terapia citoriduttiva, mentre i pazienti con mastocitosi sistemica *smouldering* non sono considerati candidati alla terapia citostatica finché non presentino segni di disfunzione d'organo (71).

Al momento, non esiste un farmaco efficace in tutti i casi di MS. I farmaci attualmente più utilizzati per la terapia della MS aggressiva sono l'IFN- $\alpha$  e la cladribina. Tali farmaci possono essere usati da soli o in associazione (4, 7, 9, 71). L' IFN- $\alpha$ , da solo od in associazione con i corticosteroidi, può indurre una riduzione persistente della proliferazione dei precursori mieloidi e migliorare i sintomi correlati ai mediatori in circa il 50% dei pazienti con MS (72-74). La cladribina (2CdA) si è dimostrata efficace nel ridurre la proliferazione dei mastociti e nell'indurre risposte parziali o complete in un sottogruppo di pazienti con MS non responsivi all'IFN- $\alpha$  (75-77).

Negli ultimi anni sono stati sviluppati degli inibitori delle chinasi associate ai recettori di proliferazione (tra i quali KIT). Il prototipo di questa classe di farmaci è l'imatinib, una molecola già approvata per la terapia della leucemia mieloide cronica. Dai dati riportati in letteratura è emerso che alcune mutazioni genetiche (ad es. il gene di fusione FIP1L1-PDGFR $\alpha$ ) sono associate ad una buona risposta all'imatinib, mentre altri difetti genetici come la mutazione D816V, peraltro quella

più frequente nei pazienti con MS, sono associati ad una resistenza all'imatinib (78, 79). Pertanto, la maggior parte dei pazienti con MS, in quanto portatori della mutazione D816V, non sarebbero candidati con l'imatinib (80). Attualmente, una nuova generazione di inibitori delle chinasi è in studio per il trattamento della leucemia mieloide cronica. Tali farmaci sembrano avere una maggiore affinità per le tirosine chinasi rispetto all'imatinib e, soprattutto, si sono dimostrati efficaci su cloni resistenti all'imatinib. Sulla base di queste osservazioni è possibile ipotizzare che tali farmaci (midostaurina, dasatinib, masatinib) possano essere efficaci in una percentuale più elevata di pazienti con mastocitosi sistemica rispetto all'imatinib.

## **OBIETTIVI**

Nonostante attualmente sia conosciuto il meccanismo patogenetico di questa patologia, molti suoi aspetti clinici e terapeutici sono ancora da chiarire. Questi aspetti possono essere riassunti in:

1. Identificazione dei meccanismi e dei parametri clinici e/o di laboratorio indicatori di evoluzione della mastocitosi cutanea in sistemica
2. Caratterizzazione dei sintomi iniziali della mastocitosi sistemica senza interessamento cutaneo
3. Identificazione degli indicatori prognostici e di risposta alla terapia nella mastocitosi sistemica

L'obiettivo dello studio che ho condotto come co-ricercatrice durante i tre anni di dottorato è stato quello di analizzare i dati dei pazienti afferenti al nostro Centro con la prospettiva di rispondere ad alcuni dei quesiti sopra elencati.

## MATERIALI E METODI

La nostra casistica comprende un totale di 118 pazienti afferenti al Dipartimento di Immunologia Clinica ed Allergologia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II" (dato aggiornato al 30/10/2009), di cui 83 affetti da mastocitosi cutanea (34 maschi e 49 femmine) e 35 affetti da mastocitosi sistemica (20 maschi e 15 femmine), con un età media di 34 anni (range 1 – 80 anni) provenienti da diverse regioni italiane.

In tutti i pazienti sono stati praticati esami ematochimici di routine comprendenti: emocromo completo, glicemia, colesterolemia, sideremia, ferritina, valutazione della funzionalità epatica e renale, test della coagulazione, indici di flogosi, fosfatasi alcalina, immunoglobuline sieriche, complementemia e dosaggio delle IgE totali e specifiche. Inoltre, in tutti i pazienti sono state praticate indagini strumentali, quali: elettrocardiogramma (ECG), ecocardiogramma, radiografia del torace, ecografia addome, radiografia dello scheletro in toto, mineralometria ossea computerizzata (M.O.C.), scintigrafia ossea, TAC addome e RMN encefalo. Nei pazienti con sintomi gastrointestinali e/o anamnesi positiva per tali patologie è stata effettuata una esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con biopsia.

La diagnosi di MC o di MS è stata posta sulla base dei criteri-SM e la determinazione del sottotipo di mastocitosi sistemica sulla base dei reperti-B e C, secondo le linee guida elaborate dalla *Consensus Conference* del 2005 (7, 8, 71).

In tutti i pazienti è stato effettuato il dosaggio dei livelli di triptasi sierica con il metodo UniCAP Tryptase (Phadia). Nei pazienti con lesioni cutanee, è stata praticata la biopsia cutanea delle lesioni ed, indipendentemente se con MS o MC, è stato loro assegnato, in relazione all'estensione di tali lesioni, uno score arbitrario crescente da 0 (lesioni cutanee assenti o solo orticaria classica) a 3 (lesioni estese sulla maggior parte della superficie cutanea, confluenti e/o infiltrate). La biopsia osteomidollare e l'analisi citofluorimetrica dell'aspirato midollare sono state praticate in tutti i pazienti con elevati livelli di triptasi sierica ( $> 20 \mu\text{g/L}$ ). Nei pazienti con livelli normali o *borderline* di triptasi sierica ( $\leq 20 \mu\text{g/L}$ ) in assenza di segni di interessamento sistemico, il dosaggio della triptasi è stato ripetuto ogni 6 mesi e solo nei casi in cui si evidenziava un aumento è stata effettuata la biopsia osteomidollare.

Tutti i pazienti sono attualmente seguiti nel Centro afferente alla Cattedra di Allergologia ed Immunologia clinica dell'Università Federico II di Napoli in un regime di follow-up che prevede controlli ambulatoriali e valutazione semestrale dei livelli sierici di triptasi; una ecografia dell'addome semestrale; una Rx torace ed un ECG annuali; un esame M.O.C. ed una Rx scheletro in toto ogni due anni.

# RISULTATI

## CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE

La nostra casistica comprende 118 pazienti con mastocitosi afferenti al Centro di Napoli (dato aggiornato al 30/10/2009) di cui 83 con mastocitosi cutanea e 35 con mastocitosi sistemica. L'età media dei pazienti con MC è di 27 anni, con una distribuzione omogenea per età (range 1-80 anni). Tra i pazienti con MS vi sono due bambini di rispettivamente 2 e 10 anni e l'età media è di 49 anni con un range d'età compreso tra 2 e 76 anni. Non sono state rilevate differenze significative per quanto riguarda la distribuzione per sesso tra i pazienti con MC e MS. I pazienti con MC sono stati seguiti per una media di 7 anni dal momento della diagnosi, mentre quelli con MS per una media di 5 anni dalla prima biopsia osteomidollare. Dei 35 pazienti con MS, 22 hanno una MSI, 7 una MS di tipo *smouldering*, 5 una MSA, 1 una leucemia mastocitaria (**Tabella VII**).

## MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA MC E MS

L'interessamento cutaneo, che si presentava prevalentemente con orticaria pigmentosa, interessava tutti gli 83 pazienti con MC e solo 21 dei 35 pazienti con MS. I pazienti con MC presentavano esclusivamente sintomi mediatore-dipendenti. Nella maggior parte tali sintomi mediatore-dipendenti erano riferibili alle manifestazioni cutanee (flushing, prurito ed orticaria) e solo nel 12% vi erano disturbi gastrointestinali e nel 17% osteopenia e/o osteoporosi.

Nei pazienti con MS si osservavano sintomi sistemici mediatore-dipendenti e sintomi da infiltrazione d'organo (**Tabella VIII**):

- a) episodi di ipotensione e/o shock, preceduti da flushing e cefalea, nel 69% dei casi (24/35). Tali episodi erano talora scatenati da stress fisico e/o psichico, dall'assunzione di alcool ma nella maggior parte dei casi si verificavano in condizioni di benessere;
- b) disturbi gastrointestinali, quali nausea, vomito, diarrea e dolori addominali, presenti nel 69% dei casi (24/35);
- c) interessamento dell'apparato scheletrico nel 54% (19/35) dei casi. In tali pazienti le manifestazioni comprendevano quadri estremamente diversi, dall'osteoporosi severa alle aree di osteolisi oppure di osteosclerosi;
- d) epato/splenomegalia e/o linfadenomegalia nel 31% (11/35) dei casi;
- e) interessamento del sistema ematopoietico nel 14% dei casi (5/35).

#### **CASI DI MASTOCITOSI FAMILIARE**

Nel nostro centro vi sono 5 famiglie con mastocitosi che provengono da diverse regioni italiane. In tutti i casi la mastocitosi insorgeva in età infantile o durante l'adolescenza e si manifestava come mastocitoma solitario nei bambini e come orticaria pigmentosa negli adolescenti e negli adulti. In tre famiglie la mastocitosi è presente in tutti i figli mentre i genitori sono sani. In una di queste

tre famiglie vi è un caso di gemelli monozigoti. In un'altra famiglia, invece, vi è la presenza di MC nella nonna, nella madre ed in due dei tre figli. Infine, in un ultimo caso, si rileva la comparsa in età infantile di MC di tipo maculo-papulare in uno di due figli mentre nella madre era presente orticaria pigmentosa regredita durante l'adolescenza (**Figura 6**).

### **LIVELLI SIERICI DI TRIPTASI NELLA MC E MS**

I valori di triptasi sierica erano normali ( $< 20 \mu\text{g/L}$ ) nell'75% dei pazienti con MC (62/83), con un valore medio di  $19,1 \pm 16,9 \mu\text{g/L}$ . Nei pazienti con MS i livelli di triptasi risultavano elevati ( $> 20 \mu\text{g/L}$ ) nell'94% dei casi (33/35) e nella norma nel 6% (2/35), con una media di  $148,3 \pm 326,9 \mu\text{g/L}$  (**Figura 7**). I livelli sierici di triptasi non erano influenzati significativamente dalla terapia corticosteroidea. I valori di triptasi sono rimasti relativamente stabili nei pazienti con MS indolente (*follow-up* medio: 32 mesi) mentre aumentavano progressivamente nei pazienti con MS intermedia ed aggressiva (**Figura 8**). Nei pazienti sottoposti a terapia citoriduttiva (con interferone, cladribina od imatinib), la triptasi sierica si è ridotta di oltre il 50% nei pazienti responsivi (valutati mediante biopsia osteomidollare) ma non in quelli non responsivi (**Figura 9**).

### **PROTOCOLLI DI TERAPIA**

Per quanto riguarda gli schemi terapeutici adottati, degli 83 pazienti con mastocitosi cutanea, 34 non effettuano, al momento, alcuna terapia di fondo, ma



assumono esclusivamente antistaminici al bisogno. Trentanove pazienti con MC sono in trattamento continuo con antistaminici anti-H1 e/o anti-H2. Tra i pazienti in terapia con anti-H1 e/o anti-H2, 3 pazienti effettuano anche cicli di P-UVA terapia, 5 sono in trattamento con sodio cromoglicato e 10 con ketotifene. Gli altri 10 pazienti con MC effettuano solo cicli di terapia locale con P-UVA (**Tabella IX**). Tra i 35 pazienti con SM, 6 non sono in trattamento continuo (anti-H1 al bisogno). Gli altri 29 pazienti includono: 16 pazienti con MSI e 5 con MSS in trattamento con differenti combinazioni di antistaminici anti-H1 e anti-H2, sodio cromoglicato, ketotifene, antileucotrieni e glucocorticoidi; 2 pazienti con MSS che, oltre alla terapia anti-mediatori, effettuano anche terapia con inibitori delle tirosin chinasi (imatinib e dasatinib); 4 pazienti con MSA che hanno praticato rispettivamente terapia con IFN- $\alpha$ , cladribina e dasatinib; 1 paziente con leucemia mastocitaria che ha effettuato terapia con IFN- $\alpha$  e imatinib (**Tabella X**).

Infine, 10 pazienti con mastocitosi cutanea e sistemica che presentavano osteoporosi di grado severo sono in trattamento con bifosfonati. Inoltre, 11 pazienti con episodi ricorrenti di anafilassi idiopatica utilizzano adrenalina autoiniezzabile al bisogno.

## DISCUSSIONE

Negli ultimi anni sono state identificate diverse condizioni cliniche in cui i mastociti vanno incontro a proliferazione con meccanismi di tipo genetico (ad es. legati a mutazioni di KIT) od epigenetico (ad es. legati ad iperproduzione di fattori di crescita). Queste condizioni schematicamente riassunte nella Tabella II conducono a dei quadri clinici caratterizzati da sintomi legati sia alla crescita dei mastociti in diversi organi che ad un'eccessiva produzione e secrezione di mediatori proinfiammatori (71).

La mastocitosi comprende un gruppo eterogeneo di condizioni morbose che vanno da forme ad esclusiva localizzazione cutanea a forme aggressive con interessamento ematologico e prognosi sfavorevole (4-10). Mentre la mastocitosi cutanea nei bambini ha una buona prognosi e nella maggior parte dei casi regredisce con la pubertà, la mastocitosi sistemica è di solito persistente o progressiva (16-18). Inoltre, nella MS senza localizzazione cutanea è spesso difficile effettuare la diagnosi in quanto le manifestazioni cliniche di esordio sono estremamente variabili ed aspecifiche. Per tale motivo, nella maggior parte dei casi vi è un ritardo diagnostico di alcuni anni dalla prima comparsa dei sintomi.

Per tale eterogeneità ed aspecificità delle manifestazioni cliniche, la mastocitosi è una patologia che interessa diversi ambiti della medicina e coinvolge diversi specialisti, quali l'allergologo, il dermatologo, il pediatra e

l'ematologo. Per tale motivo vi è la necessità di uniformare i criteri diagnostici e prognostici ed i protocolli terapeutici.

La valutazione standard dell'estensione e della aggressività degli infiltrati di mastociti dipende dall'esame istologico degli organi coinvolti, *in primis* il midollo osseo (7, 8, 52-56). Mentre l'istopatologia rimane un approccio fondamentale per stabilire la diagnosi ed il sottotipo di mastocitosi, la valutazione globale del grado di proliferazione dei mastociti e delle sue conseguenze a livello sistemico, non può essere effettuata utilizzando tale approccio. Per tale motivo, si rende necessario identificare dei markers di malattia che si correlano con il coinvolgimento sistemico e che ne riflettono gli aspetti patologici. Un marker ideale per la mastocitosi dovrebbe: i) correlare con il numero di mastociti; ii) non subire variazioni nell'ambito di intervalli di tempo brevi; iii) non essere influenzato dalla degranolazione dei mastociti; iv) non subire alterazioni in altre patologie. Come marker dovrebbe anche correlare con il decorso clinico e predire la variante di mastocitosi, permettendo una valutazione prognostica ed una probabile responsività alla terapia. Dal momento che non esiste un marcatore ideale che racchiuda tutti questi requisiti, sarebbe auspicabile che la determinazione dei livelli di alcune molecole associate ai mastociti e/o la valutazione di alcuni parametri clinici e di laboratorio, forniscano informazioni utili sullo stato di malattia.

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di analizzare i dati dei pazienti afferenti al nostro Centro con la prospettiva di identificare dei probabili marcatori diagnostici e prognostici di malattia.

Nella nostra casistica vi è una distribuzione uniforme per fasce di età dei pazienti con MC (età media 27 anni) a conferma della prevalenza della MC nei bambini (16-19), mentre nella MS solo due pazienti sono in età infantile e vi è una età media di 49 anni. Inoltre, non vi sono differenze di sesso tra i due gruppi.

La nostra casistica comprende 5 famiglie con aggregazione di casi di mastocitosi. In tutte le 5 famiglie sembrano esserci differenti modalità di trasmissione ed in alcuni casi sembrerebbe essere implicata una mutazione *de novo*. Tali dati indicano che l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche nella mastocitosi può non essere riconducibile soltanto alla mutazione del recettore KIT, ma anche ad altri fattori genetici, molecolari ed ambientali che influenzano i differenti fenotipi clinici.

Per quanto riguarda la possibile evoluzione della MC in MS, i pazienti con MC sono stati seguiti per circa 7 anni dal momento della diagnosi. In tutti i 83 pazienti con MC i valori di triptasi sierica erano costanti nel tempo, così come le manifestazioni cliniche erano prevalentemente solo cutanee. In nessun caso si è avuta l'evoluzione verso una forma sistemica. I pazienti con MS sono stati seguiti per circa 5 anni dalla diagnosi definitiva ed in nessun caso si è avuta l'evoluzione di forme indolenti verso forme di tipo aggressive. In accordo con la letteratura, i

nostri dati dimostrano che i pazienti con mastocitosi sistemica indolente hanno, nella maggior parte dei casi, una prognosi buona ed una aspettativa di vita pari alla popolazione generale (67, 68).

La triptasi è una serina-proteasi secreta pressoché esclusivamente dai mastociti. L'aumento della triptasi sierica è considerato un criterio diagnostico minore di mastocitosi sistemica. Lo scopo di questo studio è stato quello di verificare il ruolo della triptasi come indicatore di gravità e di risposta alla terapia citoriduttiva in pazienti con mastocitosi. Nella nostra casistica, l'analisi dei valori di triptasi ha dimostrato che nel 75% dei pazienti con MC la triptasi è  $\leq 20 \mu\text{g/L}$  con un valore medio di  $19,1 \pm 16,9 \mu\text{g/L}$ , mentre è  $> 20 \mu\text{g/L}$  nell'94% dei pazienti con MS con una media di  $148,3 \pm 326,9 \mu\text{g/L}$  (**Figura 7**). Durante il periodo di *follow-up* i livelli di triptasi si sono mantenuti costanti nei casi di MSI, mentre aumentavano progressivamente nei casi di MSS ed MSA (**Figura 8**). Infine, nei pazienti sottoposti a terapia citoriduttiva (con interferone, cladribina od imatinib), i livelli di triptasi sierica si riducevano di oltre il 50% nei pazienti responsivi (valutati mediante biopsia osteomidollare) ma non in quelli non responsivi (**Figura 9**).

Questi dati indicano che la triptasi consente di discriminare tra pazienti con mastocitosi cutanea e sistemica ed è un marcatore utile per monitorare la progressione clinica delle varianti aggressive di mastocitosi sistemica e per valutare la risposta alla terapia citoriduttiva. In accordo con la letteratura (42, 43,

46, 71), indicano che la triptasi potrebbe essere un utile marker: 1) nello screening per la diagnosi differenziale di MS nei pazienti senza localizzazione cutanea; 2) nella valutazione dell'evoluzione della MC in MS; 3) nel monitorare l'evoluzione dei pazienti con MSI verso forme aggressive; 4) nella valutazione dell'eventuale responsività alla terapia.

Infine, per quanto riguarda i protocolli terapeutici, attualmente il trattamento dei pazienti con mastocitosi è nella maggior parte dei casi sintomatico basandosi su farmaci che agiscono sui mediatori liberati dai mastociti, come antistaminici e stabilizzatori di membrana dei mastociti (4, 5). Nei pazienti con MC e MS indolente la sintomatologia è ben controllata da tali farmaci anti-mediatori e la prognosi è buona; mentre pazienti con MSA e MCL, con una prognosi sfavorevole, richiedono uno specifico trattamento con farmaci citostatici (4, 5, 9, 71). I farmaci attualmente disponibili in grado di inibire la proliferazione dei mastociti, come l'Interferone alfa e la Cladribina sono, però, efficaci in una percentuale relativamente ridotta di pazienti con mastocitosi aggressiva (72-77). Recentemente una nuova categoria di farmaci, gli inibitori delle tirosin chinasi, si sono rivelati più efficaci ed in grado di indurre la remissione in una percentuale più elevata di pazienti (78-80). A tal riguardo, presso il nostro centro sono attualmente in corso due studi clinici di fase II sull'utilizzo rispettivamente della midostaurina e del dasatinib nelle forme aggressive di mastocitosi.

In conclusione, dall'analisi della nostra casistica di pazienti si evince che:

1. Su un periodo osservazionale di 7 anni, la maggior parte dei casi di mastocitosi cutanea non evolve in sistemica.
2. La triptasi è un indicatore di severità della malattia e potrebbe essere utile nella diagnosi, nella selezione dei pazienti che necessitano di una biopsia osteomidollare e nella documentazione della progressione di malattia.
3. L'eterogeneità della malattia suggerisce che la mutazione del gene KIT non è il solo fattore coinvolto nella proliferazione dei mastociti, ma che diversi fattori, quali altre alterazioni genetiche, il network citochinico ed altri eventi molecolari, sono implicati nella determinazione del fenotipo clinico.

In futuro si rendono, pertanto, necessari ulteriori studi per l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici, di molecole maggiormente efficaci e per l'identificazione di marcatori utili nel selezionare i pazienti da avviare ad uno specifico trattamento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Metcalfe DD. Classification and diagnosis of mastocytosis: current status. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 2S-4S.
2. Austen KF. Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 639-640.
3. Valent P. Biology, classification and treatment of human mastocytosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108: 385-397.
4. Escribano L., Akin C., Castells M., et al. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 2002; 81: 677-690.
5. Valent P., Akin C., Sperr WR., et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. *Br J Haematol* 2003; 122: 695-717.
6. Akin C., Metcalfe DD. Systemic mastocytosis. *Annu Rev Med* 2004; 55: 419-432.
7. Valent P., Horny HP., Escribano L., et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. Conference Report of "Year 2000 Working Conference on Mastocytosis". *Leuk Res* 2001; 25: 603-625.
8. Valent P., Horny HP., Li CY., et al. Mastocytosis (Mast cell disease). World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid



Tissues. eds: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. 2001; 1: 291-302.

9. Valent P., Akin C., Sperr WR., et al. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk Res* 2003; 27: 635-641.
10. Tefferi A., Pardanani A. Clinical, genetic, and therapeutic insights into systemic mast cell disease. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 58-64.
11. Nagata H., Worobec AS., Oh CK., et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene *c-kit* in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1995; 92: 10560-10564.
12. Longley BJ., Tyrrell L., Lu SZ., et al. Somatic *c-kit* activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis: establishment of clonality in a human mast cell neoplasm. *Nat Genet* 1996; 12: 312-314.
13. Longley BJ., Metcalfe DD., Tharp M., et al. Activating and dominant inactivating *c-kit* catalytic domain mutations in distinct forms of human mastocytosis. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1999; 96: 1609-1614.
14. Longley BJ., Reguera MJ., Ma Y. Classes of c-KIT activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk Res* 2001; 25: 571-576.

15. Feger F., Ribadeau Dumas A., Leriche L., et al. Kit and *c-kit* mutations in mastocytosis: a short overview with special reference to novel molecular and diagnostic concepts. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 110-114.
16. Wolff K., Komar M., Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res* 2001; 25: 519-528.
17. Hartmann K., Henz BM. Cutaneous mastocytosis - clinical heterogeneity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 143-146.
18. Brockow K. Urticaria pigmentosa. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 287-316.
19. Hannaford R., Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 15-21.
20. Castells M., Austen KF. Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 147-152.
21. Castells MC. Mastocytosis: classification, diagnosis, and clinical presentation. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 33-36.
22. Sperr WR., Horny HP., Valent P. Spectrum of associated clonal hematologic non-mast cell lineage disorders occurring in patients with systemic mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 140-142.

23. Horny HP., Sotlar K., Sperr WR., Valent P. Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage diseases: a histopathological challenge. *J Clin Pathol* 2004; 57: 604-608.
24. Sperr WR., Horny HP., Lechner K., Valent P. Clinical and biologic diversity of leukemias occurring in patients with mastocytosis. *Leuk Lymphoma* 2000; 37: 473-486.
25. Agis H., Sotlar K., Valent P., Horny HP. Ph-Chromosome-positive chronic myeloid leukemia with associated bone marrow mastocytosis. *Leuk Res* 2005; 29: 1227-1232.
26. Valent P., Ghannadan M., Akin C., et al. On the way to targeted therapy of mast cell neoplasms: identification of molecular targets in neoplastic mast cells and evaluation of arising treatment concepts. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 41-52.
27. Hauswirth AW., Sperr WR., Ghannadan M., et al. A case of smouldering mastocytosis with peripheral blood eosinophilia and lymphadenopathy. *Leuk Res* 2002; 26: 601-606.
28. Pardanani A., Brockman SR., Paternoster SF., et al. FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood* 2004; 104: 3038-3045.

29. Reisberg IR., Oyakawa S: Mastocytosis with malabsorption, myelofibrosis, and massive ascites. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 54-60.
30. Cherner JA., Jensen RT., Dubois A., et al. Gastrointestinal dysfunction in systemic mastocytosis. A prospective study. *Gastroenterology* 1988; 95: 657-667.
31. Jensen RT. Gastrointestinal abnormalities and involvement in systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 579-623.
32. Kors JW., van Doormaal JJ., de Monchy JG. Anaphylactoid shock following hymenoptera sting as a presenting symptom of systemic mastocytosis. *J Intern Med* 1993; 233: 255-258.
33. Oude Elberink JN., de Monchy JG., Kors JW., et al. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 153-154.
34. Biedermann T., Rueff F., Sander CA., Przybilla B. Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels. *Br J Dermatol* 1999; 141: 1110-1112.
35. Haeberli G., Bronnimann M., Hunziker T., Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1216-1220.

36. Bonadonna P., Perbellini O., Passalacqua G., et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 (3): 680-686.
37. Harvey JA., Anderson HC., Borek D., et al. Osteoporosis associated with mastocytosis confined to bone: report of two cases. *Bone* 1989; 10: 237-241.
38. Lidor C., Frisch B , Gazit D., et al. Osteoporosis as the sole presentation of bone marrow mastocytosis. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 871-876.
39. Floman Y., Amir G. Systemic mastocytosis presenting with severe spinal osteopenia and multiple compression fractures. *J Spinal Disord* 1991; 4: 369-373.
40. Kushnir-Sukov NM., Brittain E., Reynolds JC., et al. Elevated tryptase levels are associated with greater bone density in a cohort of patient with mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 139: 265-270.
41. Schwartz LB., Metcalfe DD., Miller JS., et al. Tryptase levels as an indicator of mast cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987; 316: 1622-1626.
42. Schwartz LB., Sakai K., Bradford TR., et al. The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal

- subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. *J Clin Invest* 1995; 96: 2702-2710.
43. Sperr WR., Jordan JH., Fiegl M., et al. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 136-141.
  44. Kanthawatana S., Carias K., Arnaout R., et al. The potential clinical utility of serum alpha-protryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1092-1099.
  45. Schwartz LB., Min HK., Ren S., et al. Tryptase precursors are preferentially and spontaneously released, whereas mature tryptase is retained by HMC-1 cells, Mono-Mac-6 cells, and human skin-derived mast cells. *J Immunol* 2003; 170: 5667-5673.
  46. Schwartz LB. Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytosis and associated hematologic disorders. *Leuk Res* 2001; 25: 553-562.
  47. Valent P., Sperr WR., Schwartz LB., Horny HP. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 3-11.

48. Min HK., Moxley G , Neale MC., Schwartz LB. Effect of sex and haplotype on plasma tryptase levels in healthy adults. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 48-51.
49. Schwartz LB., Bradford TR., Rouse C., et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol* 1994; 14: 190-204.
50. Sperr WR., Jordan JH., Baghestanian M., et al. Expression of mast cell tryptase by myeloblasts in a group of patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2001; 98: 2200-2209.
51. Sperr WR., Stehberger B., Wimazal F., et al. Serum tryptase measurements in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 1097-1105.
52. Horny HP., Valent P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res* 2001; 25: 543-551.
53. Horny HP., Sillaber C., Menke D., et al. Diagnostic value of immunostaining for tryptase in patients with mastocytosis. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1132-1140.
54. Jordan JH., Walchshofer S., Jurecka W., et al. Immunohistochemical properties of bone marrow mast cells in systemic mastocytosis:

- evidence for expression of CD2, CD117/Kit, and bcl-x(L). *Hum Pathol* 2001; 32: 545-552.
55. Sotlar K., Horny HP., Simonitsch I., et al. CD25 indicates the neoplastic phenotype of mast cells: a novel immunohistochemical marker for the diagnosis of systemic mastocytosis (SM) in routinely processed bone marrow biopsy specimens. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28: 1319-1325.
  56. Krokowski M., Sotlar K., Krauth MT., et al. Delineation of patterns of bone marrow mast cell infiltration in systemic mastocytosis: value of CD25, correlation with subvariants of the disease, and separation from mast cell hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 560-568.
  57. Sperr WR., Escribano L., Jordan JH., et al. Morphologic properties of neoplastic mast cells: delineation of stages of maturation and implication for cytological grading of mastocytosis. *Leuk Res* 2001; 25: 529-536.
  58. Escribano L., Diaz-Agustin B., Lopez A., et al. Immunophenotypic analysis of mast cells in mastocytosis: When and how to do it. Proposals of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA). *Cytometry B Clin Cytom* 2004; 58: 1-8.
  59. Escribano L., Orfao A., Diaz-Agustin B., et al. Indolent systemic mast cell disease in adults: immunophenotypic characterization of bone



- marrow mast cells and its diagnostic implications. *Blood* 1998; 91: 2731-2736.
60. Escribano L., Diaz-Agustin B., Bellas C., et al. Utility of flow cytometric analysis of mast cells in the diagnosis and classification of adult mastocytosis. *Leuk Res* 2001; 25: 563-570.
  61. Furitsu T., Tsujimura T., Tono T., et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of the c-kit product. *J Clin Invest* 1993; 92: 1736-1744.
  62. Beghini A., Tibiletti MG., Roversi G., et al. Germline mutation in the juxtamembrane domain of the kit gene in a family with gastrointestinal stromal tumors and urticaria pigmentosa. *Cancer* 2001; 92: 657-662.
  63. de Silva CM., Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): C-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinib. *Pathol Oncol Res* 2003; 9: 13-19.
  64. Rapley EA., Hockley S., Warren W., et al. Somatic mutations of KIT in familial testicular germ cell tumours. *Br J Cancer* 2004; 90: 2397-2401.
  65. Nakai Y., Nonomura N., Oka D., et al. KIT (c-kit oncogene product) pathway is constitutively activated in human testicular germ cell tumors. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 337: 289-296.

66. Pullarkat VA., Bueso-Ramos C., Lai R., et al. Systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast-cell lineage disease: analysis of clinicopathologic features and activating c-kit mutations. *Am J Hematol* 2003; 73: 12-17.
67. Lim KH., Tefferi A., Lasho TL., et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009; 10.
68. Escribano L., Alvarez-Twose I., Sánchez-Muñoz L., et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 (3): 514-521.
69. Soter NA., Austen KF., Wasserman SI. Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1979; 301: 465-469.
70. Godt O., Proksch E., Streit V., Christophers E. Short- and long-term effectiveness of oral and bath PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *Dermatology* 1997; 195: 35-39.
71. Valent P., Akin C., Escribano L., et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 435-453.

72. Kluin-Nelemans HC., Jansen JH., Breukelman H., et al. Response to interferon alfa-2b in a patient with systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 619-623.
73. Delaporte E., Pierard E., Wolthers BG., et al. Interferon-alpha in combination with corticosteroids improves systemic mast cell disease. *Br J Dermatol* 1995; 132: 479-482.
74. Hauswirth AW., Simonitsch-Klupp I., Uffmann M., et al. Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature. *Leuk Res* 2004; 28: 249-257.
75. Tefferi A., Li CY., Butterfield JH., Hoagland HC. Treatment of systemic mast cell disease with cladribine. *N Engl J Med* 2001; 344: 307-309.
76. Kluin-Nelemans HC., Oldhoff JM., Van Doormaal JJ., et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 2003; 102: 4270-4276.
77. Tefferi A. Treatment of systemic mast cell disease: beyond interferon. *Leuk Res* 2004; 28: 223-224.
78. Akin C., Brockow K., D'Ambrosio C., et al. Effects of tyrosine kinase inhibitor STI571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit. *Exp Hematol* 2003; 31: 86-92.

79. Pardanani A., Ketterling RP., Brockman SR., et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003; 102: 3093-3096.
80. Fritsche-Polanz R., Jordan JH., Feix A., et al. Mutation analysis of C-KIT in patients with myelodysplastic syndromes without mastocytosis and cases of systemic mastocytosis. *Br J Haematol* 2001; 113: 357-364.

## Tabella I - Classificazione WHO

Varianti	Abbreviazioni
Mastocitosi Cutanea - Mastocitosi Cutanea Maculopapulare* - Mastocitosi Cutanea Diffusa - Mastocitoma Cutaneo	MC
Mastocitosi Sistemica Indolente - Mastocitosi Sistemica <i>Smouldering</i> - Mastocitosi Isolata del Midollo Osseo	MSI MSS BMM
Mastocitosi Sistemica con Associato Disordine Clonale Ematopoietico Non Mastocitario**	SM-AHNMD
Mastocitosi Sistemica Aggressiva - ASM con eosinofilia***	MSA
Leucemia Mastocitaria	MCL
Sarcoma Mastocitario	MCS
Mastocitoma Extracutaneo	

\**Urticaria pigmentosa*

\*\*Il sottotipo di AHNMD è stabilito in base ai criteri WHO

\*\*\*In alcuni di questi pazienti è riscontrabile la presenza del gene di fusione FIP1L1-PDGFR

**Tabella II - Mastocitosi: Diagnosi Differenziale**

<i>Nomenclatura Proposta</i>	<i>Sinonimi</i>	<i>Fisiopatologia</i>	<i>Criteri Diagnostici</i>
Iperplasia Mastocitaria	Mastocitosi reattiva	Crescita di mastociti non neoplastici, in genere reversibile, indotta da SCF	Aumento locale o sistemico dei mastociti, assenza di lesioni cutanee tipiche (tipo MC), criteri per la diagnosi di MS insufficienti, patologia sottostante (neoplasia, infiammazione)
Mastocitosi	Disordine proliferativo mastocitario Malattia mastocitaria primaria Mastocitosi primaria	Mastociti neoplastici, crescita SCF-indipendente, mutazione puntiforme di <i>c-kit</i>	Lesioni cutanee tipiche (MC) <b>e/o</b> presenza di criteri diagnostici per MS, <b>oppure</b> diagnosi di malattia mastocitaria locale
Trasformazione mastocitaria in neoplasia mieloide non mastocitaria	Sindrome mastocitaria mielodisplastica Leucemia mielomastocitica	Sindrome mielodisplastica o mieloproliferativa coesistente, i progenitori mieloidi conservano una certa capacità di differenziarsi in mastociti	Aumento dei mastociti francamente immaturi (tipo-blasti) nel midollo osseo o nel sangue periferico, assenza di lesioni cutanee tipiche, criteri per la diagnosi di MS insufficienti, sindrome mielodisplastica o mieloproliferativa o leucemia mieloide acuta coesistente (criteri FAB)
Leucemia mieloide acuta con espressione di triptasi e/o mutazione al codone 816 di <i>c-kit</i>	Leucemia mieloide acuta triptasi <sup>+</sup> (1) Leucemia mieloide acuta con mutazione 816 di <i>c-kit</i> (1)	L'arresto della maturazione impedisce la differenziazione dei progenitori immaturi in mastociti	Leucemia mieloide acuta, assenza di lesioni cutanee tipiche, criteri per la diagnosi di MS insufficienti, presenti 1-2 criteri minori di MS

(1) Le leucemie mieloidi acute triptasi<sup>+</sup> e/o con mutazione 816 di *c-kit* sono spesso CD2<sup>+</sup> e appartengono a M4eo oppure M3 e M2 (criteri FAB)

### Tabella III - Criteri per la Diagnosi di Mastocitosi Sistemica

---

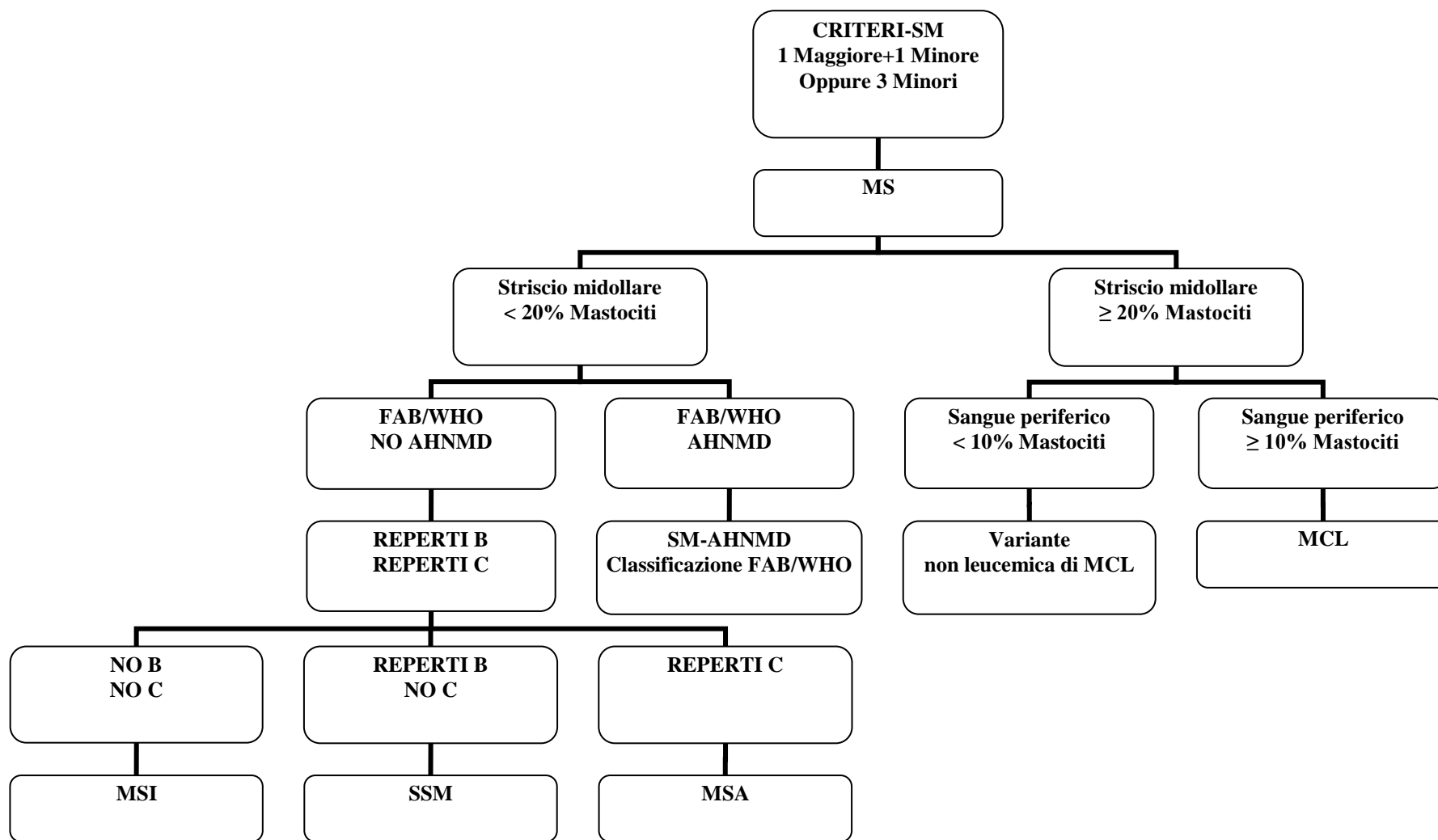
<b><i>Mastocitosi Cutanea:</i></b>	Lesioni cutanee tipiche: Segni clinici tipici (UP/MCMP, MCD, Mastocitoma) <b>ed</b> esame istologico con tipici infiltrati mastocitari (pattern di infiltrazione diagnostico: multifocale o diffuso)
<b><i>Mastocitosi Sistemica:</i></b>	Criteri MS
Maggiore	Infiltrati mastocitari multifocali densi (> 15 mastociti aggregati) in sezioni istologiche di midollo osseo <b>e/o</b> di altri organi extracutanei con immunohistochimica positiva per triptasi o con altri metodi di colorazione dei mastociti
Minori	a) Presenza di: > 25% di mastociti di forma fusata in infiltrati mastocitari rilevati in sezioni istologiche di midollo osseo od altri organi extracutanei, <b>oppure</b> > 25% di mastociti atipici (tipo I + tipo II) negli strisci di midollo osseo  b) Positività della mutazione puntiforme del codone 816 del <i>gene KIT</i> (Asp816→Val) nel midollo osseo o in altri organi extracutanei  c) Positività per CD2 e/o CD25 in mastociti <i>KIT</i> <sup>+</sup> del midollo osseo o di altri organi extracutanei  d) Concentrazioni sieriche di triptasi persistentemente > 20 µg/L (in caso di AHNMD questo criterio non è valido) <sup>1</sup>

La diagnosi di Mastocitosi Sistemica (MS) viene posta se sono presenti:  
un criterio maggiore + un criterio minore, **oppure** tre criteri minori

---

<sup>1</sup> In casi di leucemia mieloide acuta, di sindromi mielodisplastiche e di sindromi mieloproliferative sono stati riportati livelli sierici di triptasi aumentati in assenza del numero di mastociti o di segni di mastocitosi

**Tabella IV - Algoritmo Diagnostico delle Varianti di Mastocitosi Sistemica**





**Tabella V** - Trattamento dei sintomi correlati ai mediatori nella MC<sub>SY</sub>/MS<sub>SY</sub>

<b>Sintomi ed effetti dei mediatori</b>	<b>Step*</b>	<b>Terapia**</b>
<b>Sistema cardiovascolare</b>		
- Episodi ricorrenti di ipotensione e tachicardia	1. 2. 3.	Antistaminici anti-H1+anti-H2 Glucocorticoidi Acido acetil-salicilico in casi selezionati
- Episodi ricorrenti di shock anafilattico	1. 2. 3.	Antistaminici anti-H1+anti-H2 Antistaminici anti-H1+anti-H2 e basse dosi di glucocorticoidi Farmaci anti-mediatori sperimentali
- Allergia (IgE specifiche dimostrate)	1. 2. 3.	Antistaminici anti-H1+anti-H2 Immunoterapia specifica (se è noto l'allergene) Terapia a breve termine con glucocorticoidi orali
<b>Apparato gastrointestinale</b>		
- Ulcera peptica + emorragia (MSA/MCL)	1. 2. 3.	Antistaminici anti-H2 IPP+anti-H2 Fibrinogeno, fattori della coagulazione, piastrine
- Diarrea, dolore addominale, crampi addominali, nausea, vomito	1. 2. 3. 4.	Antistaminici anti-H1+anti-H2 Sodio cromoglicato Antileucotrieni Terapia a breve termine con glucocorticoidi orali
<b>Apparato scheletrico</b>		
- Dolore osseo	1. 2.	Analgesici, FANS Considerare la radioterapia nei casi severi
- Osteopenia - Osteopenia severa od - Osteoporosi	1. 2. 3.	Calcio+vitamina D; estrogeni/testosterone Bifosfonati Considerare IFN- $\alpha$
<b>Sintomi neurologici</b>		
- Cefalea	1. 2.	Antistaminici anti-H1+anti-H2 Sodio cromoglicato

\*In tutti i casi il primo trattamento consiste nell'evitare i fattori scatenanti.

\*\*Tutti i pazienti a rischio di reazioni avverse devono essere istruiti sull'uso dell'adrenalina autoiniezzabile.

## Tabella VI - Selezione dei pazienti con MS per la terapia citostatica e schema terapeutico

---

<b>Step A:</b>	- Indagare sulla presenza dei reperti C e stabilire la diagnosi di MSA, MCL, o sarcoma mastocitario; - Se non sono presenti i reperti C e non ci sono i criteri per la diagnosi di MSA, CML o sarcoma mastocitario, il paziente non è candidato alla terapia citostatica o ai farmaci biologici.
<b>Step B:</b>	- Ricercare la presenza di bersagli molecolari per i farmaci biologici: wt KIT, KIT-D816V, etc.; ed <u>escludere un AHNMD</u> come causa primaria dei reperti C.
<b>Step C:</b>	- Definire lo schema terapeutico: KIT-D816V:  a) interferone-alfa + corticosteroidi b) nei pazienti che non tollerano l'interferone o in cui non vi è risposta → 2CdA (cladribina) c) *nei casi aggressivi o in caso di recidiva o con diagnosi di MCL → considerare la polichemioterapia - nel caso di risposta alla chemioterapia → d) considerare il trapianto  Altre mutazioni: a) identificare il farmaco biologico adatto (imatinib, altri inibitori delle tirosin chinasi) b) se non vi è risposta → procedere come nei pazienti con la mutazione KIT-D816V

---

\*Questi pazienti sono anche candidati per la terapia con i farmaci biologici. Nel caso di risposta a tali farmaci, dovrebbe essere preso in considerazione il trapianto.

**Tabella VII - Casistica del centro**

	<b>MC</b>	<b>MS</b>
Totale pazienti	83	35
Età media (anni)	27	49
Range di età (anni)	1-80	2-76
Sesso		
- Maschi	34	20
- Femmine	49	15
Durata della malattia (anni)	7	5
Varianti		
- MSI	-	22
- MSS	-	7
- MSA	-	5*
- MCL	-	1**
- MCS	-	-
- Mastocitoma extracutaneo	-	-

\* Due pazienti deceduti.

\*\* Paziente deceduto.

**Tabella VIII - Caratteristiche cliniche dei pazienti con MC e MS**

	<b>No. Pazienti (%)</b>	
	<b>MC</b>	<b>MS</b>
Totale pazienti	83	35
Interessamento Cutaneo	83 (100%)	21 (60%)
Sistema Cardiovascolare (Ipotensione, shock)	4 (5%)	24 (69%)
Apparato Gastrointestinale (RGE, nausea e vomito, diarrea, dolori addominali)	10 (12%)	24 (69%)
Apparato Scheletrico (Osteoporosi, lesioni osteoaddensanti, lesioni osteolitiche)	14 (17%)	19 (54%)
Epato/splenomegalia, Linfadenomegalia	-	11 (31%)
Sistema Ematopoietico	-	5 (14%)

RGE: reflusso gastroesofageo.

**Tabella IX - Protocolli terapeutici in pazienti con MC**

	<b>No. Pazienti</b>
Totale pazienti	83
Non in trattamento*	34
Antistaminici anti-H1 +/- anti-H2	21
Antistaminici anti-H1 +/- anti-H2 + Sodio Cromoglicato	5
Antistaminici anti-H1 +/- anti-H2 + Ketotifene	10
Antistaminici anti-H1 +/- anti-H2 + P-UVA terapia	3
P-UVA terapia	10

\*Pazienti che praticano terapia antistaminica al bisogno.

**Tabella X - Protocolli terapeutici in pazienti con MS**

	No. Pazienti				
	Totale	MSI	MSS	MSA	MCL
Totale pazienti	35	-	-	-	-
Non in trattamento*	6	6	-	-	-
Antistaminici anti-H1 ± anti-H2 ± Sodio Cromoglicato ± Ketotifene ± Antileucotrieni ± Glucocorticoidi	21	16	5	-	-
Terapia Citoriduttiva:					
- IFN- $\alpha$	2	-	-	1	1**
- Cladribina	2	-	-	2***	-
- Imatinib	2	-	1	-	1**
- Dasatinib	2	-	1	1**	-

\* Pazienti che praticano terapia antistaminica al bisogno.

\*\* Pazienti deceduti.

\*\*\* Un paziente su due deceduto.



**Figura 1**  
Orticaria pigmentosa dell'adulto (in alto) e forma maculo/papulare del bambino (in basso).

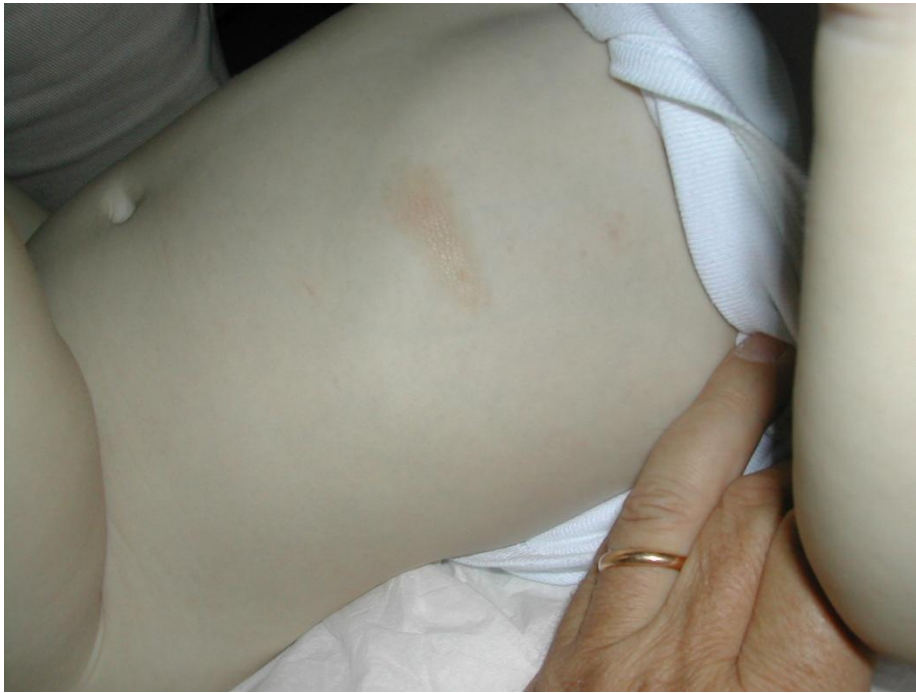


**Figura 2**  
Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) dell'adulto.

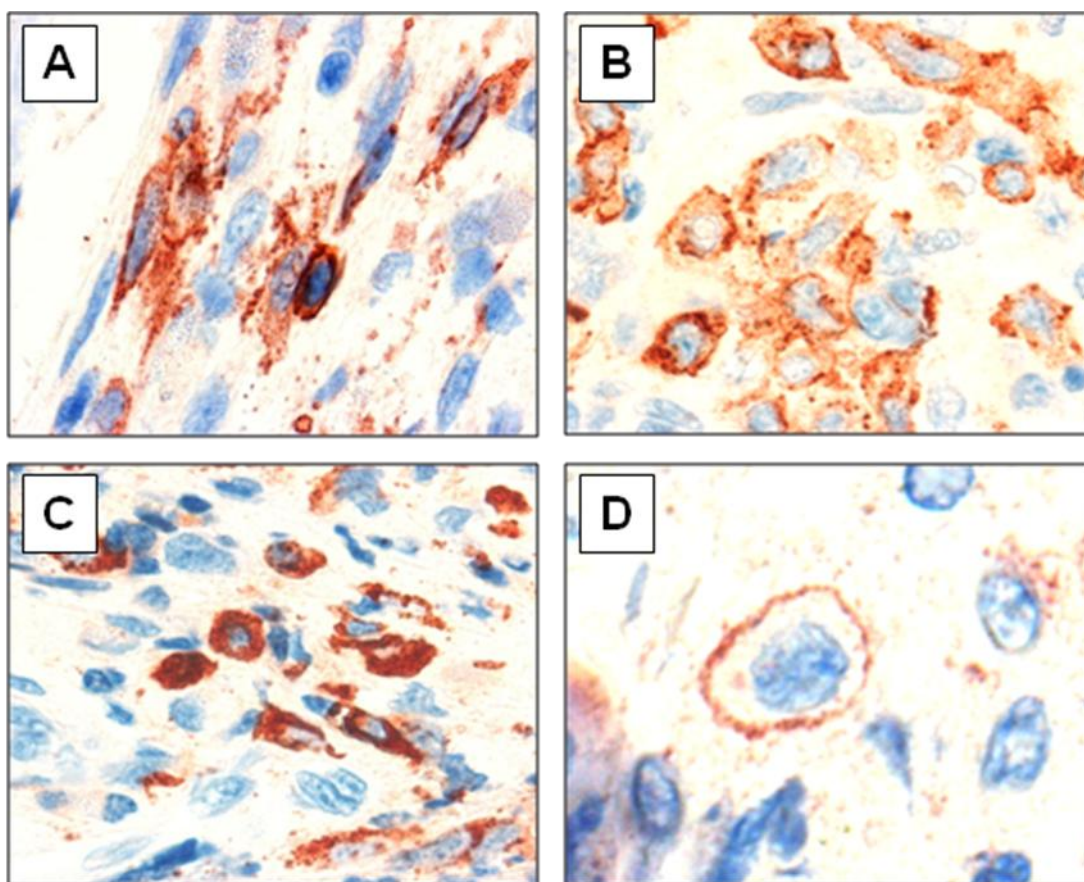




**Figura 3**  
Mastocitosi cutanea diffusa del bambino

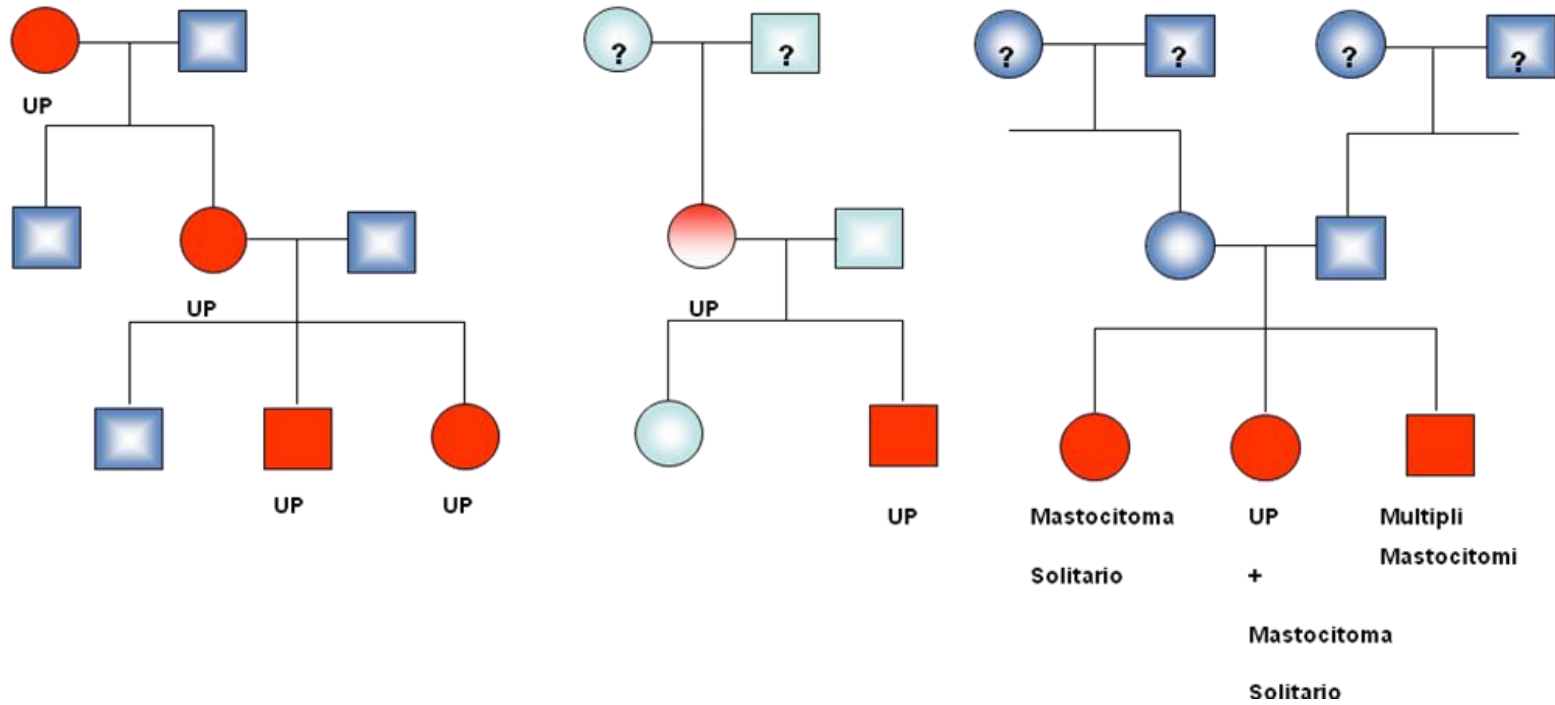


**Figura 4**  
Mastocitoma cutaneo del bambino.



**Figura 5**

Biopsia osteomidollare di un paziente con mastocitosi sistemica aggressiva. Colorazione immunohistochimica con anticorpi anti-CD117 (A, B), anti-triptasi (C) ed anti-CD25 (D).



**Figura 6**  
 Esempi di casi di aggregazione familiare di mastocitosi.  
 UP : Urticaria Pigmentosa

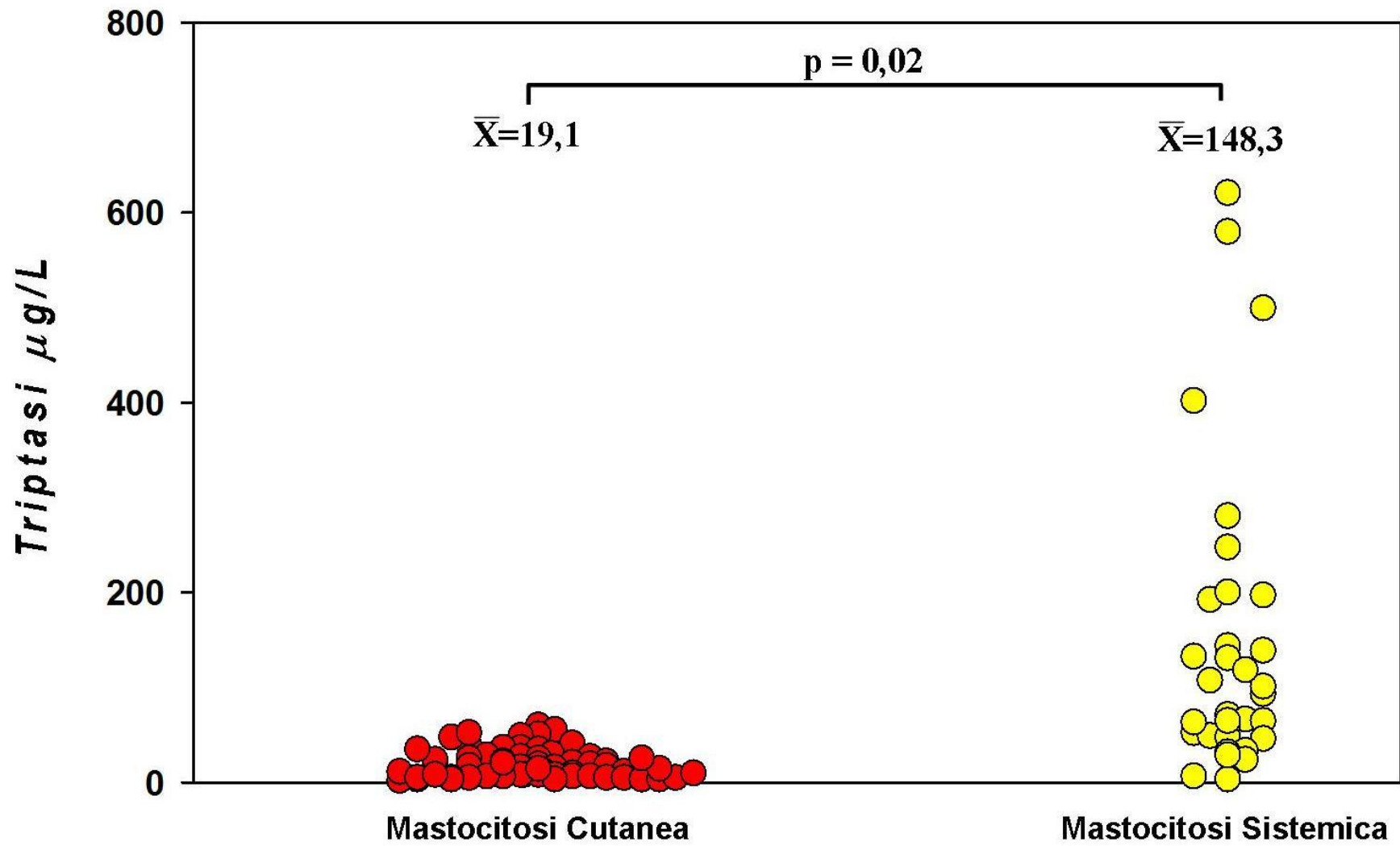
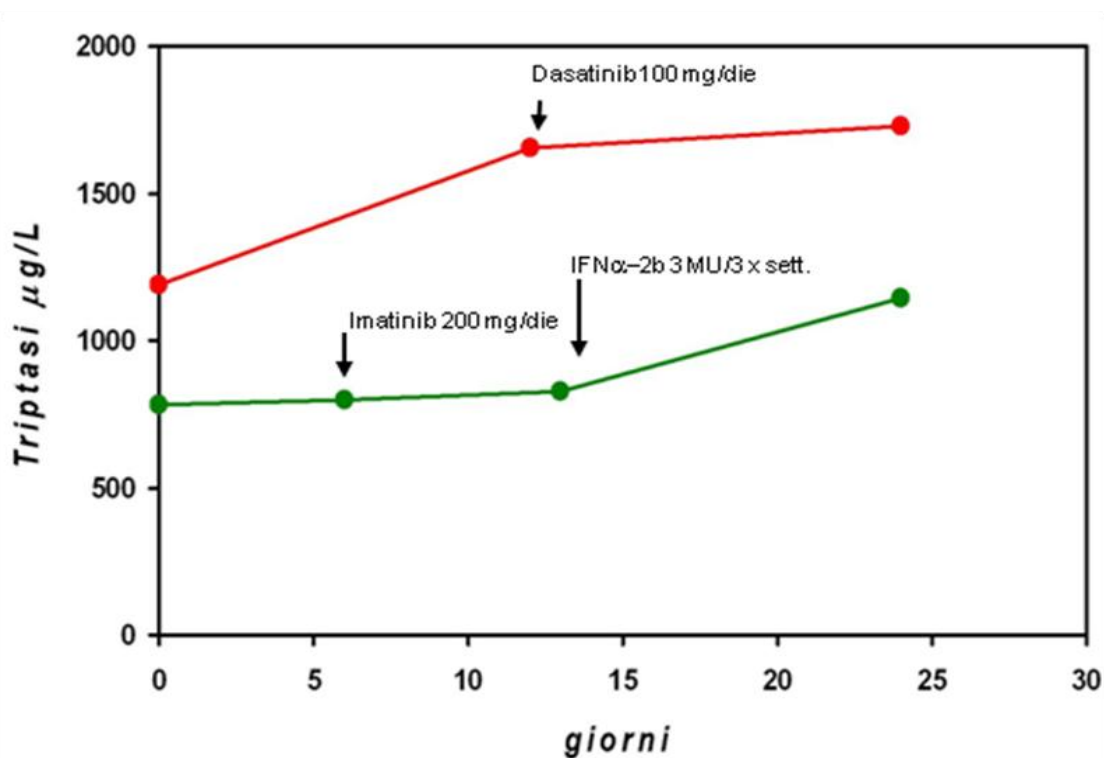
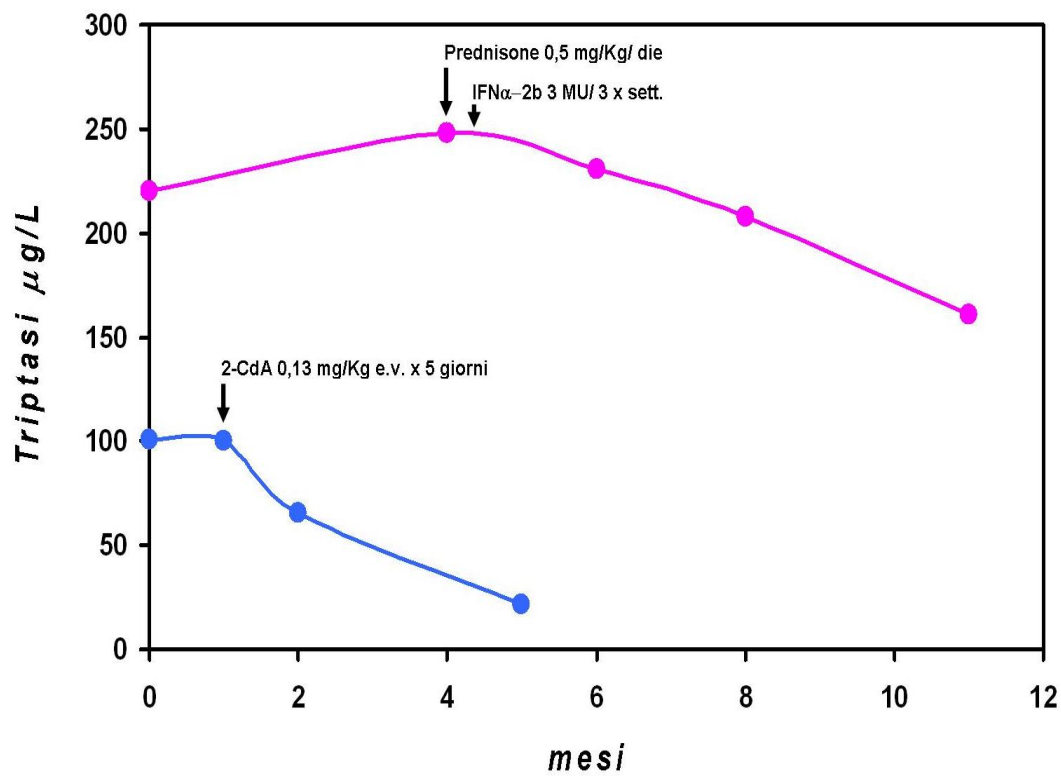


Figura 7





**Figura 9**