

**Audizione informale Commissione Sanità
1 Agosto 2013**

**Richiesta di inserimento della Mastocitosi nel nuovo
Elenco delle Malattie Rare**

**Prof. Massimo Triggiani
Presidente
Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica
SIAIC**

CHE COS'E' LA MASTOCITOSI?

La mastocitosi è una patologia rara caratterizzata da un'abnorme proliferazione ed accumulo di mastociti in differenti organi e tessuti quali la cute, il midollo osseo, il fegato, la milza, il tratto gastrointestinale ed i linfonodi. 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 e i reperti clinici della mastocitosi possono dipendere dalla massiva liberazione di mediatori chimici da parte dei mastociti (istamina, cisteinil-leucotrieni, prostaglandine, *Platelet-Activating Factor*, eparina, triptasi, chimasi), dall'infiltrazione tissutale di mastociti e/o dalla eventuale presenza di anomalie ematologiche associate.

La mastocitosi comprende un ampio spettro di entità cliniche estremamente eterogenee per sintomatologia, decorso clinico e prognosi. La World Health

Organization (WHO) distingue 7 varianti di mastocitosi: Mastocitosi Cutanea (CM), Mastocitosi Sistemica Indolente (ISM), Mastocitosi Sistemica con Associato Disordine Clonale Ematopoietico Non Mastocitario (SM-AHNMD), Mastocitosi Sistemica Aggressiva (ASM), Leucemia Mastocitaria (MCL), Sarcoma Mastocitario (MCS) e Mastocitoma Extracutaneo.

CENNI STORICI

La mastocitosi fu descritta per la prima volta da Nettleship e Tay come una “Rara forma di orticaria” sul *British Medical Journal* nel 1869. Nel 2001, l’Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO) ha formulato i criteri per la diagnosi e la classificazione che sono utilizzati attualmente e, basandosi sul concetto che la mastocitosi spesso si comporta come una malattia mieloproliferativa, ha inserito la mastocitosi tra le malattie clonali ematopoietiche.

Nel 2006 nasce la **Rete Italiana Mastocitosi (RIMA)** dall'esigenza di creare un network tra tutti i Centri Italiani impegnati nella diagnosi e nella terapia della mastocitosi. Nel 2009 i Centri RIMA attivano il **Registro Italiano Mastocitosi** per rispondere alla necessità di poter approfondire le conoscenze relative a tale patologia mediante la condivisione di dati clinici, esperienze pratiche ed informazioni.

Nel 2008 per iniziativa di un gruppo di pazienti nasce l'**Associazione Italiana Mastocitosi (ASIMAS)**, un'associazione di volontariato che svolge la propria attività in collaborazione con i principali centri di mastocitosi, sia universitari che ospedalieri, e la cui mission è il sostegno ai pazienti ed alle loro famiglie al fine di migliorare la qualità della vita dei pazienti ed aiutarli nella lotta che contro la malattia.

CHE COSA SONO I MASTOCITI?

I mastociti sono cellule effettrici del sistema immunitario che si localizzano in vari tessuti, tra cui il derma. Tali cellule contengono numerosi mediatori tra cui il più noto è l'istamina. L'interazione dei mediatori liberati dai mastociti con i rispettivi recettori è responsabile dei diversi segni e sintomi che si verificano nella mastocitosi a livello dei differenti organi ed apparati come il sistema cardiovascolare, la cute, il sistema gastrointestinale, l'apparato respiratorio e l'apparato scheletrico.

EPIDEMIOLOGIA

La mastocitosi è una patologia rara, la cui prevalenza, stimata sulla base di studi epidemiologici condotti negli Stati Uniti ed in Europa, è di 1 caso su 40.000 abitanti. Dai dati della letteratura si evidenzia che le varianti di mastocitosi più frequenti sono la mastocitosi cutanea e la mastocitosi

sistemica indolente. Inoltre, a differenza dei bambini che sono affetti pressoché esclusivamente dalla forma cutanea, i pazienti adulti con orticaria pigmentosa (specialmente con elevati livelli di triptasi sierica) presentano quasi sempre la variante sistemica indolente. Negli adulti nella maggior parte dei casi la mastocitosi insorge tra i 20 e i 40 anni e, meno frequentemente, in età avanzata. Sono riportati in letteratura circa 50 casi di mastocitosi familiare che deve essere considerata, comunque, un'evenienza rara.

QUAL'E' LA CAUSA DELLA MASTOCITOSI?

La mastocitosi è una malattia clonale causata da una mutazione del gene *c-kit* che codifica per KIT, il recettore dello *Stem Cell Factor* (SCF), che rappresenta il principale fattore in grado di stimolare la proliferazione e l'attivazione dei mastociti umani.

QUALI SONO LE MANIFESTAZIONI CLINICHE?

Le caratteristiche cliniche e l'evoluzione della mastocitosi presentano un'alta variabilità tra i pazienti. 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.

Nelle forme di mastocitosi con interessamento cutaneo segni e sintomi frequenti sono rappresentati da prurito, eritema, e formazione di pomfi, specialmente dopo irritazione meccanica della cute.

I sintomi gastrointestinali comprendono diarrea, crampi addominali, ulcera peptica ed emorragie gastrointestinali.

In molti pazienti con mastocitosi sono presenti alterazioni scheletriche che possono andare da forme di osteopenia ed osteoporosi con fratture patologiche.

Le reazioni anafilattiche sono state descritte in tutte le forme di mastocitosi.

La percentuale di pazienti con questo tipo di manifestazione varia tra il 22 e il 50% con una maggiore prevalenza negli adulti. Le punture di imenotteri (api e vespe) rappresentano il fattore che più comunemente è in grado di scatenare delle reazioni severe. Altri fattori, che agiscono attivando direttamente i mastociti con meccanismo non immunologico, come alcuni farmaci, gli alimenti, i mezzi di contrasto iodati e le sostanze somministrate durante l'anestesia generale (ad es. i farmaci miorilassanti), così come stimoli fisici massivi (ad es. cambiamenti repentini di temperatura, esposizione improvvisa ad acqua fredda), sono ulteriori possibili fattori scatenanti di reazioni anafilattiche nei pazienti con mastocitosi.

COME SI EFFETTUA LA DIAGNOSI DI MASTOCITOSI?

La diagnosi di mastocitosi cutanea è basata sulla presenza delle caratteristiche lesioni cutanee e sulla presenza di tipici infiltrati mastocitari alla biopsia cutanea.

In tutti i casi di sospetta mastocitosi un utile approccio iniziale consiste nella determinazione dei livelli sierici di triptasi. La triptasi è una proteina immagazzinata nei granuli dei mastociti e secreta pressoché esclusivamente da queste cellule. Nei pazienti con mastocitosi, i livelli di triptasi sierica sono in relazione sia al grado di attivazione e sia al grado di proliferazione dei mastociti. La conferma definitiva della diagnosi avviene mediante la biopsia osteomidollare.

Per quanto sopra esposto si propone l'inserimento della MASTOCITOSI nell'Elenco delle Malattie Rare, attualmente in fase di aggiornamento, per i seguenti motivi:

- **E' una patologia estremamente invalidante che determina sintomi continui fortemente disabilitanti (prurito, diarrea, vomito osteoporosi)**
- **Porta un elevatissimo rischio di reazioni anafilattiche (da farmaci, alimenti, punture di insetti, etc.) per cui i pazienti richiedono percorsi specifici di protezione (ad es. disponibilità di adrenalina) e prevenzione (ad es. per interventi chirurgici)**
- **Necessita di monitoraggio continuo per riconoscere precocemente lo sviluppo di patologie emato-oncologiche**
- **Rientra pienamente nei criteri epidemiologici di malattia rara ed è riconosciuta come tale in tutti i Paesi europei**