

Questionario ECM FAD
 disponibile dal 20 ottobre 2020 su:
www.siaip.it

Le sindromi da attivazione mastocitaria

A cura della Commissione Diagnostica della SIAIP
 Davide Caimmi^{1,2}, Simona Barni³, Carla Mastroianni⁴, Stefania Arasi⁵,
 Fernanda Chiera⁶, Pasquale Comberiat⁷, Umberto Pelosi⁸,
 Francesco Paravati⁶ (coordinatore)

¹ Unità di Allergologia, CHU de Montpellier, Università di Montpellier, Francia; ² UMR-S 1136 INSERM, Università Sorbona, Equipe EPAR - IPLESP, Parigi, Francia; ³ SOSA Allergologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze; ⁴ Dipartimento di Pediatria, Ospedale Universitario Policlinico di Bari, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ⁵ Unità di Ricerca in Medicina Predittiva e Preventiva, Area di Ricerca Malattie Sistemiche e Multifattoriali, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ⁶ UOC Pediatria Ospedale San Giovanni di Dio, Crotone; ⁷ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di Pediatria, Università di Pisa; ⁸ Past Direttore, UOC di Pediatria, Ospedale Santa Barbara, Iglesias

ABSTRACT

I mastociti possono attivarsi in numerose condizioni fisiologiche e patologiche. La sindrome da attivazione dei mastociti (MCAS), è una condizione immunologica in cui i mastociti rilasciano in modo inappropriato ed eccessivo mediatori chimici, causando una serie di sintomi gravi e ricorrenti. I sintomi principali possono coinvolgere diversi apparati, e alcuni pazienti riportano reazioni anafilattiche o anafilattoidi a ripetizione. A differenza della mastocitosi, in cui i pazienti hanno livelli anormalmente alti di mastociti, i pazienti con MCAS hanno un numero normale di queste cellule, che tuttavia sono iper-reattive, in seguito a stimolo da parte di numerosi trigger. L'obiettivo del seguente lavoro è di presentare le più recenti conoscenze riguardo la MCAS, che sono ancora oggi oggetto di ricerca. Abbiamo quindi voluto rispondere alle seguenti domande: qual è l'attuale definizione e classificazione delle MCAS? Quali i criteri diagnostici, clinici e di laboratorio, da utilizzare? Quali sono le patologie con cui la MCAS entra in diagnosi differenziale? Quali sono le strategie terapeutiche da mettere in atto?

PAROLE CHIAVE: cellule mastocitarie, mastocitosi, sindrome da attivazione mastocitaria, triptasi

CORRISPONDENZA

Davide Caimmi
davide.caimmi@gmail.com

Conflitto di interessi: gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Caimmi D, Barni S, Mastroianni C, et al. Le sindromi da attivazione mastocitaria. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(03):I-XVI.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

Le cellule mastocitarie [o mast cells (MCs)] sono delle cellule effettrici multifunzionali coinvolte nella immunità innata e acquisita e sono i guardiani della risposta infiammatoria¹⁻⁵. Le MCs, insieme ai basofili circolanti nel sangue, esprimono costitutivamente sulla loro superficie il recettore ad alta affinità per le IgE (IgERs), conosciuto come FcεRI, e producono numerosi mediatori infiammatori e vasoattivi¹⁻⁷. Molti di questi mediatori sono contenuti in granuli metacromatici delle MCs e dei basofili. Nel corso degli episodi di anafilassi allergica, l'allergene induce il cross-linking dei recettori per le IgE che si traduce in un immediato rilascio dei mediatori preformati nello spazio extracellulare¹⁻⁷.

I basofili possono partecipare nella risposta allergica e in altri processi infiammatori allo stesso modo delle MCs^{4,5,8}. Comunque non tutti gli episodi allergici necessariamente coinvolgono entrambe le linee cellulari anche se la reazione è sistemica e severa. Inoltre, alcuni mediatori che causano una reazione rilevante clinicamente sono sintetizzati e rilasciati, in prima istanza, dalle MCs tissutali¹⁻⁵.

La capacità delle MCs e dei basofili di rilasciare i mediatori dell'anafilassi in risposta

ad uno specifico agonista dipende da diversi fattori, compreso la condizione sottostante (patologia), il numero e il tipo di recettori coinvolti, le molecole di segnale coinvolte e il *background* genetico del soggetto⁸⁻¹².

La severità della reazione è inoltre influenzata dal numero di MCs (e basofili) coinvolti nell'evento, la natura e il numero di allergeni IgE reattivi, il tipo e la quantità di IgE, la presenza di co-morbilità, altri fattori dipendenti dal paziente (utilizzo di sostanze stupefacenti, nicotina e alcool), il tipo e la quantità di citochine e chemochine e la reattività dei vari apparati a questi mediatori¹³⁻¹⁸.

L'attivazione mastocitaria [*mast cell activation* (MCA)] può essere documentata in numerose condizioni fisiologiche e patologiche. La MCA acuta si trova nelle reazioni allergiche IgE-mediate e, in ultima istanza, può risultare in un'anafilassi sistemica^{1-3,5,17-19}. Una MCA severa, pericolosa per la vita può svilupparsi quando: 1) l'attivazione delle MCs è massiva, 2) quando le MCs sono in uno stato di iper-attivazione e 3) quando le co-morbilità rendono il paziente meno tollerante alla MCA. La sindrome da attivazione mastocitaria [*o mast cell activation syndrome* (MCAS)] può essere diagnosticata quando il coinvolgimento delle MCs è documentato e la reazione è severa¹⁹⁻²⁶.

Negli ultimi 50 anni, i sintomi clinici risultati dalla MCA sono stati documentati nel contesto delle malattie allergiche. Più recentemente, comunque, la MCA è stata considerata anche nel contesto delle neoplasie delle MCs^{20-22,25-27}.

Vista la sua complessa eziologia, i criteri diagnostici sono stati stilati e le varianti della MCAS sono state delineate da un gruppo di esperti in una consensus²⁵⁻²⁷.

Definizione

Le sindromi da attivazione mastocitaria [*mast cell activation syndromes* (MCASs)] sono un gruppo di disordini caratterizzati dalla presenza di sintomi dovuti al rilascio di mediatori delle MCs^{25,26,28}.

Quando i sintomi da MCA sono severi e ricorrenti, la diagnosi di MCAS deve essere presa in considerazione. Il termine MCAS si utilizza quando:

A. Sono presenti i segni clinici tipici della MCA acuta, severa e ricorrente (specialmente nella forma clinica di anafilassi);

B. Il coinvolgimento delle MCs può essere dimostrato attraverso un'analisi biochimica (preferibilmente attraverso un aumento della triptasi sierica del 20% + 2 ng/ml al di sopra del suo livello basale)

C. I sintomi sono responsivi al trattamento con farmaci stabilizzatori le MCS o farmaci antagonisti la produzione, secrezione e attivazione dei mediatori delle MCs.

Tutti e tre i criteri sopracitati devono essere soddisfatti per formulare la diagnosi di MCAS.

I criteri diagnostici per le MCASs sono riassunti nella Tabella I.

Classificazione

Sulla base della eziologia sottostante, MCAS può essere classificata in:

1. MCAS primaria (o clonale) in cui è presente la mutazione del gene KIT e le MCs esprimono il CD25 (con o senza sottostante diagnosi di mastocitosi);
2. MCAS secondaria dove si riscontra una patologia non neoplastica sottostante, di solito un'allergia IgE mediata o un'altra forma di ipersensibilità;
3. MCAS idiopatica in cui non si evidenzia né una mutazione del gene KIT a livello delle MC né una patologia infiammatoria (che possa spiegare la attivazione delle MCs) e neppure un trigger che possa sottendere una reazione di ipersensibilità (Tab. II)^{26,27}.

In un considerevole numero di pazienti con MCAS, diversi fattori agiscono simultaneamente causando una anafilassi severa e quasi mortale. Per esempio, nei pazienti con mastocitosi sistemica (SM) e MCAS viene frequentemente documentata un'allergia IgE-mediate (ad esempio al veleno di imenotteri). Questi pazienti che presentano una combinazione di MCAS primaria e secondaria sono ad alto rischio di sviluppare una anafilassi mortale²⁰⁻²². Questi pazienti richiedono una particolare attenzione, una terapia personalizzata e solitamente sono candidati per una immunoterapia di lunga durata e possono inoltre richiedere terapia con omalizumab o altri interventi terapeutici. Una conoscenza dettagliata sulla eziologia della MCAS è di fondamentale importanza ed è la base per formulare la corretta diagnosi e il giusto piano terapeutico.

Per completezza riportiamo i criteri diagnostici della mastocitosi proposti dalla *World Health Organization* (WHO)^{29,30} che sono

TABELLA I. Criteri diagnostici per la diagnosi di MCAS.

Criterio A: Sono presenti i segni clinici tipici di MCA sistemica^o (spesso in forma di anafilassi) severa, ricorrente (episodica)

Criterio B: Il coinvolgimento della MC può essere dimostrato attraverso un'analisi biochimica: marcatore preferito: aumento della triptasi sierica basale del 20% + 2 ng/ml*

Criterio C: I sintomi sono responsivi al trattamento con farmaci stabilizzatori le MCS o farmaci antagonisti la produzione, secrezione e attivazione dei mediatori delle MCs[^].

Da Valent et al., 2019²⁸, mod.

^o Definizione di sistemica: che coinvolge almeno 2 organi.

* Altri marcatori della MC sono stati proposti (istamina, metaboliti della istamina, eparina, metaboliti della PGD2) ma sono meno specifici della triptasi.

[^] Esempio: antagonisti dei recettori dell'istamina.

TABELLA II. Classificazione delle MCAS(s) e loro caratteristiche diagnostiche.

MCAS(s) primaria (MCAS clonale o monoclonale*)	La mutazione KIT D816V è presente e le MCs esprimono aberrantemente il CD25 nella maggior parte dei casi: <ul style="list-style-type: none"> • con diagnosi di mastocitosi confermata [cutanea (MC) o sistemica (SM)][°] • con solo 2 criteri minori di SM
MCAS(s) secondaria	Una allergia IgE mediata oppure un'altra reazione di ipersensibilità, o un'altra malattia immunologica che può indurre MCA e quindi MCAS è diagnosticata ma sono state escluse neoplasie delle MCs o mutazioni del KIT D816V [^]
MCAS idiopatica	I criteri diagnostici di MCAS sono soddisfatti ma una sottostante condizione patologica reattiva o allergia IgE mediata o malattia neoplastica o clonale è stata rilevata [^]

Da Valent et al., 2019²⁸, mod.

* Il termine MCAS clonale e MCAS monoclonale (MMCAS) possono essere utilizzati come sinonimi di MCAS primaria.

[°] La maggior parte dei pazienti presenta CM o SM. Comunque, in alcuni casi, solo 2 criteri minori di SM sono presenti e quindi, i criteri diagnostici per SM e CM non sono soddisfatti.

[^] La mutazione del gene KIT codone 816 non è trovata, e all'analisi citoflorimetrica (se effettuata) non si rileva una popolazione clonale di MCs CD25⁺.

CM: *cutaneous mastocytosis*; MCA: *mast cell activation*; MCAS: *mast cell activation syndrome*; SM: *systemic mastocytosis*; WHO: *World Health Organization*.

rappresentati da un criterio maggiore e 4 criteri minori. Per la diagnosi di mastocitosi il paziente deve presentare almeno un criterio maggiore e uno minore o 3 criteri minori (Tab. III).

Criteri diagnostici

Criteri clinici

I sintomi di MCA sono tra i sintomi che più frequentemente si riscontrano nella pratica medica quotidiana. I sintomi correlati alla MCA variano da lievi a severi e possono, a volte, mettere a rischio la vita del paziente in coloro che hanno la mastocitosi e una allergia concomitante. I sintomi della MCA sono causati da una varietà di differenti mediatori vasoattivi e pro-infiammatori rilasciati dalle MCs quando queste cellule sono attivate attraverso il cross linking del recettore per le IgE o attraverso altri meccanismi patogenetici^{1-5,32-34}.

Come risultato, la severità della MCA correla con il grado di rilascio dei mediatori da parte delle MCs durante una reazione anafilattica. I sintomi ben riconosciuti della MCA sistemica includono, insieme ad altri, l'orticaria acuta, il flushing, i crampi addominali, la diarrea, la sincope ipotensiva o pre-sincope e la tachicardia (Tab. IV)^{1-3,25-27,34}.

Sebbene nessuno di questi sintomi sia completamente specifico per MCA, 1 o più sintomi sono tipicamente presenti in questi pazienti. La probabilità di MCA aumenta quando sono presenti 2 o più di questi sintomi e la probabilità è ancora maggiore se i sintomi rispondono a terapie che bloccano gli effetti dei mediatori o la loro produzione o la loro secrezione. Infatti, la risposta a questi tipi di trattamento è di aiuto nella pratica clinica e rappresenta un criterio di diagnosi di MCAS²⁵⁻²⁷.

Un altro aspetto importante è che diversi mediatori possono

TABELLA III. Criteri diagnostici della WHO per mastocitosi sistemica. Per la diagnosi di mastocitosi, il paziente deve soddisfare almeno un criterio maggiore e uno minore o 3 criteri minori.

Criteri	Caratteristiche
Criterio maggiore	Infiltrato denso multifocale di più di 15 cellule mastocitarie nel midollo osseo o in un altro organo extracutaneo
Criteri minori	> 25% delle cellule mastocitarie sono atipiche
	Mutazione del gene KIT nel codone 816 nel midollo osseo o in un altro organo extracutaneo
	Cellule mastocitarie nel midollo osseo o in un altro organo extracutaneo che esprimono CD25 e/o CD2
	Triptasi sierica basale > 20 ng/ml in assenza di neoplasia ematologica*

WHO: *World Health Organization*.

* Se il paziente presenta un'altra neoplasia ematologica associata, la triptasi non può essere utilizzata come criterio diagnostico²⁹⁻³¹.

essere coinvolti nella sintomatologia correlata alla MCA (Tab. V)^{1-6,25-27,32-34}. Infatti, in base all'organo e alla patologia coinvolta, alcuni mediatori delle MCs possono agire come induttori della MCA, e a volte, il trattamento può richiedere un adeguamento a causa dell'effetto di quel mediatore. Ad esempio, la

TABELLA IV. Sintomi clinici tipicamente associati a MCA locale e sistemica.

Sintomi episodici acuti	Tipici per MCA	Suggestivi di MCAS
Orticaria	++	+
Flushing	+	+/-
Prurito	+	+/-
Angioedema	+	+
Congestione nasale	+/-	-
Prurito nasale	+/-	-
Wheezing	+	+/-
Edema della glottide	+/-	+/-
Raucedine	+/-	-
Cefalea	+/-	-
Sincope ipotensiva	+/-	++
Tachicardia	+/-	+
Crampi addominali	+/-	+/-
Diarrea	+/-	+/-

++: alta specificità; +: specificità moderata; +/- bassa specificità; -: non indicativa di MCAS (come sintomo solitario).

NB. Per considerarli indicativi di MCA, questi sintomi devono essere episodici e ricorrenti e non possono essere spiegati da altri disordini o condizioni patologiche conosciute.

instabilità vascolare può essere causata non solo dalla istamina ma anche dalle prostaglandine e/o dai leucotrieni che derivano dalle cellule MCs attivate così che la reazione può essere trattata con l'utilizzo di antistaminici e inibitori delle prostaglandine/leucotrieni e/o farmaci che bloccano gli specifici recettori³⁵. Altri potenziali mediatori associati alla attivazione

delle MCs sono il fattore attivante le piastrine, la triptasi e varie citochine (Tab. V)^{19,34-38}.

La MCA può inoltre svilupparsi con sintomi cronici e meno severi (Tab. VI). In questi pazienti i sintomi sono spesso meno specifici e comprendono cefalea, nausea e disturbi gastrointestinali non specifici³³. È importante sottolineare come que-

TABELLA V. Effetti clinici dei mediatori delle MC prodotti e rilasciati durante MCA.

Sintomatologia di MCA	Mediatori coinvolti
Instabilità vascolare, ipotensione, tachicardia, sincope, anafilassi	Istamina, LTC4, LTE4, PGD2, VEGF, PAF, TNF- α
Aumentata permeabilità, formazione di edema a livello di diversi organi	Istamina, VEGF, LTC4, LTE4, PAF
Cefalea e nausea	Istamina
Febbre e brividi	TNF- α
Orticaria, prurito, <i>flushing</i>	Istamina, VEGF
Broncostruzione	Istamina, LTC4, LTD4, PGD2, PAF
Secrezione di muco	Istamina, proteasi, LTC4, PGD2
Congestione nasale, wheezing	Istamina
Ipersecrezione gastrica	Istamina
Dolore addominale e crampi addominali	Istamina, LTC4, PAF
Diarrea	Istamina

PAF: *platelet activating factor* (fattore attivante le piastrine); VEGF: *vascular endothelial growth factor* (fattore di permeabilità endoteliale).

TABELLA VI. Classificazione della MCA e condizioni ad essa correlate.

In accordo con l'organo coinvolto e la severità
MCA sistemica*
<ul style="list-style-type: none"> • MCA lieve o moderata (criteri della MCAS non soddisfatti) • MCA severa sistemica (criteri della MCAS soddisfatti)
MCA locale (lieve-moderata o severa) (i criteri della MCAS non soddisfatti)
In accordo con la patologia sottostante
MCA primaria (o clonale)
<ul style="list-style-type: none"> • Mastocitosi cutanea (CM) • Mastocitosi sistemica (SM)
• 1-2 criteri della SM sono presenti ma la diagnosi di SM non può essere fatta
Allergia IgE-dipendente (o atopia)
• Varianti organo-specifiche
Reazioni di ipersensibilità IgE-indipendenti
Altre condizioni
<ul style="list-style-type: none"> • Infiammazione • Intossicazione • Altre (fisiche, neurologiche..)
In accordo con la frequenza e gli intervalli liberi dai sintomi
Episodi ricorrenti
<ul style="list-style-type: none"> • Con <i>trigger</i> conosciuto (allergene) • Con <i>trigger</i> sconosciuto
Episodi cronici persistenti

* MCA sistemica coinvolge 2 o più organi.

sti sintomi presi singolarmente non sono considerati criteri di MCA severa e sistemica o di MCAS. Ciò nonostante, questi sintomi possono essere correlati a MCA locale e quindi la somministrazione di farmaci bloccanti specifici mediatori o stabilizzanti le MCs possono essere presi in considerazione. Comunque, è di massima importanza essere consapevoli che esistono una miriade di malattie e condizioni patologiche da prendere in diagnosi differenziale come ad esempio malattie psichiatriche, cardiovascolari, infettive, endocrinologiche, gastrointestinali, tossiche e oncologiche. In alcuni pazienti, è possibile che non venga diagnosticata una patologia organica ben definita in fase iniziale, quindi un attento follow-up deve essere effettuato per controllare la sua evoluzione clinica.

Quindi, la MCA può essere classificata in una forma lieve e una severa, in una forma acuta, cronica ed episodica e infine in varianti locali e sistemiche (Tab. VI).

Comunque, la MCA severa che soddisfa i criteri della MCAS è di solito sempre associata alla presenza di sintomi acuti se-

veri e ricorrenti che colpiscono più di un organo o apparato spesso con severa ipotensione o anafilassi²⁵⁻²⁷. In assenza di questa sintomatologia, la diagnosi di MCAS è poco probabile.

Criteri di laboratorio

Per soddisfare i criteri diagnostici della MCAS, si deve assistere a un incremento dei mediatori delle MCs (Tab. I). È importante correlare il tempo di rilascio di tali biomarker con l'insorgenza dei sintomi. Il biomarker più specifico della MCA è la triptasi sierica^{26,39-41}. In condizioni basali si tratta di un proenzima privo di attività enzimatica (a-protriptasi o b-protriptasi) che viene escreto fuori dalle cellule (per la maggior parte MCs, ma anche basofili e cellule mieloidi immature). La b-protriptasi è ulteriormente scissa enzimaticamente e trasformata nella triptasi matura con attività proteolitica. La triptasi matura viene quindi immagazzinata nei mastociti granuli e rilasciata durante la degranolazione dei mastociti, raggiungendo il suo picco in circolo entro 1 ora. Per essere considerato significativo è necessario un incremento del livello di triptasi nel siero o nel plasma pari almeno al 20% più 2 ng/mL sopra il basale. I valori sierici di triptasi devono essere misurati tra 1 e 4 ore da un evento sospetto di MCA, in quanto rientrano rapidamente al valore basale e potrebbero non essere trovati amplificati dopo questo periodo^{28,42}. Il valore di triptasi basale deve essere quindi rilevato a distanza di almeno 24-48 ore dall'episodio acuto. Il principale svantaggio di questo criterio diagnostico è la difficoltà nella raccolta dei campioni per eseguire il dosaggio entro questo lasso di tempo.

Altri mediatori possono essere correlati con la MCA, ma in modo meno specifico rispetto alla triptasi, quali i metaboliti urinari dell'istamina (N-metilistamina e 1-metil-4-imidazolo), i metaboliti delle prostaglandine urinarie (PG) ed il leucotriene E4 urinario (LTE4)⁴³⁻⁴⁶. Studi clinici hanno dimostrato che durante i sintomi di anafilassi i pazienti presentano livelli urinari di 9a-11b-prostaglandina F2 (9a-11b-PGF2) significativamente superiori rispetto ai controlli sani⁴⁷. Il massimo incremento di 9a-11b-PGF2 avviene a distanza di 0-3 ore dall'anafilassi, invece il picco di LTE4 si verifica dopo 3-6 ore. Inoltre il livello di LTE4 urinario è maggiore nei pazienti che hanno presentato anafilassi con ipotensione grave rispetto a quelli senza shock anafilattico, differentemente da 9a-11b-PGF2. Inoltre, il livello di 9a-11b-PGF2 si correla con la MCAS idiopatica, mentre la N-MH è un marker più specifico della MCAS clonale⁴⁸.

I dosaggi disponibili in commercio per tali mediatori richiedono la raccolta urine delle ventiquattro ore, sebbene siano accettabili anche tempi di raccolta più brevi o analisi spot³⁹. Il timing migliore per la raccolta dei campioni è di circa 3 ore dopo il sospetto episodio. Il campione dovrebbe essere raccolto a fresco, con la vescica vuota. Non ci sono dati per stabilire quale sia l'incremento specifico che indichi una MCA. Arbitrariamente, è suggerito come indicatore di MCA un incremento dal basale di almeno il doppio per i metaboliti delle prostaglandine e dell'istamina e del 50% per LTE4²⁸. Oppure, viene considerato compatibile con MCAS un incremento del 30% al di sopra del limite superiore dell'intervallo di normalità³⁹. Tuttavia, tali mediatori sono aspecifici ed il loro incre-

mento può essere spia di altre patologie. Pertanto, la misura di questi mediatori va considerata quando non è disponibile il test della triptasi sierica, in caso di risultati non convincenti, o in caso di disponibilità solo dell'urina (e non del sangue) al momento dell'evento.

Infine, è importante documentare il miglioramento clinico con il trattamento terapeutico, in particolare con antistaminici anti-H1 e H2, o altri agenti stabilizzanti dei mastociti, come il cromoglicato sodico o il ketotifene e gli antagonisti dei leucotrieni⁴⁹.

Algoritmo per la diagnosi

Recentemente è stato proposto un algoritmo diagnostico per i casi di sospetta MCAS (Fig. 1)²⁸. Dopo aver stabilizzato clinicamente paziente, vanno esaminate potenziali eziologie e interrogati i criteri di MCAS. Quando i sintomi sono gravi ed episodici, la probabilità di MCAS è piuttosto alta. Al contrario, in caso di sintomi sono meno gravi e/o atipici possono essere applicati i criteri di MCAS, tuttavia, nella maggior parte dei pazienti, non sono soddisfatti. In una fase successiva, va effettuato uno screening per esaminare eventuali disturbi sottostanti, perché nei pazienti con MCAS possono essere presenti malattie che facilitano gli eventi di MCA (es. mastocitosi o allergia). Per quanto riguarda la mastocitosi, vanno considerati le lesioni cutanee tipiche, un livello sierico di triptasi persistentemente elevato ed il rilevamento del KIT D816V nelle cellule

del sangue periferico. A seconda della condizione sottostante, la MCAS viene classificata in MCAS primaria (clonale), MCAS secondaria (di solito ad un'allergia IgE-mediata) e MCAS idiopatica. Nei pazienti con MCAS clonale, la diagnosi finale può essere la mastocitosi sistemica, la mastocitosi cutanea o la MCAS monoclonale (definita da un massimo di due criteri di mastocitosi sistemica). Nello step finale viene stabilito il piano di gestione e trattamento.

Diagnosi differenziale

Come descritto in dettaglio sopra, le MCAS si caratterizzano clinicamente per sintomi acuti e ricorrenti, riconducibili agli effetti dei mediatori dei mastociti a carico di almeno 2 organi/sistemi: cutaneo, gastrointestinale, cardiaco, respiratorio e neuropsichiatrico. Nello specifico, *flushing* e sincope sono molto suggestivi di attivazione dei mastociti.

Tuttavia, un'accurata diagnosi differenziale è d'obbligo giacché numerose altre condizioni cliniche possono presentarsi con sintomi acuti e ricorrenti che coinvolgono 2 o più organi/sistemi e che simulano una MCAS^{26,50}. Una lista delle principali diagnosi differenziali delle MCAS distinte per distretto corporeo coinvolto è riportata in Tabella VII. In aggiunta, sotto un profilo epidemiologico, vale la pena notare che le MCAS sono condizioni rare e che alcune delle condizioni elencate in Tabella VII sono molto più comuni dei disturbi dei mastociti.

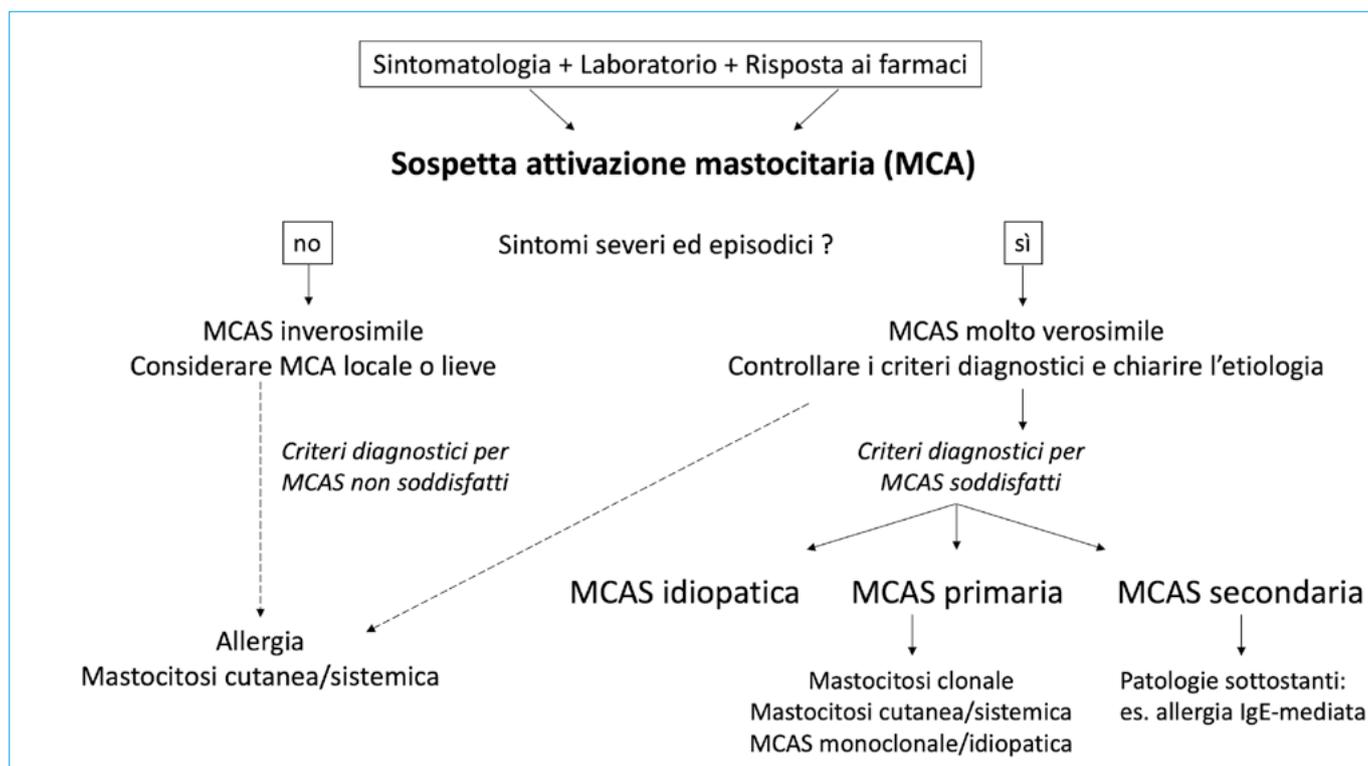


FIGURA 1. Algoritmo diagnostico per la sindrome da attivazione mastocitaria (da Valent et al., 2019²⁸, mod).

Le diagnosi differenziali tipiche includono disidratazione con shock ipovolemico, emergenze endocrinologiche (es. crisi surrenalica), disturbi cardiaci (es. infarto miocardico, miocardite), setticemia (es. sepsi batterica) ed effetti collaterali di farmaci (es. ipotensione da farmaci antipertensivi, tachicardia ed ipomotilità gastrointestinale da sovradosaggio di antistaminico, flushing da glucocorticosteroidi) (Tab. VII). Alcuni pazienti con MCAS possono presentare in aggiunta altri sintomi indotti dall'istamina, quali eruzione cutanea acuta, flushing cronico, cefalea, crampi addominali e diarrea. In tal caso nella diagnosi differenziale, devono essere considerati: disturbi della pelle (es. dermatite atopica o da contatto, rosacea), disturbi endocrini (es. tireopatie, carenza di estrogeni o testosterone, insufficienza surrenalica, carcinoide), disturbi neurologici (es. convulsioni, sincope vaso-vagale, ictus, sclerosi multipla, meningite, disautonomia), disturbi psicologici (es. attacchi di panico, attacchi di ansia, depressione) o malattie gastroenterostinali (es. malattia infiammatoria intestinale) (Tab. VII). Anche reazioni allergiche acute possono non solo associarsi ma anche simulare le MCAS. In quest'ultimo caso, i criteri per MCAS non sono soddisfatti perché la reazione non è abbastanza grave o perché per lo più basofili ma non MC (o solo pochi MC) sono coinvolti. Alcuni pazienti possono avere comorbidità allergiche, dermatografismo, o orticaria ma non MCAS sistemica. In questi casi, i metaboliti dell'istamina e/o i metaboliti PGD2 possono aumentare, ma altri marcatori MC-specifici (inclusa la triptasi sierica) misurati durante l'evento non sono elevati (o solo leggermente) rispetto ai valori basali individuali⁴⁸. È stato altresì descritto che pazienti con forma iperadrenergica di sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS) e sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) possano presentare sintomi simili a quelli delle MCAS, che, tuttavia, non sono stati ricondotti al coinvolgimento delle MC⁵¹.

Tabella VIII evidenzia la rappresentazione dei sintomi tra le principali condizioni che possono simulare una MCAS. In aggiunta a e a supporto dell'espressività clinica, per un'appropriate diagnosi differenziale, possono essere di ausilio indagini laboratoristiche (Tab. IX). In particolare, il livello basale della triptasi sierica può essere leggermente elevato in una serie di condizioni non necessariamente associate ad un aumento del rischio di sviluppare MCAS (Tab. X)⁴¹. Un aumento del livello di triptasi basale può essere rilevato in individui sani, in coloro che hanno ipertriptasemia familiare, nei pazienti con SM asintomatica e in quelli che soffrono di una neoplasia mieloidale clonale di una linea cellulare non MC (es. leucemia mieloidale)⁵²⁻⁵⁸. Inoltre, livelli leggermente elevati di triptasi basale sono rilevabili in pazienti allo stadio terminale di insufficienza renale o infestazioni parassitarie croniche⁴⁰.

Da questa disamina emerge che per pervenire ad una diagnosi corretta sono fondamentali una raccolta anamnestica accurata ed un esame obiettivo attento, insieme ad indagini laboratoristiche orientate su base individuale. Nell'interesse del paziente, l'allergologo deve collaborare con il medico di base del paziente e possibilmente altri medici specialisti in altre discipline in un team multidisciplinare.

TABELLA VII. Principali diagnosi differenziali della MCA (attivazione dei mastociti) e MCAS (sindrome da attivazione dei mastociti) distinte per distretto coinvolto.

Cardiovascolare
<ul style="list-style-type: none"> Infarto miocardico Endocardite / Endomiocardite Stenosi aortica con sincope Versamento pericardico acuto Embolia polmonare
Endocrinologico
<ul style="list-style-type: none"> Ipotiroidismo acuto o ipertiroidismo Ipoglicemia acuta Insufficienza surrenalica Ipopituitarismo Carenza di estrogeni o testosterone Carcinoide Feocromocitoma Tumore midollare della tiroide
Disordini gastroenterostinali
<ul style="list-style-type: none"> Malattia infiammatoria intestinale Tumore secernente VIP (VIPoma) Episodio acuto di morbo di Crohn o colite ulcerosa Intossicazione alimentare Sindrome dell'intestino irritabile Ischemia mesenterica Esofagite eosinofila o gastroenterite Gastroparesi
Disturbi reumatologici ed immunologici
<ul style="list-style-type: none"> Eritema nodoso Lupus eritematoso acuto Vasculite Sindrome da perdita capillare sistemica Episodi allergici che coinvolgono i basofili ma non i mastociti Condizioni meno gravi associate all'attivazione dei mastociti
Malattie infettive
<ul style="list-style-type: none"> Gravi infezioni batteriche o virali ± shock settico Infezione gastroenterostinale acuta con disidratazione Encefalite acuta / Meningite acuta Malattie parassitarie acute (es., Malattia di Chagas acuta) HLO + gastrite con orticaria acuta
Disturbi neurologici / del sistema nervoso centrale
<ul style="list-style-type: none"> Epilessia Emorragia nervosa centrale Intossicazione Sclerosi multipla Disautonomia Condizioni psichiatriche

continua

segue TAB. VII

Malattie della pelle

Angioedema ereditario
 Engioedema acquisito
 Pemfigo volgare
 Lupus eritematosus
 Dermatosi tossiche acute
 Acne rosacea
 Flushing idiopatico
 Orticaria cronica
 Esantema da farmaco

Malattie ematologiche – anemia acuta ± shock ipovolemico

Emorragia gastrointestinale acuta
 Ipermenorrea massiva
 Linfoma periferico a cellule T con prurito + eruzione cutanea

Da Valent et al., 2019²⁸, mod.

HLO: Helicobacter pylori; MCAS: sindrome da attivazione mastocitaria; VIP: peptide intestinale vasoattivo.

Trattamento

La MCAS è generalmente considerata come una condizione incurabile. Sebbene nessun biomarker della sintomaticità o della risposta terapeutica sia ancora convalidato, la tollerabilità e l'efficacia della maggior parte delle terapie provate nella MCAS diventano clinicamente evidenti entro 1-2 mesi. In caso di inefficacia terapeutica, il trattamento dovrebbe essere interrotto⁵⁹. I principi generali della gestione delle MCAS comprendono: evitare i trigger; agire sui mediatori delle MC e trattare le possibili patologie associate; e, in caso di inefficacia di tali misure, passare a terapie di seconda, terza, o quarta linea (Tab. XI)⁴⁹.

Trattamento di prima linea**Escludere altre patologie**

Il primo passo nell'approccio alla gestione dei pazienti con MCAS o SM è escludere altre patologie che possano evocare e/o imitare i sintomi di MCAS o SM, come indicato nel paragrafo sulle diagnosi differenziali (Tab. VII).

Evitare possibili trigger

Escluse altre possibili diagnosi, è necessario poter identificare, per quanto possibile, i trigger specifici al singolo paziente, al fine di evitarli il più possibile. I pazienti devono quindi possibilmente riuscire a riconoscere tali trigger, che possono principalmente includere⁶⁰:

- fattori fisici (il calore, i cambiamenti di temperatura, pressione, freddo o sfregamento, alcune forme di esercizio, emozioni, stress, privazione del sonno); lo stress emotivo soprattutto sembra essere un fattore scatenante principale

in pazienti con MCAS e possibili meccanismi di attivazione delle MC da parte dello stress possono includere il fattore di rilascio della corticotropina e la sostanza P;

- agenti diagnostici e terapeutici (oppiacei, FANS, succinilcolina e molecole contenenti tetraidroisochinolina (THIQ) come atracuronio, rocuronio, chinoloni);
- alcool e alimenti (inclusi quelli che si associano a una liberazione non specifica di istamina o che ne contengono, anche se non ci sono studi clinici controllati per dimostrare che le diete a basso contenuto di istamina sono utili nella gestione dei sintomi da MCA, sebbene i singoli pazienti possano rispondere in modo diverso);
- veleni di imenotteri; e molti altri.

Particolare attenzione deve essere prestata durante interventi chirurgici, procedure invasive, uso di mezzi di contrasto, vaccinazioni e procedure odontoiatriche. I regimi di premedicazione, benché non validati da consensus, prevedono una combinazione di farmaci anti-H₁ e anti-H₂, antagonisti del recettore dei leucotrieni, e prednisone (0,5 mg/kg)⁶⁰.

Un work-up allergologico per allergeni respiratori, alimenti e farmaci è indicato in caso di anamnesi positiva per pregressi sintomi, ma in questi pazienti l'incidenza di allergie non sembra essere superiore a quella della popolazione generale. I pazienti con reazioni sistemiche al veleno di imenotteri richiedono un trattamento con immunoterapia allergenica a tempo indeterminato⁴⁹.

Quando si sospetta una MCAS, le terapie che attivano fortemente il sistema immunitario (come l'utilizzo di vaccini vivi) devono essere somministrate con cautela, poiché tali interventi a volte peggiorano drasticamente la sindrome in modo acuto e/o cronico⁵⁹. Nei pazienti con MCAS, infine, qualsiasi farmaco può indurre sintomi di intolleranza, che sono tuttavia spesso dovuti ai diversi eccipienti, piuttosto che ai principi attivi⁵⁹.

Gestire i sintomi persistenti

I passaggi successivi si concentrano sul trattamento di sintomi specifici legati agli organi (gastrointestinali, dermatologici, ortopedici, cardiovascolari, respiratori, neuromuscolari e psichiatrici) con farmaci appropriati⁶⁰. L'adrenalina autoiniettabile deve essere prescritta a tutti i pazienti con una storia di episodi anafilattici e deve essere presa in considerazione per quelli con mastocitosi, anche se non hanno una storia di anafilassi⁴⁹. La gestione dei diversi sintomi organo-specifici è mostrata in Tabella XII.

Farmaci di prima linea

I marcatori urinari dei mediatori dei mastociti (LTE4, 2,3-dinor-11b-PGF2a LTE4, N-MH) possono essere utilizzati come guida nella scelta della terapia anti-mediatore appropriata, come anche il monitoraggio dei livelli sierici di triptasi durante la comparsa dei sintomi e della loro variazione rispetto ai valori basali⁶⁰.

I farmaci di prima linea sono essenzialmente quelli che permettono un blocco dei recettori dei mediatori delle MC, e quindi principalmente gli antistaminici anti-H₁ e anti H₂⁶⁰. Il regime

TABELLA VIII. Diagnosi differenziale in base ai sintomi che possono simulare una MCAS.

Organo/ Sistema	Patologie/ Sintomi	Dermatologiche			GI		CV			Rsp		NP
		F	U	AE	Da	AP	S	HTN	TC	Ds	W	AO
Cutaneo	Angioedema acquisito	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+
	Angioedema ereditario			+		+	+			+		+
Endocrino	Tireopatie	+	+	+	+	+		+	+			+
	Disturbi surrenalici	+	+		+	+	+		+			+
	Menopausa	+	+			+			+			+
Cardiovascolare (CV)	Aritmie, infarto miocardico	+					+	+	+	+	+	
Gastrointestinale (GI)	Malattia infiammatoria intestinale		+		+	+				+		
	Sindrome dell'intestino irritabile				+	+			+			+
Malattie infettive	Organo- specifiche o sistemiche	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+
Neurogeniche	Ictus						+	+	+			+
Neoplasie	Ematologiche (mieloide)	+	+	+	+							+
	Genito-urinarie		+	+	+	+						
	Carcinoma midollare della tiroide	+				+			+			+
	Carcinoide	+										
	Feocromocitoma	+			+	+					+	+
	VIPoma o altri tumori secernenti	+			+	+						
Patologie autoimmuni	Sistemiche o organo-specifiche	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+
	Vasculiti	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Farmaci	Sindrome serotoninergica	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
Tossine	SSRI	+				+			+			+
	Reazioni allergiche o tossiche	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Scombroid/histamine	+	+	+	+	+				+	+	+
Psichiatrico	Reazioni tossiche o allergiche	+			+	+	+		+	+	+	+

Da Weiler et al., 2020³⁹, mod.

AE: angioedema; A/O: ansia e/o altri sintomi neuropsichiatrici; AP: dolore / dispepsia addominale; CV: cardiovascolare; Da: diarrea; Derm: dermatologico; DS: dispnea; F: flushing; GI: gastrointestinale; HTN: ipertensione; MCAS: sindrome da attivazione mastocitaria; NP: neuropsichiatrico; Rsp: respiratorio; S: sincope; SSRI: inibitori della ricaptazione della serotonina; TC: tachicardia e/o aritmia; U: orticaria; W: respiro sibilante.

"+": combinazioni di sintomi che possono essere potenzialmente presenti nei pazienti con il disturbo elencato.

iniziale include quindi farmaci ad azione anti-H₁ non sedativi una o due volte al giorno; alcuni Autori consigliano l'associazione di antistaminici H₁ non sedativi e sedativi, a dosi fino a 4 volte la dose raccomandata^{49,60}. Questi farmaci possono essere combinati con un antagonista del recettore H₂, e un inibitore della pompa, se sono presenti sintomi gastrointestinali⁴⁹.

Alcuni pazienti soffrono di episodi anafilattoidi a ripetizione, scarsamente controllati dalla terapia di prima linea: in questi casi, un'infusione continua di difenidramina a 10-14,5 mg/h sembra efficace e sicura nel ridurre drasticamente i tassi di riacutizzazione; tuttavia, i pazienti con tale trattamento ricominciano a presentare sintomi anafilattoidi quando il farmaco viene interrotto⁶¹.

TABELLA IX. Diagnosi differenziale delle MCAS in base ai risultati laboratoristici.

Cellula/ Sistema	Patologie/ Sintomi	Risultati laboratoristici									
		Trypt	N-MH	PG	LTE4	5-HIAA	MTN	TSH	Cort	Cltn	G/VIP
Mastociti	MCAS clonale	+	+	+	+						
	MCAS secondaria	+	+	+	+						
	MCAS idiopatica	+	+	+	+						
Eosinofili	Sindrome ipereosinofilica	+		+	+						
Cutaneo	Angioedema acquisito	+									
Endocrino	Iper- o ipotiroidismo	+						+			
	Disturbi surrenalici								+		
Gastrointestinale	Malattia infiammatoria intestinale		+								
Renale	Insufficienza	+									
Respiratorie	AERD				+						
Neoplasie	Progenitori immaturi mieloidi	+									
	Genito-urinarie			+							
	Carcinoma midollare della tiroide									+	
	Carcinoide					+					
	Feocromocitoma						+				
	VIPoma o altri tumori secernenti										+
Farmaci	Inibitori della pompa protonica										+
Tossine	Sgombroide/		+								
	Istamina										

Da Weiler et al., 2020³⁹, mod.

5-HIAA: Acido 5-idrossiindolo acetico; AERD: malattia respiratoria esacerbata da aspirina; Cltn: calcitonina; Cort: cortisolo; GI: gastrointestinale; G/VIP: gastrina o peptide vasointestinale; LTE4: leucotriene; MCAS: sindrome da attivazione mastocitaria; MTN: metanefrine e/o catecolamine; N-MH: N-metilistamina; PG: metaboliti delle prostaglandine; Trypt: triptasi sierica; TSH: ormone stimolante la tiroide.

“+”: combinazioni di mediatori che possono essere anormali nei pazienti con il disturbo elencato.

Trattamento delle forme non responsive

Farmaci di seconda linea

I pazienti con sintomi refrattari gravi possono trarre beneficio dall'aggiunta di un glucocorticoide. Deve essere trovata la dose più bassa di glucocorticoidi, che mantiene il controllo appropriato dei sintomi⁴⁹.

Il sodio cromolicato ha dimostrato di fornire un miglioramento dei sintomi della pelle, gastrointestinali e neuropsichiatrici⁶² e la raccomandazione è di iniziare i pazienti con 100 mg al giorno e di aumentare in 8 settimane fino a 400 mg nei bambini e 800 mg nei pazienti adulti, in 4 dosi giornaliere. Gli effetti collaterali sono rari e includono mal di testa e costipazione.

Altri farmaci di seconda linea includono l'idrossiurea, il tamoxifene e il methotrexate⁶⁰.

Farmaci di terza linea

Gli antagonisti dei leucotrieni, come montelukast o zileutone (inibitore della sintesi dei mediatori), possono essere usati come terapie di terza linea o aggiuntive, in particolare in pazienti con sintomi gastrointestinali e urinari refrattari; tuttavia, gli effetti collaterali di questi farmaci, inclusi gli effetti collaterali psichiatrici, dovrebbero essere discussi con il paziente prima del loro utilizzo^{49,59}.

Un altro farmaco utilizzato per la sua capacità di inibire la sintesi dei mediatori è l'acido acetilsalicilico: per ridurre un livello elevato di PGD2 (come riflesso dall'escrezione urinaria di

TABELLA X. Condizioni associate ad un elevato livello basale di triptasi sierica.

Diagnosi	Origine / Fonte cellulare di triptasi
Patologie ematologiche	
Mastocitosi sistemica	Mastociti neoplastici
Leucemia mieloide cronica	Basofili leucemici (immaturi)
Leucemia eosinofila cronica	Mastociti neoplastici
Leucemia basofila cronica	Basofili leucemici (immaturi)
Leucemia basofila acuta	Basofili leucemici (immaturi)
Leucemia mieloide acuta	Blasti
Sindrome mielodisplastica (MDS)	Blasti, basofili, mastociti
Neoplasia mieloproliferativa (MPN)	Blasti, basofili, mastociti
Neoplasia da sovrapposizione MDS/MPN	Blasti, basofili o mastociti
Leucemia mielomastocitica	Blasti e mastociti neoplastici
MPN-eo con mutazioni dei geni codificanti <i>PDGFR</i> o <i>FGFR</i>	Mastociti neoplastici
Patologie non ematologiche reattive	
Disturbi atopici (allergia)	Mastociti
Infezioni croniche da vermi	Mastociti
Altre cause	
Insufficienza renale allo stadio terminale	Mastociti
Ipertriptasemia familiare (alfa)*	Mastociti, altre cellule?
Individui sani	Mastociti?
Risultato falso positivo [†]	

Da Valent et al., 2019²⁸, mod.

FGFR: Recettore del fattore di crescita del fibroblasto 3; MDS: Sindrome mielodisplastica; MPN: Neoplasia mieloproliferativa; PDGFR: recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine

* In questi individui, il gene TPSAB1 che codifica per l'alfa-triptasi è espresso in 2 o anche più copie. In questi pazienti, i livelli di triptasi sono aumentati proporzionalmente al numero di copie del gene alfa triptasi. Inoltre, è leggermente aumentato il numero di mastociti nel midollo osseo, ma finora non ci sono prove che i mastociti con copie aggiuntive degli alleli dell'alfa triptasi abbiano un fenotipo iperattivato. In alcuni di questi pazienti, sono stati descritti sintomi correlati al mediatore, ma sintomi gravi che soddisfano i criteri MCAS sono insoliti e possono indicare la concomitante presenza di un'allergia sottostante o di una sottostante malattia di MC clonale.

[†] Le analisi di nuova generazione dovrebbero evitare questo problema, in particolare i risultati falsi positivi dovuti alla presenza di anticorpi eterofili.

.2,3-dinor-11b-PGF2a), spesso è sufficiente una dose iniziale di 20 mg due volte al giorno, e successivamente aumentata fino a 80 mg. Nei pazienti adolescenti e adulti, la dose può arrivare fino a 650 mg due volte al giorno⁶⁰.

L'omalizumab apporta benefici ai pazienti con attivazione dei mastociti primaria e secondaria e idiopatica^{63,64}. I bambini piccoli con mastocitosi cutanea grave diffusa e gli adulti con orticarioide pigmentosa hanno mostrato un netto miglioramento, grazie a tale trattamento⁶⁵. Inoltre, nella popolazione pediatrica, omalizumab è stato efficace nel controllare l'anafilassi idiopatica e come componente nel trattamento della sindrome di Kounis⁶⁰.

Terapie di quarta linea

Studi sugli inibitori della chinasi, sia sul mercato che sperimentale, hanno prodotto risposte variabili nell'SM che vanno da

nessuna risposta a risposte parziali o addirittura complete⁵⁹. Come per tutti i farmaci utilizzati nella terapia della MCAS, il loro successo terapeutico sembra dipendere fortemente dal singolo paziente, sottolineando ancora una volta l'eterogeneità mutazionale osservata della malattia⁵⁹. In alcuni casi clinici, gli inibitori della chinasi sono stati significativamente efficaci nell'alleviare i sintomi; pertanto, nonostante i potenziali effetti avversi gravi di questi farmaci, una sperimentazione terapeutica può essere giustificata in singoli casi in una fase iniziale⁵⁹. Nel paziente con SM a decorso clinico aggressivo, possono essere proposti farmaci citoriduttivi^{66,67}. Sfortunatamente, le terapie citoriduttive efficaci nella SM attualmente sono poche e tipicamente offrono solo tassi di risposta, qualità e durate modesti.

Le opzioni citoriduttive includono l'interferone α e la 2-clorodeossadenosina (cladribina, 2-CdA). Poiché la risposta all'IFN- α

TABELLA XI. Strategia terapeutica per la gestione dei pazienti con sindrome d'attivazione mastocitaria.

Linea di trattamento	Azioni e terapie possibili
Prima	Confermare la diagnosi
	Evitare i trigger
	Trattare i sintomi persistenti
	Antistaminici anti H1
	Antistaminici anti H2
Seconda	Glucocorticoidi
	Sodio cromoglicato
	Idrossiurea
	Tamoxifene
	Methotrexate
Terza	Montelukast
	Zileutone
	Acido acetilsalicilico
	Omalizumab
Quarta	Inibitori della chinasi
	Interferone- α
	Cladribina
	Polichemioterapia

non dipende dallo stato mutazionale di c-kit, può essere utilizzato con successo per trattare SM in pazienti positivi a c-kit D816V resistenti a imatinib mesilato. Vari studi suggeriscono di utilizzare l'IFN- α , soprattutto in pazienti positivi a c-kit D816V. A un dosaggio di 3-5 MU 3/settimana, e in combinazione con prednisolone, l'IFN- α può portare alla risoluzione completa o parziale dei sintomi o può stabilizzare la malattia⁶⁰. La 2-clorodeossadenosina è generalmente riservata al trattamento di ultima scelta dei pazienti con SM aggressivo che sono refrattari o intolleranti all'IFN- α . Le potenziali tossicità di tale molecola includono mielosoppressione e linfopenia significative e potenzialmente prolungate con aumentato rischio di infezioni opportunistiche⁵⁹.

Infine, la polichemioterapia, compresi i regimi di induzione intensivi del tipo utilizzato nel trattamento della leucemia mieloide acuta, così come la terapia ad alte dosi con salvataggio delle cellule staminali, sono approcci limitati a pazienti rari e selezionati⁵⁹.

Conclusioni

Le sindromi da attivazione MCAS costituiscono una condizione rara che si verifica più frequentemente in pazienti con allergie IgE-dipendenti e / o mastocitosi sistemica (SM), ma raramente anche sulla base di altre condizioni. Dopo aver confermato la presenza di MCAS, dovrebbe essere definita

TABELLA XII. Gestione dei sintomi organo-specifici in pazienti con sindrome d'attivazione mastocitaria.

Apparato	Sintomi comuni	Farmaci possibili
Cute	Prurito, flushing, orticaria, angioedema, dermatografismo	Antistaminici (H1 e H2)
		Montelukast
		Zileutone
		Acido acetilsalicilico
		Ketotifene
		Sodio cromoglicato crema 4%
Gastroenterico	Diarrea, gonfiore, dolore addominale, nausea, vomito, reflusso	Antistaminici (H1 e H2)
		Inibitori di pompa
		Sodio cromoglicato
		Montelukast
		Zileutone
		Ketotifene
Neuro-psichiatrico	Cefalea, scarsa concentrazione, confusione, perdita di memoria, ansia, depressione	Antistaminici (H1 e H2)
		Sodio cromoglicato
		Ketotifene
		Acido acetilsalicilico
Cardiovascolare	Pre-sincope, sincope, tachicardia, ipotensione, ipertensione	Corticosteroidi IM o per os
		Adrenalina IM
Respiratorio	Respiro sibilante, respiro corto, edema laringeo	Associazione broncodilatatore/ Corticosteroide inalatori

continua

segue TAB. VII

Apparato	Sintomi comuni	Farmaci possibili
		Antistaminici (H1 e H2)
		Corticosteroidi per os
Osteo-articolare	Osteopenia, osteoporosi, fratture ossee	Calcio, Vitamina D
		Bifosfonati
		Palmidronato
		INF- α
Anafilassi	Adrenalina IM	
	Corticosteroidi IM o per os	
	Riempimento vascolare	
	Antistaminici per os o IV	

Da Molderings et al., 2016⁵⁹; Castells et al., 2019⁶⁰, mod.

l'eziologia sottostante. Nei pochi casi, in cui nessuna malattia sottostante viene identificata si pone diagnosi di "MCAS idiopatica". I criteri diagnostici sono stati stabiliti da una consensus internazionale e dovrebbero essere sempre impiegati. Accanto al criterio clinico e di risposta al trattamento, un marker diagnostico cardine è l'aumento della triptasi correlato all'evento oltre i livelli basali dell'individuo (ossia quelli misurati in assenza di sintomi). Quando l'elevazione della triptasi supera una certa soglia (cioè 20% dal basale più 2 ng/mL) per la diagnosi di MCAS è molto probabile. Le forme meno gravi e localizzate di MCA non soddisfano i criteri di consenso MCAS, ma possono anche essere rilevanti clinicamente e richiedono attenzione da parte del curante. Inoltre, una serie di condizioni e disturbi possono mimare i sintomi di MCA o MCAS. Tali condizioni devono essere considerate in ogni caso, soprattutto quando i criteri MCAS non sono soddisfatti, tanto più che alcune di queste diagnosi differenziali sono gravi o addirittura pericolose per la vita. Poiché non esiste una cura specifica per le MCAS, le scelte terapeutiche per ogni paziente dovrebbero mirare a sintomi specifici. Il trattamento primario è volto ad evitare i trigger che sono stati identificati dal medico e dal paziente e ad associare l'uso di antagonisti dei recettori dell'istamina H₁ e H₂, antagonisti del recettore dei leucotrieni o stabilizzatori mastocitari. Altre terapie sono in corso di studio, ma in alcuni casi il loro utilizzo è limitato in pediatria, mentre in altri ulteriori indagini sono necessarie prima di validarne l'applicazione clinica.

Bibliografia

¹ Schwartz LB. Mast cells and basophils. Clin Allergy Immunol 2002;16:3-42.

- ² Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. Blood 2008;112:946-56.
- ³ Galli SJ, Tsai M. Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity. Eur J Immunol 2010;40:1843-51.
- ⁴ Falcone FH, Knol EF, Gibbs BF. The role of basophils in the pathogenesis of allergic disease. Clin Exp Allergy 2011;41:939-47.
- ⁵ Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. Nat Med 2012;18:693-704.
- ⁶ Kinet JP. The high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI): from physiology to pathology. Ann Rev Immunol 1999;17:931-72.
- ⁷ Nadler MJ, Matthews SA, Turner H, et al. Signal transduction by the highaffinity immunoglobulin E receptor Fc epsilon RI: coupling form to function. Adv Immunol 2000;76:325-55.
- ⁸ Marone G, Spadaro G, Patella V, et al. The clinical relevance of basophil releasability. J Allergy Clin Immunol 1994;94:1293-303.
- ⁹ Kepley CL, Youssef L, Andrews RP, et al. Multiple defects in Fc epsilon RI signaling in Syk-deficient nonreleaser basophils and IL-3-induced recovery of Syk expression and secretion. J Immunol 2000;165:5913-20.
- ¹⁰ MacDonald SM, Vonakis BM. Association of the Src homology 2 domain-containing inositol 5' phosphatase (SHIP) to releasability in human basophils. Mol Immunol 2002;38:1323-7.
- ¹¹ Okayama Y, Kashiwakura JI, Matsuda A, et al. The interaction between Lyn and FcεRIβ is indispensable for FcεRI-mediated human mast cell activation. Allergy 2012;67:1241-9.
- ¹² Havard S, Scola AM, Kay LJ, et al. Characterization of syk expression in human lung mast cells: relationship with function. Clin Exp Allergy 2011;41:378-88.
- ¹³ Valent P, Besemer J, Muhm M, et al. Interleukin 3 activates human blood basophils via high-affinity binding sites. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86:5542-6.
- ¹⁴ Bischoff SC, Dahinden CA. c-kit ligand: a unique potentiator of mediator release by human lung mast cells. J Exp Med 1992;175:237-44.
- ¹⁵ Sperr WR, Czerwenka K, Mundigler G, et al. Specific activation of human mast cells by the ligand for c-kit: comparison between lung, uterus and heart mast cells. Int Arch Allergy Immunol 1993;102:170-5.
- ¹⁶ Komai-Koma M, Brombacher F, Pushparaj PN, et al. Interleukin-33 amplifies IgE synthesis and triggers mast cell degranulation via interleukin-4 in naive mice. Allergy 2012;67:1118-26.
- ¹⁷ Peavy RD, Metcalfe DD. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:310-5.
- ¹⁸ Metcalfe DD, Peavy RD, Gilfillan AM. Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2009;124:639-46.
- ¹⁹ Kalesnikoff J, Galli SJ. Anaphylaxis: mechanisms of mast cell activation. Chem Immunol Allergy 2010;95:45-66.
- ²⁰ Akin C, Scott LM, Kocabas CN, et al. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with "idiopathic" anaphylaxis. Blood 2007;110:2331-3.
- ²¹ Sonneck K, Florian S, Müllauer L, et al. Diagnostic and subdiagnostic accumulation of mast cells in the bone marrow of patients with anaphylaxis: monoclonal mast cell activation syndrome. Int Arch Allergy Immunol 2007;142:158-64.
- ²² Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, et al. Clonal mast cell di-

- sorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:680-6.
- ²³ Hamilton MJ, Hornick JL, Akin C, et al. Mast cell activation syndrome: a newly recognized disorder with systemic clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:147-152.e2.
- ²⁴ Valent P, Horny HP, Triggiani M, et al. Clinical and laboratory parameters of mast cell activation as basis for the formulation of diagnostic criteria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:119-27.
- ²⁵ Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1099-104.
- ²⁶ Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:215-25.
- ²⁷ Valent P. Mast cell activation syndromes: definition and classification. *Allergy* 2013;68:417-24.
- ²⁸ Valent P, Akin C, Bonadonna P, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1125-1123.e1.
- ²⁹ Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis. 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017;129:1420-7.
- ³⁰ Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2019;94:363-77.
- ³¹ Serafin WE, Austen KF. Mediators of immediate hypersensitivity reactions. *N Engl J Med* 1987;317:30-4.
- ³² Holgate ST, Robinson C, Church MK. The contribution of mast cell mediators to acute allergic reactions in human skin and airways. *Allergy* 1988;43:22-31.
- ³³ Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med* 2015;373:163-72.
- ³⁴ Butterfield JH, Weiler CR. Prevention of mast cell activation disorder-associated clinical sequelae of excessive prostaglandin D(2) production. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147:338-43.
- ³⁵ Gordon JR, Burd PR, Galli SJ. Mast cells as a source of multifunctional cytokines. *Immunol Today* 1990;11:458-64.
- ³⁶ Vadas P, Gold M, Perelman B, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008;358:28-35.
- ³⁷ Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:144-9.
- ³⁸ Mukai K, Tsai M, Saito H, et al. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol Rev* 2018;282:121-50.
- ³⁹ Weiler CR. Mast cell activation syndrome: tools for diagnosis and differential diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:498-506.
- ⁴⁰ Baretto RL, Beck S, Heslegrave J, et al. Validation of international consensus equation for acute serum total tryptase in mast cell activation: a perioperative perspective. *Allergy* 2017;72:2031-4.
- ⁴¹ Valent P, Sperr WR, Sotlar K, et al. The serum tryptase test: an emerging robust biomarker in clinical hematology. *Expert Rev Hematol* 2014;7:683-90.
- ⁴² Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:451-63.
- ⁴³ Metcalfe DD, Pawankar R, Ackerman SJ, et al. Biomarkers of the involvement of mast cells, basophils and eosinophils in asthma and allergic diseases. *World Allergy Organ J* 2016;9:7.
- ⁴⁴ Butterfield JH, Ravi A, Pongdee T. Mast cell mediators of significance in clinical practice in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:397-410.
- ⁴⁵ Van Gysel D, Oranje AP, Vermeiden I, et al. Value of urinary N-methylhistamine measurements in childhood mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:556-8.
- ⁴⁶ Butterfield JH. Increased leukotriene E4 excretion in systemic mastocytosis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2010;92:73-6.
- ⁴⁷ Ono E, Taniguchi M, Mita H, et al. Increased production of cysteinyl leukotrienes and prostaglandin D2 during human anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2009;39:72-80.
- ⁴⁸ Ravi A, Butterfield J, Weiler CR. Mast cell activation syndrome: improved identification by combined determinations of serum tryptase and 24-hour urine 11beta-prostaglandin2alpha. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:775-8.
- ⁴⁹ Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:349-55.
- ⁵⁰ Valent P, Akin C. Doctor, I think I am suffering from MCAS: differential diagnosis and separating facts from fiction. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1109-14.
- ⁵¹ Bonamichi-Santos R, Yoshimi-Kanamori K, Giavina-Bianchi P, et al. Association of postural tachycardia syndrome and Ehlers-Danlos syndrome with mast cell activation disorders. *Immunol Allergy Clin N Am* 2018;38:497-504.
- ⁵² 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;98:2200-9.
- ⁵³ Klion AD, Noel P, Akin C, et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood* 2003;101:4660-6.
- ⁵⁴ Sperr WR, El-Samahi A, Kundi M, et al. Elevated tryptase levels selectively cluster in myeloid neoplasms: a novel diagnostic approach and screen marker in clinical haematology. *Eur J Clin Invest* 2009;39:914-23.
- ⁵⁵ Sperr WR, Pfeiffer T, Hoermann G, et al. Serum-tryptase at diagnosis: a novel biomarker improving prognostication in Ph(p) CML. *Am J Cancer Res* 2014;5:354-62.
- ⁵⁶ Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet* 2016;48:1564-9.
- ⁵⁷ Sabato V, Chovanec J, Faber M, et al. First identification of an inherited TPSAB1 quintuplication in a patient with clonal mast cell disease. *J Clin Immunol* 2018;38:457-9.
- ⁵⁸ Lyons JJ. Hereditary alpha tryptasemia: genotyping and associated clinical features. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:483-95.
- ⁵⁹ Molderings GJ, Haenisch B, Brettner S, et al. Pharmacological treatment

- options for mast cell activation disease. *Nauntn Schmiedebergs Arch Pharmacool* 2016;389:671-94.
- ⁶⁰ Castells M, Butterfield J. Mast cell activation syndrome and mastocytosis: initial treatment option and long-term management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1097-106.
- ⁶¹ Afrin LB. Utility of continuous diphenhydramine infusion in severe mast cell activation syndrome. *Blood* 2015;126:5194.
- ⁶² Horan R, Sheffer AL, Austen KF. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:852-5.
- ⁶³ Carter MC, Robyn JA, Bressler PB, et al. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1550-1.
- ⁶⁴ Molderings GJ, Raithel M, Kratz F, et al. Omalizumab treatment of systemic mast cell activation disease: experiences from four cases. *Intern Med* 2011;50:611-5.
- ⁶⁵ Hughes JDM, Olynyc T, Chapdelaine H, et al. Effective management of severe cutaneous mastocytosis in young children with omalizumab (Xolair). *Clin Exp Dermatol* 2018;43:573-6.
- ⁶⁶ Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, et al. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2009;84:790-4.
- ⁶⁷ Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2010;116:5812-7.



RIAP diventa FAD ECM

I contenuti della rivista RIAP rientrano nel programma di Formazione a Distanza promosso dalla SIAIP



4 CORSI 2020 GRATUITI PER I SOCI SIAIP:

- **Immunità e sistema nervoso: le complicanze neurologiche delle immunodeficienze primitive**
- **Anafilassi da esercizio cibo-dipendente o meglio da somministrazione**
- **Le sindromi da attivazione mastocitaria**
- **La gestione della allergia agli imenotteri nel bambino**

Responsabili Scientifici:
Marzia Duse, Gian Luigi Marseglia,
Giampaolo Ricci

Info presto disponibili su www.siaip.it



info@siaip.it

