

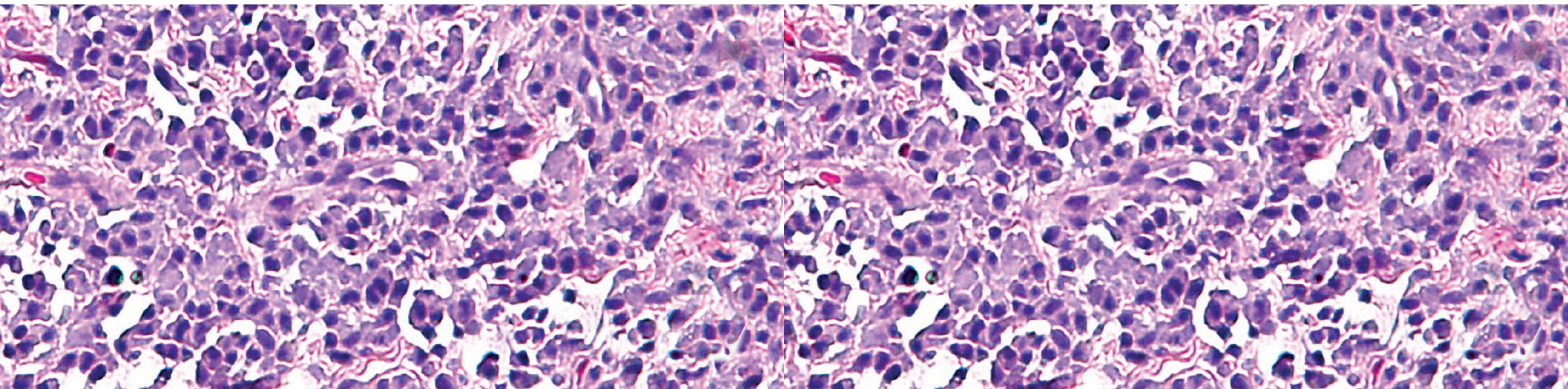
PROFILO DI ASSISTENZA PER IL MANAGEMENT DEL PAZIENTE AFFETTO DA MASTOCITOSI

Coordinamento scientifico

Dott.ssa Caterina Patti, Dott.ssa Alessandra Malato

Con il contributo non condizionante di

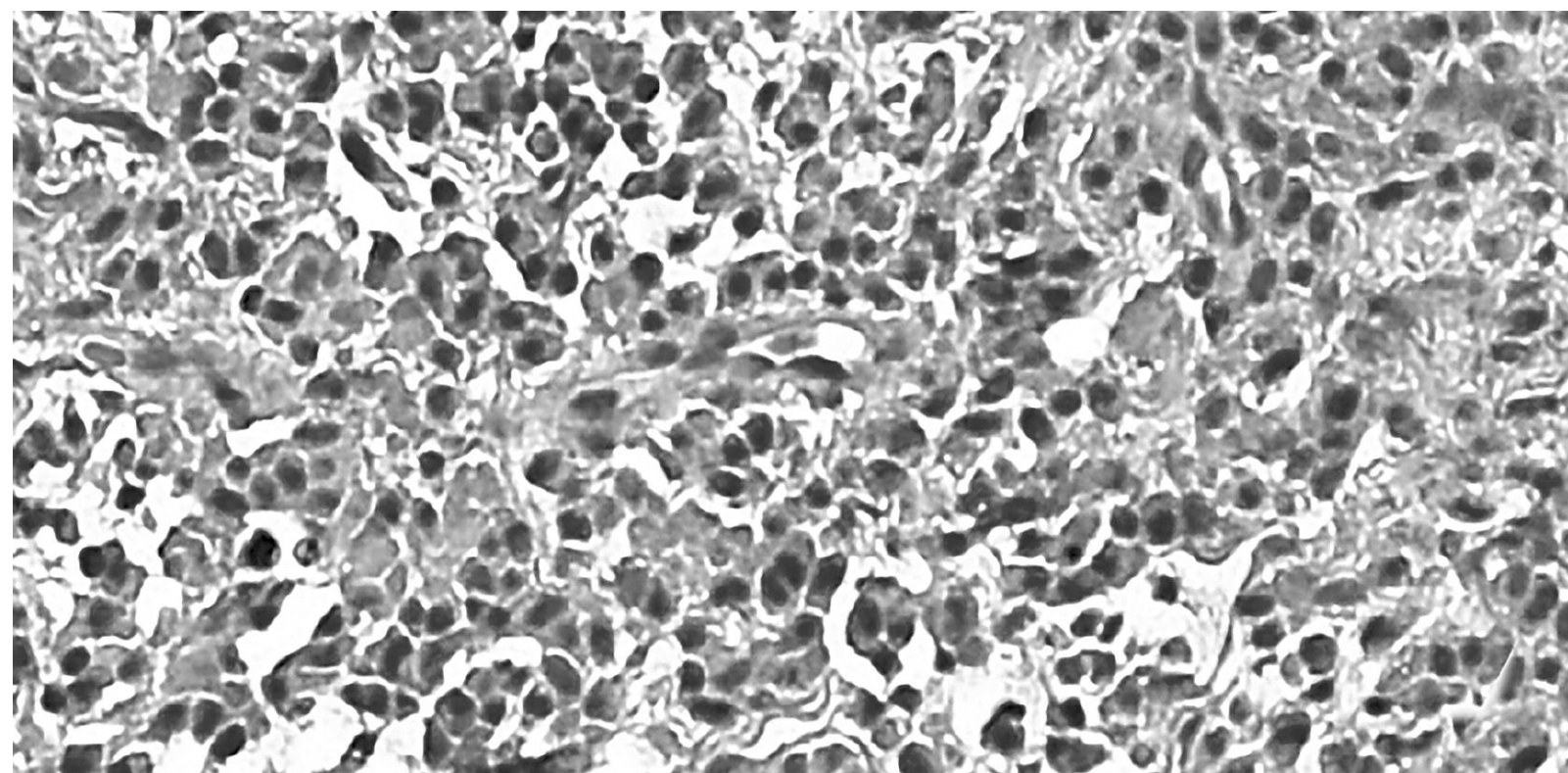
 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine



PROFILO DI ASSISTENZA PER IL MANAGEMENT DEL PAZIENTE AFFETTO DA MASTOCITOSI

Coordinamento scientifico

Dott.ssa Caterina Patti, Dott.ssa Alessandra Malato



PER APPROVAZIONE

FIRMA

Caterina Patti	Direttore UOC Oncoematologia
Luca Castagna	Direttore UOSD UTMO
Alessandra Santoro	Direttore UOSD Laboratorio Oncoematologia
Francesco Pitrolo	Direttore UOC Cardiologia
Francesco Gioia	Direttore UOC Radiologia
Antonino Moreci	Direttore UOC Medicina Nucleare
Giuseppe Malizia	Direttore UOC Gastroenterologia
Francesco Arcoleo	Direttore UOC Patologia Clinica
Mario Stella	Direttore UOC Anatomia Patologica
Marisa Bonsignore	Direttore UOC Pneumologia
Giuseppe Provenzano	Direttore UOSD Reumatologia

PER PRESA VISIONE

FIRMA

Direttore Dipartimento...	Dott. Aurelio Maggio	Doc trasmesso elettronicam.
Incarico Organizzativo Dipartimento...		Doc trasmesso elettronicam.
		Doc trasmesso elettronicam.
		Doc trasmesso elettronicam.
		Doc trasmesso elettronicam.
		Doc trasmesso elettronicam.
		Doc trasmesso elettronicam.
		Doc trasmesso elettronicam.

Approvazione Direttore DMP Dott. Ilaria Di Lena
Approvazione Dirigente Area delle Professioni Sanitarie, Infermieristica e Ostetrica
Approvazione Direttore Sanitario Dott. Aroldo Rizzo

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

Dott.ssa Caterina Patti
Dott.ssa Alessandra Malato

ARCHIVIAZIONE

Documento	Luogo Archiviaz.	Durata	Catalogazione	Accesso	Supporto
PDTA DEL PAZIENTE AFFETTO DA MASTOCITOSI		Fino a nuova revisione	MAST01	• Dir. Dip coinvolti • Dir. SOC coinvolte • Coordinatori DIP. e SOC	Elettronico e cartaceo

STATO DELLE REVISIONI

N° Rev	Data	Natura della revisione	Pagine rev.
00	25/05/2022	Emissione	Tutte

¹ L'Approvazione del Direttore della DMP riguarda la promozione e tutela dell'integrazione tra le strutture organizzative e funzionali che compongono l'A.O. finalizzata al miglior risultato di salute per il singolo e la collettività e secondo le linee strategiche aziendali;

ABBREVIAZIONI

AMENM	Altra malattia ematologica non Mastocitaria
AdvSM	Mastocitosi avanzata
AOCVS	Azienda Ospedaliera Cervello Villa Sofia
ASA	Acido acetilsalicilico
ASM	Mastocitosi sistemica aggressiva
ATG	Immunoglobuline anti-timociti
AUC	Area sotto la curva concentrazione/tempo o AUC in un intervallo di tempo ben preciso
BID	Somministrazione di farmaco 2 volte al di
BMM	Mastocitosi del midollo osseo
BOM	Biopsia osteomidollare
CI	(Clinical improvment) Miglioramento clinico
CM	Mastocitosi cutanea
CR	(Complete Remission) Remissione Completa
DCM	Mastocitosi cutanea Diffusa
Dexa	Dual Energy X-ray Absorptiometry
DH	Day Hospital
DMP	Direzione Medica di Presidio
DS	Direzione Sanitaria
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group.
EO	Esame Obiettivo
EV	Endovena
FAL	Fosfatasi alcalina
FANS	Anti-infiammatori non steroidei
GVHD	La malattia acuta da rigetto (Graft Versus Host Disease)
Hb	Emoglobina
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation-specific comorbidity index
HLA	Sistema antigenico dei leucociti umani (human leukocyte antigen, HLA)
IPSM	Indice Prognostico score della Mastocitosi
ISM	Mastocitosi Indolente
ITS	Immunoterapia specifica
IWG	International working group
LLR	Large local reactivation
LOR	(Lost of response) perdita di risposta
MAPS	Mayo Alliance Prognostic System
MARS	Mutation-Adjusted Risk Score
MCAS	Sindrome da attivazione mastocitaria monoclonale
MCL	Leucemia Mastcellulare
MCS	Sarcoma Mastocitario
MdC	Mezzo di contrasto
MDT	Team Multidisciplinare
MPCM	Mastocitosi cutanea maculopapulare
Mq	Metro quadro
MU	Milioni di Unita'
PD	(progressive disease) Progressione di malattia
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PLT	Piastrine

ABBREVIAZIONI

PR	(partial Remission) Remissione Parziale
PS	Pronto Soccorso
QID	(somministrazione di farmaco) 4 volte al di
PTCY	Utilizzo della ciclofosfamide post trapianto
PTH	Paratormone
RX	Radiografia
SAMM	Sindrome da attivazione mastocitaria monoclonale
s- CTX	S- telopeptide C terminale del collagene di tipo I
SC	Sottocute
SCF	Fattore di crescita granulocitari
SD	(stable disease) malattia stabile
SM	(systemic mastocytosis) Mastocitosi Sistemica
SM-AHN	Mastocitosi associata ad altra neoplasia ematologica
SMC	Sarcoma mastocitario
SOS	Sindrome da ostruzione sinusoidale
SPT	Skin Prick Test
SSM	(systemic smouldering mastocytosis) Mastocitosi Sistemica Smouldering
TGO	Transaminasi
TGP	Transaminasi
TNF alfa	Fattore di necrosi tumorale alfa
TK	Tirosin kinasi
UTMO	Unità trapianto di Midollo Osseo
WHO	World Health Organization

DESTINATARI

I destinatari del presente documento sono tutti i professionisti aziendali coinvolti nella gestione del paziente affetto da mastocitosi.

OBIETTIVI

- Standardizzare la gestione del paziente affetto da mastocitosi
- Strutturare un percorso protetto per questi pazienti

SOMMARIO

IL DOCUMENTO	10
PREMESSA	12
Introduzione	12
Elenco dei partecipanti al gruppo di lavoro	13
DIAGRAMMA DI FLUSSO - LA MAPPA DEGLI EPISODI DEL PDTA	14
Note di approfondimento alle attività del Diagramma di Flusso	15
TABELLE DELLE ATTIVITÀ	17
ALLEGATI	20
Le attività della MAST-UNIT per la valutazione multidisciplinare della mastocitosi sistemica	20
V1 MANIFESTAZIONI CLINICHE MASTOCITOSI	22
V2 CLASSIFICAZIONE DELLA MASTOCITOSI	23
V3 ASPETTI PSICOLOGICI LEGATI ALLA DIAGNOSI DI MASTOCITOSI	28
E1 DIAGNOSTICA I LIVELLO / M3 (PAC CON ESAMI DI I LIVELLO)	29
E2 DIAGNOSTICA II LIVELLO / M5 (PAC CON ESAMI DI I LIVELLO)	30
IP1 AGOASPIRATO E BIOPSIA OSTEOMIDOLLARE	31
F1 TERAPIA	34
F2 INDICAZIONE AL TRAPIANTO ALLOGENICO	39
F3 GESTIONE DELL’ALLERGIA AI FARMACI NEI PAZIENTI AFFETTI DA MASTOCITOSI	40
F4 GESTIONE DELL’ALLERGIA AL VELENO DI IMENOTTERI NEI PAZIENTI AFFETTI DA SM.	41
C1 ANESTESIA GENERALE E CHIRURGIA	42
C2 GRAVIDANZA E MASTOCITOSI	43
C3 MASTOCITOSI E PROBLEMATICHE OSSEE	44
AS1 MODULO CONSENSO INFORMATO	45
AS2 MASTOCITOSI ED ESAMI CONTRASTOGRAFICI	46
AS3 VACCINAZIONI	47
N1 ASPETTI NUTRIZIONALI	48
EP1 PRECAUZIONI COMPORTAMENTALI	49
PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE	50
INDICATORI E STANDARD	51
BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE	52

IL DOCUMENTO

Il PDTA rappresenta la sequenza di azioni che devono essere svolte dai diversi professionisti coinvolti nella gestione di uno specifico problema di salute per razionalizzare i processi e per favorire processi di efficientamento organizzativo e garantire appropriatezza, efficacia ed efficienza nel risolvere un problema clinico. Rappresenta quindi lo strumento che ricostruisce l'iter complessivo che un paziente segue all'interno di una o più strutture sanitarie per risolvere il suo problema di salute attraverso un modello organizzativo-gestionale che garantisce un elevato livello di qualità clinica ed assistenziale. Il PDTA indica sostanzialmente il dove, quando e il cosa fare per la formulazione tempestiva della diagnosi, per l'esecuzione appropriata delle specifiche azioni terapeutiche e per la gestione della permanenza del paziente nella struttura. Con Il PDTA si definiscono le responsabilità di ciascuna figura professionale e gli standard clinici e organizzativi da seguire nelle erogazione delle prestazioni assistenziali. Il PDTA rappresenta quindi uno strumento di garanzia nei confronti del paziente che assicura la possibilità di ottenere le prestazioni sanitarie previste in una determinata sequenza logica e temporale. Punto di partenza del processo di costruzione del PDTA è la costituzione di gruppi di lavoro composti da professionalità miste, espressione delle diverse aree di provenienza di tipo clinico (medici, infermieri, psicologi) e amministrativo gestionale presenti nell'azienda sanitaria. La rappresentazione del PDTA viene effettuata attraverso lo sviluppo di un diagramma di flusso funzionale inserito all'interno di una matrice. Esso rappresenta uno strumento utilizzato per descrivere in modo conciso e pratico le attività, le esigenze logico-temporali, e le modalità con cui è svolto il lavoro e nel contempo per definire in modo chiaro e immediato le risorse/responsabilità coinvolte nel processo. Sulle righe della matrice sono identificate le fasi di gestione principali di un problema di salute: per esempio diagnosi, stadiazione, trattamento clinico assistenziale, follow up, sulle colonne invece i soggetti e/o i luoghi organizzativi deputati alla gestione del problema di salute. Il diagramma è pertanto la rappresentazione grafica, analitica e complessiva di un processo inteso come una sequenza di attività e snodi decisionali realizzato secondo modalità standard in modo da rendere immediata e più semplice la comunicazione e la comprensione del processo a tutte le persone coinvolte o interessate. Quindi il PDTA oltre che un modello di razionalizzazione dei processi clinico-assistenziali e di garanzia nei rapporti con il paziente è uno strumento di programmazione aziendale che assicura la gestione multidisciplinare della complessità propria dei processi clinico-assistenziali.

Le caratteristiche che definiscono i percorsi includono: la definizione esplicita degli obiettivi e degli elementi chiave dell'assistenza basati su evidenze, best practice e aspettative del paziente, la facilitazione di comunicazione, il coordinamento dei ruoli, e messa in sequenza delle attività di team assistenziali multidisciplinari, pazienti e familiari, la documentazione, il monitoraggio e la valutazione degli scostamenti e degli outcome, l'identificazione delle risorse appropriate. Lo scopo di un percorso assistenziale è quindi quello di aumentare la qualità delle cure nel continuum dell'assistenza, migliorando gli esiti clinici risk-adjusted, promuovendo la sicurezza e aumentando la soddisfazione dei pazienti, e ottimizzando l'uso delle risorse.

Il PDTA pertanto si pone la finalità di ridurre al minimo i ritardi e le variazioni non necessarie nell'erogazione dei trattamenti, massimizzando l'efficacia degli interventi inclusi nel piano terapeutico offerto al paziente.

Il percorso che è stato predisposto nel presente PDTA, rappresenta quindi la pianificazione logica e cronologica degli interventi necessari e ottimizzati per la diagnosi e la terapia della mastocitosi.

AVVERENZE

Il presente percorso, così come tutti i percorsi assistenziali, è realizzato con il fine di supportare le scelte in ambito clinico ed organizzativo intraprese all'interno di un range generalmente accettabile di interventi ed esiti.

In questo senso il documento definisce, alla luce delle evidenze scientifiche reperite dalla letteratura e dell'esperienza del Gruppo di Lavoro, le possibilità terapeutico-assistenziali che incontrano i bisogni della maggior parte dei soggetti inclusi nel PDTA. Tuttavia, come sempre nei percorsi, il giudizio definitivo dell'Operatore deve essere basato sulle circostanze rilevanti per ogni singolo caso e il percorso va condiviso con il paziente e adeguato in accordo ai suoi specifici bisogni.

RINGRAZIAMENTI

- La Novartis per supporto economico e organizzativo degli incontri,
- Dott. Roberto Papa, Responsabile SO Qualità, Rischio Clinico, Innovazione Gestionale e Tecnologica - Azienda Ospedaliera Universitaria Ancona
- Dott. Valerio Mattia Scandali, Dirigente della Direzione Medica Ospedaliera - Azienda Ospedaliera Universitaria Ancona Ancona
- Andrea Comaschi, Key Account Manager Aristeia
- Tutti i dirigenti medici e infermieri del gruppo multidisciplinare della mastocitosi Dell'Azienda Villa Sofia Cervello e gli esperti esterni all'Azienda componenti della Mast-unit.

PER CONTATTI

Dott.ssa Caterina Patti: k.patti@villasofia.it
Dott.ssa Alessandra Malato: alessandra.malato@villasofia.it
Dott.ssa Valeria Calafiore: valeriacalaf@gmail.com

PREMESSA

INTRODUZIONE

La mastocitosi è una malattia clonale rara caratterizzata da un'abnorme proliferazione ed accumulo di mastociti in differenti organi e tessuti (cute, osso, tratto gastrointestinale, linfonodi e milza). La proliferazione dei mastociti è legata, nella maggior parte dei casi, ad una mutazione somatica del gene che codifica per KIT1, il recettore dello Stem Cell Factor (SCF). L'incidenza esatta della malattia non è ancora nota, in quanto è una malattia spesso difficile da individuare e diagnosticare; si stima che in Italia i casi di mastocitosi siano circa mille.

La mastocitosi ha una leggera predominanza nel sesso maschile (il rapporto uomo: donna è stato riportato variare da 1:1 a 1:3). In Italia, si calcola che ci siano circa 1000 pazienti affetti da Mastocitosi cutanea (CM) o Mastocitosi sistemica (SM). Non è una patologia ereditaria, può presentarsi ad ogni età ed essere presente anche alla nascita.

La CM è più comune nei bambini: circa il 50% dei bambini affetti presenta le lesioni cutanee tipiche entro i primi 6 mesi di vita, ma la maggior parte di loro (90%) guarisce spontaneamente durante l'adolescenza. La SM è invece più frequente nell'età adulta e si manifesta in genere dopo la seconda decade di età. La SM nella classificazione WHO del 2017 è stata rimossa tra le neoplasie mieloproliferative croniche ed è considerata una entità separata con distinte caratteristiche cliniche e patologiche.

La SM comprende varie forme a presentazione clinica e prognosi diverse, nello specifico può essere divisa in SM Indolente (ISM), smouldering (SSM) ed avanzata (AdvSM).

Anche i quadri clinici possono essere molto eterogenei, si passa da forme asintomatiche a quadri severi o addirittura *life-threatening*. Le manifestazioni cliniche e i sintomi delle mastocitosi dipendono in gran parte dalla liberazione di mediatori chimici prodotti dai mastociti, dall'infiltrazione mastocitaria tissutale e/o dalla eventuale presenza di disordini ematologici associati.

Le lesioni cutanee sono descritte nella maggior parte dei pazienti con SM, tuttavia le forme senza coinvolgimento cutaneo sono verosimilmente sottostimate e caratterizzate da sintomi d'esordio peculiari come anafilassi da imenotteri, farmaci, alimenti o idiopatica, osteoporosi idiopatica o sintomi gastrointestinali di natura indeterminata. Tra le manifestazioni più pericolose della mastocitosi ci sono le reazioni anafilattiche (severi abbassamenti improvvisi di pressione, disturbi respiratori, dolori addominali, svenimenti) che necessitano accesso urgente in pronto soccorso per trattamento tempestivo.

Sia per l'estrema eterogeneità dei sintomi di esordio che per la rarità della patologia, l'approccio diagnostico alla SM deve essere necessariamente multidisciplinare, includendo diversi specialisti in grado di interagire in maniera articolata tra di loro e in stretta collaborazione con gli anatomo-patologi.

Il presente Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la Mastocitosi è stato definito sulla base della necessità di applicare un protocollo operativo condiviso tra gli operatori sanitari che si occupi della gestione del paziente affetto da Mastocitosi all'interno dell'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia – Cervello di Palermo allo scopo di razionalizzare gli interventi diagnostici e terapeutici e di armonizzare le interazioni fra le diverse figure professionali che sono coinvolte nel percorso di diagnosi e cure delle malattie mieloproliferative.

La condivisione e l'applicazione del PDTA consentono di offrire un percorso omogeneo di cura al paziente in conformità con le più recenti linee guida internazionali e con le attuali conoscenze scientifiche oltre a promuovere una razionalizzazione delle risorse.

Alcuni pazienti particolari potrebbero richiedere percorsi di diagnosi e cura personalizzata che deviano dal presente PDTA.

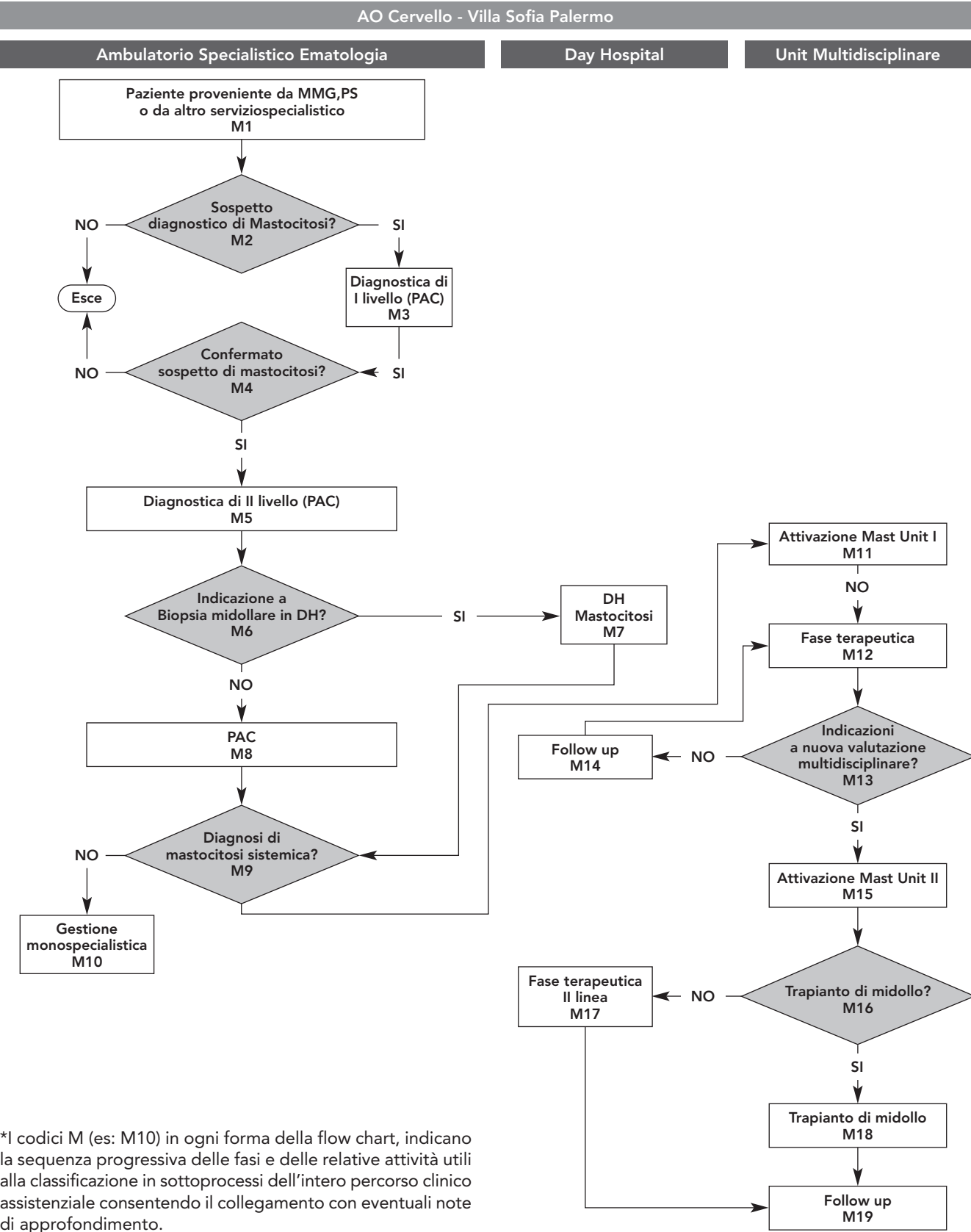
L'evoluzione dell'argomento impone un periodico aggiornamento di questo documento per mantenere l'allineamento con l'evidenza scientifica recente.

ELENCO DEI PARTECIPANTI AL GRUPPO DI LAVORO

Nome	Figura Professionale
Dott.ssa Caterina Patti	Oncoematologa
Dott.ssa Alessandra Malato	Oncoematologa
Dott.ssa Valeria Calafiore	Oncoematologa
Dott. Luca Castagna	Oncoematologo
Dott.ssa Alessandra Santoro	Biologa
Dott. Mario Stella	Anatomopatologo
Dott.ssa Tiziana Maniscalchi	Specialista in Medicina Interna ed Urgenza
Dott. Aurelio Puleo	Specialista in Medicina Interna ed Urgenza
Dott.ssa Leto Barone	Allergologa
Dott. Giuseppe Noto	Dermatologo
Dott.ssa Gabriella Carmina	Cardiologa
Dott. ssa Catania Roberta	Pneumologa
Dott. Giuseppe Provenzano	Reumatologo
Dott. Maurizio Gasparro	Neurologo
Dott. Giuseppe Malizia	Gastroenterologo
Dott. Francesco Arcoleo	Immunologo
Dott.ssa Claudia Lo Castro	Psicologa-Psicoterapeuta
Dott. Giuseppe Perrucchini	Ortopedico Oncologo
Dr. Alberto Schiavello	Radiologo
Dott. Antonino Moreci	Medico Nucleare
Dott. Vincenzo Luca Lentini	Anatomopatologo
Dott. Igor Aleo	Farmacista
Simone Genovese	Coordinatore infermieristico
Virginia Sciarrino	Infermiera
Monica Rizzo	Data Manager
Ugo Biondo	Data Manager

DIAGRAMMA DI FLUSSO - LA MAPPA DEGLI EPISODI DEL PDTA

MAPPATURA DEL PROCESSO DI GESTIONE CLINICO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE AFFETTO DA MASTOCITOSI



NOTE DI APPROFONDIMENTO ALLE ATTIVITÀ DEL DIAGRAMMA DI FLUSSO

Inquadramento clinico del paziente con sospetta mastocitosi (M1, M2, M4, M6)

Il percorso deve partire innanzitutto con la ricerca delle lesioni cutanee caratteristiche. La presenza di lesioni cutanee tipiche o confermate istologicamente per mastocitosi nei soggetti adulti costituisce da sola un’indicazione a eseguire una valutazione midollare completa; l’allegato V1 riportato in seguito descrive in maniera dettagliata le possibili modalità di presentazione delle lesioni cutanee da mastocitosi.

In assenza di lesioni cutanee tipiche tra gli elementi clinici ricorrenti che devono portare ad un sospetto di SM, ci sono principalmente:

- **l’insorgenza di manifestazioni allergiche severe** (tra cui in particolare episodi anafilattici indotti da imenotteri o, meno frequentemente, da farmaci o alimenti), o episodi di anafilassi idiopatica.
- **sintomi cutanei ricorrenti da rilascio di mediatori** (ad esempio flushing, orticaria) soprattutto se in associazione con disturbi gastro-intestinali ricorrenti (ad esempio diarrea, crampi addominali);
- **osteoporosi non spiegata;**
- **organomegalia con o senza danno d’organo non spiegata.**

In assenza di lesioni cutanee tipiche il percorso diagnostico parte dal sospetto clinico e varia in funzione del valore di triptasi rilevato. Nel caso in cui il valore di triptasi sia **>25 ng/mL** si pone da subito l’indicazione ad una valutazione midollare completa, mentre se il valore è **<15 ng/mL** si suggerisce di eseguire monitoraggio nel tempo. Se il valore è invece compreso **tra 15-25 ng/mL**, l’indicazione a procedere con la valutazione midollare viene stabilita sulla base di ulteriori importanti parametri, quali un REMA score ≥ 2 (vedi Figura 1), la presenza della mutazione D816V di *KIT* su sangue periferico o la presenza di ulteriori sintomi suggestivi della patologia (vedi per i dettagli allegato V2).

Figura 1. REMA score

VARIABILE		SCORE
• Sesso	Maschile+1	
	Femminile	-1
• Sintomi clinici	Assenza di orticaria, prurito, angioedema	+1
	Orticaria, prurito, angioedema	-2
	Pre-sincope o sincope	+3
• Triptasi sierica basale	s-triptasi basale <15 ng/ML	-1
	s-triptasi basale > 25 ng/ML	+2

Accesso del paziente con sospetta Mastocitosi da Pronto Soccorso. I pazienti con mastocitosi, in generale, hanno una possibilità di sviluppare allergie (respiratoria, ad alimenti o farmaci) più alta rispetto agli individui normali. Tuttavia queste reazioni possono essere più severe e più prolungate.

I sintomi da rilascio di mediatori possono presentarsi sia nei pazienti con SM che in pazienti con CM; sono molto variabili come modalità di presentazione e severità e includono sintomi cutanei, allergici, gastrointestinali, neuropsichiatrici, osteoarticolari, etc.

Inoltre va segnalato che i pazienti con mastocitosi possono avere con una frequenza particolarmente alta alcune manifestazioni allergiche particolari quali quella al veleno di api o vespe ed episodi di anafilassi ricorrente idiopatica. Pazienti con anafilassi da veleno di imenotteri caratterizzata da episodi sin-

copali senza sintomi cutaneo/mucosi potrebbero quindi avere una mastocitosi misconosciuta. Per le ragioni sopra elencate, spesso il primo accesso ospedaliero del paziente affetto da mastocitosi può esser rappresentato dal Pronto Soccorso. Pertanto ogni paziente che presenti sintomi ricorrenti correlati all’eventuale rilascio di istamina deve essere sottoposto ad un percorso diagnostico di sospetto di eventuale mastocitosi. Il paziente sospetto deve essere sottoposto ad una attenta anamnesi e ad esami di laboratorio di funzione d’organo oltre che all’emocromo completo con formula.

Paziente con sospetto diagnostico in pronto soccorso di mastocitosi:

- orticaria cronica
- orticaria pigmentosa
- orticaria associata a disfunzione d’organo
- manifestazioni sistemiche istamino mediate resistenti a terapia
- accessi ripetuti in PS per manifestazioni istamino mediate manifestazioni istamino mediate con alterazioni della crasi ematica

Questi pazienti, soprattutto se con REMA score ≥ 2 , devono essere segnalati alla dimissione all’ambulatorio di ematologia con eventuale programmazione a breve di visita ambulatoriale dedicata.

TABELLE DELLE ATTIVITÀ

PROFILO PAZIENTE AFFETTO DA MASTOCITOSI

REPARTO DI EMATOLOGIA			
Ambulatorio			
Care Category	1° ACCESSO (paziente con sospetto di mastocitosi)	2° ACCESSO (paziente con diagnostica di I livello)	3°ACCESSO (paziente con diagnosi)
Valutazione 1	Medico Ematologo - Anamnesi e EO (all. V1)	Medico Ematologo - Anamnesi e EO	Medico Ematologo - Anamnesi e EO (all. V2) Psicologo-Psicoterapeuta - Valutazione Psicologica (all. V3)
Esami 2	Medico Ematologo - Prescrizione diagnostica I livello (PAC*) (all. E1)	Medico Ematologo - Valutazione diagnostica I livello - Prescrizione diagnostica II livello PAC*/DH) (all. E2)	Medico Ematologo - Valutazione diagnostica II livello
Interventi/Procedure 3	Infermiere Ambulatorio - Apertura cartella ambulatoriale informatizzata	Infermiere e Medico Ematologo: - Biopsia ossea all IP1 e consenso	
Farmaci 4	Medico Ematologo - Anamnesi farmacologica		Medico Ematologo - Indicazioni con riferimento a farmaci da evitare e/o da somministrare (All. F1-F2-F3)
Consulenze 5			Eventuali ulteriori visite specialistiche: - Anestesista (All. C1) - Gastroenterologo - Dermatologo - Allergologo - Immunologo - Ortopedico (All. C3) - Cardiologo - Reumatologo - Neurologo - Ginecologo (All. C2)
Nutrizione 6		Medico Ematologo - Anamnesi: intolleranze o allergie	Medico Ematologo - Consegna di schema informativo su alimenti da evitare (All. N1)
Educazione Paziente /famiglia 7	Medico Ematologo - Colloquio informativo	Medico Ematologo - Fornisce informazioni su: pre-parazione per DH	Medico Ematologo - fornisce informazioni sul percorso multidisciplinare; - colloquio informativo Medico Ematologo e Psicologo-Psicoterapeuta - counselling (All. EP1)
Attività / sicurezza del paziente 8	Management rischio da mezzi di contrasto (All. AS2) E eventuali vaccinazioni (All. AS3)	Medico Ematologo - Consenso informato al trattamento dei dati (All. AS1)	
Pianificazione percorso 9	Infermiere Ambulatorio - Programmazione PAC*	Infermiere Ambulatorio - Programmazione DH e/o PAC	Referenti scientifici PDTA - Attivazione MU I
Risultati Attesi	- Pz informato rispetto al percorso - Accesso successivo prenotato	- Pz con prenotazione per DH e/o PAC	- Pz con diagnosi di SM - Eventuale presa in carico da parte del consulente

* La scelta del gruppo di lavoro è stata quella di riportare le prestazioni che saranno organizzate come PAC negli allegati E1 e E2. Questa modalità consente di avere già pronto il PAC per quando sarà formalizzato

PROFILO PAZIENTE AFFETTO DA MASTOCITOSI

REPARTO DI EMATOLOGIA			
Ambulatorio			
Care Category	4° ACCESSO (post MU I)	5° ACCESSO (follow up)	
Valutazione 1	Medico Ematologo - Anamnesi e EO Psicologo - Valutazione (all. V3)	Medico Ematologo - Anamnesi e EO	6°ACCESSO (post MU I) Medico Ematologo - Anamnesi e EO
Esami 2	Medico Ematologo - Prescrizione ulteriori esami in seguito a valutazione MU I	Medico Ematologo - Prescrizione esami di FU	Psicologo - Valutazione (all. V3) Medico Ematologo - Prescrizione ulteriori esami in seguito a valutazione MU II
Interventi/Procedure 3			
Farmaci 4	Medico Ematologo - Prescrizione piano terapeutico condiviso (all. F1-F2-F3)		Eventuali ulteriori visite specialistiche: - Prescrizione piano terapeutico condiviso di II linea (all. F1-F2-F3)
Consulenze 5			
Nutrizione 6			
Educazione Paziente /famiglia 7	Medico Ematologo - Fornisce informazioni sulla fase terapeutica	Medico Ematologo - Fornisce informazioni sul FU (modalità e tempi)	Medico Ematologo
Attività / sicurezza del paziente 8	Medico Ematologo - Consenso informato al trattamento farmacologico		- Fornisce informazioni sulla fase terapeutica di II linea
Pianificazione percorso 9	Infermiere Ambulatorio - Programmazione accessi successivi (PAC)	Referenti Scientifici PDTA - Attivazione MU II	
Risultati Attesi	- Pz inquadrato dal punto di vista terapeutico - Pz informato rispetto alla fase terapeutica - Accesso successivo prenotato	- Pz informato sulla fase di F-U - Accesso successivo prenotato - Paziente inviato a MU II	- Pz informato rispetto alla fase terapeutica di II linea

REPARTO DI EMATOLOGIA	
Day Hospital	
Care Category	DH singolo accesso
Valutazione 1	Medico Ematologo - Anamnesi e EO
Esami 2	Medico Ematologo - Esecuzione diagnostica II livello (all. E2)
Interventi/Procedure 3	Infermiere DH - Prelievo venoso Medico Ematologo e Infermiere DH - Esecuzione biopsia e agoaspirato osteomidollare (vedi all. IP1) - Consenso trattamento dati personali
Farmaci 4	Medico Ematologo - Somm. anestetico mepivacaina (o lidocaina)
Consulenze 5	- Eventuali consulenze specialistiche
Nutrizione 6	- Paziente a digiuno (per prelievo)
Educazione Paziente /famiglia 7	Coordinatore Inf.co DH - Istruzioni su medicazione domiciliare alla famiglia o al caregiver
Attività / sicurezza del paziente 8	Medico Ematologo - Consenso informato alla procedura - Consenso informato HIV
Pianificazione percorso 9	Medico Ematologo - Lettera di dimissione - Programmazione accesso ambulatoriale successivo
Risultati Attesi	- Paziente senza complicanze - Paziente informato rispetto al percorso

ALLEGATI

LE ATTIVITÀ DELLA MAST-UNIT PER LA VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE DELLA MASTOCITOSI SISTEMICA

Indicazione alla prima valutazione presso la MAST-UNIT

- Ai pazienti con diagnosi di SM viene proposta la valutazione del gruppo multidisciplinare MAST-UNIT.
- La presentazione del caso è di pertinenza dello specialista che ha preso in carico il paziente al momento del suo accesso iniziale alla struttura ovvero di chi ha gestito l’iter diagnostico.
- La valutazione multidisciplinare dovrà considerare le opzioni terapeutiche, le quali devono essere prese in esame dalle specifiche competenze.
- L’esito della valutazione potrà essere comunicato al paziente in una apposita visita alla presenza degli specialisti direttamente coinvolti nello specifico caso.

Composizione della MAST-UNIT

Figura professionale	Compiti all’interno della MAST-UNIT
Coordinatore della Unit	Responsabile Scientifico del PDTA. Coordina l’equipe multidisciplinare
Ematologo (Medico referente)	È il Medico Ematologo che intercetta per primo il paziente dopo la prima visita ambulatoriale e le successive indagini diagnostiche (invasive e non) o perché inviato da specialisti di altra sede ospedaliera o territoriale. Presenta il caso alla MAST-UNIT e “tiene le fila” del percorso diagnostico terapeutico.
Pneumologo*	Garantisce la consulenza specialistica.
Radiologo	Collaborazione alla valutazione dell’iter diagnostico-terapeutico per tutti gli aspetti inerenti la radiodiagnostica. È garante del percorso del paziente per quanto riguarda l’imaging diagnostico, la stadiazione e il follow up.
Ortopedico - Oncologo*	Garantisce la consulenza specialistica.
Allergologo	La sua attività comprende gli atti clinico-assistenziali a scopo diagnostico e terapeutico in base alla propria competenza. Gestisce lo screening della patologia allergologica.
Cardiologo	La sua attività comprende gli atti clinico-assistenziali a scopo diagnostico e terapeutico in base alla propria competenza. Gestisce lo screening della patologia cardiovascolare.
Anatomo Patologo	Diagnosi istopatologica. Second opinion nei casi di pazienti con esecuzione della biopsia in altre strutture.
Biologo	Effettua diagnosi di biologia molecolare, tipizzazione linfocitaria e citogenetica, alla diagnosi e al follow up.
Dermatologo	La sua attività comprende gli atti clinico-assistenziali a scopo diagnostico e terapeutico in base alla propria competenza. Gestisce lo screening della patologia dermatologica.
Gastroenterologo*	Garantisce la consulenza specialistica.
Reumatologo*	Garantisce la consulenza specialistica.
Psicologo	Garantisce un adeguato supporto psicologico, in particolare nei pazienti per le quali si ravvede la necessità di un recupero psicologico. Su richiesta della MAST-UNIT svolge attività di psico diagnosi, di supporto e di psicoterapia. Valutazione psicologica attraverso colloquio clinico e indagine psicometrica; compilazione cartella clinica; eventuale prescrizione di supporto psicologico durante iter diagnostico-terapeutico; valutazione progetto terapeutico-riabilitativo personalizzato; percorso di follow-up (supportive care). Eventuale invio al territorio per casi specifici.
Neurologo*	Garantisce la consulenza specialistica.
Ematologo - Trapiantologo (solo per MU II)	Garantisce la consulenza specialistica, in particolare il supporto per tutte le attività necessarie per il trapianto.

Segue a pag. 21

Figura professionale	Compiti all'interno della MAST-UNIT
Farmacista*	Garantisce la continuità terapeutica.
Case Manager	Accoglienza, gestione documentazione sanitaria dei pazienti che afferiscono alla MAST-UNIT
Data Manager	Raccoglie i dati in uno specifico database (ai fini della sistematica valutazione delle performance e degli esiti clinici), rendendoli disponibili per le sessioni periodiche degli audit. Si occupa della gestione dei trial clinici, funge da coordinatore nella gestione operativa delle attività della Mast-Unit (gestione documentale, verbalizzazione, rendicontazione delle attività).

* Figure professionali da coinvolgere in base alle necessità cliniche

È previsto il coinvolgimento di tutti gli altri consulenti necessari al completamento della valutazione clinica dei singoli casi, come anche di specialisti afferenti da altri enti nell'ambito di accordi interaziendali.

Modalità di funzionamento della Mast-Unit

Le riunioni cliniche multidisciplinari si svolgono di norma a cadenza mensile ma è possibile anche secondo necessità **in base alla disponibilità dei medici dedicati all'attività e dei turni di lavoro**, presso l'Aula Fici del Presidio Cervello, prevedendo anche la possibilità di un collegamento da remoto; sono indette dal coordinatore della Mast-Unit tramite mail.

Negli incontri della Mast-Unit sono discussi i nuovi casi presentati dai "referenti medici" e viene eventualmente valutata l'evoluzione clinica dei casi già precedentemente presi in carico.

Viene, inoltre, stabilita l'eventuale convocazione per una successiva riunione, ordinaria o straordinaria, di altri specialisti e/o consulenti "no core team".

La Mast-Unit può anche essere riunita al di fuori della cadenza abituale per l'analisi di situazioni clinicamente urgenti, su proposta, rivolta al coordinatore, del referente medico del caso specifico. In ogni caso sono sempre possibili contatti interdisciplinari mirati alla gestione tempestiva di casi selezionati.

Ogni riunione della Mast-Unit esita nella redazione di un verbale e di un piano di cura del singolo caso analizzato, in maniera strutturata appositamente archiviati.

È possibile la partecipazione di più componenti del team nella fase di comunicazione al paziente delle decisioni prese collegialmente.

A cadenza semestrale è indetta una riunione di tutti i componenti e consulenti della Mast-Unit per discutere e verificare gli aspetti organizzativi della stessa e per effettuare audit clinici sui dati raccolti.

Modalità di gestione della documentazione Mast-Unit

- Luogo di archiviazione: cartella ambulatoriale informatizzata
- Responsabile archiviazione schede: Coordinatore Mast-Unit

V1 - MANIFESTAZIONI CLINICHE MASTOCITOSI

Le manifestazioni cliniche e i sintomi delle mastocitosi dipendono in gran parte dalla liberazione di mediatori chimici prodotti dai mastociti, dall'infiltrazione mastocitaria tissutale e/o dalla eventuale presenza di disordini ematologici associati.

MANIFESTAZIONI CUTANEE

Un segno clinico patognomonico e pertanto fortemente suggestivo di mastocitosi è il segno di Darier (edema, eritema e spesso prurito dopo sfregamento delle lesioni cutanee); tale segno viene evocato frizionando la lesione con un oggetto smusso per circa 10 secondi. Sintomi cutanei di più frequente riscontro sono il prurito, la formazione di bolle (più frequente nel bambino) ed il flushing.

Il prurito è spesso il primo sintomo con cui si manifesta la mastocitosi; esso può portare a lesioni da grattamento fino all'escoriazione. Tali manifestazioni possono essere spontanee o secondarie a fattori inducenti la degranulazione mastocitaria siano essi di natura fisica, psichica, alimentare o da farmaci.

MANIFESTAZIONI SISTEMICHE

Circa il 15-33% dei pazienti con CM e ISM presenta sintomi extra-cutanei legati al rilascio massivo di mediatori biologici da parte dei mastociti o all'accumulo di tali cellule in organi extra-cutanei. I mediatori chimici secreti dai mastociti includono diverse molecole vasoattive e immuno-regolatorie e questi possono essere responsabili di sintomi come cefalea, convulsioni, sintomi gastrointestinali (nausea, diarrea, vomito, pirosi e dolori addominali), ipotensione, sincopi ricorrenti, dolore osseo e reazioni anafilattiche severe. L'infiltrazione mastocitaria tissutale può essere responsabile di organomegalia senza disfunzione d'organo o con progressiva perdita di funzionalità d'organo.

V2 - CLASSIFICAZIONE DELLA MASTOCITOSI

In base alla classificazione della WHO, si definisce una forma confinata solo alla cute, CM e la SM, caratterizzata da coinvolgimento di almeno un organo extracutaneo, che nella maggior parte dei casi è il midollo osseo. La classificazione delle varianti è riportata di seguito.

Tabella 1. Classificazione della Mastocitosi (WHO 2017)

Mastocitosi cutanea (CM)	- Mastocitosi cutanea maculo-papulare - (MPCM) o Orticaria Pigmentosa - Mastocitosi cutanea diffusa (DCM) - Mastocitoma cutaneo
Mastocitosi sistemica (SM)	- Mastocitosi sistemica indolente (ISM) – include ISM isolata al midollo osseo - Mastocitosi sistemica Smoldering (SSM) - Mastocitosi sistemica Aggressiva (ASM) - Mastocitosi sistemica associata ad altra neoplasia ematologica (SM-AHN) - Leucemia mastcellulare (MCL)
(Sarcoma mastcellulare (Mastcell sarcoma - MCS)	

MASTOCITOSI CUTANEA

L'orticaria pigmentosa è la forma di CM più frequente sia in età pediatrica che in età adulta. Essa è caratterizzata da un'eruzione piuttosto monomorfa di macule o maculo-papule di dimensioni variabili fino a 1 cm di diametro, di colore giallo-rosso-bruno. Tali lesioni generalmente prediligono il tronco e gli arti. Il segno di Darier è patognomonico dell'orticaria pigmentosa. Le forme insorte precocemente nell'infanzia tendono per la maggior parte a risolvere spontaneamente nell'adolescenza; le forme che esordiscono in età adulta progrediscono per diversi anni e spesso (circa il 90% dei casi) si associano ad un coinvolgimento sistemico. **Il mastocitoma** di solito compare entro i 3-6 mesi di vita e si presenta come una macula, una placca o un nodulo di colorito rosso-bruno che può raggiungere un diametro di diversi centimetri. Può essere singolo o meno frequentemente multiplo e in molti casi regredisce spontaneamente. Si localizza spesso agli arti, con segno di Darier spesso positivo.

La DCM è una rara forma di mastocitosi in cui i mastociti infiltrano l'intera cute; di solito insorge entro il primo anno di vita e si può associare a coinvolgimento sistemico. La cute può apparire normale o ispessita con un colore diffuso giallo-brunastro a "buccia d'arancia". Il segno di Darier è pronunciato e spesso associato sanguinamento e formazione di bolle. Il prurito è generalmente intenso ed è presente un marcato dermatografismo. Solitamente le forme cutanee diffuse risolvono spontaneamente.

La teleangectasia macularis eruptiva perstans è la forma più rara di mastocitosi che di solito compare nell'adulto (particolarmente in donne obese di mezza età). Si manifesta con piccole macule teleangectasiche diffuse e dai contorni sfumati. Il segno di Darier è spesso negativo e il coinvolgimento sistemico è rarissimo.

MASTOCITOSI SISTEMICA

La SM comprende varie forme a presentazione clinica e prognosi eterogenee. Per la diagnosi di SM, in accordo con la classificazione della WHO, è richiesta la soddisfazione di un criterio maggiore e di almeno un criterio minore, oppure di tre criteri minori.

Tabella 2. Criteri diagnostici per la SM

Criterio Maggiore	Criteri Minori
Presenza multifocale di aggregati di mastociti (>15 per aggregato) in sezioni di midollo osseo o altro tessuto extra-cutaneo	- % di mastociti atipici > 25% di tutti i mastociti nel midollo osseo o in organi extracutanei - presenza di una mutazione a livello dell'esone 816 di c-kit nel midollo, nel sangue o organi extracutanei - espressione di CD25 +/- CD2 su mastociti livelli basali di Triptasisierica >20 ng/mL

Il criterio della triptasi non si considera valido quando la SM è associata a un'altra malattia ematologica di linea non mastocitaria (AMENM).

La SM viene sottoclassificata in 5 differenti varianti prevalentemente sulla base della presenza o meno dei cosiddetti reperti B (segni o sintomi da infiltrazione d'organo senza alterazione della funzione) e C (sintomi di disfunzione d'organo da infiltrazione di mastociti neoplastici), in accordo con la classificazione della WHO (vedi figura 2).

Tabella 3. Classificazione WHO 2017 della SM: definizione dei reperti B e C

Reperti B	Reperti C
• Presenza d'infiltrazione di mastociti > 30% (aggregati focali, densi) alla biopsia ossea e triptasi sierica >200 ng/mL • Midollo ipercellulare con dismielopoiesi o aspetti mieloproliferativi, in assenza di criteri sufficienti per una diagnosi di mielodisplasia o neoplasia mieloproliferativa, e conte ematiche normali o lievemente alterate • Epatomegalia con funzione epatica normale e/o splenomegalia palpabile senza ipersplenismo e/o linfadenomegalie > 2 cm palpabili o dimostrate radiologicamente	• Alterata funzione midollare con presenza di una o più citopenie(e): Neutrofili <1000/μL; Hb <10 g/dl; piastrine <100.000/μL in assenza di altre patologie midollari non mastocitarie; • Coinvolgimento scheletrico con larghe osteolisi e/o fratture patologiche; • Malassorbimento con calo ponderale da infiltrazione gastrointestinale mastocitaria; • Epatomegalia palpabile con alterata funzione epatica, ascite, e/o ipertensione portale; • Splenomegalia palpabile con ipersplenismo.

La **ISM** è la forma più frequente, rappresentando mediamente il 75% delle SM, pur con percentuali variabili nelle diverse casistiche pubblicate, in accordo con tipologia del Centro e del tipo di popolazione riferita; per la diagnosi bisogna siano assenti criteri C e presenti meno di 2 reperti B; è associata a buona prognosi e aspettativa di vita paragonabile alla popolazione generale nella gran maggioranza dei pazienti; è riportata una probabilità di progressione della MSI in una forma più aggressiva del 8,4% a 20 anni; i fattori predittivi indipendenti di progressione risultano la concentrazione plasmatica di beta2- microglobulina e la presenza della mutazione D816V oltre che nei mastociti, anche nella rimanente serie mieloide e linfoide (mutazione multilineale). Esiste anche un sottotipo di **ISM limitata al midollo osseo (BMM)**, da altri definita come ISM senza lesioni cutanee. In realtà, le forme di ISM limitate al midollo osseo rappresentano una patologia sottostimata, che può essere prevalentemente diagnosticata in pazienti con episodi d'anafilassi, soprattutto da imenotteri, od osteoporosi non spiegata. Sebbene queste forme abbiano un'incidenza maggiore di sintomatologia da rilascio di mediatori rispetto alle forme classiche di ISM, la sopravvivenza mediana è maggiore.

La SSM presenta un'entità a sé stante ed è caratterizzata dalla presenza di un "burden" di malattia elevato in assenza di danno d'organo; per la diagnosi è necessaria la presenza di almeno due reperti

B e assenza dei reperti C. La prognosi dei pazienti con SSM è meno favorevole rispetto a quella dei pazienti con ISM, ma migliore rispetto alle forme di ASM o MCL.

La ASM rappresenta circa il 5% di tutte le SM e ha una prognosi sfavorevole, con un tasso medio di sopravvivenza di 2-4 anni; la diagnosi viene posta in presenza di uno o più reperti C. Sono frequentemente assenti le lesioni cutanee.

Le forme di SM-AHN sono assai eterogenee. Nella maggioranza dei casi la neoplasia associata a SM è di tipo mieloide (neoplasie mielodisplastiche/mieloproliferative, sindromi mielodisplastiche, neoplasie mieloproliferative, leucemie mieloidi acute) mentre le forme linfoidi (ad es. mieloma multiplo e linfomi) sono molto più rare (10-15%). La prognosi è correlata sia alla variante di SM sia a quella della neoplasia ematologica associata. Una prognosi migliore in termini di sopravvivenza globale è stata descritta per le forme di SM associate a neoplasie linfoidi, rispetto a quelle associate a neoplasie mieloidi.

La MCL è la forma leucemica della SM, entità rara caratterizzata da un’infiltrazione midollare diffusa di mastociti (≥ del 20% della cellularità allo striscio midollare), spesso con aspetto immaturo o francamente blastico. In quasi tutti i pazienti sono assenti le lesioni cutanee. La presenza all’esame dello striscio periferico di mastociti circolanti < al 10% definisce la variante come aleucemica. Analisi più recenti descrivono anche forme di MCL “croniche” caratterizzate dall’assenza di reperti “C” e da un decorso clinico meno aggressivo, con sopravvivenza anche superiore a 2 anni.

Una forma molto rara di mastocitosi con coinvolgimento cutaneo e sistemico, non ancora inclusa nella classificazione dell’OMS, è la MS “ben differenziata”. Le manifestazioni cutanee sono in genere di due tipi: forma a placche o nodulare. In queste forme, il midollo presenta aggregati densi di mastociti a morfologia rotondeggiante e citoplasma fittamente granulato, triptasi positivo [“tryptase-positive round cell infiltration of bone marrow” (TROCI)] e con caratteristica assente espressione di CD25 e/o CD2. Nella maggior parte dei casi non è documentabile una mutazione di KIT o è presente una mutazione non coinvolgente il codone 816; inoltre, la triptasi spesso risulta <20 g/L, con impossibilità a soddisfare i criteri per la diagnosi di SM.

Nei pazienti con sintomi severi da rilascio di mediatori in cui è presente a livello midollare almeno un criterio di clonalità (coespressione di CD25/CD2 e/o la presenza di mutazione del gene KIT), ma non vi siano criteri sufficienti per una diagnosi di SM, è possibile porre la diagnosi di **sindrome da attivazione mastocitaria monoclonale (SAMM)**.

Il MCS è una rarissima forma localizzata di mastocitosi, caratterizzato da una clinica aggressiva, con un pattern di crescita distruttiva a livello locale e mastociti con morfologia altamente atipica. L’organo più coinvolto è l’osso (78% dei casi), seguito da tratto gastrointestinale, linfonodi, cute, milza e fegato. Frequentemente può coinvolgere altri organi e progredire a MCL. La prognosi di questi pazienti è negativa, con una sopravvivenza mediana inferiore ai 18 mesi.

SCORE PROGNOSTICI

La classificazione WHO permette una prima stratificazione del paziente con mastocitosi; l’utilizzo di score prognostici consentono ulteriori sotto-classificazioni con differenze significative in termini di sopravvivenza, rappresentando di conseguenza una guida ulteriore per il clinico nelle decisioni terapeutiche. Lo score prognostico utilizzato nella nostra Unità operativa è l’IPSM, molto facile da applicare nella pratica clinica in quanto basato solo su variabili cliniche. IPSM prevede valutazione di variabili differenti a seconda se la malattia è in fase avanzata o no, e questa suddivisione consente di individuare 2 macrogruppi con outcome significativamente differenti: la Mastocitosi in fase non avanzata, che include CM, ISM, SSM; la mastocitosi in fase avanzata che comprende ASM, le forme di SM-AHN, MCL. Le variabili considerate sono l’età, il valore di fosfatasi alcalina, il valore di triptasi, i parametri dell’emocromo e l’eventuale coinvolgimento cutaneo (vedi figura 1).

Figura 2. IPSM score

IPSM SCORE PER LA MASTOCITOSI NON-AVANZATA

Variabile Prognostica	Punteggio	Gruppi di rischio	Punteggio
Età ≥60 anni	1	MS avanzata 1 (ADVSM-1)	da -1 a 0
Triptasi ≥125 ng/mL	1	MS avanzata 2 (ADVSM-2)	1
Laucociti ≥16 x 10^9/L	1	MS avanzata 3 (ADVSM-3)	2-3
Emoglobina ≤11 g/dl	1	MS avanzata 4 (ADVSM-4)	4 o 5
Piastrine ≤100 x 10^9/L	1		
Coinvolgimento cutaneo	-1		

IPSM SCORE PER LA MASTOCITOSI SISTEMICA AVANZATA

Variabile Prognostica	Punteggio	Variabile Prognostica	Punteggio
Età ≥60 anni	1	Rischio basso	0
Fosfatosi alcalina >100 U/L	1	Rischio intermedio gruppo 1 (INT-1)	1
		Rischio intermedio gruppo 2 (INT-2)	2

Nelle forme AdvSM, l’utilizzo di score che tengano conto dell’eventuale presenza di mutazioni molecolari ad elevato rischio (HMR) come il MAPS score o MARS score, risulta utile per valutare candidabilità a procedura trapiantologica (Figura 3).

Figura 3. MARS e MAPS score

MUTATION ADJUST PROGNOSTIC SYSTEM (MAPS)

Variabile Prognostica	Punteggio	Gruppi di rischio	Punteggio
Età ≥60 anni	1	Rischio basso	da 0 a 1
Emoglobina <10 g/dl	1	Rischio intermedio	2
Piastrine <100 x 10^9/L	1	Rischio alto	da 3 a 5
1 delle mutazioni S/A/R: SRSF2, ASXL1; RUNX1	1		
>2 mutazioni S/A/R	2		

MAYO ALLIANCE PROGNOSTIC SYSTEM (MAPS)

Variabile Prognostica	Punteggio	Gruppi di rischio	Punteggio
Età ≥60 anni	1	Rischio basso	≤ 2
ADVSM (VS ISM/SSM)	2	Rischio intermedio 1 (INT-1)	3
Piastrine <150 x 10^9/L	1	Rischio intermedio 2 (INT-2)	4
Fosfosi alcalina sierica superiore alla norma	1	Rischio alto	≥ 5
Mutazioni avverse (ASXL1, RUNX1 e NRAS)	1		

Nella valutazione del paziente con Mastocitosi, soprattutto se affetto da forma avanzata, è di grande ausilio anche l'utilizzo di scale universali come l'ECOG che aiutano nell'inquadrare globalmente il paziente soprattutto nell'ottica di un approccio terapeutico intensivo, con riferimento in particolare all'utilizzo delle terapie citoriduttive in ambito ematologico (figura 4).

Tabella 4. ECOG Performance status

GRADO	ECOG
0	Completamente attivo e in grado di eseguire tutte le attività precedenti alla malattia senza limitazioni
1	Limitato nelle attività fisicamente ardue ma in grado di eseguire lavori leggeri o sedentari
2	Capace di provvedere completamente a sé stesso, ma incapace di eseguire attività lavorative di qualsiasi grado in piedi per più del 50% delle ore di veglia
3	Capace di provvedere a sé stesso solo limitatamente. Confinato a letto o in poltrona per più del del 50% delle ore di veglia
4	Completamente inabile. Non in grado di provvedere a sé stesso. Completamente confinato a letto o in poltrona
5	Decesso

V3 - ASPETTI PSICOLOGICI LEGATI ALLA DIAGNOSI DI MASTOCITOSI

I pazienti con mastocitosi presentano molte manifestazioni psicopatologiche caratterizzate da deterioramento cognitivo ed emotività negativa. I tassi di prevalenza della depressione tra questi pazienti vanno da 40% al 70%, superiore a quello della popolazione generale (7%) e in condizioni croniche avanzate come il cancro (10-50%).

Ricerche recenti suggeriscono che gli aspetti fondamentali della depressione nella mastocitosi non sono una conseguenza del coinvolgimento fisico ma più una caratteristica primitiva della malattia. La depressione non è correlata alla presenza o alla gravità del deterioramento cognitivo. In uno studio di Moura et al, i pazienti con deficit cognitivo non sono più depressi dei pazienti senza deficit cognitivo; specifici mediatori/citochine rilasciati dai mastociti deregolati (come il TNF-a o l'interleuchina-6) sarebbero necessari per provocare sintomi depressivi mentre un'ampia gamma di mediatori potrebbe compromettere il processo cognitivo.

Quanto sopra descritto si traduce qualitativamente in un elevato impatto sulla quotidianità e sulla progettualità dei pazienti, in particolar modo nel riconoscimento e nella gestione del proprio vissuto emotivo. Per garantire una presa in carico globale, la figura professionale dello psicologo/psicoterapeuta si inserisce come garante del benessere psicologico, con l'obiettivo di offrire interventi clinici individuali di valutazione, informativi e di psicoeducazione, al fine di promuovere il benessere bio-psico-sociale dei pazienti, dei caregiver e degli operatori medico sanitari coinvolti nel percorso di cura, per migliorare la presa in carico, la compliance alle terapie, la relazione medico-paziente/famiglia e la gestione del distress. Al fine di valutare il carico di distress percepito e accompagnare il paziente nell'intero percorso di cura si valuterà, ove utile/necessario, di somministrare una batteria di test psicodiagnostici appositamente scelta dal Servizio di Psicologia per la valutazione dei pazienti oncoematologici.

E1 - DIAGNOSTICA I LIVELLO / M3 (PAC CON ESAMI DI I LIVELLO)

Esami Diagnostici I livello
Emocromo con formula
Striscio periferico
Triptasi sierica
Test di funzionalità renale ed epatica
Ferritina
Elettroforesi siero proteica
LDH
Glicemia
Colesterolo totale, Hdl, Ldl, trigliceridi
Calcemia
Dosaggio IgG, IgM, IgA, IgE
Test di flogosi (VES, PCR, Reumatest)
Test di coagulazione di base
Esame urine

E2 - DIAGNOSTICA II LIVELLO / M5 (PAC CON ESAMI DI I LIVELLO)

Esami Diagnostici II livello
Pannello di mutazioni mieloidi (ad es. SRSF2, ASXL1, RUNX1)
RMN colonna vertebrale
Screening molecolare per MPN (BCR/ABL, JAK-2, CALRETICULINA, MPL) se sospetta SM-AHN
Ricerca riarrangiamento di FIP1L1-PDGFRΑ per diagnosi differenziale con sindrome ipereosinofila se sospetto clinico
Ricerca mutazione D816V di KIT su sangue periferico
Densitometria ossea
CD34+
Eritropoietina
Uricemia
screening trombofilico e/o emorragico se indicato
Sierologia virus epatite B, C, HIV, Quantiferon
RX Torace
Ecografia addome completo
Visita Cardiologica con ECG ed Ecocardio
Esame istologico della biopsia ossea con valutazione dell’infiltrato mastcellulare, della cellularità midollare, di eventuale dismielopoiesi, fibrosi reticulinea e collagena, esame immunoistochimico per i seguenti marcatori: CD117, CD25, CD2, triptasi (CD30 opzionale), con Mieloaspirato per studio morfologico, citogenetico, molecolare ed immunofenotipico, Ricerca mutazione D816V di KIT su midollo
Eventuale biopsia cutanea o organo specifica
Visita Allergologica
Visita Dermatologica
Visita Neurologica
Visita Internistica
Visita Reumatologica
Visita Ortopedica
Visita Psicologica/Psichiatrica
Visita UTMO

IP1 - AGOASPIRATO E BIOPSIA OSTEOMIDOLLARE

L'agoaspirato midollare viene eseguito per ottenere campioni di sangue midollare utilizzati per valutare la morfologia cellulare e per condurre test specializzati sul midollo osseo, come la citometria a flusso per analisi immunofenotipiche, studi citogenetici o studi molecolari.

La biopsia del midollo osseo spesso rappresenta il secondo passaggio della stessa procedura e può fornire informazioni più specifiche sulla cellularità del midollo, sull'eventuale presenza di fibrosi reticolinica e, nel caso del nostro PDTA, risulta il fondamentale step diagnostico per la SM in quando consente di valutare l'eventuale presenza di infiltrato mast-cellulare con le caratteristiche immunoistochimiche richieste per la diagnosi.

Come con qualsiasi procedura invasiva, l'agoaspirato e la biopsia osteomidollare devono essere eseguite da personale esperto e qualificato (ematologo), consapevole delle indicazioni, delle controindicazioni e in grado di gestire eventuali complicanze.

Controindicazioni alla procedura. L'agoaspirato e la biopsia osteomidollare non hanno delle specifiche controindicazioni assolute, ma potrebbero esserci con maggior probabilità delle controindicazioni relative correlate alle condizioni cliniche del paziente ed al rischio legato all'utilizzo dell'anestesia. L'unica **controindicazione assoluta** è rappresentata dal rifiuto da parte del paziente.

Le **controindicazioni relative** includono tutte quelle condizioni che incrementano il rischio di complicanze. Esse dovrebbero essere prontamente riconosciute e, quando possibile, corrette per consentire in un secondo momento di effettuare la procedura. Includono:

- Coagulopatie;
- Incapacità del paziente a collaborare (in questi casi può essere presa in considerazione l'anestesia generale);
- Comorbidità significative (ad esempio instabilità emodinamica o respiratoria);
- Allergie all'anestetico locale comunemente usato per la procedura;
- Gravidanza.

Preparazione del paziente. Prima della procedura, particolare attenzione va posta all'anamnesi patologica e farmacologica del paziente, nonché alla valutazione dei parametri laboratoristici. La valutazione dello stato coagulativo e dell'emocromo va richiesta in previsione della procedura. Quando possibile, la terapia con antiaggreganti o anticoagulanti dovrebbe essere sospesa prima della procedura, in particolare in biopsie con rischio di sanguinamento moderato o elevato. Quando l'interruzione di tale terapia è problematica, i rischi e i benefici dovrebbero essere attentamente valutati e i pazienti dovrebbero essere informati del rischio potenzialmente più elevato di sanguinamento.

Consenso informato. Il consenso informato dovrebbe essere acquisito direttamente dall'operatore che eseguirà la procedura, in accordo con le leggi nazionali e con la modulistica istituzionale. Il paziente deve essere pienamente informato sulle indicazioni e sui benefici, così come sui rischi e sugli eventi avversi. Opzioni alternative, qualora disponibili, dovrebbero essere discusse. Infine la procedura deve essere descritta in modo esauriente, includendo la necessità di somministrazione peri-procedurale di farmaci, ad esempio anestetici. Ogni qualvolta possibile, l'operatore dovrebbe incontrare il paziente prima della procedura.

Somministrazione peri-procedurale di farmaci. La necessità di sedazione dovrebbe essere attentamente valutata. La sedazione dovrebbe essere considerata per incrementare la sicurezza e la tollerabilità per il paziente, a seconda della complessità della procedura, della collaborazione del paziente e della presenza di eventuali comorbidità. Mentre la sedazione blanda o la somministrazione di farmaci ansiolitici possono essere gestite in sicurezza dall'ematologo e dal personale paramedico addestrato, la somministrazione di farmaci per la sedazione moderata e profonda dovrebbe essere riservata al per-

sonale con conoscenza ed esperienza in materia, come i medici anestesisti. L'anestesia generale è raccomandata nei bambini e nei pazienti totalmente non collaboranti.

La somministrazione profilattica di antibiotici non è routinariamente eseguita, considerando che il rischio di infezione è basso.

Preparazione del materiale necessario per la procedura. Il materiale occorrente per la procedura viene preparato dall'infermiere. Per eseguire la procedura è necessaria:

- Modulistica consistente in: consenso informato alla procedura e consenso per analisi e conservazione di materiale genetico, richiesta di biopsia ossea, tipizzazione, biologia molecolare, citogenetica;
- Soluzione disinfettante (clorexidina o iodio-povidone), traversa monouso e guanti;
- Anestesia locale (lidocaina o mepivacaina);
- 1 ago con siringa da 10 ml per la somministrazione dell'anestetico;
- 1 bisturi per incisione (uso facoltativo);
- 2-3 siringhe da 10 ml che verranno usate per l'aspirazione del sangue midollare;
- 1 ago per l'aspirazione del midollo osseo e 1 ago per biopsia del midollo osseo (Jamshidi),
- Vetrini per striscio di sangue,
- Provette in sodio citrato per immunofenotipo,
- Contenitore specifico per citogenetica (fornito dal laboratorio di biologia molecolare),
- Contenitore con formalina o un altro fissativo dove riporre il campione biotipico prelevato.

Posizionamento del paziente, disinfezione cutanea e anestesia locale. Il sito di accesso della biopsia corrisponde alla cresta iliaca postero superiore destra o sinistra (a scelta dell'operatore anche sulla base delle condizioni della cute); per tale ragione, una volta ottenuto il consenso informato alla procedura, il paziente può essere posizionato, con l'aiuto dell'infermiere, prono o in decubito laterale (a scelta dell'operatore e dipendente anche dalle condizioni cliniche del paziente).

La sterilità è di primaria importanza per evitare complicanze infettive, per cui prima di procedere è indispensabile sia per il medico ematologo che per l'infermiere, il lavaggio delle mani con sapone disinfettante, e l'utilizzo di guanti monouso. Una volta identificato il sito di accesso e posizionata la traversa, la cute viene pulita attentamente e sterilizzata utilizzando tecniche standard. Se necessario, effettuare tricotomia della zona interessata dalla procedura.

Essendo sia l'aspirato che la biopsia osteomidollare procedure dolorose, viene somministrato in corrispondenza del punto di reperi per l'infissione dell'ago, dell'anestetico locale di modo da anestetizzare pelle, tessuti molli sottostanti e periostio. Nel caso di pazienti affetti da **mastocitosi**, preferibile utilizzo di derivati di tipo amidico come la lidocaina, la bupivacaina e la mepivacaina (gli anestetici locali che contengono il gruppo estereo come la procaina, la cloroprocaina e la pontocaina sono controindicati).

1° step: aspirato midollare. Dopo qualche minuto dalla somministrazione dell'anestetico, si può procedere con l'introduzione dell'ago per mieloaspirato in corrispondenza del punto di reperi precedentemente individuato dal medico operatore. L'ago per aspirato midollare presenta una parte intermedia che può essere rimossa per consentire all'ago di penetrare più in profondità (nasceva come sistema di sicurezza per le biopsie sternali). I passaggi per il medico operatore sono i seguenti:

- Impugnare saldamente l'ago con il palmo della mano e penetrare fino al contatto con la cresta iliaca;
- Con pressione moderata, ruotare l'ago in senso antiorario e orario e penetrare nell'osso (l'ingresso nell'osso compatto si avverte se con l'avanzamento si sente meno resistenza);
- Sfilare il mandrino;
- Abboccare la siringa da 10 ml al cono luer lock dell'ago ed aspirare sangue midollare;
- Versare midollo sui vetrini e nelle provette appositamente preparate dall'infermiere.

2° step: biopsia osteomidollare. L'ago per biopsia osteomidollare, denominato di Jamshidi, ha un maggior calibro rispetto a quello per mieloaspirato, per cui per facilitarne la penetrazione, alcuni ope-

ratori preferiscono praticare un'incisione cutanea di qualche millimetro utilizzando un bisturi.

I passaggi per l'operatore medico sono i seguenti:

- Inserire l'ago con il proprio mandrino perpendicolarmente alla cute sino a toccare l'osso;
- Una volta raggiunto l'osso, con movimenti rotatori si supera la corticale, si estrae il mandrino e si entra nell'osso per circa 1,5 cm;
- Con movimento rotatorio, si scolla il pezzo dalla matrice ossea e si estrae l'ago contenente il frustolo;
- Reinserendo l'apposito mandrino nell'ago estratto, si fa uscire la carota di osso che viene inserito nel contenitore contenente il conservante (formalina).

Ruolo dell'infermiere. Una volta terminata la procedura, il ruolo dell'infermiere sarà quello di:

- Eseguire medicazione compressiva;
- Aiutare il paziente ad alzarsi e se necessario, trattenerlo su lettino in posizione supina per circa 10 minuti, soprattutto se la procedura è stata difficoltosa con sanguinamento;
- Osservare la sede del prelievo e tamponare con acido tranexamico se sanguinamento.
- Smaltire i rifiuti in modo differenziato nei vari contenitori secondo protocollo vigente in reparto;
- Riordino generale;
- Inviare i campioni in laboratorio con le apposite richieste.

F1 - TERAPIA

Considerata l'eterogeneità clinica delle mastocitosi, il trattamento deve essere individualizzato in ciascun paziente sulla base delle manifestazioni cliniche e della prognosi.

L'approccio globale al paziente con CM e SM 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 che possono indurre la liberazione di mediatori chimici da parte dei mastociti; per tale ragione assume una certa importanza il colloquio del paziente con ematologo, allergologo che sottolineeranno l'importanza di alcune misure comportamentali (vedi EP1).

Al momento non esiste una terapia definitiva della mastocitosi.

Il trattamento delle varie forme è personalizzato in funzione della gravità dei sintomi, dei problemi riportati dal paziente e della prognosi.

Gli scopi del trattamento sono:

- Ridurre i sintomi controllando la secrezione e gli effetti dei mediatori mastocitari;
- Ridurre l'entità dell'infiltrazione dei mastociti con terapie di citoriduzione;
- Trattare le complicanze, come la disfunzione d'organo dovute all'infiltrazione dei mastociti.

La tabella 5 (pag. 35) riporta le principali classi di farmaci, con indicazione orientativa dei dosaggi, utilizzati per la **gestione dei sintomi correlati alla mastocitosi**.

Terapia citoriduttrice nelle AdvSM. La terapia citoriduttrice è indicata nei pazienti affetti da mastocitosi avanzata e include l'utilizzo di chemioterapici (cladribina), biologici (interferone alfa), inibitori delle tirosinchinasi (TK) (imatinib, midostaurina).

Per quanto concerne le forme SM-AHN nella scelta terapeutica deve essere effettuata un'attenta valutazione di entrambe le patologie al fine di definire quale delle due richiede di essere trattata o se sia necessario un trattamento per entrambe le forme.

L'interferone alfa appare di efficacia limitata, e trova la sua maggiore indicazione nel trattamento di forme a lenta progressione o dell'osteoporosi severa refrattaria alla terapia con bisfosfonati nelle forme non avanzate. L'associazione con basse dosi di steroide, almeno nelle prime settimane, ne migliora la tollerabilità. Il dosaggio ottimale non è definito (in genere da 1 a 5 MU per via sottocutanea, 3 volte/settimana. La forma peghilata, meglio tollerata, è verosimilmente da preferire.

La cladribina viene somministrata al dosaggio di 0,14 mg/kg/die per 5 giorni, in infusione endovenosa di 2 ore o per via sottocutanea, per un massimo di 6 cicli. Tale trattamento permette di ottenere una risposta nel 55-72% dei casi, con miglioramento clinico correlato a un minore rilascio di mediatori, riduzione dell'infiltrato mastocitario e dei livelli di triptasi sierica. Gli effetti indesiderati più comuni comprendono mielosoppressione e linfopenia.

Imatinib ha la sua indicazione solo nelle forme con KIT wild-type o con rare mutazioni di KIT sensibili a questo farmaco e nelle rare forme di SM ben differenziata (well differentiated systemic mastocytosis – WDSM).

La midostaurina è un potente pan-inibitore delle TK, approvato nel 2017 in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con forme avanzate di SM, alla dose iniziale raccomandata di 100 mg 2 volte/die per via orale. Lo studio registrativo ha dimostrato un'elevata efficacia del farmaco, indipendentemente dallo stato mutazionale di KIT D816V, con tassi di risposta globale (risposte maggiori o parziali) nel 60% dei pazienti, miglioramento dei sintomi e della qualità di vita e una buona tollerabilità. Oltre alla tossicità midollare, gli effetti collaterali più comuni sono la nausea e il vomito, generalmente controllabili con antiemetici in profilassi e l'assunzione del farmaco col cibo.

La mediana di sopravvivenza globale nello studio registrativo era di 28,7 mesi, con netto miglioramento rispetto ai dati storici di sopravvivenza, con una mediana non raggiunta nelle ASM, di 20,7 mesi nei pazienti con SM-AHN e 9,4 mesi nelle MCL dopo un follow-up mediano di 26 mesi.

Il trattamento delle SM-AHN è assai complesso e la decisione si basa sia sulla diretta variante di SM

(avanzata o indolente) e sul tipo di neoplasia associata. La scelta è in genere diretto verso la forma più aggressiva oppure prevede un trattamento combinato. La terapia delle patologieematologiche associate esula dall’argomento di questo PDTA.

In alcuni casi, pazienti con ISM che presentano sintomi da mediatori severi e refrattari alla terapia standard potrebbero beneficiare di una terapia più aggressiva; per questo sono in corso alcuni studi sull’utilizzo di KIT inibitori in pazienti con forme non avanzate.

Data la complessità del quadro clinico e l’eterogeneità del corteo sintomatologico che le forme di mastocitosi avanzata possono presentare (sintomi e segni variabili di danno d’organo associati o meno a coinvolgimento midollare ed alterazione dei valori ematici), sono stati proposti nel tempo scale di valutazione sempre più dettagliate dei criteri di risposta ad eventuali terapie che tengono conto proprio di questi aspetti, di modo da rendere il più oggettivabile possibile la valutazione consentendo così confronti attendibili fra i trattamenti proposti soprattutto se nell’ambito di studi clinici.

I criteri di risposta, che per comodità sono stati suddivisi in ematologici e non, sono riportati nelle tabelle 7, 8 e 9 (pag. 36-38).

Tabella 5. Trattamenti farmacologici per il controllo dei sintomi nei pazienti affetti da mastocisti
Robyn M. Scherber, Uma Borate, BJH 2017
2CdA: Cladribina; IFN: interferone

Sintomi	Linea di trattamento	Classe di farmaci	Specifico farmaco e dosaggio
Prurito, arrossamento	Terapia di I linea	Antistaminici anti-H1	Cetirizina 5-10 mg/die, Fexofenadina 60 mg BID o 180 mg/die, Idroxizina 25 mg ogni 6 h
	Terapia di II linea	Antagonisti recettoriali dei leucotrieni	
	Terapia di III linea	FANS	Aspirina
	Terapia di III linea	Fotochemioterapia a base di poralene e raggi ultravioletti di tipo A (UVA)	
	Terapia di IV linea	Omalizumab	150 mg SC ogni 2 o 4 settimane
Sintomi gastrointestinali (crampi, dolori addominali, diarrea, nausea, vomito, epigastralgia)	Terapia di I Linea	Antistaminici anti-H2	Ranitidina 150 mg BID, Famotidina 10 mg BID, Cimetidina 400 mg bid
	Terapia di II Linea	Inibitori di pompa	Omeprazolo 20 mg/die, Pantoprazolo 40 mg/die, Rabeprazolo 20 mg/die
	Terapia di III linea	Sodio cromoglicato	Sodio cromoglicato 100-200 mg QID, 30 minuti prima dei pasti e prima di andare a dormire
	Terapia di IV linea	Corticosteroidi	Prednisone 0,5 - 1 mg/Kg/die per fase iniziale, poi tapering a minimo dosaggio efficace/tollerato
Cefalea, deterioramento cognitivo, depressione	Terapia di I Linea Terapia di II linea	Anti-staminici anti-H1/H2 Sodio cromoglicato	Come sopra Come sopra

Segue a pag. 36

Sintomi	Linea di trattamento	Classe di farmaci	Specifico farmaco e dosaggio
Ipotensione ricorrente	Terapia di I linea Terapia di II linea Terapia di III linea Terapia di IV linea	Adrenalina Anti-starninici anti-H1/H2 Corticosteroidi Terapia citoriduttiva	Dosaggio standard IFN alfa o 2-CdA
Osteoporosi	Terapia di I linea	Bifosfonati	Alendronato 70 mg /settimana Risedronato 35 mg/settimana Pamidronato 90 mg ev / 4 settimane Zolendronato 4-5 mg ev ogni 4 settimane
	Terapia di II linea	Terapia immunomodulatoria	IFN alfa al dosaggio iniziale di 1-3 MU sc 3 volte a settimana; dose target 3-5 MU sc 3-5 volte a settimana
	Terapia di III linea	Analogo nucleosidico delle purine	2CdA 5mg/mq IV per 5 giorni ogni 4 - 8 settimane

Tabella 6. Terapia citoriduttiva per pazienti affetti da Mastocitosi avanzata

	Farmaci	Dosaggio	Motivazione scelta
Terapia di I scelta	Midostaurina Clinical trial	100 mg 2 volte/die	Efficace sia nelle forme con mutazione KIT D816V Che nelle forme KIT wild type Al momenta non attivi protocolli interventistici
Alternative di trattamento	Cladribina Interferon alfa +/- steroide	0.14 mg/kg/die per 5 giorni consecutivi per 4-6 cicli da ripetersi ad intervalli compresi tra 1 e 2 mesi IFN alfa 1-3 MU sc 3 volte a settimana +/- prednisone 1 mgKgldie con successivo tapering fino al dosaggio minimo efficace/tollerato	Utile nelle forme avanzata in cui si vuole ottenere rapido debulking (massimo 6 cicli) Molto efficace sui sintomi da degranulazione mastocitaria
Da considerare in determinate circostanze	Imatinib	400 mg/die	Solo nelle forme con KIT wild-type o con rare mutazioni di KIT sensibili o con MS ben differenziate

Tabella 7. Criteri di risposta non ematologici

Danno d’organo	Criteri eleggibili per valutazione risposta	Criteri di risposta
Ascite o versamento pleurico	Ascite sintomatica o versamento pleurico tale da richiedere intervento medico (uso diuretici) o ≥ 2 paracentesi terapeutiche o toracentesi in un arco di tempo di 28 giorni	1. Completa risoluzione dell’ascite sintomatica o del versamento pleurico senza più necessità di diuretici per ≥ 12 settimane, O 2. nessuna paracentesi o toracentesi per più di 12 sett.
Alterazione della funzionalità epatica	Alterazioni di grado ≥ 2 della funzionalità epatica (bilirubina, TGO/P, FAL) in presenza di ascite e/o ipertensione portale clinicamente rilevante, e/o infiltrazione mast-cellulare epatica provata da biopsia o quando altre cause di alterata funzione non sono identificate	Almeno 1 test di funzionalità epatica rientrato nel range di normalità per ≥ 12 settimane
Ipoalbuminemia	Ipoalbuminemia ≥ grado 2 (< 3.0 g/dL)	Albumina in range di normalità ≥ 12 settimane
Splenomegalia sintomatica	Milza palpabile >5 cm al di sotto dell’arco costale con associate sintomi di ingombro addominale addominale	Riduzione ≥ 50% della splenomegalia con scomparsa dei sintomi da ingombro addominale per ≥ 12 sett

Tabella 8. Criteri di risposta ematologici

Danno d'organo	Criteri eleggibili per valutazione risposta	Criteri di risposta
Neutropenia	Neutrofili Grado ≥ 3 al baseline (< 1 × 10 ⁹ /L)	Risoluzione al 100% della tossicità e Neutrofili minimo 0.5 × 10 ⁹ /L per ≥ 12 settimane
Anemia (trasfusione indipendente)	Grade ≥ 2 anemia (Hb< 10 g/dL) per ≥ 12 settimane	Incremento Hb di almeno 2 g/dL mantenuto
Anemia (trasfusione dipendenza)	Trasfusione di minimo 6 U GRC nelle 12 settimane prima dell'avvio del trattamento, con la più recente avvenuta nelle 4 settimane prima. Le trasfusioni sono considerate parte dei criteri valutazione risposta solo se effettuate per Hb < 8,5 gr/dl e non associate a sanguinamenti, emolisi o altre terapie	Trasfusione indipendenza da ≥ 12 settimane e mantenimento Hb > 8.5 g/dL al termine delle 12 settimane di durata della risposta
Piastrinopenia (trasfusione indipendente)	Piastrinopenia grado ≥ 2 (< 75 × 10 ⁹ /L)	Incremento del 100% della conta PLT e un incremento assoluto di minimo 50 × 10 ⁹ /L e non trasfusioni piastriniche >12 settimane
Piastrinopenia	1) Trasfusione di minimo 6 U PLT nelle 12 settimane precedenti il trattamento; e 2) almeno 2 unità trasfuse nelle precedenti 4 settimane; e 3) considerate solo trasfusioni effettuate per PLT < 20 × 10 ⁹ /L	Trasfusione indipendenza per un periodo minimo di 12 settimane e mantenimento di PLT ≥ 20 × 10 ⁹ /L

Tabella 9. Criteri di risposta IWG-MRT-ECNM per pazienti con MSA, MCL, E SM - AHN

REMISSIONE COMPLETA (CR)* Richiede tutti e 4 i criteri e durata di risposta ≥ 12 settimane: - Assenza di aggregati di mastcellule neoplastiche nel MO o in altri organi sottoposti a biopsia (che non sia la cute) - Livello di triptasi sierica < 20 ng/mL † - Remissione sulle conte ematiche periferiche definite come ANC ≥ 1 × 10⁹/L con formula leucocitaria normale, Hb ≥ 11 g/dL, e piastrine ≥ 100 × 10⁹/L - Risoluzione dell'epatosplenomegalia e del danno d'organo precedentemente provato esser dipendente dall'infiltrazione mastocitaria ‡
REMISSIONE PARZIALE (PR)* Richiede tutti e 3 i criteri e durata di risposta ≥ 12 settimane in assenza di CR o PD: - Riduzione ≥ 50% dell'infiltrato neoplastico di MC nel MO o in altri organi al di fuori della cute che in precedenza risultavano infiltrati - Riduzione dei livelli di triptasi sierica ≥ 50% † - Risoluzione di 1 o più danno d'argano sospetto o provato esser dipendente da infiltrato mastocitario ‡
MIGLIORAMENTO CLINICO (CI) * Richiede durata di risposta ≥ 12 settimane e il raggiungimento di 1 o più criteri ematologici e/o non ematologici elencati nella tabella precedente in assenza di CR/PR, PD
MALATTIA STABILE (SD) Non soddisfatti i criteri per CR, PR, CI, o PD
PROGRESSIONE DI MALATTIA (PD) § Richiede almeno 1 elemento dei criteri 1 o 2; devono avere una durata ≥ 8 settimane: 1 Per pazienti con all'esordio danno d'organo di grado 2 (non ematologico): a) peggioramento di 1 grado E b) raddoppiamento dei valori di laboratorio alterati; Per pazienti con all'esordio ipoalbuminemia di grado ≥ 2: (a) peggioramento di 1 grado e (b) riduzione dell'albumina ≥ 0.5 g/dL; Per pazienti con all'esordio danno d'organo di grado ≥ grade 3 (non ematologico): raddoppiamento dei valori di laboratorio alterati; Per pazienti con all'esordio anemia trasfusione-indipendente o piastrinopenia di grado ≥2: comparsa di trasfusione dipendenza con > 4 UGRC o UPLT a 8 settimane; Per pazienti con all'esordio anemia trasfusione-dipendente o piastrinopenia: raddoppiamento della frequenza trasfusionale per un periodo di 8 settimane a confronto con il periodo prima di iniziare trattamento di 12 settimane; Per pazienti con all'esordio neutropenia di grado 3: (a) riduzione > 50% della conta dei neutrofili, E (b) riduzione assoluta della conta dei neutrofili ≥ 250/mm³, e c) neutropenia grado 4. 2 Comparsa di splenomegalia sintomatica e apprezzabile clinicamente di almeno 10 cm in paziente con all'esordio milza non palpabile o ≤ 5 cm, O se all'esordio la splenomegalia sintomatica era > 5 cm, un incremento > 50% rispetto alle misure iniziali e comparsa di almeno 10 cm of splenomegalia sintomatica e palpabile.
PERDITA DI RISPOSTA (LOR) Perdita di CR, PR, or CI documentata che era persistente da minimo 8 settimane. Il passaggio da CR a PR o da PR a CI è da considerarsi come tale, si parla di LOR se c'è anche una perdita di CI per un minimo di 8 settimane.

† Valido come criterio di risposta solo se il livello di triptasi sierica prima del trattamento era ≥ 40 ng/mL.

‡ Una biopsia dell'organo associato a valutazione del MO andrebbe effettuata per valutare la presenza di danno d'organo correlato all'infiltrazione mastocitaria.

§ Il mantenimento di almeno 1 dei criteri che definiscono la risposta CI, consente al paziente di considerarsi ancora nella categoria CI anche se 1 o più criteri che la definiscono sono stati persi ma nessuno di essi coincide con i criteri che definiscono la PD. Invece se 1 o più criteri che definiscono la categoria CI coincidono con i criteri che riconoscono la PD, il paziente verrà quindi considerato in PD.

F2 - INDICAZIONE AL TRAPIANTO ALLOGENICO

Il trapianto allogenico è l'unica terapia, al momento, in grado di guarire un paziente con mastocitosi. L'efficacia terapeutica è controbilanciata dalla mortalità tossica e anche dalla morbidità associata con il trapianto. Per questi presupposti, il trapianto allogenico è riservato ai pazienti con forme gravi di SM e sono sintetizzate nel modo seguente:

- SM - sottotipi WHO: AdvSM, MCL, MCS, SM-AHN
- MAPS score: INT 2 e alto rischio
- MARS score: INT e alto rischio

Donatore. Qualsiasi donatore è considerato possibile.

Profilassi della GVHD: è ATG-based in caso di trapianto da donatore familiare HLA o donatore volontario HLA identico; PTCY-based quando il donatore è aploidentico o volontario non identico.

Condizionamento. Si utilizza un condizionamento a base di busulfano + fludarabina (BUFLU). Per i pazienti di età superiore a 65 anni e per quelli con HCT-Cl $\geq$ 3, si sceglie il target AUC16, mentre per i pazienti più giovani senza comorbidità, il target del busulfano è AUC20.

Dal punto di vista pratico i punti più rilevanti sono i seguenti:

- Durante il regime di condizionamento: somministrare anti H1 e H2
- Dopo il trapianto, prevenzione con a biliari e monitoraggio attivo con ecografia epatica settimanale, per la SOS. Speciale attenzione alla rara evenienza di SOS del polmone. Questa complicanza è più frequente in presenza di criteri C della SM.

Follow-up

- Dosaggio triptasi ogni mese fino al g +100, e quindi ogni 3 mesi
- Mieloaspirato + biopsia osteomidollare ogni 3 mesi per il 1° anno
- Imaging per valutare le organomegalie o lesioni ossee ogni 3 mesi per il 1° anno.

F3 - GESTIONE DELL'ALLERGIA AI FARMACI NEI PAZIENTI AFFETTI DA MASTOCITOSI

I farmaci sono annoverati tra i potenziali triggers di anafilassi nei pazienti con mastocitosi; in particolare gli antibiotici beta-lattamici, l'acido acetilsalicilico (ASA), i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), i mezzi di contrasto radiologico e gli anestetici generali in letteratura sono riportati esser responsabili di anafilassi gravi. Tuttavia va segnalato che i dati di incidenza di anafilassi da farmaci in pazienti affetti da SM sembrerebbero essere sovrapponibili a quelli della popolazione generale. Per tale ragione la segnalazione di una anamnesi positiva per anafilassi da farmaco non è da solo un criterio per sospettare un disordine clonale mastocitario.

Di conseguenza, nel caso di pazienti che riferiscono di aver sempre tollerato l'ASA o altri FANS non c'è indicazione a porre nessuna limitazione all'uso di tali farmaci.

Professionista coinvolto: allergologo, medico di medicina d'urgenza

Setting assistenziale: ambiente internistico/ambulatorio

Momento del percorso di cura: paziente con diagnosi di SM e riferita allergia a farmaco

Attività previste:

- Test di tolleranza ad un determinato farmaco se anamnesi positiva per anafilassi grave (valutando rischi/benefici);
- Desensibilizzazione se pregressa anafilassi grave da ASA, nel caso di paziente con necessità di assumerla.

F4 - GESTIONE DELL'ALLERGIA AL VELENO DI IMENOTTERI NEI PAZIENTI AFFETTI DA SM

È consolidata la presenza di un'associazione preferenziale tra allergia al veleno di imenotteri e Mastocitosi. Tale associazione è quasi assente con le varianti di SM aggressive, mentre si ritrova con maggior frequenza con la variante di SM senza lesioni cutanee o mastocitosi del midollo osseo (BMM), che ha un particolare fenotipo, con predominanza nel sesso maschile, ed è associato ad un'ottima prognosi e caratterizzato da valori di triptasi sierica nei limiti della norma e percentuali di mastociti midollari inferiori se confrontati alle altre forme indolenti.

- Professionista coinvolto:** allergologo, medico di medicina d'urgenza
- Setting assistenziale:** ambiente internistico/ambulatorio (passaggio successivo alla risoluzione dell'urgenza).
- Momento del percorso di cura:** fase diagnostica
- Attività previste:**
- test allergologici in vivo o in vitro effettuati in ambiente ospedaliero o in strutture ambulatoriali ma da personale medico esperto (allergologo mast unit).
 - Dosaggio delle IgE specifiche verso gli estratti interi dei veleni dei principali imenotteri ed anche dosaggio delle IgE specifiche verso i singoli marcatori molecolari specie-specifici disponibili (Api m1-2-3-5-10 per l'ape, Ves v 5 e Ves v 1 per Vespula spp e Pol d 5 per Polistes d.) e i cross-reactive carbohydrate determinants (CCD). Ciò aiuta a definire per ciascun paziente un profilo di allergia individuale, distinguendo le molecole del singolo veleno realmente coinvolte nella reazione IgE mediata dalle sensibilizzazioni verso altri epitopi. È stato confermato che per i pazienti affetti da mastocitosi è preferibile un livello di cut-off delle IgE specifiche per molecole ricombinanti inferiore a 0,10 kUA/L per garantire una sensibilità e specificità migliore; infatti, i pazienti con SM possono avere livelli di IgE specifiche molto bassi.
 - Dosaggio triptasi sierica;
 - L'immunoterapia specifica (ITS) è riconosciuta come l'unica terapia salva-vita nei pazienti con allergia al veleno di imenotteri ed è riconosciuta come un trattamento sicuro ed efficace anche nei pazienti con SM e costituisce un'efficace protezione dalle reazioni allergiche gravi in seguito a successive punture. È inoltre raccomandabile proseguire l'ITS per tutta la vita, data la segnalazione di reazioni fatali a puntura d'imenotteri dopo la sospensione del trattamento;
 - Premedicazione con antistaminico H1 per ridurre il numero e la gravità delle reazioni locali estese o delle reazioni sistemiche lievi,
 - Omalizumab nei casi in cui durante l'immunoterapia si verificano frequentemente reazioni più gravi delle Large Local Reaction (LLR) o delle sistemiche lievi (orticaria/angioedema);
 - Prescrizione auto-iniettori di adrenalina (allergologo).

C1 - ANESTESIA GENERALE E CHIRURGIA

Attualmente non esistono dati certi sulla sicurezza dei farmaci anestetici nei pazienti con mastocitosi e pertanto non è possibile fornire raccomandazioni generali sulla sicurezza dei farmaci, o famiglie di farmaci, usati nel peri-operatorio. Il rischio di anafilassi in sala operatoria nei bambini con mastocitosi è basso e limitato ai bambini con un interessamento cutaneo esteso (>40% della superficie corporea) e con alti livelli di triptasi basale. Il rischio sembrerebbe maggiore nei pazienti adulti con ISM, indipendentemente dall'interessamento cutaneo, ed in particolare in quelli con storia di precedenti reazioni avverse a farmaci, mentre i pazienti con CM senza storia di reazioni avverse a farmaci sono a minor rischio. Dal punto di vista pratico è pertanto necessario avere un'idea precisa della condizione clinica del paziente e un'anamnesi allergologica dettagliata; per tale ragione, in caso di interventi chirurgici programmati il paziente dovrà esser rivalutato dall'allergologo della mast-unit per definire eventuali rischi e controindicazioni. Certamente, qualunque terapia anti-mediatore sia cronicamente assunta dal paziente al fine di mantenere la stabilità dei mastociti va proseguita anche durante il ricovero e l'intervento.

Tabella 10. Raccomandazioni per utilizzo dei farmaci anestetici nei pazienti affetti da mastocitosi
Knut Brockow et Al, Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2012

	Oppioidi	Ipnotici	Miorilassanti	Anestetici volatili
Da evitare se possibile	Morfina Codeina	Tiopentale	Succinilcolina Mivacurio cloruro Rocuronio Atracurio	
A basso rischio	Fentanyl Sufentanil Remifentanil Alfentanil	Midazolam Propofol Etomidato Ketamina	Cisatracurio Pancuronio Vecuronio	Desflurano Sevoflurano Enflurano Isoflurano

- Professionista coinvolto:** allergologo, anestesista
- Setting assistenziale:** ambiente internistico/ambulatorio
- Momento del percorso di cura:** paziente con diagnosi di SM in valutazione preoperatoria per intervento chirurgico
- Attività previste:**
- Dettagliata anamnesi allergologica;
 - Evitare trigger fisici (infusione di liquidi freddi, trauma tissutale esteso, sfregamento cutaneo energico, ed altri fattori meccanici);
 - Uso di benzodiazepine a scopo sedativo (l'ansia è un possibile trigger di degranolazione mastocitaria)
 - Uso di farmaci anestetici a basso potere istamino liberatore (vedi tabella 10).

C2 - GRAVIDANZA E MASTOCITOSI

Sebbene le cellule mastocitarie siano associate a effetti benefici nei primi mesi della gravidanza (in termini di impianto, formazione della placenta e crescita del feto), negli ultimi mesi l'eccessivo rilascio di mediatori mastocitari aumenta il rischio di parto pretermine. La diagnosi di SM non sembra incidere sulla fertilità, ci sono poche evidenze riguardanti l'impatto della mastocitosi sulla gravidanza rispetto alla popolazione generale.

Alla luce delle conoscenze attuali non vi sono prove sufficienti per affermare che nelle pazienti affette da SM gli eventi avversi materno-fetali nel corso di gravidanza e parto (ad es. aborto spontaneo, nascite pretermine, complicanze del travaglio e del parto) presentino una differenza statisticamente significativa rispetto alla popolazione generale.

La mastocitosi non inficia sul successo della gravidanza. Le donne gravide con mastocitosi devono essere valutate da un team multidisciplinare (che includa un'ostetrica e un anestesista) prima del concepimento, durante la gravidanza e nel periodo del post-parto.

Professionista coinvolto: allergologo, ginecologo

Setting assistenziale: ambulatorio

Momento del percorso di cura: paziente con diagnosi di MS in gravidanza

Attività previste: La gestione delle donne con SM durante la gravidanza include l'utilizzo di farmaci che siano il meno possibile teratogeni per alleviare i sintomi da attivazione mastocitaria. L'approccio standard durante la gravidanza e nel primo periodo post-parto è evitare i noti trigger e utilizzare farmaci anti-mediatori (steroidi, antistaminici) al bisogno.

La terapia citoriduttiva con Interferone alfa può essere considerata per le donne gravide con sintomi severi e refrattarie ai trattamenti convenzionali. L'utilizzo di cladribina, imatinib e midostaurina non sono raccomandati.

C3 - MASTOCITOSI E PROBLEMATICHE OSSEE

Il coinvolgimento osseo in corso di mastocitosi è multiforme. Il quadro maggiormente frequente è l'osteoporosi (o inappropriata bassa densità minerale), accompagnata da una alta incidenza di fratture da fragilità, prevalentemente vertebrali. In questa valutazione, considerando una patologia che coinvolge anche giovani e maschi, popolazioni generalmente non interessate da osteoporosi, assume particolare importanza utilizzare la definizione di osteoporosi non con il T-score (≤ -2.5), ma con lo Z-score (≤ -2). Quest'ultimo permette di individuare i dati di densità inappropriati per sesso ed età e quindi d'interessamento osseo secondario a mastocitosi. Una minor parte dei pazienti presenta invece quadri di osteosclerosi diffusa (5-7% dei casi) spesso associata ad alti valori di triptasi e a forme SSM o aggressive, ma sono possibili anche quadri misti di minute lesioni litiche focali e osteosclerosi focali che possono talvolta essere sedi di dolore osseo. In particolare, le minute aree litiche non sono da considerarsi lesioni litiche costituenti criterio C.

Professionista coinvolto: ortopedico

Setting assistenziale: ambulatorio

Momento del percorso di cura: diagnostico (osteoporosi ingiustificata o lesioni osteolitiche)

Attività previste:

- Esecuzione di DEXA ed esami di laboratorio (dosaggio di 25-OH-vitamina D, s-CTX, PTH, calcemia, calciuria 24 ore, fosforemia, fosfaturia 24 ore, fosfatasi alcalina);
- Screening radiologico con Rx scheletro per ricerca di fratture asintomatiche;
- Terapia osteoporotica con anti-assorbitivi (sia quelli orali come alendronato e risedronato, che quelli parenterali come pamidronato e zoledronato, con preferenza per lo zoledronato 5 mg con intervalli di infusione variabili in base all'entità dell'interessamento);
- Uso del denosumab solo in casi particolari con controindicazioni o intolleranza ai bifosfonati;
- Valutare utilizzo interferone combinato con bifosfonati;
- Supplementi di calcio e vitamina D;
- Nei quadri di osteoporosi grave sia delle ossa lunghe che a livello vertebrale si può valutare il ricorso alla chirurgia ortopedica: in particolare già in presenza di impending fracture possono esser messi in campo trattamenti preventivi come la vertebroplastica o "armature" con mezzi di osteosintesi. In caso di franche fratture patologiche soprattutto delle ossa lunghe, vanno presi in considerazione trattamenti ortopedici di stabilizzazione.

AS1 – MODULO CONSENSO INFORMATO

Il consenso informato è conservato presso L’Unita Operativa di Ematologia a cura della sua coordinatrice.

AS2 - MASTOCITOSI ED ESAMI CONTRASTOGRAFICI

I mezzi di contrasto sono riportati come responsabili di anafilassi nei pazienti con mastocitosi in alcuni case reports ed in pochi studi più vasti. La mancanza di studi su larga scala non consente di stabilire se i pazienti con disordini mastocitari abbiano un rischio superiore alla popolazione generale di presentare reazioni da ipersensibilità a tali farmaci, né al momento è possibile stabilire l’utilità dei protocolli di premedicazione con farmaci antistaminici e steroidei prima di esami contrastografici. Tuttavia, considerando che i MdC sia iodati (anche i non-ionici) che paramagnetici sono tra le cause di anafilassi severa nella popolazione generale, è consigliabile adottare un atteggiamento prudentiale nei pazienti con mastocitosi.

Professionista coinvolto: radiologo, allergologo

Setting assistenziale: ambulatorio

Momento del percorso di cura: paziente con diagnosi di MS che deve sottoporsi a indagine radiologica che comporti infusione di MdC.

Attività previste:

- Premedicazione con antistaminici e corticosteroidi prima dell’esame (ad esempio: Clorfenamina 10 mg ev o im, 1 ora prima e prednisone 50 mg per os, 13-7 e 1 ora prima)

AS3 - VACCINAZIONI

Non vi è alcuna controindicazione alle vaccinazioni nei soggetti affetti da mastocitosi, ma le vaccinazioni devono esser effettuate in ambiente protetto (preferibilmente ospedaliero) dotato dei supporti per gestire un'eventuale emergenza, in presenza di anestesista e considerando un periodo di osservazione, soprattutto in quei pazienti con reazione anafilattica pregressa a seguito di vaccinazione.

Professionista coinvolto: allergologo

Setting assistenziale: ambiente protetto (possibilmente ospedaliero)

Momento del percorso di cura: paziente con diagnosi di SM che deve effettuare vaccinazione

Attività previste:

- Osservazione post vaccinazione
- Premedicazione da valutare individualmente
- In caso di vaccinazione per SASCOV2 in pazienti con reazione anafilattica pregressa con un vaccino di qualunque tipo, reazione con farmaci contenenti PEG o polisorbato 80/20, è raccomandata l'esecuzione di SPT con PEG o Polisorbato, premedicazione con antistaminici H1 e cortisone.

N1 - ASPETTI NUTRIZIONALI

La sintomatologia gastrointestinale rappresenta una delle principali cause di disturbo nei pazienti con mastocitosi e l'incidenza di sintomi gastrointestinali variano considerevolmente, ma studi recenti hanno riportato manifestazioni cliniche gastrointestinali nel 60-80% dei pazienti SM.

Tipicamente, i sintomi sono di natura episodica, poiché causati dall'attivazione dei mastociti e possono essere distinti per la loro natura discontinua, che riflette il modello di rilascio del mediatore.

Molti pazienti, anche in assenza di apparente coinvolgimento gastrointestinale, mostrano sintomi gastrointestinali significativi, che sono principalmente il risultato del rilascio di mediatori che causano ipermotilità, gonfiore, diarrea, crampi addominali, nausea e vomito. I sintomi possono anche essere dovuti a diretta infiltrazione della mucosa intestinale da parte di mastociti neoplastici, che portano a malassorbimento e perdita di peso.

Va però specificato che non esistono alimenti che facciano aumentare le lesioni della CM o che la facciano evolvere in SM.

Alcuni sintomi (flushing, orticaria, dolori addominali, diarrea) possono comparire od aumentare in alcuni pazienti con alcuni alimenti. E' noto che alcuni alimenti possono in alcuni pazienti peggiorare la sintomatologia, o perché contengono istamina o perché possono favorire la liberazione di mediatori dai mastociti.

Gli alimenti possono essere: cioccolato, crostacei, formaggi fermentati, alcuni tipi di frutta fresca (arance, banane, fragole, pesche, kiwi) e secca (arachidi, noci e nocciole), pepe, peperoncino, pesce conservato (acciughe, sgombero, tonno), alcuni tipi di pesce fresco (acciughe, salmone, sardine, tonno) salumi, bevande alcoliche.

È però importante sapere che questi alimenti non sono controindicati in maniera assoluta: se un soggetto affetto da mastocitosi mangia tali alimenti e non presenta un peggioramento dei sintomi non è indicato eliminarli dalla dieta.

EP1 - PRECAUZIONI COMPORTAMENTALI

Il paziente affetto da SM, soprattutto se con anamnesi positiva per reazioni allergiche, al fine di evitare la liberazione massiva di mediatori da parte dei mastociti, deve esser a conoscenza di quelli che sono i potenziali trigger di attivazione mastocitaria per evitare comportamenti a rischio:

- **Stimolazioni fisiche:** strofinamenti e compressioni della cute, esercizio fisico intenso, passaggio repentino da ambienti a temperature elevate a ambienti con basse temperature e viceversa; esposizione alla luce solare, odori naturali e chimici;
- **Infezioni virali batteriche o fungine;**
- **Stress emotivo e/o fisico,** compreso il dolore
- **Stress ambientale** (p. es. inquinamento, polline, peli di animali domestici)
- **Mancanza di sonno/privazione del sonno**
- **Alimenti e bevande:** vedi allegato corrispondente
- Chirurgia e o procedure diagnostiche invasive (es. endoscopia)

Per tale ragione il paziente deve esser adeguatamente informato dei comportamenti da tenere, ed in caso di necessità di assumere nuovi farmaci o sottoporsi ad interventi chirurgici e/o approfondimenti diagnostici invasivi, dovrà allertare l’ematologo/allergologo di riferimento della Mast Unit per consentire di attuare le misure contenute in questo PDTA per ridurre al minimo il rischio di anafilassi.

Professionista coinvolto: ematologo, allergologo, psicologo

Setting assistenziale: ambulatorio, PS

Momento del percorso di cura: paziente con diagnosi di MS

Attività previste: colloquio e consegna materiale informativo

PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE

A seguito dell’analisi delle necessità del paziente e delle Associazioni rappresentate nel model pathway nazionale in cui i pazienti hanno manifestato il bisogno di una maggior conoscenza della patologia da parte dei servizi territoriali, il gruppo di lavoro ritiene di diffondere il presente documento ai seguenti stakeholder:

- Medici di Medicina Generale
- Servizi specialistici territoriali
- Ordine dei Medici

Quanto sopra, in previsione anche della realizzazione di una specifica versione del PDTA specificamente strutturata per essere immediatamente comprensibile per il paziente.

Inoltre, il presente PDTA prevede proprio alla luce dei bisogni manifestati dai pazienti e dalle loro associazioni di riferimento specifici momenti di counselling, condotti dallo psicologo e dell’ematologo, prevedendo tra gli obiettivi l’incremento del grado di consapevolezza e di conoscenza della patologia da parte del paziente stesso.

In tabella 11 viene mostrata la sintesi delle iniziative mirate a garantire la concreta applicazione a livello locale dei bisogni manifestati dai pazienti.

Tabella 11. Necessità manifestate dai pazienti gestite a livello locale (estratto da Sezione Punto di vista del Paziente – Model PDTA per la gestione della mastocitosi)

NECESSITÀ DA MODEL PDTA	RISPOSTE NEL PDTA OPERATIVO
• NECESSITÀ 1 - I medici di medicina generale (MMG) e i medici ospedalieri e quelli che non trattano pazienti con mastocitosi devono conoscere la malattia e sapere come gestirla • NECESSITÀ 2 - I pediatri devono essere a conoscenza della malattia nei bambini	Diffusione agli stakeholder (vedi sopra)
• NECESSITÀ 4 - Necessità di maggiori informazioni sulla nostra malattia • NECESSITÀ 6 - Necessità di essere considerati realmente malati e non trattati come malati psichiatrici	Attività di counselling previste nel PDTA

INDICATORI E STANDARD

ID	INDICATORE	FONTE	TIPOLOGIA	VALORE DI RIFERIMENTO
1	% di pazienti in valutazione per mastocitosi sistemica sottoposti biopsia del midollo osseo (o biopsia dell'organo con sospetto coinvolgimento extracutaneo), a test molecolari per KIT D816V, a immunofenotipizzazione dei mastociti mediante citometria a flusso e/o immunoistochimica e a screening per FIP1L1-PDGFR (se è presente eosinofilia)	Model PDTA Mastocitosi	Processo	90%
2	% di pazienti con sospetta Neoplasie Ematologiche Associate (AHN) che hanno eseguito l'analisi cromosomica nel workup diagnostico della mastocitosi sistemica	Model PDTA Mastocitosi	Processo	90%
3	% di pazienti con mastocitosi sistemica valutati da un team multidisciplinare prima di essere sottoposti ad intervento chirurgico	Model PDTA Mastocitosi	Processo	90%
4	% di pazienti con mastocitosi sistemica valutati da un team multidisciplinare durante il periodo della gravidanza	Model PDTA Mastocitosi	Processo	90%
5	% di pazienti con comunicazione della diagnosi entro 21 gg dall'esecuzione della biopsia osteomidollare (BOM)	Mast Unit AOR Villa Sofia - Cervello	Processo	90%
6	% di pazienti con MS aggressiva che riceve almeno una valutazione multidisciplinare in Mast Unit	Mast Unit AOR Villa Sofia - Cervello	Processo	90%
7	% di pazienti con MS aggressiva avviati a terapia	Mast Unit AOR Villa Sofia - Cervello	Processo	90%

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Systemic Mastocytosis - Version 3.2021 - July 9, 2021;
2. Hans-Peter H, Sotlar K, Metzgeroth G, Reiter A and Valent P. Mastocytosis and the Updated WHO Classification (2016, 2017): What is Really New?. Ann Hematol Oncol. 2018; 5(2): 1194;
3. Valent P, Akin C, et Al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. Hemasphere. 2021 Oct 13;5(11):e646;
4. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. Leuk Res 2001;25:603-625. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11377686>;
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (revised 4th edition). International Agency for Research on Cancer; Lyon, France; 2017;
6. Ryan RJ, Akin C, Castells M, et al. Mast cell sarcoma: a rare and potentially under-recognized diagnostic entity with specific therapeutic implications. Mod Pathol 2013;26:533-543;
7. Jawhar M, Schwaab J, Horny HP, et al. Impact of centralized evaluation of bone marrow histology in systemic mastocytosis. Eur J Clin Invest 2016;46:392-397;
8. Shomali W, Gotlib J. The new tool "KIT" in advanced systemic mastocytosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018;2018:127-136;
9. 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 U S A 1995;92:10560-10564;
10. Reiter A, George TI, Gotlib JR. New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis. Blood 2020;135:1365-1376;
11. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol 2016;137:35-45;
12. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. Blood 2009;113:5727-5736;
13. Pardanani A, Lim KH, Lasho TL, et al. WHO subvariants of indolent mastocytosis: clinical details and prognostic evaluation in 159 consecutive adults. Blood 2010;115:150-151;
14. Alvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, Morgado JM, et al. Clinical, immunophenotypic, and molecular characteristics of well-differentiated systemic mastocytosis. J Allergy Clin Immunol 2016;137:168-178 e161;
15. Alvarez-Twose I, Gonzalez P, Morgado JM, et al. Complete response after imatinib mesylate therapy in a patient with well-differentiated systemic mastocytosis. J Clin Oncol 2012;30:e126-129;
16. Alvarez-Twose I, Matito A, Morgado JM, et al. Imatinib in systemic mastocytosis: a phase IV clinical trial in patients lacking exon 17 KIT mutations and review of the literature. Oncotarget 2017; 8:68950-6896;
17. Animesh, Pardanani - Systemic mastocytosis in adults: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management ISSN: 0361-8609, 1096-8652; DOI: 10.1002/ajh.26118 American journal of hematology, 2021;
18. Akin C. Mast cell activation syndromes. J Allergy Clin Immunol 2017;140:349-355;
19. Bonadonna P, Bonifacio M, Lombardo C, Zanotti R. Hymenoptera Allergy and Mast Cell Activation Syndromes. Curr Allergy Asthma Rep. 2016;16(1):5. doi:10.1007/s11882-015-0582-5;
20. Bonadonna P, Brockow K, et Al, COVID-19 Vaccination in Mastocytosis: Recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) and American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM). Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jun;9(6):2139-2144;
21. Bonadonna P, Scaffidi L. Hymenoptera Anaphylaxis as a Clonal Mast Cell Disorder. Immunol Allergy Clin North Am. 2018;38(3):455-468;

22. Bonadonna P, Zanotti R et al. Model PDTA per la gestione dei pazienti affetti da mastocitosi. 2021. In press;
23. Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, et al. Anaphylactic Reactions After Discontinuation of Hymenoptera Venom Immunotherapy: A Clonal Mast Cell Disorder Should Be Suspected. *J allergy Clin Immunol Pract.* 16 Dec 2017, 6(4):1368-1372;
24. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226-232;
25. Castells M, Austen KF. Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:147-152;
26. Gotlib, Jason et al. Practical management of adverse events in patients with advanced systemic mastocytosis receiving midostaurin; ISSN: 1471-2598, 1744-7682; DOI: 10.1080/14712598.2021.1837109 Expert opinion on biological therapy , 2021, Vol.ahead-of-print(ahead-of-print), p.1-12;
27. Gulen T, Hagglund H, Dahlen B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *J Intern Med* 2016;279:211-228;
28. Hartmann, Karin et al. - Midostaurin improves quality of life and mediator-related symptoms in advanced systemic mastocytosis; ISSN: 0091-6749 , 1097-6825; DOI: 10.1016/j.jaci.2020.03.044 The journal of allergy and clinical immunology , 2020, Vol.146(2), p.356-366.e4;
29. Jawhar, Mohamad et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers; ISSN: 0006-4971 , 1528-0020; *Blood* , 2017, Vol.130(2), p.137-145;
30. Mannelli Francesco, Catching the clinical and biological diversity for an appropriate therapeutic approach in systemic mastocytosis ISSN: 0939-5555, 1432-0584; DOI: 10.1007/s00277-020-04323-9 *Annals of hematology* , 2020;
31. Pardanani A, Lim KH, Lasho TL, et al. Prognostically relevant breakdown of 123 patients with systemic mastocytosis associated with other myeloid malignancies. *Blood* 2009;114:3769-3772;
32. Platzgummer S et al, Raccomandazioni sull'uso della triptasi nella diagnosi dell'anafilassi e della mastocitosi, *La rivista italiana della medicina di laboratorio*, 2019 Settembre,15(3)211-224;
33. 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;7:1125-1133 e1121;
34. Valent P, Akin C, Bonadonna P, et Al. Risk and management of patients with mastocytosis and MCAS in the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic: Expert opinions. *Allergy Clin Immunol.* 2020 Aug;146(2):300-306. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.009. Epub 2020 Jun 17;
35. Van Anrooij B, Kluin-Nelemans JC, Safy M, et al. Patient-reported disease-specific quality-of-life and symptom severity in systemic mastocytosis. *Allergy* 2016;71:1585-1593;
36. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2019;6:e638-e649;
37. Tefferi A, Shah S, Lasho TL, et al. Practice-relevant demarcation of systemic mastocytosis associated with another hematologic neoplasm. *Am J Hematol* 2018;93:E383-E386;
38. Trizuljak J, Sperr WR, Nekvindova L, et al. Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification. *Allergy* 2020;75:1923-1934;
39. Zanoni G, Zanotti R, Schena D, Sabbadini C, Opri R, Bonadonna P. Vaccination management in children and adults with mastocytosis. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(4):593-596;
40. Zanotti R, Bonadonna P, Bonifacio M, et al. Isolated bone marrow mastocytosis: an underestimated subvariant of indolent systemic mastocytosis. *Haematologica* 2011;96:482-484.

Edizione: Giugno 2022



Via Roma, 10 • 16121 Genova

Tel. 010 553591 • E-mail info@aristeia.com • Web aristeia.com

Questa pubblicazione riflette il punto di vista e le esperienze dell'Autore e non necessariamente quelle dell'azienda che supporta l'iniziativa.

Tutti i diritti sono riservati per tutti i paesi.

Nessuna parte del presente volume può essere riprodotta, tradotta o adattata con alcun mezzo (comprese memorizzazioni elettroniche e copie fotostatiche) senza il consenso dell'Editore. La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge.

Volume non in vendita.
