

Massimo Triggiani

Ordinario di Medicina Interna Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Salerno, Direttore UOC Clinica Immunologica e Reumatologica, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

Mastocitosi sistemica indolente: una malattia invisibile, ma che provoca dolore e sintomi severi

Cos'è la mastocitosi sistemica indolente e qual è l'impatto di questa patologia sul vissuto del paziente sia dal punto di vista fisico sia psicologico?

La mastocitosi è una malattia rara, assai eterogenea, dovuta alla proliferazione e all'accumulo in diversi tessuti e organi (pelle, intestino, apparato respiratorio) dei mastociti, cellule del sistema immunitario responsabili delle reazioni allergiche; per tale motivo nella mastocitosi molti sintomi legati all'attivazione dei mastociti ricordano le manifestazioni allergiche più gravi. Nella mastocitosi è stata identificata una mutazione del gene KIT che controlla lo stato dei mastociti per cui le cellule proliferano in modo incontrollato e diventano facilmente attivabili. La mastocitosi viene classificata in forme avanzate e forme non avanzate. Nella mastocitosi avanzata la crescita dei mastociti è molto rapida, con sintomi importanti soprattutto di tipo ematologico, per cui viene riconosciuta facilmente anche se ha una prognosi peggiore. La mastocitosi non avanzata, di cui fa parte il sottotipo "indolente", costituisce la forma più frequente, lenta e che non dà segni di invasione d'organo; tuttavia, i mastociti sono molto reattivi e producono grandi quantità di mediatori come l'istamina, i leucotrieni, il *platelet-activating factor* e molti altri, sostanze responsabili delle manifestazioni cliniche. Due terzi dei pazienti presentano manifestazioni a carico della pelle, che presenta lesioni cutanee di colore brunastro-marroncino – un tempo definite come orticaria pigmentosa – stabili e diffuse sul corpo e sul volto, molto caratteristiche. Oltre a questa manifestazione, la mastocitosi indolente presenta altri sintomi estremamente fastidiosi, come prurito, orticaria con pomfi gonfi e arrossati, *flushing*, e poi sintomi gastro-intestinali, soprattutto diarrea persistente e dolori addominali, gastrite e ulcera. Un altro sintomo caratteristico è rappresentato dai dolori ossei e muscolari, con insorgenza di osteoporosi che rende l'osso fragile e soggetto a facili fratture anche negli individui giovani. Frequente è anche un senso di offuscamento mentale o *brain fog*, associato a crisi ipotensive. La persona affetta da mastocitosi indolente accusa stanchezza e facile affaticabilità. Inoltre, quello che preoccupa di più i pazienti è la possibile comparsa di episodi di shock anafilattico ricorrenti e severi; nel 50% dei casi non si riconosce alcuna causa scatenante, mentre nell'altra metà si riconoscono alcune condizioni a cui i pazienti possono essere esposti, per esempio punture di api e vespe, più raramente i farmaci e gli alimenti. La mastocitosi indolente è caratterizzata da una crescita dei mastociti piuttosto lenta e rappresenta la maggior parte dei casi. La sintomatologia così eterogenea e persistente comporta una pessima qualità di vita dei pazienti, che vivono con il terrore delle reazioni anafilattiche e con sintomi molto invalidanti che complicano la quotidianità; inoltre, le macchie molto visibili impattano sul lato estetico e limitano moltissime attività. In breve, l'impatto della mastocitosi sistemica indolente sul piano fisico è molto pesante ed è causa di forte disagio nell'attività lavorativa, nelle relazioni sociali e nelle più semplici attività quotidiane. Non meno problematici sono i disturbi nella sfera dell'umore, con ansia, paura, isolamento, in parte causati dalla malattia stessa, in parte indotti dall'impatto veramente difficile che i pazienti hanno nella vita di tutti i giorni, dominati dall'incertezza e dall'impossibilità di programmare qualsiasi tipo di attività. Come si può dedurre da tutto ciò, la definizione 'indolente' – che deriva dall'inglese *indolent* con il significato di pigro, lento, e che in italiano viene inteso "che non dà dolore" – è fuorviante, perché la mastocitosi indolente è invece una malattia invisibile, ma che provoca dolore e sintomi severi.

Lo studio PRISM è una rilevante indagine, che ha coinvolto medici e pazienti anche italiani, sul *burden of disease* e sul ritardo diagnostico della mastocitosi sistemica. In qualità di principal investigator dell'indagine, ce ne può riportare i principali punti emersi?

Lo studio PRISM (Perceptions Realities and Insights on Systemic Mastocytosis) è un'ampia indagine che ha coinvolto centinaia di pazienti con diagnosi di mastocitosi sistemica e medici di 7 Paesi europei (Italia, Francia, Regno Unito, Germania, Spagna, Austria e Svizzera), finalizzata a comprendere le esperienze emotive dei pazienti e ottenere informazioni sul punto di vista dei clinici

che trattano la mastocitosi in Europa. La ricerca si è basata su questionari somministrati ai pazienti e ai medici. Il principale obiettivo è stato quello di identificare il carico di malattia dei pazienti e conoscere la visione dei medici rispetto ai problemi che, a loro avviso, la malattia può causare nei pazienti e quali sono, secondo loro, gli obiettivi primari di una terapia farmacologica. I risultati della ricerca sono estremamente interessanti: è emerso che i pazienti riferiscono un carico di malattia altissimo, paragonabile o anche superiore, per alcuni domini della qualità di vita, a quello di malattie croniche come artrite reumatoide, malattie oncologiche come il tumore al polmone o le leucemie. I pazienti hanno sottolineato come elemento di forte disagio il ritardo diagnostico, soprattutto quelli affetti dalla forma indolente, costretti per anni a peregrinare da un medico all'altro, senza ottenere una diagnosi certa. L'indagine ha evidenziato che i medici sono molto consapevoli del fatto che la malattia costituisce un carico di disagio e dolore molto importante per i loro pazienti, molti dei quali hanno grandi difficoltà nella vita lavorativa.

Lo studio PRISM ci ha consentito di mettere a fuoco alcuni degli aspetti di cui non parliamo molto con i nostri pazienti, impegnati come siamo a curare la malattia, e ci ha indicato la necessità di prestare attenzione alla persona, alla sua vita relazionale, sociale, lavorativa; inoltre, ci ha fatto comprendere che oggi abbiamo la necessità di trattare una malattia che ha un contraccolpo psicologico enorme sui pazienti e ci invita a utilizzare precocemente le nuove terapie che si identificano come *target therapy*, terapie dirette al bersaglio molecolare.