



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi



Italiana
Liganda
Anticancer
Research

Mastocitosi manifestazioni di malattia

Sesta

Giornata Fiorentina

dedicata ai pazienti con
malattie mieloproliferative
croniche

M.Loredana Iorno
S.Capretti, G.Ermini, D.Macchia, E.Meucci, S.Testi
Allergologia ed Immunologia Clinica
Resp. Maurizio Severino
Dipartimento Medico
UsIToscanaCentro

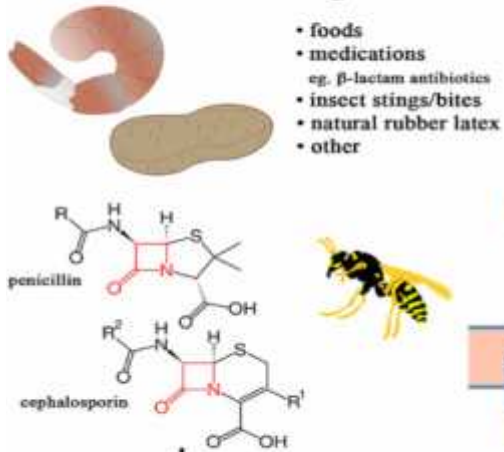
Sabato 9 Aprile 2016



MECHANISMS AND TRIGGERS

IMMUNOLOGIC: IgE/FcεRI

- foods
- medications
eg. β-lactam antibiotics
- insect stings/bites
- natural rubber latex
- other



penicillin


cephalosporin

IMMUNOLOGIC: OTHER

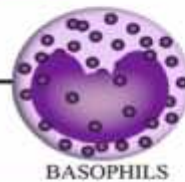
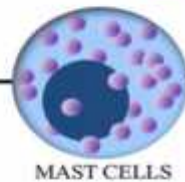
- IgG-antigen complexes
- complement system activation
- coagulation system activation



NON-IMMUNOLOGIC

- exercise
 - cold air or water
 - medications, eg. opioids
 - other
- 

CELLS



MEDIATORS

PREFORMED

- HISTAMINE
- TRYPTASE
- CARBOXYPEPTIDASE A
- CHYMASE

NEWLY GENERATED


- LEUKOTRIENES
- PROSTAGLANDINS
- PLATELET-ACTIVATING FACTOR

OTHER

- CYTOKINES
- CHEMOKINES

ORGAN SYSTEMS

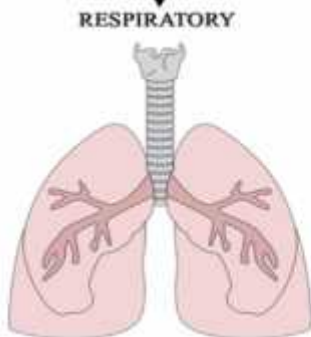
SKIN



MUCOSA



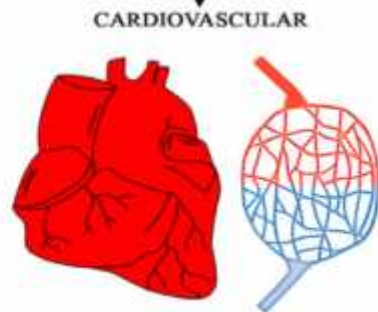
RESPIRATORY



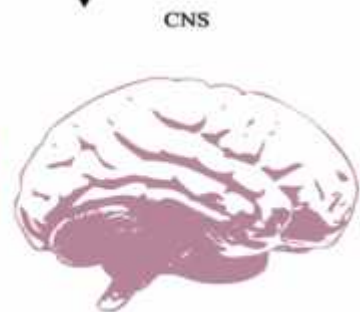
GASTROINTESTINAL



CARDIOVASCULAR



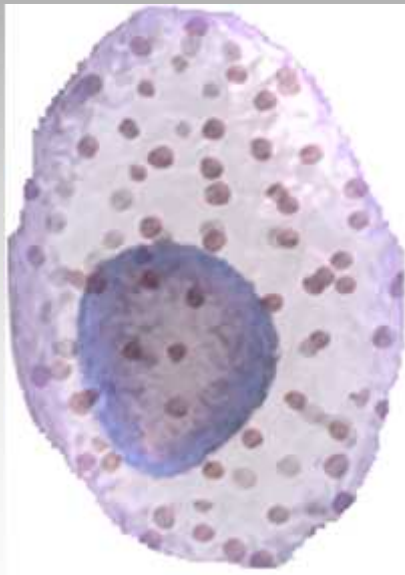
CNS



- Reazione allergica

- IgE mediata (*Anafilassi IgE –mediata*)
- Non-IgE mediata (*Anafilassi allergica non IgE mediata*)

- Reaz. Non allergica (“*Reazione Anafilattoide*”)



**Mastocita
e Basofilo**

ISTAMINA

TRIPTASI

LEUCOTRIENI

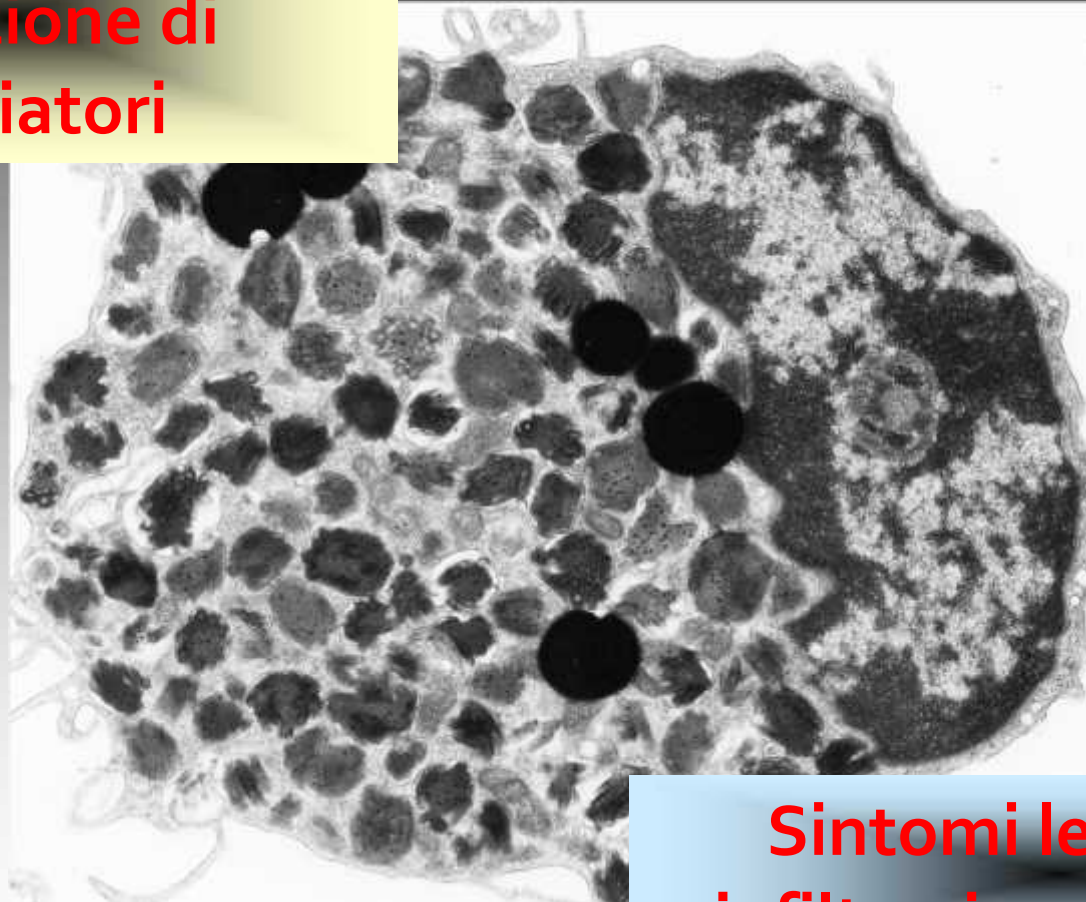
PROSTAGLANDINE

CARBOSSIPEPTIDASI

EPARINA

Il Mastocita

**Sintomi legati alla
secrezione di
mediatori**



**Sintomi legati alla
infiltrazione d'organo**

Manifestazioni cliniche



- cute**: vampate di calore, orticaria, angioedema
- gastroenterico**: nausea, vomito, diarrea, crampi addominali
- cardiovascolare**: tachicardia, ipotensione, presincope, sincope
- respiratorio**: dispnea
- oculonasali**: iniezione congiuntivale, prurito, ostruzione nasale
- neurologici**: difficoltà cognitive, vertigini, cefalea, parestesie

Urticaria pigmentosa



TELEANGECTASIA MACULARIS ERUPTIVA PERSTANS





PRURITO

Sintomo più frequente della mastocitosi cutanea. Solitamente è parossistico, di intensità media, localizzato nel sito di infiltrazione mastocitaria.

Può essere spontaneo o verificarsi in seguito a lieve traumatismo di una lesione o per il semplice riscaldamento della cute dopo il bagno



FLUSHING O VAMPATA DI CALORE

Le crisi di arrossamento interessano in genere il volto (flushing) e la parte alta del tronco fino alla cintura.

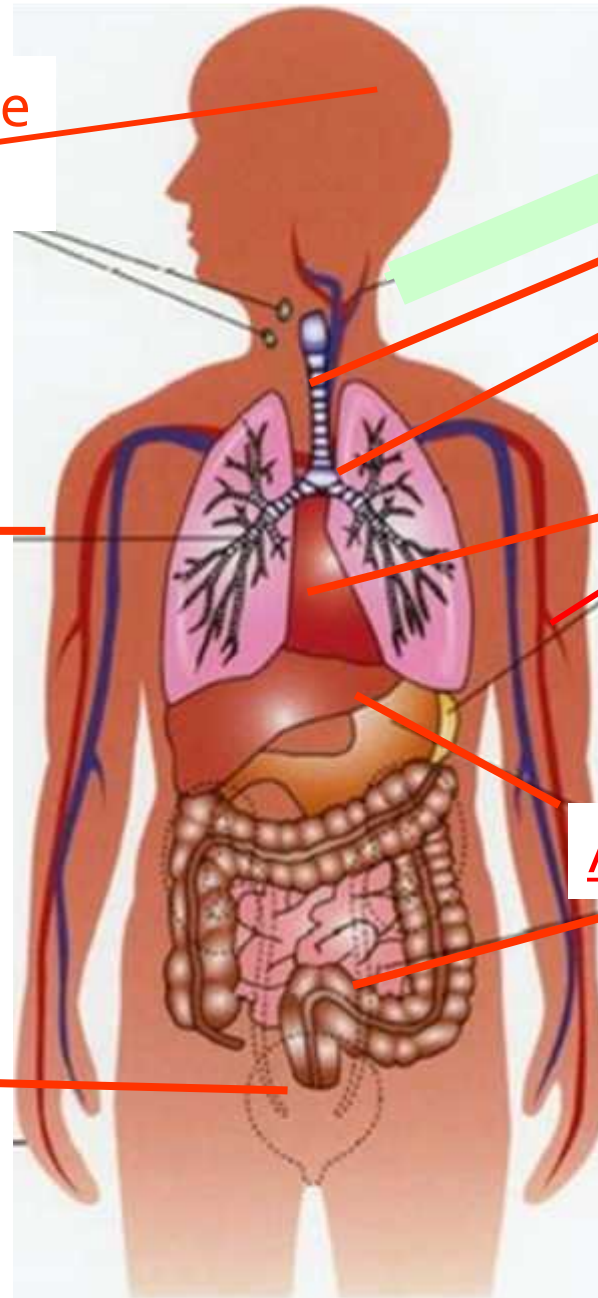
Iniziano bruscamente, durano 10-30 minuti e regrediscono spontaneamente.



Sensazione di morte
imminente

Cute

App. urogenitale



App. Respiratorio:

- Vie aeree superiori
- Vie aeree inferiori

App.

Cardio- circolatorio

App. Gastro-intestinale

MANIFESTAZIONI GASTROENTERICHE

Nausea

Vomito

Diarrea

Crampi addominali



Manifestazioni Cliniche dell'Anafilassi

<u>Sintomi</u>	Incidenza (%)
Orticaria e angioedema	88
Edema laringeo	56
Dispnea e wheezing	47
Flush	46
Lipotimia, sincope, ipotensione	33
Sintomi Gastrointestinali	30
Rinite	16
Cefalea	15
Dolore retrosternale	6
Prurito senza rush	5
Ischemia	

Mediatori e Sintomi della Mastocitosi - I

Mediatori	Meccanismo d'azione proposto	Reperti clinici e patologici considerati correlati al mediatore
Istamina	<ul style="list-style-type: none">● Recettori H₁● Recettori H₂● Recettori H₃● Recettori H₄	<ul style="list-style-type: none">● Flushing, cefalea, edema, rossore, orticaria, broncocostrizione, secrezione di muco● Ipersecrezione acida gastrica, ulcera peptica, diarrea, dolore addominale, crampi● Prurito, alterazioni neurologiche, dolore addominale, diarrea● Prurito, ipereosinofilia
Triptasi	<ul style="list-style-type: none">● Attività enzimatica	<ul style="list-style-type: none">● Fibrosi, angiogenesi, rimodellamento, tessutale, degradazione della matrice extracellulare, coagulazione alterata, riassorbimento osseo, osteopenia, osteolisi
Eparina	<ul style="list-style-type: none">● Attività anticoagulante e cofattore per altri mediatori mastocitari	<ul style="list-style-type: none">● Alterazioni della coagulazione, diatesi emorragica, fibrosi, angiogenesi, osteoporosi, osteopenia

Mediatori e Sintomi della Mastocitosi - II

Mediatori	Meccanismo d'azione proposto	Ritrovamenti clinici e patologici considerati correlati al mediatore
TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> ● Recettori per il TNF 	<ul style="list-style-type: none"> ● Attivazione delle cellule endoteliali ed espressione di CAM, cachessia, instabilità vascolare
TGF- β	<ul style="list-style-type: none"> ● Recettori per il TGF-β 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fibrosi tessutale, rimodellamento osseo alterato, osteopenia
Interleuchine (IL-3, -5, -6, -13, GM-CSF)	<ul style="list-style-type: none"> ● Recettori per le IL 	<ul style="list-style-type: none"> ● Differenziazione ed attivazione leucocitaria, eosinofilia ed accumulo di eosinofili, iperplasia mieloide
PGD ₂ , LTC ₄ (eicosanoidi)	<ul style="list-style-type: none"> ● Recettori per le PG e i LT 	<ul style="list-style-type: none"> ● Flushing, orticaria, rossore, crampi, dolore addominale, broncocostrizione
VEGF	<ul style="list-style-type: none"> ● Recettori per il VEGF 	<ul style="list-style-type: none"> ● Edema, aumentata angiogenesi nel midollo osseo ed in altri organi
bFGF	<ul style="list-style-type: none"> ● Recettori per il bFGF 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fibrosi del midollo osseo, fibrosi tessutale, aumentata angiogenesi, osteosclerosi
tPA	<ul style="list-style-type: none"> ● Attivazione della plasmina 	<ul style="list-style-type: none"> ● Iperfibrinolisi

GRADING DEI SINTOMI MEDIATORE-CORRELATI ***CLASSIFICAZIONE ECNM***

I sintomi correlati ai mediatori possono essere classificati secondo le linee guida ECNM in base al grado di severità in:

Grado 0 (assenza di sintomi);

Grado 1 (lieve, non richiedenti terapia);

Grado 2 (moderato, controllati dalla terapia);

Grado 3 (severo, non sufficientemente controllati dalla terapia);

Grado 4 (grave; sintomi richiedenti terapia immediata e l'ospedalizzazione)

In base alla frequenza nel tempo, i sintomi di grado 4 sono ulteriormente suddivisi in: A (< 1 episodio/anno), B (> 1 episodio/anno e < 1/mese), C (>

Cause di Anafilassi

- **Alimenti**

- Crostacei, frutta secca, latte, uova ecc.

- **Lattice**

- **Veleno di insetti imenotteri**

- Ape, vespe e calabroni

- **Farmaci:**

- Beta-lattamici, tetracicline, sulfamidici, anestetici (miorilassanti), MDC

Ipotensione Severa e Shock Anafilattico nella Mastocitosi: Agenti Etiologici

Più frequenti:

Puntura di imenotteri,
Aspirina e altri FANS

Meno frequenti:

Alcool
Oppiacei
Miorilassanti
Pollini, alimenti
Punture di insetti (non imenotteri)
Mezzi di contrasto
Interventi chirurgici
Endoscopia
Infezioni (batteriche o virali)
Antibiotici
Agenti fisici: sfregamento, calore, esercizio
Stress

Classificazione delle reazioni allergiche alle punture di Imenotteri

Reazioni locali estese

Eritema ed edema di diametro > 10 cm, che dura > 24 h

Reazioni sistemiche

Grado I

Orticaria, prurito generalizzato, malessere, ansietà

Grado II

Angioedema, costrizione toracica, nausea, vomito, diarrea

Grado III

Dispnea, edema laringeo, debolezza, confusione

Grado IV

Collasso, perdita di coscienza, incontinenza sfinterica

Mueller HL 1966, modificata

Ring and Messmer scoring system

Grado	Cute/Mucose	Gastrointestinale	Respiratorio	Cardiovascolare
I	Prurito, orticaria, angioedema	No	No	No
II	Idem (non obbligatoriamente)	Nausea, Crampi addominali	Rinorrea tosse Dispnea	Tachicardia Ipotensione marcata Aritmia
III	Idem (non obbligatoriamente)	Vomito Diarrea	Edema laringeo Broncospasmo Cianosi	Collasso con perdita di conoscenza
IV	Idem (non obbligatoriamente)	Idem	Arresto Respiratorio	Arresto circolatorio



Un geroglifico presente nella tomba del faraone Menes racconta della sua morte avvenuta nel 2621 a.C. in seguito ad una puntura di vespa; è forse la prima testimonianza storica di una reazione allergica.

Pazienti affetti da mastocitosi possono avere gravi reazioni dopo punture di insetti imenotteri



PERCORSO ALLERGOLOGICO

- **Raccolta accurata dei dati anamnestici**
- **Prove allergologiche per :**
 - allergeni inalanti
 - allergeni alimentari
 - veleno di imenotteri
 - per farmaci a lettura immediata e ritardata
- **Test in vitro** (triptasi, ricerca IgE totali, IgE specifiche, bilancio immunologico, dosaggio IG)

Test Cutanei

Si effettuano sulla parte volare dell'avambraccio, praticando una scarificazione dell'epidermide per introdurre l'antigene da testare (Lettura a 15-20 min)

PRICK TEST



Vantaggi

- Semplicità di esecuzione
- Elevato numero di allergeni testabili
- Stabilità del materiale allergenico
- Scarso pericolo di reazioni generali
- Elevata specificità

Svantaggi

- **Bassa sensibilità**

PRICK BY PRICK TEST



Vantaggi

- Possibile impiego di alimenti non presenti nei kit diagnostici
- L'allergene nell'epidermide

Svantaggi

- Limitata standardizzazione
- Rischio di reazioni sistemiche
- **Riservato a Specialisti**

Terapia dei sintomi da mediatori



Prurito, flushing, orticaria	Anti-H1 di II generazione Anti H1 di I generazione Anti H1+stabilizzatori di membrana antileucotrienici FANS PUVA	Desloratadina, Cetirizina, Rupaladina, Fexofenadina Idrossizina , Clorfeniramina Ketotifene. Montelukast, Zafirlukast (Aspirina)
Dolori addominali, Crampi, diarrea, nausea. gastrite	Anti H2	Ranitidina, Famotidina
	Inibitori di pompa	
	Stabilizzatori di membrana	Sodio cromoglicato
	Steroidi	Budesonide, prednisone..
Cefalea, difficoltà cognitive, depressione	AntiH1, anti H2 Sodio cromoglicato, antidepressivi	