

Massimo Triggiani

*Chair of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM), Ordinario di Medicina Interna
Dipartimento di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Salerno,
Direttore UOC Diagnosi e Terapia delle Malattie Allergiche e Sistema Immunitario,
AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona Salerno*

Mastocitosi sistemica: nuove prospettive con le terapie di precisione e i farmaci selettivi come avapritinib

La mastocitosi è una patologia ancora in parte misconosciuta. Cos'è esattamente e come si manifesta? Qual è l'epidemiologia della mastocitosi in Italia e in Europa? Come si arriva alla sua diagnosi?

La mastocitosi è una malattia rara per molti anni poco conosciuta poi negli ultimi 10-15 anni si è imparato molto sulle cause, sulle sue manifestazioni e sono aumentate di conseguenza anche le diagnosi. La mastocitosi è una patologia assai eterogenea legata alla proliferazione dei mastociti, cellule immunitarie distribuite in tutto l'organismo a tutti i livelli di confine con l'ambiente esterno, quindi pelle, intestino, apparato respiratorio, che hanno funzioni di difesa. Tuttavia, nella mastocitosi si verifica una mutazione del gene KIT che controlla la crescita di queste cellule, che iniziano a proliferare in maniera incontrollata; oltre ad aumentare di numero in vari organi, i mastociti diventano molto più attivabili. I mastociti hanno una peculiarità: quando non funzionano perfettamente sono in parte responsabili delle allergie, è questo il motivo per cui molti sintomi della mastocitosi sono di tipo allergico. La malattia si può manifestare sia nel bambino che nell'adulto con due tipologie profondamente diverse, infatti nel bambino la proliferazione dei mastociti avviene solo nella pelle (mastocitosi cutanea) e tende a scomparire spontaneamente alla pubertà, nell'adulto invece la malattia è persistente e quasi sempre sistemica, cioè la crescita dei mastociti avviene nella pelle ma anche negli organi interni, ad esempio a livello del tratto gastrointestinale, dei linfonodi e della milza, del midollo osseo dove originano i precursori dei mastociti, e così via. Abbiamo diverse sottovarianti di mastocitosi sistemica che vanno da quelle con un livello di malattia che si definisce mastocitosi sistemica "indolente", caratterizzata da una crescita non di altissimo grado in cui i pazienti manifestano i tipici sintomi da mediatore a quelle definite "avanzate", che rappresentano solo un 10% ma hanno una prognosi peggiore, e sono caratterizzate da un livello di mastocitosi aggressiva o di mastocitosi sistemica associata ad altra malattia ematologica, come una leucemia o un linfoma. Fortunatamente la maggior parte delle mastocitosi dell'adulto sono di tipo "indolente" con un'aspettativa di vita normale però presentano un ampio corredo di sintomi, legato alla iperattività dei mastociti che producono notevoli quantità di istamina, sostanze come i leucotrieni ed altri mediatori tipici delle allergie per cui i sintomi caratteristici consistono nella presenza di lesioni cutanee di colore bruno-rossastro, una volta definite come orticaria pigmentosa, ma che adesso vengono denominate mastocitosi maculo-papulare e sono molto caratteristiche, pertanto facilmente riconoscibili all'occhio dei dermatologi. Oltre alla sintomatologia allergica, sono presenti tutti quei sintomi legati ai mediatori prodotti: il prurito, l'orticaria classica, il flushing, e poi sintomi gastro-intestinali, soprattutto diarrea e dolori addominali, gastrite e ulcera; si associano anche sintomi cardiovascolari con crisi ipotensive e, soprattutto, si possono verificare episodi di shock anafilattico ricorrente. In particolare, questi pazienti possono avere una alta sensibilità alle punture di api e vespe. Un altro sintomo abbastanza peculiare è la comparsa di osteoporosi precoce, frequente anche nei maschi con mastocitosi sistemica, in quanto i mastociti producono alcuni mediatori che impoveriscono l'osso con fratture da fragilità anche in soggetti giovani. In Italia come in Europa la prevalenza della mastocitosi è di circa 1 paziente su 10.000 abitanti, è considerata pertanto malattia rara, si stima che nel nostro Paese vi siano almeno 5.000 pazienti con mastocitosi non tutti sono ancora diagnosticati perché in alcuni casi vi può essere un ritardo diagnostico importante. Il primo sospetto per la diagnosi si pone nei pazienti che sviluppano le lesioni cutanee di orticaria pigmentosa, un sospetto basato sull'osservazione clinica da parte dei dermatologi oppure dagli allergologi che osservano reazioni allergiche anomale o fenomeni anafilattici che si ripetono. Di recente il sospetto può arrivare dagli internisti o dai reumatologi che osservano il fenomeno dell'osteoporosi precoce. La diagnosi delle forme avanzate è posta dagli ematologi perché, oltre a tutti i sintomi suddetti, si associano sintomi legati all'espansione dei mastociti negli organi interni per cui i pazienti sviluppano anemia, piastrinopenie, leucopenie, la milza e i linfonodi ingrossati. La diagnosi può arrivare tardi in quanto, almeno fino a qualche decennio fa, si riteneva che la mastocitosi si presentasse sempre con le lesioni cutanee mentre in realtà i clinici e i ricercatori si sono resi conto che la sintomatologia può non essere caratterizzata sempre dalle lesioni della pelle ma da

tutto il resto. La diagnosi certa si ottiene con il dosaggio di un enzima chiamato triptasi, prodotto solo dai mastociti. Quando è alto, il sospetto diagnostico diventa molto forte e allora si procede con una biopsia osteo-midollare per la conferma di mastocitosi.

Ci può brevemente raccontare la storia della mastocitosi e come si è evoluta nel corso degli ultimi vent'anni la comprensione e gestione della malattia e, di conseguenza, gli obiettivi del clinico?

Nel 2006 si organizzò proprio a Napoli un primo incontro nel quale venne invitato tutto il network europeo della mastocitosi con la partecipazione dei maggiori esperti provenienti dall'Europa e dagli Stati Uniti. Si cominciò all'epoca a dialogare con i Centri italiani che potevano avere un interesse sulla mastocitosi, molto pochi in quegli anni ma in crescita successivamente fino a costituire più tardi la Rete Italiana Mastocitosi – RIMA. Un ventennio fa si pensava che si potesse fare diagnosi di mastocitosi solo quando si manifestava la sintomatologia cutanea, negli anni si è compresa l'esistenza di un notevole sommerso che non presentava lesioni della pelle. Il primo passaggio, quindi, è stato quello di capire che non si trattava di una malattia esclusivamente cutanea. In seguito si è cominciato a comprendere i meccanismi legati alla mutazione KIT, come determinava la malattia, come proliferavano i mastociti e in quali organi aumentavano e, soprattutto, si è estesa la possibilità di eseguire il dosaggio delle triptasi, a quei tempi difficilissimo da fare mentre oggi è molto più accessibile, come test diagnostico che più indirizza verso il sospetto di mastocitosi. In questo momento le diagnosi hanno iniziato ad aumentare. Nel tempo sono stati sviluppati altri test diagnostici molto sensibili in grado di rilevare con estrema precisione la mutazione di KIT, oggi è possibile effettuare un dosaggio quantitativo che permette di calcolare la percentuale di mastociti mutati in un paziente e predire una migliore o peggiore prognosi. Infine, negli ultimi 4-5 anni sono stati sviluppati alcuni farmaci che vanno ad inibire la molecola mutata. A seguito di tutta questa graduale evoluzione sulle conoscenze della malattia è cambiata anche la gestione dei pazienti e attualmente l'obiettivo che il clinico si pone è innanzitutto di fare una diagnosi precoce, utilizzando tutta la nuova diagnostica disponibile, evitando le peregrinazioni del paziente da uno specialista all'altro; altro obiettivo è quello di fare una attenta valutazione multidisciplinare del paziente considerata la complessità e l'eterogeneità dei sintomi; inoltre, fino a una decina di anni fa era disponibile solo la terapia sintomatica tradizionale che tendeva a limitare gli effetti prodotti dai mastociti agendo sui mediatori da essi prodotti, ma la malattia avanzava. La svolta è arrivata con la medicina di precisione e i farmaci a target che possiamo utilizzare sia per trattare le forme avanzate, quelle più aggressive, ma anche per controllare i sintomi da mediatore utilizzando la terapia di precisione che agisce sul meccanismo patogenetico.

Recentemente abbiamo assistito ad una evoluzione nel trattamento della Mastocitosi Sistemica grazie alla medicina di precisione e all'arrivo di farmaci selettivi come avapritinib. Come si è arrivati a questo traguardo? Cos'è e qual è il suo meccanismo d'azione? Quali sono le evidenze degli studi clinici in merito alla efficacia e al profilo di sicurezza delle nuove terapie?

Fondamentale è stato aver capito che era la mutazione KIT nei mastociti a farli proliferare in modo incontrollato e a porli in uno stato di iperattivazione. Via via grazie a studi che erano stati condotti su altre patologie ematologiche che presentavano queste mutazioni, sono state "costruite" molecole altamente selettive che vanno a colpire proprio le cellule in cui è presente la mutazione KIT. Sono iniziati prima gli studi clinici sulle forme avanzate e si è visto che questi farmaci miglioravano tutti i parametri, tra cui la sopravvivenza, le complicanze ematologiche e la qualità di vita dei pazienti; in seguito, visto che le nuove molecole come avapritinib avevano anche un profilo di sicurezza generalmente molto buono, sono stati studiati anche nei pazienti con forme indolenti. In particolare, avapritinib è una *small molecule* che si lega in modo potente e selettivo al recettore KIT mutato presente sulla membrana dei mastociti e lo blocca, in questo modo l'auto-attivazione spontanea cessa, i mastociti smettono di proliferare e tornano in uno stato di minore reattività. Avapritinib è approvato in Italia e rimborsato per le forme avanzate in pazienti adulti in seguito ad almeno una terapia sistemica*, è un farmaco soggetto a prescrizione medica limitativa che si assume per bocca e di solito viene prescritto per lunghi periodi. L'EMA ha approvato avapritinib anche per le forme indolenti in pazienti adulti con sintomi da moderati a severi non adeguatamente controllati con il trattamento sintomatico** ed è il primo inibitore di KIT approvato per queste forme che riguardano la maggior parte dei pazienti con mastocitosi. Avapritinib non è ancora rimborsato in Italia per la mastocitosi sistemica indolente.

* Indicazione completa relativa alla mastocitosi sistemica avanzata come da Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di avapritinib: monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da mastocitosi sistemica aggressiva (ASM), mastocitosi sistemica associata a neoplasia ematologica (SM-AHN) o leucemia mastocitaria (MCL), in seguito ad almeno una terapia sistemica.

** Indicazione completa relativa alla mastocitosi sistemica indolente come da Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di avapritinib: trattamento di pazienti adulti affetti da mastocitosi sistemica indolente (ISM) con sintomi da moderati a severi non adeguatamente controllati con il trattamento sintomatico.