

LINEE DI INDIRIZZO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE REGIONALI

MASTOCITOSI

La presente Linea di Indirizzo Diagnostico-Terapeutica Regionale (LIDTR), promossa dalla Commissione NEOPLASIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE Ph-NEGATIVE E MASTOCITOSI, è stata inoltrata al Coordinatore Tecnico Scientifico della REV (Prof. Mauro Krampera) dal Dott. Giuseppe Carli e dalla Dott.ssa Ilaria Tanasi il 25/1/2025 (*prima versione*) e il 20/5/2025 (*dopo revisione esterna*).

N° rev: 0 (prima emissione)	Data di prima approvazione da parte della Commissione Coordinamento della REV: 25/9/2025
	Data di approvazione da parte della Regione e formalizzazione con nota regionale di gennaio 2026
	Data di applicazione: a partire da 30 giorni successivi alla data di approvazione

CONTENUTI

1. Glossario	pag 3
2. Gruppo di lavoro	pag 4
3. Scopo e Destinatari	pag 5
4. Razionale	pag 5
5. Riferimenti	pag 6
6. Flow charts	pag 6
6.1 <i>Percorso diagnostico nell'adulto con lesioni cutanee da mastocitosi</i>	pag 6
6.2 <i>Percorso diagnostico nel sospetto di SM in assenza di lesioni cutanee e indisponibilità della genotipizzazione della triptasi</i>	pag 7
6.3 <i>Rete per la gestione dei pazienti con sospetto/diagnosi di Mastocitosi</i>	pag 9
6.4 <i>Trattamento della SM</i>	pag 10
6.5 <i>Trattamento della SM associata ad altra neoplasia ematologica</i>	pag 11
7. Introduzione, epidemiologia e classificazione	pag 11
7.1 Introduzione	pag 11
7.2 Epidemiologia	pag 12
7.3 Classificazione	pag 12
8. Percorso diagnostico	pag 16
8.1 Esame istologico della biopsia ossea	pag 18
8.2 Esame morfologico dello striscio midollare	pag 18
8.3 Citometria a flusso su sangue midollare	pag 19
8.4 Ricerca mutazione D816V del gene <i>KIT</i>	pag 19
9. Prognosi	pag 21
10. Trattamento	pag 22
<u>10.1 Counseling</u>	pag 22
<u>10.1.1</u> Alimenti	pag 22
<u>10.1.2</u> Farmaci	pag 22
<u>10.1.3</u> Esecuzione esami con mezzo di contrasto	pag 23
<u>10.1.4</u> Interventi chirurgici	pag 23
<u>10.1.5</u> Vaccinazioni	pag 24
<u>10.1.6</u> Gravidanza	pag 24
<u>10.2</u> Terapia delle varianti di SM non avanzata	pag 24
<u>10.3</u> Terapia delle varianti di SM avanzata	pag 28
<u>10.3.1</u> Midostaurina	pag 28
<u>10.3.2</u> Avapritinib	pag 29
<u>10.3.3</u> Cladribina (2-CdA)	pag 30
<u>10.3.4</u> Interferone	pag 30
<u>10.3.5</u> Imatinib	pag 30
<u>10.4</u> Trapianto	pag 31
11. Bibliografia	pag 31
12. Modalità di diffusione	pag 33
13. Monitoraggio della LIDTR: definizione degli indicatori	pag 33
14. Verifiche, revisioni, raccolte dati	pag 33

1. Glossario

allo-HSCT: Allogeneic-Hematopoietic Stem Cell Transplantation - trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

ASM: Aggressive Systemic Mastocytosis, Mastocitosi Sistemica Aggressiva

ASO-qPCR: Allele-specific oligonucleotide quantitative PCR

CM: Cutaneous Mastocytosis; Mastocitosi Cutanea

ICC: International Consensus Classification

ddPCR: digital droplet PCR

ISM: Indolent Systemic Mastocytosis, Mastocitosi Sistemica Indolente

MC: mast cell; mastocita

MCL: Mast Cell Leukemia, Leucemia Mastcellulare

MCS: Mast Cell Sarcoma, Sarcoma Mastcellulare

MIS: Mastocytosis in the skin

MMAS: Monoclonal MC activation syndrome; sindrome da attivazione clonale mastocitaria

NGS: next generation sequencing

OR: overall response; risposta globale

SIT: Specific Immunotherapy; immunoterapia specifica

SM-AHN: Systemic Mastocytosis with an Associates Hematological Neoplasm, Mastocitosi Sistemica associata ad una Neoplasia Ematologica

SM-AMN: Systemic Mastocytosis with an Associates Myeloid Neoplasm, Mastocitosi Sistemica associata ad una Neoplasia Mieloide

SM: Systemic Mastocytosis, Mastocitosi Sistemica

SSM: Smoldering Systemic Mastocytosis, Mastocitosi Sistemica Smoldering

WDSM: Well Differentiated Systemic Mastocytosis; Mastocitosi Sistemica ben differenziata.

WHO: World Health Organization

2. Gruppo di Lavoro

Ilaria Tanasi	UOC Ematologia, AOUI Verona, Gruppo Interdisciplinare per lo Studio della Mastocitosi (GISM)	Dirigente Medico, Co-coordinatrice Commissione NMPC Ph- e Mastocitosi	ilaria.tanasi@aovr.veneto.it
Massimiliano Bonifacio	UOC Ematologia, AOUI Verona, Gruppo Interdisciplinare per lo Studio della Mastocitosi (GISM)	Professore Associato, Dirigente Medico	massimiliano.bonifacio@univr.it
Giuseppe Carli	UOC Ematologia ULSS 8 Vicenza	Dirigente Medico, Co-coordinatore Commissione NMPC Ph- e Mastocitosi	g.carli@aulss8.veneto.it
Ilaria Nichele	UOC Ematologia ULSS 8 Vicenza	Dirigente Medico	ilaria.nichele@aulss8.veneto.it
Ilaria Giancesello	UOC Ematologia, AOU Padova	Dirigente Medico	ilaria.giancesello@aopd.veneto.it
Elisabetta Calistri	UOC Oncoematologia, IOV Castelfranco Veneto	Dirigente Medico	elisabetta.calistri@iov.veneto.it
Rossella Paolini	UOSD di Ematologia, ULSS 5 Rovigo	Dirigente Medico	rossella.paolini@aulss5.veneto.it
Rosaria Sancetta	UOC Ematologia, ULSS 3 Mestre	Dirigente Medico	rosaria.sancetta@aulss3.veneto.it
Cristina Danesin	UOC Ematologia, ULSS 2 Treviso	Dirigente medico	cristina.danesin@aulss2.veneto.it
Giovanna De Matteis	UOC Laboratorio Analisi, AOUI Verona	Biologo	giovanna.dematteis@aovr.veneto.it
Alice Parisi	UOC di Anatomia Patologica, AOUI Verona, Gruppo Interdisciplinare per lo Studio della Mastocitosi (GISM)	Dirigente medico	alice.parisi@aovr.veneto.it

Omar Perbellini	U.O.S.D. Diagnostica Genetica e Genomica, ULSS 8	Dirigente medico	omar.perbellini@aulss8.veneto.it
Patrizia Bonadonna	UOS Allergologia ULSS 8 Berica	Dirigente medico	patrizia.bonadonna@aulss8.veneto.it
Roberta Zanotti	UOC Ematologia, AOUI Verona, Gruppo Interdisciplinare per lo Studio della Mastocitosi (GISM)	Collaboratrice	robertazanotti5@gmail.com
Giovanni Orsolini	UOC Reumatologia, AOUI Verona, Gruppo Interdisciplinare per lo Studio della Mastocitosi (GISM)	Dirigente Medico	giovanni.orsolini@aovr.veneto.it
Andrea Zancanaro	UOC. Medicina Interna, ULSS 3	Dirigente Medico	andrea.zanacanaro@aulss3.veneto.it

3. SCOPO e DESTINATARI

Lo scopo di questa LIDTR è di contestualizzare, in un'ottica di organizzazione in rete dell'assistenza ematologica della Regione Veneto, le più recenti linee guida nazionali e internazionali, relative alla gestione dei pazienti colpiti da Mastocitosi, definendo le tappe di diagnosi e i programmi di terapia.

La presente LIDTR si applica a tutte le persone adulte affette o potenzialmente affette da Mastocitosi, che si rivolgono ai servizi sanitari della Regione Veneto.

4. RAZIONALE

Questa LIDTR si occupa di Mastocitosi dell'adulto, neoplasia rara con molti aspetti in comune con le Neoplasie Mieloproliferative Croniche. Nell'adulto si distinguono principalmente le forme solo cutanee (5-10% dei casi) e le forme sistemiche (che coinvolgono organi extra cutanei). Le mastocitosi sistemiche a loro volta costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie, nella stragrande maggioranza di casi del tipo acquisito, ad andamento cronico,

dovute a una proliferazione anomala dei mastociti nei tessuti e variano da forme estremamente indolenti a varianti a prognosi rapidamente severa. La sintomatologia clinica di esordio è assolutamente variabile, e il paziente può giungere alla osservazione per la prima volta a specialisti differenti, come l'allergologo, l'ematologo, il reumatologo, il dermatologo e il gastroenterologo.

Pertanto, pur nella rarità della patologia, diventa rilevante poter disporre di una specifica LIDTR condivisa, a larga diffusione, che consenta un approccio standardizzato e omogeneo, tenuto anche conto delle necessità di diagnosi, con metodiche di analisi avanzate e delle nuove opportunità terapeutiche.

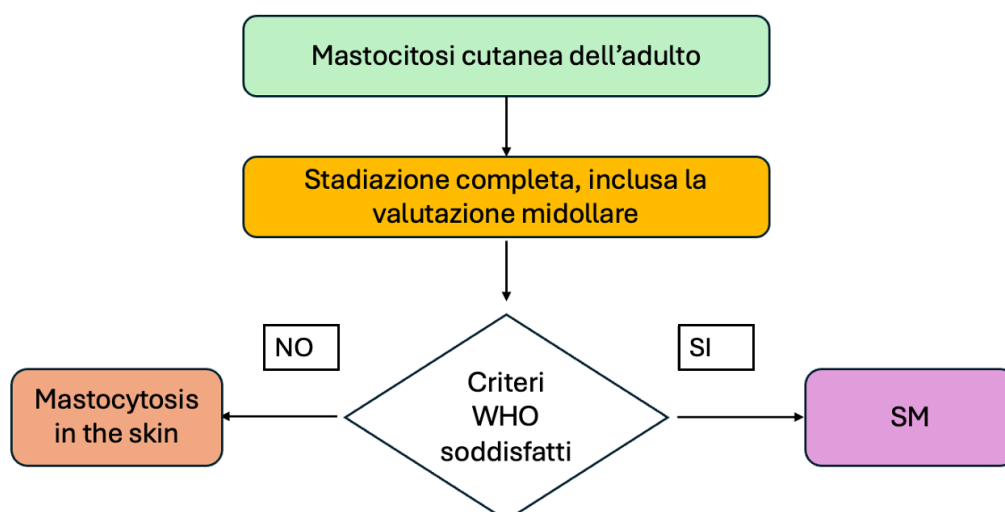
5. RIFERIMENTI

I riferimenti bibliografici sono riportati nel paragrafo specifico, al termine della LIDTR. Questo documento, inoltre, si basa anche sul MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MASTOCITOSI steso da esperti italiani in mastocitosi appartenenti a diverse specialità, con il patrocinio dell'Associazione Rete Italiana Mastocitosi (RIMA) e della associazione dei pazienti affetti da mastocitosi (ASIMAS) e pubblicato a gennaio 2022 e aggiornato a novembre 2022.

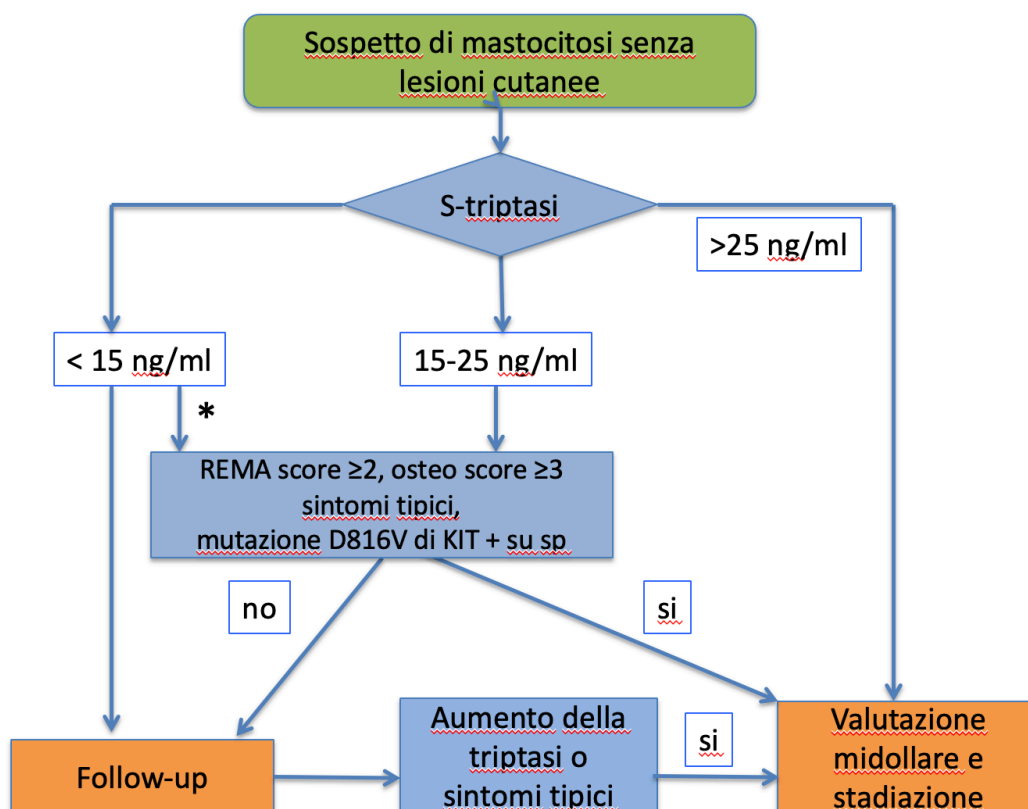
6. FLOW-CHARTS

Flow-chart 1: Percorso diagnostico nell'adulto con lesioni cutanee da mastocitosi

Nota: in casi particolari (triptasi normale, giovane età, rifiuto del paziente) è possibile eseguire la ricerca della mutazione D816V su sangue periferico in prima istanza, tenendo però in conto che la negatività non esclude una forma sistemica con basso carico di malattia.



Flow-chart 2: Percorso diagnostico nel sospetto di SM in assenza di lesioni cutanee e indisponibilità della genotipizzazione della triptasi



*Solo se disponibili tecniche diagnostiche sensibili, altrimenti follow-up o invio a centro di riferimento

Nota: Soprattutto nei casi dubbi con triptasi elevata, ma REMA score <2, sintomi da mediatore non del tutto tipici, se disponibile il test per genotipizzazione della triptasi è consigliabile utilizzare il BST calculator collegandosi al seguente link <https://bst-calculator.niaid.nih.gov>. Se la triptasi è superiore al range previsto per il genotipo è indicata la valutazione midollare.

REMA score

Variabile		score
Sesso	maschile	+1
	femminile	-1
Sintomi clinici in corso di anafilassi	Assenza di orticaria e angioedema	+1
	Orticaria e/o angioedema	-2
	Pre-sincope e/o sincope	+3
Triptasi sierica basale	<15 ng/mL	-1
	>25 ng/mL	+2

OSTEO-SCORE

È suggeribile applicare questo score nei casi con sospetto di mastocitosi sulla base di osteoporosi non spiegata. Se disponibile il test di genotipizzazione della triptasi è suggeribile utilizzare l'*Hat-modified osteo score* che risulta ancor più efficace nell'identificare i pazienti affetti da mastocitosi.

Variable		Score
Age	< 54 years	+1
	54-64 years	0
	> 64 years	-1
Serum basal Tryptase	≥ 19 ng/mL	+2
	< 19 ng/mL	0
Vertebral Fractures	Yes	+2
	No	0

Score ≥ 3: higher probability of SM

Score < 3: lower probability of SM

Fig. 1. OSTEO-score proposed for patients with unexplained osteoporosis before a BM study.

B

Variable		Score
Age	< 54 years	+1
	54-64 years	0
	> 64 years	-1
Serum basal Tryptase	> than the upper limit based on TPSAB1 replication number*	+2
	≤ than the upper limit based on TPSAB1 replication number*	0
Vertebral Fractures	Yes	+2
	No	0

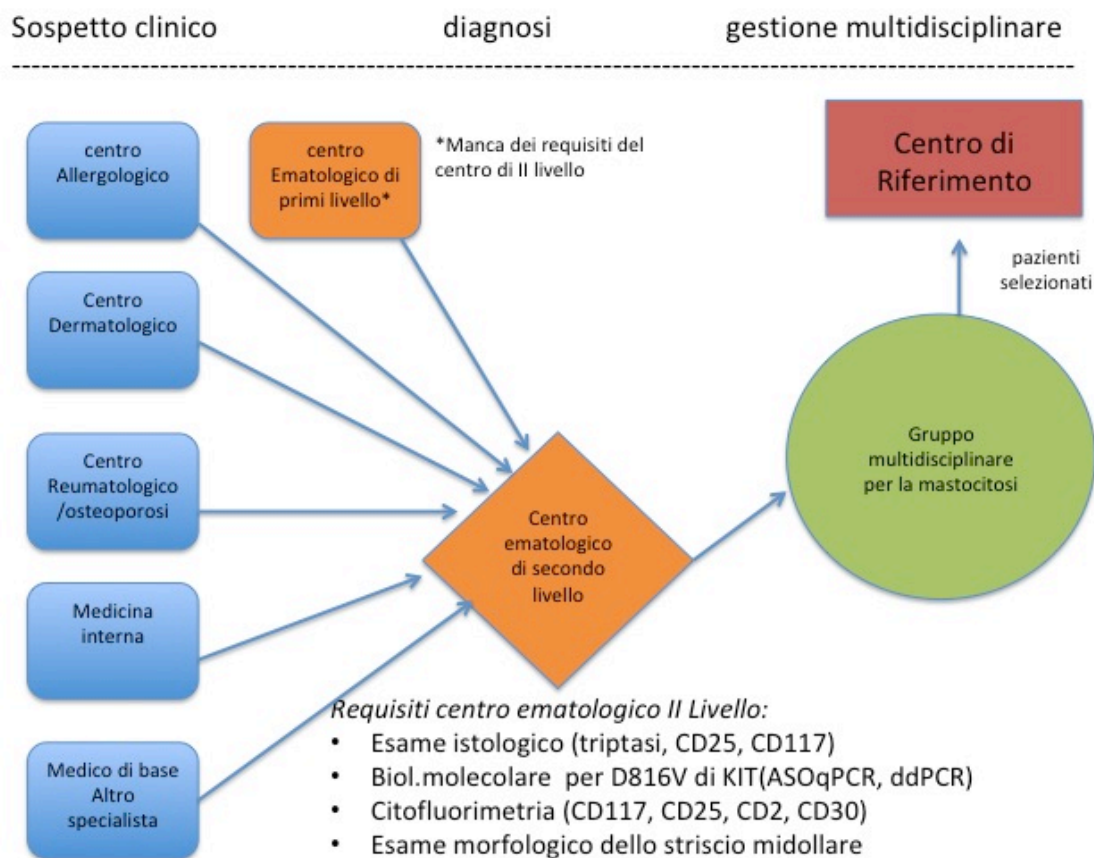
*According to the BST CALCULATOR (<https://bst-calculator.niaid.nih.gov>)

Score ≥ 3: higher probability of SM

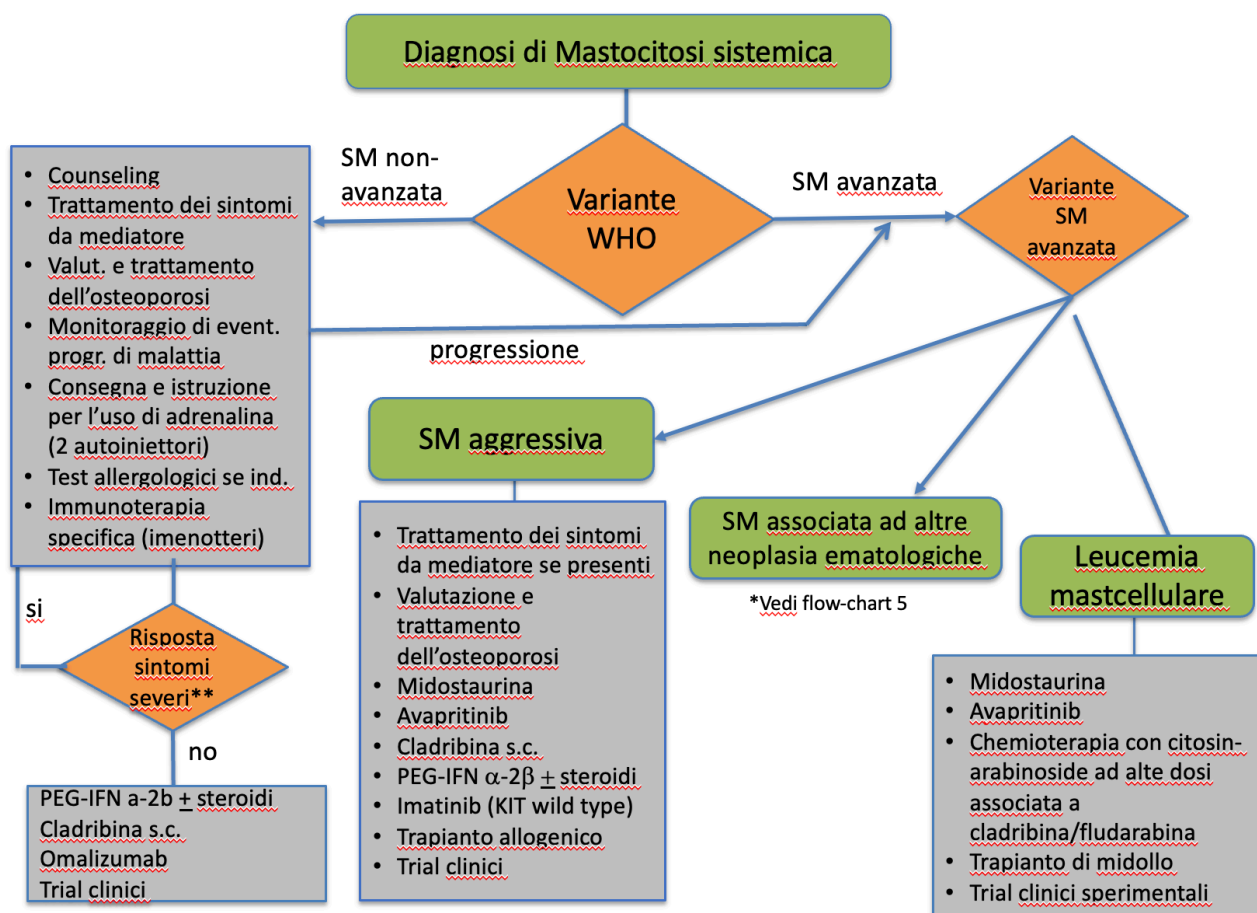
Score < 3: lower probability of SM

Fig. 3. HαT-adjusted OSTEO-score proposed for patients with unexplained osteoporosis before a BM study.

Flow-chart 3: Rete per la gestione dei pazienti con sospetto/diagnosi di Mastocitosi

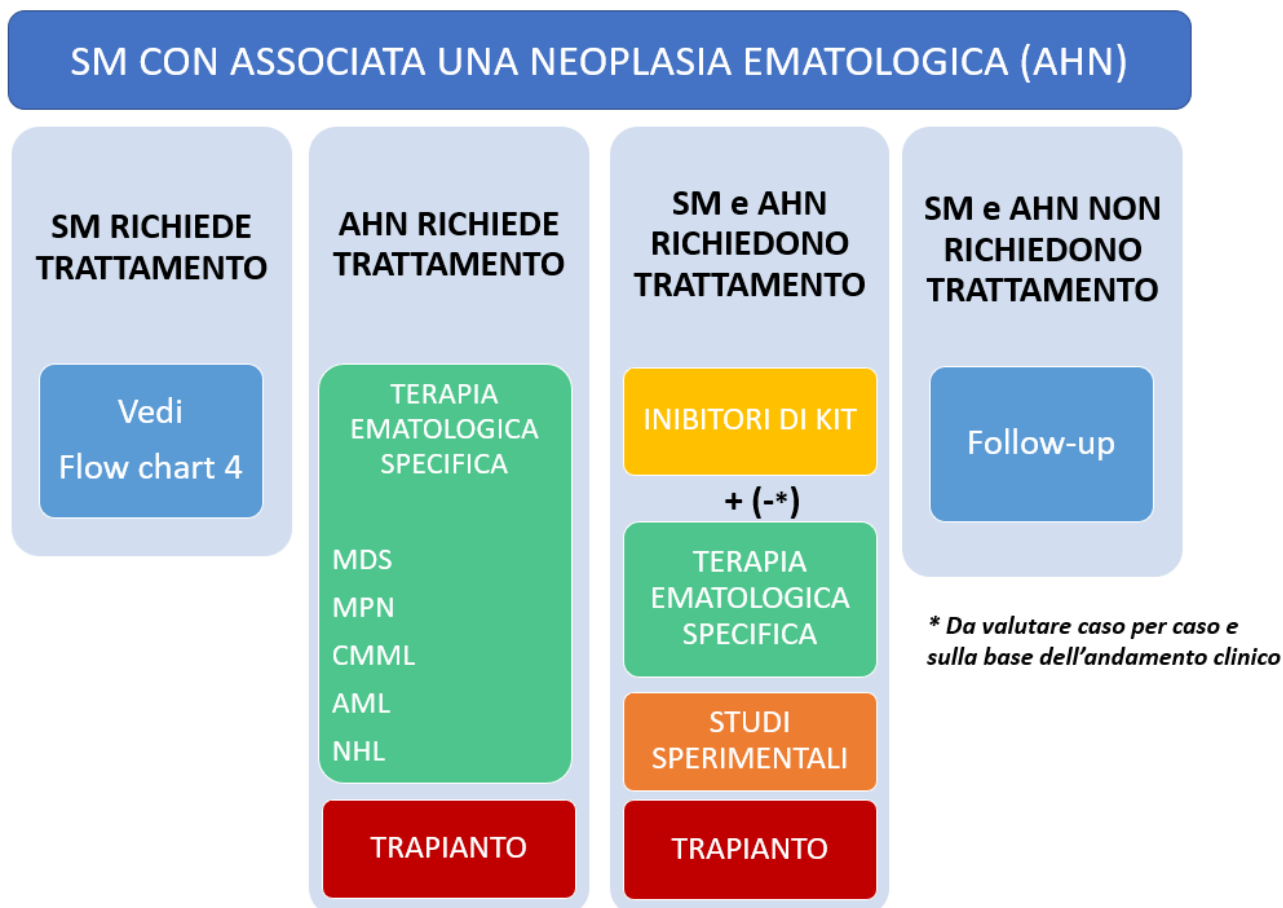


Flow chart 4: Trattamento della SM



**Sintomi da mediatori severi ricorrenti, osteoporosi non responsiva ai bisfosfonati

Flow-chart 5: Trattamento della SM associata ad altra neoplasia ematologica



7. INTRODUZIONE, EPIDEMIOLOGIA e CLASSIFICAZIONE

7.1 Introduzione

La mastocitosi è una malattia clonale caratterizzata da un accumulo di mastociti in vari organi (cute, osso, tratto gastrointestinale, linfonodi e milza) ed è correlata nella maggioranza dei casi ad una mutazione somatica puntiforme *gain-of-function* del gene che codifica per il recettore KIT dello Stem cell Factor. La mutazione più frequente è la D816V di *KIT*, che comporta la sostituzione di un acido aspartico con valina a livello del residuo 816 (D816V), nel dominio tirosin-chinasico. È presente in circa l'85-90% delle forme dell'adulto. In un piccolo numero di casi, si possono riscontrare delle varianti al medesimo residuo (D816H, D816Y, D816F, D816I, ect) o in altre regioni, come il dominio juxta-membrana, importante per la regolazione dell'attività chinasica (ad esempio, la V560G).

Si distingue principalmente in mastocitosi cutanea (Cutaneous Mastocytosis - CM) con coinvolgimento esclusivo della cute, più frequente e tipica dell'età infantile e che spesso

spontaneamente regredisce con l'adolescenza, e in mastocitosi sistemica (Systemic Mastocytosis - SM), coinvolgente almeno un organo diverso dalla cute, pressoché esclusiva dell'età adulta, salvo rarissimi casi infantili.

7.2 Epidemiologia

La prevalenza riportata della SM nella popolazione adulta è riportata da 0,9-2,7:100000/abitanti, tuttavia, si ritiene sia ancora una patologia sottostimata. Si tratta in maggioranza di forme sporadiche ma sono descritte anche rare forme familiari. La mastocitosi sistemica è stata inclusa in Italia dal 15/09/2017 nell'elenco delle malattie rare esentabile con codice RD0081.

7.3 Classificazione

Nel 2022 la classificazione WHO della mastocitosi è stata aggiornata (**Tabella 1**). La classificazione include la CM con le sue varianti, la SM divisa in 5 sottogruppi: la mastocitosi sistemica indolente (Indolent Systemic Mastocytosis; ISM), la mastocitosi limitata al midollo osseo (Bone Marrow Mastocytosis; BMM), la mastocitosi sistemica smoldering (Smoldering Systemic Mastocytosis; SSM), la mastocitosi sistemica associata ad altra neoplasia ematologica (Systemic Mastocytosis with an Associated Hematologic Neoplasm; SM-AHN), la mastocitosi sistemica aggressiva (Aggressive Systemic Mastocytosis; ASM) e la leucemia mastocellulare (Mast Cell Leukemia; MCL). È inclusa anche una variante localizzata aggressiva: il sarcoma mastocellulare (Mast cell Sarcoma (MCS).

L'International Consensus Classification (ICC) della Mastocitosi pubblicata sempre nel 2022 presenta alcune modifiche rispetto alla WHO (**Tabella 1**): in particolare si differenzia dalla WHO in quanto considera la BMM una variante della ISM e include nell'ambito delle mastocitosi sistemiche associate ad altra neoplasia ematologica solo le forme associate a neoplasie mieloidi (SM-AMN).

In entrambi i casi le mastocitosi sistemiche sono raggruppate in **SM non avanzate (non advanced SM – non AdvSM)** (BMM, ISM e SSM) e **SM avanzate (Advanced SM – AdvSM)** (ASM, SM-AHN/AMN, MCL) sulla base alla diversa prognosi dei due gruppi (Overall survival riportata a 10 anni 90% vs 22%).

Tabella 1: Classificazioni della Mastocitosi (WHO 5th edition and ICC)

WHO classification 5 th edition	ICC
Cutaneous Mastocytosis (CM)	
☐ Maculo-papular CM (MPCM) = Urticaria Pigmentosa ○ Monomorphic ○ Polymorphic ☐ Diffuse CM (DCM) ☐ Cutaneous Mastocytoma ○ Isolated mastocytoma ○ Multilocalized mastocytoma	☐ Maculo-papular CM (MPCM) = Urticaria Pigmentosa ☐ Diffuse CM (DCM) ☐ Mastocytoma of skin
Non-advanced Systemic Mastocytosis (nonAdv-SM):	
☐ Bone Marrow Mastocytosis (BMM) ☐ Indolent SM (ISM) ☐ Smoldering SM (SSM)	☐ Indolent SM (ISM) ○ Bone Marrow Mastocytosis (BMM) ☐ Smoldering SM (SSM)
Advanced Systemic Mastocytosis (Adv-SM):	
☐ Aggressive SM (ASM) ☐ SM with an associated hematological neoplasm (SM-AHN) ☐ Mast Cell Leukemia (MCL)	☐ Aggressive SM (ASM) ☐ SM with an associated myeloid neoplasm (SM-AMN) ☐ Mast cell leukemia
Mast cell sarcoma (MCS)	
Extracutaneous mastocytoma	

La diagnosi di Mastocitosi sistemica si basa sui criteri definiti dalla WHO che includono il criterio maggiore e 4 criteri minori recentemente aggiornati (**Tabella 2**). Per la diagnosi di SM in accordo con la WHO 2022 devono essere soddisfatti il criterio maggiore + almeno un criterio minore oppure 3 criteri minori mentre nella classificazione ICC è soddisfatta la diagnosi di SM anche con il solo criterio maggiore, purché a livello immunoistochimico sia dimostrata la positività per triptasi e/o per CD117 (**Tabella 2**). Sempre in accordo con la ICC va esclusa la SM in presenza dei geni di fusione associati alle neoplasie mieloidi e/o linfoidi con eosinofilia e negatività della mutazione D816V di KIT.

Tabella 2. Criteri per la diagnosi di SM (WHO 5^a e ICC)

CRITERI DIAGNOSTICI 2022 PER LA MASTOCITOSI SISTEMICA	
<u>Criterio maggiore:</u> Infiltrati mastocitari multifocali densi (>15 mastociti in aggregati) in sezioni istologiche di midollo osseo e/o di altri organi extracutanei	
<u>Criteri minori:</u> a) > 25% dei mastociti con morfologia atipica (tipo I o II) negli strisci di midollo osseo o di mastociti negli infiltrati densi mastocitari rilevati in sezioni istologiche di midollo osseo o di altro organo extracutaneo. b) Mutazione D816V o altra mutazione attivante di <i>KIT</i> documentata nel midollo osseo, nel sangue o in altro organo extracutaneo c) Espressione di CD25 e/o CD2 e/o CD30, in mastociti del midollo osseo, del sangue o di altro organo extracutaneo d) Concentrazioni sieriche di triptasi basali > 20 ng/ml in assenza di un altro disordine mieloido associato (in questo caso questo parametro non è valido). *	
WHO classification 5 th edition	ICC
1 criterio maggiore + 1 criterio minore	1 criterio maggiore
oppure	<u>oppure</u>
3 criteri minori	3 criteri minori

Note: * la classificazione WHO richiede in caso di HαT la correzione del valore della triptasi basale mediante il seguente calcolo: valore di triptasi basale diviso per 1+ n° extra copie.

Una volta soddisfatti i criteri per una diagnosi di SM, la classificazione delle varianti BMM, ISM, SSM e ASM è definita dalla presenza/assenza dei reperti B e C (**Tabella 3**).

Tabella 3: Reperti B e C per la definizione delle varianti della mastocitosi sistemica (SM) (WHO 2022)

WHO classification 5 th edition	ICC classification
Reperti B	
☐ Presenza d'infiltrazione di mastociti >30% (aggregati focali, densi) alla biopsia ossea e/o triptasi sierica >200 ng/ml* e/o VAF KITD816V >10% su sangue periferico o midollo. ☐ Segni di mieloproliferazione o dismielopoiesi in assenza di sostanziali citopenie o di criteri WHO per una mielodisplasia o neoplasia mieloproliferativa ☐ Epatomegalia palpabile senza danno epatico e/o splenomegalia palpabile senza ipersplenismo o linfadenopatia superficiale palpabile o viscerale riscontrato mediante ecografia o TC (>2 cm)	☐ Presenza d'infiltrazione di mastociti >30% (aggregati focali, densi) alla biopsia ossea e triptasi sierica >200 ng/ml ☐ Citopenia inferiori ai criteri per C-findings o - citosi. Le cause reattive sono escluse e i criteri per una neoplasia mieloide non sono soddisfatti. ☐ Epatomegalia senza compromissione della funzionalità epatica, splenomegalia palpabile senza ipersplenismo e/o linfadenopatia >1 cm (palpazione o imaging)
Reperti C (da confermare con biopsia se possibile)	
☐ ≥ 1 citopenia dipendente dall'infiltrazione midollare mastcellulare a. Neutrofili <1000/μl; b. Hb <10 g/dl; c. piastrine <100.000/μl ☐ Epatomegalia palpabile con alterata funzione epatica e/o ascite e/o ipertensione portale ☐ Splenomegalia palpabile con ipersplenismo ☐ Malassorbimento con ipoalbuminemia e calo ponderale da infiltrazione mastcellulare gastrointestinale ☐ Coinvolgimento scheletrico con larghe osteolisi (≥ 2 cm) associato o meno a associate a fratture patologiche (le fratture da osteoporosi non configurano un Reperto C)	

* la WHO prevede che in caso di Hereditary Alpha-Trypsinemia – Hat, il livello di triptasi vada corretto: un possibile metodo di correzione è il seguente: valore di triptasi basale diviso per 1+ n° extracopie

SM limitata al midollo osseo (Bone Marrow Mastocytosis: BMM): introdotta come variante a sé stante dalla classificazione WHO del 2022 in quanto caratterizzata da una prognosi assai favorevole. E' definita dall'assenza di coinvolgimento cutaneo, l'assenza sia di criteri B che C, una triptasi sierica <125 ng/ml, assenti criteri per una malattia ematologica associata e MC <20% allo striscio midollare.

SM indolente (Indolent SM- ISM): definita dalla presenza di lesioni cutanee tipiche, nessuno o al massimo 1 reperto B, assenza di reperti C, assenza di criteri per una malattia ematologica associata e MC < al 20% allo striscio midollare.

SM smoldering (Smoldering SM- SSM): definita dalla presenza di almeno 2 reperti B, assenti reperti C, assenti criteri per una malattia ematologica associata e MC < al 20% allo striscio midollare.

SM aggressiva (Aggressive SM- ASM): presente anche un solo reperto C, assenti criteri per una malattia ematologica associata e MC < al 20% allo striscio midollare);

SM con associata altra neoplasia ematologica (SM with an associated hematological neoplasm - SM-AHN): sono soddisfatti i criteri della SM e sono soddisfatti i criteri per un'altra neoplasia ematologica (sindromi mielodisplastica, neoplasie mieloproliferative, neoplasie mieloproliferative/mielodisplastiche, linfomi ect). La forma più frequentemente associata è la leucemia mielomonocitica cronica. La ICC modifica la definizione in SM-AHM (*SM with an associated myeloid neoplasm*) includendo solo le forme associate a neoplasie mieloidi,

Leucemia mast-cellulare (Mast cell leukemia - MCL): la diagnosi si basa sulla presenza di MC >20% allo striscio midollare e/o >10% mastociti allo striscio periferico. La variante *aleucemica* è la forma più comune. In caso difficoltà all'aspirazione del midollo (dry tap) l'ICC definisce come criterio per la MCL la presenza di un'infiltrazione densa e diffusa di mastociti immaturi atipici alla biopsia ossea. La MCL include alcune varianti: forma *acuta* (≥ 1 reperto C) vs *cronica* (nessun reperto C), *primaria* vs *secondaria* (evoluzione di un'altra variante di SM). Le lesioni cutanee sono frequentemente assenti.

Mastocitosi Sistemica Ben Differenziata (Well Differentiated Systemic Mastocytosis - WDSM). In accordo con la WHO 2022 e la ICC è definita come un pattern morfologico caratterizzato da mastociti rotondeggianti e ben granulati, simili ai mastociti normali che può associarsi a tutti i sottotipi di mastocitosi. Tale aspetto è quasi sempre associato alla mancanza di mutazione D816V di KIT (ma possono essere presenti mutazioni KIT non canoniche), reattività negativa o molto debole per CD25, ed espressione di CD30.

Sindrome da Attivazione Mastocitaria Clonale (Monoclonal MC Activation Syndrome: MMAS): si definisce in quelle condizioni in cui vi è presenza di sintomi da mediatori e assenza di lesioni cutanee, assenza del criterio maggiore e sono soddisfatti meno di 3 minori, ma con presenza di marcatori indicativi di clonalità come l'espressione del CD25 e/o la presenza della mutazione di KIT.

Se in presenza di lesioni cutanee tipiche non sono soddisfatti i criteri per la SM alla valutazione midollare si conclude per **Mastocitosi cutanea**. Si definisce **Mastocytosis in the skin (MIS)** una mastocitosi cutanea dell'adulto in cui non sia stata ancora eseguita la valutazione di un coinvolgimento sistemico.

8. PERCORSO DIAGNOSTICO

La mastocitosi si associa a una grande varietà di manifestazioni cliniche: dal coinvolgimento cutaneo (lesioni rosso brunastre, diffuse soprattutto al tronco e agli arti, generalmente nell'adulto di piccole dimensioni (variante monomorfica) con il tipico segno di Darier se grattate) a sintomi generalmente dovuti al rilascio inappropriato di mediatori da parte dei mastociti; questi ultimi vanno da manifestazioni cutanee quali il flushing e il prurito fino a sintomi sistemici la cui espressione più grave è l'anafilassi o sintomi gastro intestinali quali la diarrea, coliche addominali, gastrite o l'osteopenia e/o osteoporosi. Nei rari casi di forme aggressive sono presenti anche segni di disfunzione d'organo legati all'infiltrazione da parte dei mastociti (ad esempio ipersplenismo, fratture patologiche, ascite, malassorbimento, citopenie) oltre a sintomi sistemici (astenia, calo ponderale, sudorazioni, ecc.). La rarità di questa patologia e la molteplicità delle manifestazioni cliniche rendono necessaria

l'integrazione di varie discipline per una diagnosi accurata e un'appropriata gestione terapeutica.

La diagnosi differenziale, a seconda dei sintomi che presenta il paziente, deve tener conto di altre condizioni quali: malattie endocrine (feocromocitoma, sindrome da carcinoide, la sindrome di Zollinger-Ellison), alcune malattie gastrointestinali (enteropatia da glutine, malattia celiaca, colon irritabile), le allergie, fibromialgia, altre malattie mieloproliferative che colpiscono il midollo osseo, l'istiocitosi, la sindrome da ipereosinofilia. Inoltre, la mastocitosi deve essere differenziata dalla sindrome da attivazione mast-cellulare non clonale definita dall'assenza di mastcellule clonali, sintomi da mediatori tipici, aumento della triptasi $> 20\% + 2$ ng/mL rispetto al basale durante o entro 4 ore dall'episodio acuto, e risposta dei sintomi alla terapia antimediatore.

Il sospetto di mastocitosi può essere posto da diversi specialisti (dermatologi, allergologi, gastroenterologi, specialisti in osteoporosi, o dal medico di famiglia) oppure la diagnosi può essere un riscontro inaspettato durante indagini per anomalie dell'emocromo o riscontro di organomegalia (in particolare epatosplenomegalia).

In presenza delle lesioni cutanee caratteristiche nell'adulto, vi è indicazione ad eseguire una valutazione midollare in quanto è noto come più del 90% dei soggetti adulti sia affetto da una forma sistemica (si veda la **Flow-Chart 1**). La biopsia cutanea: non è strettamente necessaria se le lesioni cutanee sono tipiche con segno di Darier.

In assenza di una storia precedente di CM, il sospetto di mastocitosi può derivare dalla storia di anafilassi ricorrenti o severe, soprattutto dopo puntura di imenotteri, sintomi ricorrenti come flushing e orticaria, diarrea senza altre cause, osteoporosi severa non spiegata. L'esame clinico per la ricerca di lesioni cutanee tipiche è innanzitutto indicato oltre al dosaggio della triptasi sierica, che in caso di anafilassi deve essere eseguito dopo almeno 48 ore.

Occorre tenere presente che il dosaggio della triptasi può essere elevato non solo per la presenza della mastocitosi ma anche in caso di insufficienza renale severa, parassitosi, altre neoplasie ematologiche ma soprattutto per una condizione definita alfa-triptasemia ereditaria (*Hereditary Alpha-Tryptasemia* - H α T), presente in circa il 6% della popolazione generale. Tale condizione autosomica dominante si associa ad amplificazioni del gene *TPSAB1*, che codifica per l'alfa triptasi, e ad un rischio più elevato di sviluppare anafilassi e sintomi severi da mediatori. La prevalenza dell'alfa-triptasemia ereditaria è maggiore (12-18%) nei pazienti affetti da SM. Se disponibile il test, la genotipizzazione del gene *TPSAB1* dovrebbe essere effettuata in quanto il numero di copie dovrebbe essere tenuto in considerazione per correggere i valori di triptasi basale. Al momento non sono ancora disponibili modelli condivisi di correzione della triptasi: le linee guida suggeriscono di dividere il valore di triptasi per il numero di extra-copie di *TPSAB1*+1 oppure valutare se il livello di triptasi sierica basale è superiore al cut-off superiore determinato per il numero di extra-copie di *TPSAB1* utilizzando l'SBT CALCULATOR (<https://bst-calculator.niaid.nih.gov>). Utilizzando il BST CALCULATOR, si ritiene che in presenza di un valore di triptasi sierica $>11,4$ ng/ML, in

assenza di H α T, insufficienza renale o altra neoplasia ematologica, la diagnosi di patologia clonale dei mastociti dovrebbe essere esclusa.

In assenza della possibilità di eseguire la genotipizzazione della triptasi, il percorso diagnostico varia in funzione del valore di triptasi basale 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 riferire il paziente a un centro specializzato per un'ulteriore valutazione. Se il valore è invece compreso tra 15 e 25 ng/ml, l'indicazione a procedere con la valutazione midollare viene stabilita sulla base di ulteriori parametri, quali un REMA score ≥ 2 (si veda la **Flow-Chart 2**) e/o la presenza della mutazione D816V di *KIT* su sangue periferico e/o la presenza di ulteriori significativi sintomi suggestivi della patologia (si veda la **Flow-Chart 2**). In questi casi è fondamentale disporre delle tecniche diagnostiche sensibili, raccomandate dalle linee guida.

Il REMA score proposto dalla Red Espanola de Mastocytosis consente di identificare i pazienti con anamnesi positiva per anafilassi da imenotteri, farmaci o alimenti o idiopatiche o sintomi da mediatore ricorrenti meritevoli di approfondimento diagnostico con studio midollare (**Tabella 2**). Lo score è basato sulla presenza o meno di quattro parametri valutati (sesso maschile, sBT > 25 ng/ml, sincope o presincope e assenza di orticaria e angioedema in corso di reazione allergica). Uno score ≥ 2 è in grado di predire la presenza di un disturbo clonale mastocitario con una sensibilità del 92% e una specificità del 81%.

L'esame midollare deve includere:

8.1 Esame istologico della biopsia ossea: La colorazione dovrebbe includere triptasi, CD117 e CD25, oltre alle normali colorazioni Giemsa e HE. Una corretta diagnosi di SM può essere impegnativa in alcuni casi con scarsa infiltrazione e presenza solo di alcuni mastociti interstiziali atipici. Deve essere valutato accuratamente per la presenza di AHN, fibrosi, l'entità dell'infiltrazione midollare e le atipie/imaturità dei mastociti.

8.2 Esame morfologico dello striscio midollare colorato con May-Grunwald- Giemsa per identificare la presenza di mastociti atipici, spesso poco numerosi e concentrati sui frustoli, così definiti:

- ☐ mastocita atipico allungato con le caratteristiche estroflessioni citoplasmatiche, nucleo ovale ed eccentrico, citoplasma ipogranulato o con focale accumulo dei granuli (definito come mastocita atipico di tipo I);
- ☐ mastocita atipico con nucleo bi- o multilobato ("mastocita atipico di tipo II");
- ☐ cellula simil-blastica con granuli metacromatici.

Un ulteriore pattern morfologico piuttosto raro è caratterizzato da mastociti rotondeggianti e ben granulati, simili ai mastociti normali, viene definito come SM ben differenziata (well-differentiated systemic mastocytosis, WDSM) che può essere associato a tutte le varianti di mastocitosi.

Inoltre, lo striscio midollare permette di valutare la presenza di aspetti displastici e/o di blasti. La colorazione con Blu di Toluidina permette uno studio più accurato della presenza dei mastociti atipici, soprattutto nei casi con bassa infiltrazione.

8.3 Citometria a flusso su sangue midollare: Lo studio multiparametrico in citofluorimetria dei mastociti midollari, e in particolare la ricerca dell'espressione anomala di CD25, è da considerare la metodica più sensibile e affidabile per la diagnosi di ISM con una scarsa infiltrazione midollare. Il pannello minimo consigliato include CD117, CD34, CD45, CD25, CD2 e se disponibile il CD30. Il numero di mastociti patologici presenti nel midollo delle ISM è generalmente inferiore al 2% delle cellule CD45 positive, con un range che va dallo all'1,7% allo 0,001%. Data la rarità dei mastociti, è indicato acquisire almeno 3×10^6 eventi.

8.4 Ricerca mutazione D816V del gene *KIT*: Il carico allelico di *KIT* D816V può essere molto basso nell'ISM, spesso inferiore allo 0,01%: è quindi indispensabile utilizzare tecniche sensibili, per evitare il rischio di falsi negativi. Le tecniche indicate dalle linee guida sono l'allele specifica-qPCR (ASO-qPCR) e la digital droplet PCR (ddPCR) che hanno dimostrato la maggiore sensibilità. Lo svantaggio di queste tecniche è che non sono in grado di rilevare mutazioni *KIT* diverse dalla D816V (evento peraltro molto raro, <5% dei pazienti). Le stesse tecniche sono necessarie nel caso si voglia eseguire uno screening molecolare sul sangue periferico, cui deve seguire in ogni caso la conferma a livello midollare: occorre tuttavia tenere conto che in circa il 30% delle BMM la mutazione D816V di *KIT* su sangue periferico non è documentabile anche con tecniche molto sensibili. È importante notare come il sequenziamento di nuova generazione (NGS) ha una sensibilità di 1-2 logaritmi inferiore rispetto alla ASO-qPCR e alla ddPCR. Per questo motivo, nonostante i più comuni pannelli mieloidi includano anche il gene *KIT*, il ricorso all'NGS in prima battuta al fine di ricercare la mutazione D816V o le sue varianti non è indicato. L'NGS può essere utile invece in seconda battuta, in caso di negatività per la mutazione D816V.

Il corretto inquadramento diagnostico e la classificazione delle varianti di SM si basa sui dati derivanti dall'analisi midollare integrata con i vari parametri clinici, laboratoristici e radiologici (**Tabella 4**).

Tabella. 4: Indagini utili ai fini diagnostici e prognostici nella SM alla diagnosi

Anamnesi (in particolare riguardo a reazioni allergiche, sintomi da mediatore e fattori scatenanti, trattamento farmacologico pregresso e in atto, pregresse fratture)	obbligatorio
Esame obiettivo (lesioni cutanee tipiche, e epatosplenomegalia e/linfadenomegalia)	obbligatorio
Esami di laboratorio: triptasi sierica basale	Obbligatorio
Emocromo con formula, fosfatasi alcalina, LDH, Bilirubina, transaminasi, creatinina, PT, PTT, albumina, colesterolo, beta2microglobulina	Obbligatori
Dosaggio di 25-OH-vitamina D, s-CTX (telo peptide C-terminale del collagene di tipo I), PTH, calcemia, calciuria 24 ore, fosforemia, fosfaturia 24 ore, dosaggio B12, folati, assetto marziale, profilo proteico, dosaggio immunoglobuline	Fortemente consigliati per valutare il riassorbimento osseo ed eventuale malassorbimento

<i>Esame istologico e immunoistochimico della biopsia ossea</i> con valutazione dell'infiltrato mastcellulare, della cellularità midollare, di eventuale dismielopoiesi, fibrosi reticulina e collagene, e dell'espressione dei seguenti marcatori: triptasi, CD117 e CD25.	obbligatorio
<i>Striscio midollare colorato con May-Grünwald Giemsa (MGG):</i> per conteggio e morfologia dei mastociti, conta dei blasti, valutazione dismielopoiesi. <i>Striscio midollare colorato con Blu di Toluidina</i> per conteggio e morfologia dei mastociti	Obbligatorio Fortemente consigliato
<i>Studi di biologia molecolare</i> - Ricerca mutazione D816V di KIT c su midollo con tecnica ASO-qPCR o dd-PCR - Ricerca mutazione D816V di KIT su sangue periferico con tecnica ASO-qPCR o dd-PCR - Ricerca mutazione V617F di JAK2 (o MPL, CARL), pannello per eosinofilia - Studio NGS per mutazioni di geni mieloidi - Test di genotipizzazione della triptasi	Obbligatorio Utile come screening ma gravato da falsi negativi Indicati se sospetta MPN o di Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia suggerito nelle SM avanzate in quanto ha valore prognostico fortemente suggerito se disponibile, nella fase diagnostica
<i>Studio immunofenotipico dei mastociti su sangue midollare</i> utilizzando un pannello includente CD34, CD45, CD117, CD25, CD2, CD30	obbligatorio
<i>Striscio periferico</i> (per valutazione monocitosi, eosinofilia, displasia, mastociti circolanti)	obbligatorio
<i>Cariotipo da midollo</i>	obbligatorio nelle SM avanzate
<i>Indagini radiologiche:</i> - Valutazione dell'addome mediante ecografia o RMN o TAC - Densitometria colonna lombare e femore - Studio dello scheletro in toto o almeno Rx colonna in toto e bacino - Scintigrafia ossea, PET- TAC	Obbligatoria all'esordio, in seguito se indicata Obbligatoria all'esordio, in seguito se indicata Obbligatorio alla diagnosi Solo in casi selezionati
<i>Endoscopia dello stomaco e del colon</i>	In casi selezionati > se sintomatologia responsiva alla terapia antimediatore
<i>Visita allergologica:</i> consegna e istruzione sull'uso dell'adrenalina autoiniettabile, test allergici per imenotteri, farmaci/alimenti, immunoterapia per imenotteri	Obbligatorio all'esordio (l'adrenalina va rinnovata alla scadenza)
<i>Visita presso centro per l'osteoporosi:</i> per diagnosi e trattamento dell'eventuale coinvolgimento osseo	Obbligatorio all'esordio, in seguito ogni 18-24 mesi
<i>Visita dermatologica:</i> Per valutazione eventuale presenza di lesioni cutanee e/o, biopsia cutanea, gestione dei sintomi cutanei	Obbligatoria all'esordio, in seguito se indicata

☐ MPN mieloproliferative neoplasia; neoplasia mieloproliferativa.

Data l'eterogeneità della sintomatologia che porta al sospetto di questa malattia rara e la necessità di un approccio diagnostico che utilizzi tecniche particolarmente sensibili, il percorso del paziente richiede necessariamente la creazione di una rete a livello regionale. La corretta diagnosi della variante WHO di mastocitosi è frequentemente complessa e richiede quindi esperienza nel campo e quindi la necessità di centri di riferimento.

La rete deve quindi includere centri di primo livello di varie specialità che pongono il sospetto di patologia, centri ematologico di II livello con i requisiti idonei a fare la diagnosi (si veda la **Flow-Chart 3**) e un centro di riferimento regionale, attualmente identificato e accreditato nell' UOC Ematologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona. È inoltre importante che all'interno dei centri di II livello vengano creati dei gruppi multidisciplinari per la gestione di tali pazienti.

9. PROGNOSI

La corretta classificazione della variante WHO di mastocitosi sistemica è molto importante e rappresenta ad oggi il principale fattore prognostico. Infatti, la sopravvivenza riportata della ISM indolente risulta pressoché sovrapponibile a quella della popolazione generale, mentre la sopravvivenza mediana riportata delle ASM è di 41 mesi, quella delle SM-AHN di 24 mesi e quella delle MCL di 2 mesi. I dati riguardanti le rare forme di SSM sono scarsi; tuttavia, la loro sopravvivenza è ritenuta inferiore a quella delle forme indolenti.

In letteratura sono riportati vari fattori prognostici clinico/laboratoristici:

- variante WHO di mastocitosi
- età avanzata
- calo ponderale
- citopenia/citosi: anemia, piastrinopenia, eosinofilia, leucocitosi, monocitosi
- ipoalbuminemia
- triptasi basale sierica >125 ng/ML
- livelli elevati di fosfatasi alcalina (>100 U/L o >UNL)
- Beta-2 Microglobulinemia >2.5 mg/L
- eccesso di blasti (>5%)
- splenomegalia.

Dal punto di vista citogenetico/molecolare sono ritenuti fattori prognostici sfavorevoli (da ricercare in particolare nelle forme avanzate):

- anomalie del cariotipo ad alto rischio (monosomia del 7 o cariotipo complesso)
- allele burden di D816V di *KIT* su sangue periferico o midollo (> 1%)
- numero delle mutazioni mieloidi non *KIT*
- la presenza di mutazioni dei geni del gruppo S/A/R (*SRFS2*, *AXSL1*, *RUNX1*) e/o di *EZH2* e/o di *DNMT3A* e/o di *NRAS* e/o del profilo *EZH2/CBL*

La maggior parte di questi parametri prognostici sono inclusi in varie combinazioni in 5 score prognostici finora pubblicati [IPSM (International Prognostic Scoring System for Mastocytosis proposto dall'ECNM); REMA-PFS e REMA-OS (Spanish Network for Mastocytosis); MARS (mutation-adjusted risk score); MAPS (Mayo Alliance Prognostic System); GLOBAL score].

10. TRATTAMENTO

10.1 Counseling:

Un approccio razionale al paziente con SM deve includere un appropriato counseling che includa informazioni dettagliate sulla malattia, coinvolgendo i parenti e i medici coinvolti nelle cure, fornendo anche un apposito libretto informativo. I pazienti devono essere istruiti su come evitare i trigger di rilascio acuto di mediatori (**Tabella 5**).

Tabella 5: Potenziali fattori scatenanti la liberazione di mediatori

Eccessivo calore o freddo, bruschi cambiamenti di temperatura, sfregamento delle lesioni cutanee
Stress, ansia
Esercizio fisico
Cibi o bevande, incluso l'alcool
Farmaci
Veleno di imenotteri, puntura di ditteri

I pazienti devono essere istruiti su come usare l'adrenalina auto-iniетtabile, di cui devono essere forniti due auto-iniетtori l'anno. È importante eseguire un re-training dell'uso dell'autoiniетtore ogni volta che il paziente torna per avere una nuova prescrizione dell'adrenalina autoiniетtabile in scadenza. I pazienti con mastocitosi devono portare con sé un kit di emergenza per l'autosomministrazione di farmaci, che includa antistaminici orali e corticosteroidi, oltre all'adrenalina autoiniетtabile.

10.1.1 Alimenti

Nella mastocitosi, l'anafilassi da alimenti è possibile e può essere grave, tuttavia la frequenza delle reazioni da ipersensibilità da alimenti nella globalità è paragonabile alla popolazione generale. Non esiste alcun riscontro scientifico che i pazienti affetti da CMD, senza una confermata allergia alimentare, debbano sottostare a diete di eliminazione. Se invece un soggetto con CMD che ha avuto sintomi da ipersensibilità e i test allergologici (cutanei, sierologici ed eventualmente test di scatenamento) hanno confermato l'allergia in futuro dovrà evitarli. L'eliminazione dalla dieta di alimenti istamino-liberatori e ricchi in amine biogene non deve essere consigliata in quanto non c'è alcuna conferma scientifica che possa ridurre i sintomi da liberazione di mediatori.

10.1.2 Farmaci

In linea generale, come per gli alimenti la letteratura ora conferma che il rischio di reazioni allergiche ai farmaci è di poco superiore a quello della popolazione generale. Dai più recenti dati, inoltre, coloro che sono a maggior rischio sono coloro affetti dalle forme avanzate, non quelli con mastocitosi sistemica indolente. Su tali basi, i pazienti affetti da disordini mastocitari, salvo alcuni casi specifici (es. farmaci usati in corso di anestesia generale), non vanno gestiti in maniera differente.

Chiaramente i pazienti con storia di allergie a farmaci dovranno, dopo valutazione allergologica, essere sottoposti a test cutanei (laddove la letteratura li preveda) ed anche test di provocazione o tolleranza farmacologica. Pertanto, tali test vanno eseguiti in ambiente ospedaliero da Centri Allergologici esperti nella gestione delle problematiche di farmacoallergia. I test seguono le linee guida europee sulla farmaco-allergia con le stesse modalità per la popolazione generale.

10.1.3 Esecuzione di esami con mezzo di contrasto

I mezzi di contrasto non sono comuni fattori scatenanti l'anafilassi nei pazienti con mastocitosi anche se in letteratura non esistono lavori scientifici specifici per tale patologia, ma vengono riportati solo casi clinici sporadici di anafilassi in pazienti con mastocitosi dopo iniezione di mdc (sia iodato che paramagnetico). Per questo motivo viene suggerita una premedicazione con cortisone e antistaminico secondo le recenti linee guida della società italiana di allergologia.

10.1.4 Interventi chirurgici

Per l'anestesia generale la letteratura fornisce indicazioni per alcuni farmaci a minor rischio di reazioni (**Tabella 6**). Sebbene le evidenze scientifiche al momento siano carenti, la profilassi che abitualmente viene effettuata prima dell'anestesia e dell'intervento chirurgico sembra essere valida nel prevenire frequenza e gravità dei sintomi scatenati dall'attivazione mastocitaria. La profilassi prevede l'uso di farmaci ansiolitici (es. benzodiazepine), antistaminici H1 e H2, e l'uso di corticosteroidi è facoltativo. Come per la popolazione generale anche per i soggetti affetti da CMD che devono sottoporsi ad intervento chirurgico non devono eseguiti in maniera preventiva, prima dell'intervento, prove cutanee con i farmaci che saranno somministrati. I test vanno eseguiti solo nel caso il paziente abbia avuto precedenti interventi chirurgici e siano stati segnalate reazioni di ipersensibilità. È particolarmente importante fornire ad ogni paziente un documento dove sono indicate sia le modalità di premedicazione in caso di intervento chirurgico sia quali sono i farmaci da evitare in caso di anestesia generale. Inoltre, basandosi sull'anamnesi farmacologica, i dati riguardanti le precedenti reazioni a farmaci e i farmaci tollerati andranno riportati nel documento fornito al paziente.

Tabella 6: Farmaci anestesilogici con minore rischio di reazioni in pazienti con mastocitosi

Ipnotici	propofol, etomidate, ketamina
Benzodiazepine	midazolam
Miorilassanti	pancuronio ^a , vecuronio ^a , cisatracurium ^b
Anticolinergici	atropina
Gas alogenati	(desflurano, isoflurano, sevoflurano) e protossido di azoto
Anestetici locali	derivati amidici
Opioidi	fentanile, sulfentanile, remifentanile, alfentanile
Analgesici	paracetamolo

^aMiorilassante steroideo non-depolarizzante; ^bMiorilassante benzilisochinolinico non-depolarizzante

10.1.5 Vaccinazioni

Non vi è alcuna controindicazione alle vaccinazioni nei soggetti affetti da mastocitosi. Poiché i pazienti, in particolare i bambini, possono andare incontro a reazioni legate alla liberazione di istamina, è opportuna una adeguata premedicazione (ad esempio cetirizina per os da un giorno prima a 5 giorni dopo la vaccinazione) e prolungare il periodo di osservazione ad almeno 30 minuti presso la sede vaccinale. In via precauzionale si raccomanda di evitare le co-somministrazioni di più vaccini contemporaneamente.

10.1.6 Gravidanza

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 pre-termine. La diagnosi di SM non sembra incidere sulla fertilità. Non ci sono molte evidenze riguardanti l'impatto della mastocitosi sulla gravidanza rispetto alla popolazione generale. Gli aborti spontanei e il peggioramento dei sintomi da attivazione mastocitaria sono riportati nel 20-30% delle donne gravide affette da mastocitosi. I sintomi da attivazione mastocitaria sono stati osservati nell'11% dei pazienti senza un outcome fatale.

La mastocitosi non inficia il buon esito della gravidanza. Ciò nonostante, le donne gravide con mastocitosi devono essere valutate da un gruppo multidisciplinare che includa un'ostetrica e un anestesista prima del concepimento, durante la gravidanza e nel periodo del post-parto. La gestione delle donne con MS durante la gravidanza include l'alleviare i sintomi da attivazione mastocitaria con l'utilizzo di farmaci che siano il meno possibile teratogeni.

L'approccio standard durante la gravidanza e nel primo periodo post-parto è evitare i noti trigger e utilizzare farmaci profilattici anti-mediatori (steroidi, antistaminici).

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

10.2 Terapia delle varianti di SM non avanzata

Si basa sostanzialmente sulla terapia dei sintomi da mediatori con anti-H1, anti-H2, sodio cromoglicato e antileucotrienici (**Tabella 7**)

Tabella 7: Trattamento dei sintomi da mediatore (Pardanani, 2019; Akin & Gotlib, 2017)

Sintomi	Linea di trattamento	Classe di farmaci	Esempi di farmaci e dosaggio	Effetti collaterali più frequenti (>5-10%), cautele
prurito, flushing, orticaria, vescicolazione, angioedema, dermatografismo	Prima linea	Anti- H1	Non sedanti: ad esempio Cetirizina 10 mg/die Fexofenadina 180 mg die, Rupatadina 10 mg al di Sedanti: Idrossizina 25 mg ogni 6 ore * le dosi possono essere aumentate sotto controllo medico	Cefalea, sonnolenza, confusione, astenia, xerostomia Effetti collaterali: Idrossizina: in

				quanto anticolinergico usare con cautela nei pazienti più anziani, quelli con glaucoma, IPB, asma, predisposizione alle convulsioni, ipertensione, ipertiroidismo.
	Seconda linea (addizionale)	Antileucotrienici	Montelukast 10 mg die Zafirlukast 20 mg die	Cefalea. Cautela: compromissione della funzione epatica, condizioni neuropsichiatriche
	Terza linea (addizionale)	Aspirina	Solo se tollerata (può causare anafilassi) dosaggi vari	Sanguinamento GI, ulcera gastrica
	Quarta linea	Ketotifene	2m g 1-2 volte al di	Sonnolenza, irritabilità, vertigini, secchezza della bocca
	Quinta linea	PUVA, UVB Omalizumab (uso off-label)	Vedi test specializzati 150 mg SC ogni 2 or 4 settimane	Vedi informazioni sul farmaco
Dolori addominali, crampi addominali, nausea, diarrea, nausea, vomito	Prima linea	anti H2	Famotidina, 10 mg per 2 Cimetidina, 400 mg per 2	Cefalea, dolori addominali, vertigini, stitichezza, diarrea Cimetidina: Ginecomastia
		Inibitori di pompa	Omeprazolo, 20 mg die Pantoprazolo, 40 mg die Rabeprazolo 20 mg die	cefalea, dolori addominali, nausea, vomito, diarrea, flatulenza
	Terza linea	sodio cromoglicato	200-250 mg per os 30 minuti prima di ogni pasto e prima di dormire	nausea, vomito, diarrea, malessere addominale
	Quarta linea	steroidi sistemici Budesonide	prednisone 0.5-1 mg/kg e poi a ridurre (brevi cicli)	Dose/durata dipendenti (vedi informazioni del farmaco). Possono

				peggiore l'osteoporosi!!!
cefalea, difficoltà di concentrazione, sensazione di testa confusa	Prima linea	antiH1-anti H2	Vedi sopra	Vedi sopra
	Seconda linea	sodio cromoglicato	Vedi sopra	Vedi sopra
	Terza linea	Ketotifene aspirina	Vedi sopra	Vedi sopra
episodi di ipotensione ricorrente o pre-sincope, tachicardia, anafilassi idiopatica ricorrente	Episodio acuto	Adrenalina autoiniettabile		E' indicato fornire 2 confezioni l'anno
	Prima linea (prevenzione)	Anti-H1-anti-H2	Vedi sopra	Vedi sopra
	Seconda linea (prevenzione)	corticosteroidi	Vedi sopra	Vedi sopra
	terza linea (prevenzione)	Omalizumab	Vedi sopra	Vedi sopra
	quarta linea (prevenzione)	Terapia citoriduttiva	Cladribina (vedi sotto) Interferone (vedi sotto) Inibitori di KIT (studi sperimentali)	Vedi sotto vedi sotto
Osteoporosi	Prima linea	Bisfosfonati e supplementazione di vitamina D se carente	Alendronato, 70 mg/sett Risedronato, 35 mg/sett Acido Zoledronico, 5 mg ev ogni 12-18 mesi, nelle forme severe 4 mg ev ogni 1-3 mesi	Flu-like syndrome, nausea, vomito, diarrea, ipocalcemia, dolore muscolo-scheletrico, cefalea, osteonecrosi della mandibola, nefrotossicità. <u>vedi le linee guida per l'uso di bifosfonati!!</u> Cautela: esofagite/gastrite (formulazione orale), I. renale
	Seconda linea: paz. Refrattari/intolleranti, insufficienza renale	Anti-RANK ligando	Denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi	Ipopcalcemia, dispnea, diarrea, iperidrosi, osteonecrosi della mandibola, dolore muscoloscheletrico
	Terza linea: paz. Refrattari	α - β -PegIFN e α - β -PegIFN	dose e durata non definita: è suggeribile iniziare con 0,5 mcg/kg/sett fino a 1.5 mcg/kg/sett per almeno 12 mesi	Dose dipendenti Controindicazioni: depressione, malattia epatica severa, cardiopatia severa, tireopatia.

La terapia medica con antistaminici anti-H1 è efficace nel ridurre il prurito e gli episodi di rossore nella maggior parte dei pazienti, mentre l'uso di inibitori di H2 o di pompa protonica è indicato nei pazienti con interessamento del tratto gastrointestinale. L'uso combinato di anti-H1 e anti-H2 e/o di sodio cromoglicato è raccomandato per la profilassi di episodi d'ipotensione o reazioni anafilattiche. Il cromoglicato di sodio è efficace nel ridurre i sintomi gastrointestinali (dolore addominale, nausea, vomito e diarrea). L'uso di corticosteroidi è controverso. La fototerapia è indicata nei pazienti con lesioni cutanee, sintomatiche, che non hanno beneficiato del trattamento con anti-mediatori, per quanto la sua efficacia sia limitata nel tempo.

Nei pazienti con reazione sistemica da puntura d'imenotteri, l'uso d'immunoterapia specifica (*Specific Immunotherapy - SIT*) è sicura e fortemente raccomandata, fornendo una protezione efficace contro gravi reazioni allergiche in caso di ripunture. Nei pazienti affetti da mastocitosi è necessario continuare la SIT per tutta la vita, in base alla segnalazione di reazioni fatali alla puntura d'imenotteri dopo la sospensione.

L'uso di Omalizumab, anticorpo monoclonale anti IgE (utilizzo fuori indicazione) è indicato nei pazienti con anafilassi idiopatiche ricorrenti, anafilassi da imenotteri con IgE specifiche e test allergologici negativi o per migliorare la tollerabilità di immunoterapia specifica per veleno di imenotteri ed infine può venire usato nei casi in cui nonostante l'immunoterapia il paziente non sia stato protetto nella ripuntura nel campo.

Nei pazienti con **non AdvSM** e con sintomi severi da mediatori refrattari alle combinazioni delle classiche terapie con antimediatori e/o all'Omalizumab sono stati utilizzati in passato sia Cladribina che l'interferone con risultati parziali e tossicità non trascurabili. In questi casi potrebbero essere utili gli inibitori di KIT (uso fuori indicazione) o l'inserimento in protocolli sperimentali dedicati.

L'osteoporosi è una complicanza frequente della SM, soprattutto delle **non AdvSM**, riportata fino al 40% dei pazienti, anche giovani e soprattutto di sesso maschile. Le complicanze più gravi sono le fratture vertebrali secondarie (riportate circa nel 20% delle forme indolenti), talora sintomatiche o paucisintomatiche, ma che nel tempo soprattutto se multiple hanno un grave impatto sulla qualità di vita. Si raccomanda la correzione della carenza di vitamina D se carente e trattamento dell'osteoporosi con bisfosfonati orali o se non tollerati o se fratture osteoporotiche i bisfosfonati per via endovenosa, applicando le opportune misure di sicurezza. La somministrazione di Zolendronato 5 mg ev ogni 12-18 mesi consente di proteggere da nuove fratture nella maggior parte dei pazienti. L'uso dell'Interferone, meglio se nella forma pegilata in quanto meglio tollerato (uso off-label) è da considerare nei pazienti che non rispondono ai bisfosfonati. Analogamente Il denosumab può essere considerato nei pazienti che non rispondono /intolleranti ai bisfosfonati o che hanno insufficienza renale. La cefoplastica può essere considerata in pazienti con fratture vertebrali compressive. Nelle forme resistenti o molto severe è consigliabile associare l'uso dell'interferone a basso dosaggio, soprattutto nella forma pegilata (uso fuori indicazione).

10.3 Terapia delle varianti di SM avanzata

Nelle **AdvSM** il trattamento è di tipo citoriduttivo, e può giovare di farmaci che includono l'interferone, la cladribina, gli inibitori delle tirosin-chinasi fino alla polichemioterapia e al trapianto di cellule staminali emopoietiche. Un trattamento citoriduttivo può essere indicato in pazienti con forme **non AdvSM** ma con sintomi severi da mediatori refrattari, soprattutto se life-threatening (si veda la **Flow-Chart 4**).

In Italia i farmaci con indicazione per la Mastocitosi avanzata sono la Cladribina per via sottocutanea (legge 648), la Midostaurina in prima linea (approvato nel 2017), l'Avapritinib dopo una prima terapia sistemica (approvato nel 2023)

10.3.1 *Midostaurina*

Midostaurina è un potente pan-inibitore tirosin-chinasico orale attivo sia sulla forma wild-type di C-KIT e KIT D816V mutata) ed è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con ASM, SM-AHN, MCL alla dose iniziale raccomandata di 100 mg 2 volte/die per via orale, indipendentemente dallo stato mutazionale di KIT D816V.

Sulla base dello studio registrativo il tasso di risposta globale secondo i criteri convenzionali (criteri di Valent modificati) è risultato del 60%, con il 45% di risposte maggiori e il 15% di risposta parziale. La durata mediana della risposta non è stata raggiunta nei pazienti con ASM o MCL ed è stata di 12,7 mesi nei pazienti con SM-AHN. Gli effetti collaterali del farmaco più comuni sono la nausea, vomito, diarrea e affaticamento, neutropenia, anemia e trombocitopenia.

Assunzione del farmaco: Le compresse di midostaurina devono essere assunte con il cibo, ingerendo le capsule intere senza masticarle.

Gestione della nausea: Per ridurre il rischio di nausea, si raccomanda una profilassi antiemetica (es. ondansetron un'ora prima dell'assunzione del farmaco) e di aprire il blister lontano dal naso. È inoltre preferibile evitare la somministrazione concomitante di farmaci che possono indurre nausea, soprattutto nei primi mesi di trattamento.

Gestione degli effetti gastrointestinali: Nei pazienti con sintomi gastrointestinali preesistenti legati alla mastocitosi, è fondamentale un attento monitoraggio per il rischio di peggioramento della diarrea. In questi casi, è opportuno avviare o potenziare una terapia antidiarrea e, in assenza di miglioramento, valutare una riduzione della dose di midostaurina associata all'uso di farmaci antidiarrei (es. loperamide).

Interazioni farmacologiche: L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 dovrebbe essere evitato ove possibile. Se è necessaria la co-somministrazione di forti inibitori del citocromo, si raccomanda un attento monitoraggio elettrocardiografico del QTc e della funzionalità epatica. Inoltre, si consigliano controlli elettrocardiografici seriati ogni tre mesi per almeno il primo anno di trattamento, anche in assenza di prolungamento del QTc.

Monitoraggio ematologico: Si raccomanda un controllo dell'emocromo ogni 1-2 settimane nei primi due mesi di trattamento. In caso di neutropenia, si suggerisce la somministrazione di fattore di crescita granulocitario.

10.3.2 Avapritinib

Avapritinib è un TKI orale, potente inibitore selettivo di *KIT* D816V mutato. Avapritinib, inoltre, inibisce altre forme di *KIT* mutate e clinicamente rilevanti, in particolare quelle a carico dell'esone 11 e solo lievemente la forma wild-type.

Approvato da AIFA nel 2023 per le **AdvSM** dopo una prima terapia sistemica. Per le **AdvSM** la dose iniziale raccomandata di avapritinib è di 200 mg per via orale una volta al giorno, a stomaco vuoto. Il trattamento con avapritinib non è raccomandato in pazienti con conta piastrinica $<50 \times 10^9/L$.

L'approvazione si basa sui risultati di uno studio di Fase 1 EXPLORER e sui risultati ad interim dello studio di fase 2 PATHFINDER: entrambi gli studi hanno riportato un ORR del 75% (includendo 15-19% risposte complete). Dopo un follow-up mediano di 23 mesi, la PFS e la OS mediana non erano ancora determinabili, stato stimato un tasso di PFS dell'84% a 12 mesi. Il tasso stimato di OS a 24 mesi. Gli eventi avversi più comuni erano caratterizzati da edemi peri-orbitali (71%), anemia (55%), diarrea (41%), affaticamento (40%), edema periferico (40%), nausea (39%), trombocitopenia (39%), vomito (34%) e disturbi cognitivi (34%). Anemia e trombocitopenia di grado ≥ 3 si sono verificate nel 29% e nel 26% di pazienti, rispettivamente. Nella prima parte dello studio EXPLORER si sono verificati sei casi (8%) di emorragia intracranica non traumatica. Quattro di questi casi si sono verificati tra pazienti con trombocitopenia severa al basale (piastrine $<50.000/mm^3$). A seguito di queste osservazioni, gli studi EXPLORER e PATHFINDER sono stati emendati per escludere i pazienti con grave trombocitopenia: in seguito non sono stati riportati altri casi di emorragia intracranica.

Un capitolo particolare è quello del **trattamento delle forme di SM-AHN**. E' bene ricordare come in tali casi la scelta terapeutica debba essere effettuata dopo un'attenta stadiazione di entrambe le patologie, al fine di definire quella che più dell'altra, e prioritariamente, richiede di essere trattata.

La scelta è in genere diretta verso la forma più aggressiva oppure prevede un trattamento combinato, di cui finora sono disponibili solo case reports. Sia midostaurina che avapritinib risultano efficaci in queste forme incluse negli studi (prevalente SM associate a leucemia mielomonocitica cronica o sindromi mielodisplastiche) (si veda la **Flow-Chart 5**).

Assunzione del farmaco: Le compresse devono essere assunte intere e a stomaco vuoto (almeno un'ora prima o due ore dopo i pasti)

Gestione effetti cognitivi: se di grado 2 o 3, valutare sospensione temporanea del trattamento fino a risoluzione ed eventuale riduzione della dose come da scheda tecnica del farmaco. Se di grado 4 interrompere il trattamento definitivamente.

Gestione ritenzioni di liquidi: monitoraggio clinico e del peso, valutando eventuale introduzione di terapia diuretica.

Interazioni farmacologiche: L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 dovrebbe essere evitato ove possibile. Se è necessaria la co-somministrazione di forti induttori del citocromo, la dose iniziale di avapritinib dev'essere ridotta da 200 a 50 mg.

Monitoraggio ematologico: Dopo l'inizio del trattamento è consigliato controllo dell'emocromo ogni 2 settimane per le prime 8 settimane, indipendentemente dalla conta piastrinica basale. Dopo 8 settimane di trattamento monitorare la conta piastrinica almeno ogni 2 settimane se i valori sono inferiori a $75 \times 10^9/L$, ogni 4 settimane se i valori sono compresi tra 75 e $100 \times 10^9/L$, e come clinicamente indicato se i valori sono superiori a $100 \times 10^9/L$.

10.3.3 *Cladribina (2-CdA)*

La 2-CdA ha dimostrato attività in tutti i sottotipi di SM e il suo utilizzo è indicato soprattutto nei casi in cui si renda necessario un rapido debulking della patologia, o come trattamento di salvataggio nei pazienti che progrediscono dopo altra terapia citoriduttiva. 2-CdA è somministrata al dosaggio di 0,14 mg/kg/die per 5 giorni, in infusione di 2 ore o somministrazione sottocutanea, per un totale di non più di 9 cicli, e permette di ottenere una risposta nel 50% (RP 38%/MR 13%), con miglioramento clinico correlato a un minore rilascio di mediatori, riduzione dell'infiltrato mastocitario e dei livelli di sBT. Gli effetti indesiderati più comuni comprendono mielosoppressione e linfopenia a cui si associano e un aumentato rischio di infezioni.

10.3.4 *Interferone- α*

È stato considerato per lungo tempo il farmaco di prima linea nella terapia citoriduttiva di pazienti con AdvSM, ma data l'efficacia limitata sui reperti C e la scarsa tollerabilità trova la sua indicazione soprattutto nelle forme indolenti con osteoporosi severa complicata da fratture non responsive ai bisfosfonati o nelle **AdvSM** a lenta o scarsa progressione. La tossicità del farmaco è rappresentata da sintomi simil-influenzali quali stanchezza, febbre e dolore osseo, ma anche da ipotiroidismo e depressione. L'associazione con lo steroide ne migliora la tollerabilità, ma non le risposte. Il dosaggio ottimale non è definito: per la formulazione pegilata dell'IFN- α è suggeribile una dose di 1- 1.5 mcg/kg/settimana per almeno 12 mesi.

10.3.5 *Imatinib*

E' attivo nei confronti della forma wild-type di KIT, mentre è nota la resistenza a tale farmaco della mutazione D816V. È quindi attualmente indicato solo per il trattamento dei pazienti adulti con advSM privi della mutazione KIT D816V o con alcune rare varianti mutazionali di KIT risultate sensibili come la mutazione transmembrana F522C, la iuxtamembrana V560G e la mutazione germline K509I. Le principali tossicità includono diarrea ed edema periferico. Uno studio del gruppo spagnolo riporta 10 casi di mastocitosi negative per la mutazione

D816V di KIT, di cui 9 con le caratteristiche della WDSM, trattati con Imatinib al dosaggio di 300-400 mg die. Tale studio ha mostrato una ORR del 50% con CR in 4 pazienti (40%).

10.4 Trapianto

Sebbene i dati di letteratura in questo ambito siano alquanto limitati, il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (*Allogeneic-Hematopoietic Stem Cell Transplantation - allo-HSCT*) deve essere considerato in pazienti nei pazienti giovani e “fit” per sostenere tale procedura, affetti da SM aggressiva, MCL e nei pazienti affetti da SM-AHN se la neoplasia ematologica ha indicazione a tale procedura o se la componente mastocitaria è una forma avanzata. L’alloHCT non è richiesto per i pazienti con ISM/SSM associata ad esempio a MDS a basso rischio, MPN a basso rischio e a linfomi indolenti.

L’outcome è influenzato sia dal sottotipo di SM, dal regime di condizionamento scelto e dallo stato della malattia pretrapianto. La Leucemia mast-cellulare è il fattore di rischio prognosticamente più sfavorevole per la sopravvivenza, ma anche il regime di condizionamento ad intensità ridotta (RIC) è associato ad una minor sopravvivenza rispetto a regimi di condizionamento mieloablativi.

Un approccio ragionevole è quello di indurre una risposta clinicamente misurabile usando gli inibitori di KIT come avapritinib e midostaurina o una poli-CT prima che venga eseguito l’HSCT. Una questione irrisolta è l’indicazione ad una terapia di mantenimento con gli stessi inibitori di KIT

È consigliata una profilassi con terapia anti-mediatori (anti-H1 e anti H2 +/- steroidi) durante il regime di condizionamento per tutti i pazienti.

11. BIBLIOGRAFIA

Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228

Carter MC, Metcalfe DD, Matito A, Escibano L, Butterfield JH, et al. Adverse reactions to drugs and biologics in patients with clonal mast cell disorders: A Work Group Report of the Mast Cells Disorder Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143:880-893

Gotlib J, Gerds AT, Bose P, Castells MC, Deininger MW, Gojo I, et al. Systemic Mastocytosis, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16:1500-1537.

Hoermann G, Sotlar K, Jawhar M, Kristensen T, Bachelot G, Nedoszytko B et al. Standards of Genetic Testing in the Diagnosis and Prognostication of Systemic Mastocytosis in 2022:

Recommendations of the EU-US Cooperative Group. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022; 10:1953-1963

Khoury JD, Solary E, Ablu O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1

Model PTDA per gestione dei pazienti con mastocitosi a cura dell'Associazione RIMA (Rete italiana Mastocitosi) e ASIMAS (associazione dei pazienti affetti da mastocitosi)

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Systemic Mastocytosis Version 4.2023 — August 8, 2023

Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2023; 98:1097-1116.

Scherber RM, Borate U. How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. Br J Haematol. 2018; 180:11-23

Tanasi I et al. Underlying systemic mastocytosis in patients with unexplained osteoporosis: score proposal. Bone. 2024 Sep;186:117141.

Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. Hemasphere 2021 Oct 13;5(11):e646

Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. Eur J Clin Invest. 2007; 37:435-53.

Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, Hartmann K, Grattan et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. Allergy. 2014; 69:1267-74.

Valent P, Hartmann K, Schwaab J, Alvarez-Twose I, Brockow K et al. Personalized Management Strategies in Mast Cell Disorders: EACNM-AIM User's Guide for Daily Clinical Practice. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022; 10:1999-2012.e6

12. MODALITÀ DI DIFFUSIONE

Alle Direzioni aziendali degli Ospedali della Regione Veneto, con indicazione alla diffusione interna aziendale con destinatari: tutte le UO coinvolte nel percorso di cura (Dirigenza medica e Coordinatori infermieristici). In particolare, si privilegerà la diffusione della LIDTR presso le UO di Ematologia, di Medicina Interna, di Geriatria, di Oncologia, di Dermatologia, di Allergologia.

Ai professionisti sanitari che operano in ambito ematologico da parte della segreteria della REV, attraverso la mailing list della REV.

Attraverso pubblicazione sul sito della REV.

13. MONITORAGGIO DELLA LIDTR: DEFINIZIONE DEGLI INDICATORI

- ☐ Percentuale di pazienti con diagnosi di Mastocitosi sistemica dotati di esenzione ticket per malattie rare: 90%
- ☐ Percentuale di pazienti con diagnosi di Mastocitosi sistemica valutati con densitometria ossea
- ☐ Percentuale di pazienti con diagnosi di Mastocitosi sistemica dotati di 2 flaconi di adrenalina autoiniettabile

14. VERIFICHE, REVISIONI, RACCOLTA DATI

Sarà compito dei Poli Ematologici Regionali pianificare gli audit clinici per la verifica della effettiva applicazione della LIDTR e l'analisi degli scostamenti tra quanto previsto dalla LIDTR e quanto effettivamente attuato nell'organizzazione (prevedere almeno un audit /anno).

Si raccomanda la raccolta di dati clinici specificando quelli utili ai fini della valutazione-monitoraggio-indicatori.

Revisione/aggiornamento della LIDTR: annuale.