



*SOMMARIO*

<b>1</b>	<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>SCOPO</b> .....	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>CAMPO DI APPLICAZIONE</b> .....	<b>3</b>
<b>4</b>	<b>RIFERIMENTI</b> .....	<b>3</b>
<b>5</b>	<b>DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI</b> .....	<b>4</b>
<b>6</b>	<b>PROTOCOLLO</b> .....	<b>5</b>
6.1	INTRODUZIONE AL PERCORSO.....	5
6.2	CRITERI DI INCLUSIONE.....	5
6.3	MODALITA' DI ACCESSO.....	5
6.4	DIAGRAMMA DI FLUSSO.....	6
6.5	ELENCO DEI PROCESSI E DEI SOTTO PROCESSI.....	6
6.6	PERCORSO DIAGNOSTICO.....	7
6.7	PERCORSO DI FOLLOW-UP.....	10
6.7.1	EMATOLOGIA.....	10
6.7.2	ALLERGOLOGIA.....	11
6.7.3	IMMUNOLOGIA.....	11
6.7.4	ENDOCRINOLOGIA.....	11
6.7.5	DERMATOLOGIA.....	12
<b>7</b>	<b>MONITORAGGIO DEL PERCORSO</b> .....	<b>12</b>
<b>8</b>	<b>STRUMENTI DI REGISTRAZIONE</b> .....	<b>12</b>
<b>9</b>	<b>LISTA DI DIFFUSIONE E DISTRIBUZIONE</b> .....	<b>13</b>

Gruppo di redazione: Dr. Francesco Mannelli (CRIMM - SOD Ematologia), Prof.ssa Paola Guglielmelli (CRIMM – SOD Ematologia), Prof. Lorenzo Cosmi, Dott. Emanuele Vivarelli, (SOD Immunoallergologia), Dr.ssa Donatella Macchia, Dr.ssa Anna Radice (Allergologia Clinica – Nuovo Ospedale S. Giovanni di Dio), Dr.ssa Laura Masi (SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo), Prof. Francesco Annunziato (SOD Centro Diagnostico di Citofluorimetria e Immunoterapia), Dr.ssa Elisabetta Pelo (SOD Diagnostica Genetica), Dr.ssa Alessandra Fanelli (SOD Laboratorio Generale), Dr.ssa Raffaella Santi (SOD Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare), Prof. Nicola Pimpinelli, Dr.ssa Samantha Berti, Dr.ssa Irene Lastrucci, Dr.ssa Isabella Ciardetti (Dermatologia Azienda Sanitaria Area Vasta Centro), Prof. Andrea Galli, Dr Gabriele Dragoni (SOD Gastroenterologia Clinica).

	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
<b>REDAZIONE</b>	Alessandro MariaVannucchi	Direttore SOD Ematologia	16/2/2023	Emesso per via informatica
<b>VERIFICA</b>	Paola Frosini	AQRM	16/06/2023	Firmato in originale
<b>APPROVAZIONE</b>	Gianni Amunni	Direttore DAI Oncologico e di Chirurgia ad indirizzo robotico	18/02/2023	Emesso per via informatica
	Luciano Gabbani	Direttore DAI Medico geriatrico		 LUCIANO GABBANI 16.02.2023 10:24:12 GMT+01:00
	Vittorio Miele	Direttore DAI dei Servizi	17/02/2023	Emesso per via informatica
<b>EMISSIONE</b>	Maria Teresa Mechi	Direttore Sanitario		 MARIA TERESA MECCHI Regione Toscana: 013846200488 20.02.2023 10:19:54 GMT+01:00

Consultabile nella intranet aziendale.



## 1 INTRODUZIONE

La mastocitosi è una patologia rara caratterizzata da un'abnorme proliferazione ed accumulo di mastociti in differenti organi e tessuti quali la cute, il midollo osseo, il fegato, la milza, il tratto gastrointestinale ed i linfonodi. In Italia è stimata un'incidenza pari a circa 0,5-1 casi su 100.000 persone/anno. Dal 15 settembre 2017, la Mastocitosi sistemica è stata inserita nell'elenco delle malattie rare esentabili, con codice di esenzione RD0081.

La mastocitosi è una malattia che ha un grande impatto psicologico e altera la qualità della vita dei pazienti sia per la sintomatologia che per le modificazioni dell'aspetto fisico legate principalmente alle localizzazioni cutanee. La sua rarità e la molteplicità delle manifestazioni cliniche rendono necessaria l'integrazione di varie discipline per una diagnosi accurata e un'appropriata gestione terapeutica.

Questo PDTA è stato sviluppato specificatamente per la Mastocitosi Sistemica (MS). Le principali ragioni che sottendono a questo PDTA sono le seguenti:

- La progressiva evoluzione delle metodiche diagnostiche, che necessita di un laboratorio specializzato e focalizzato;
- La disponibilità di nuovi farmaci, che richiede una connessione tra la pratica clinica e lo sviluppo terapeutico sperimentale;
- I continui progressi nella caratterizzazione prognostica, che sottendono ad un approccio individualizzato alla terapia e più in generale alla gestione della patologia con interventi multidisciplinari;
- La necessità di un costante aggiornamento professionale fondato sulle nuove evidenze scientifiche (linee guida nazionali ed internazionali);
- Non ultimo, il riscontro di una certa variabilità dei comportamenti tra le diverse figure professionali che si fanno carico della gestione dei pazienti, a livello regionale e sovraregionale, per quanto riguarda il percorso diagnostico, la stadiazione, l'approccio terapeutico.

## 2 SCOPO

Lo scopo di un percorso assistenziale è quello di strutturare nei vari aspetti la gestione dei pazienti, prevedendo il coinvolgimento e la collaborazione tra gli specialisti degli ambiti clinici potenzialmente interessati, sia in fase di gestione ordinaria che di urgenza.

Le azioni, di conseguenza, sono volte ad aumentare la qualità delle cure nel continuum dell'assistenza, migliorando gli esiti clinici adattati al rischio individuale, promuovendo la sicurezza e aumentando la soddisfazione dei pazienti, al contempo ottimizzando l'uso delle risorse.

La realizzazione di questo PDTA si pone come obiettivo primario quello di analizzare e discutere in modo strutturato e condiviso tra professionisti di diverse discipline il percorso dei pazienti affetti da MS.

Con questo lavoro l'intento è quello di certificare un intero processo per il miglioramento della qualità professionale, della qualità organizzativa, della qualità percepita da pazienti e professionisti sanitari, tenendo in debito conto la compatibilità economica con le risorse disponibili.

Il presente protocollo ha lo scopo di definire le responsabilità e le modalità di gestione del PDTA, coordinato dal personale del CRIMM, Centro Regionale di riferimento, per pazienti con MS al fine di:



- Migliorare l'offerta sanitaria in termini di numero, qualità e attualità delle prestazioni diagnostiche disponibili;
- Migliorare le modalità di accesso ai servizi facilitando i percorsi diagnostici ed assistenziali, specie se multidisciplinari;
- Offrire programmi terapeutici all'avanguardia;
- Gestire al meglio l'eventuale progressione ematologica, in particolare l'evoluzione leucemica, evento spesso fatale in un breve periodo di tempo;
- Interagire con le associazioni di volontariato coinvolte nella collaborazione con il CRIMM.

### **3 CAMPO DI APPLICAZIONE**

Il presente protocollo è indirizzato a, ed è applicato da, tutte le professioni sanitarie coinvolte nella diagnosi, trattamento e assistenza delle persone con sospetto di malattia o con diagnosi di MS, relativamente ad ogni specifica componente del percorso diagnostico e assistenziale.

- SOD Ematologia
- SOD Immunoallergologia
- Allergologia Clinica – Nuovo Ospedale S. Giovanni di Dio
- SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo
- SOD Centro Diagnostico di Citofluorimetria e Immunoterapia
- SOD Diagnostica Genetica
- SOD Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare
- SOD Laboratorio Generale
- SOC Dermatologia Firenze, Azienda Sanitaria Area Vasta Centro
- SOD Gastroenterologia Clinica

### **4 RIFERIMENTI**

- Carta dei servizi di Laboratorio del CRIMM
- Criteri WHO per la diagnosi di MPNs 2016
- Escribano L., Akin C, Castells M, et al. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. Ann Hematol 2002; 81: 677-690.
- Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. Br J Haematol 2003; 122: 695-717.
- Valent P, Horny HP, Li CY, et al. Mastocytosis (Mast cell disease). World Health Organization (WHO)
- Valent P, Akin C, Escribano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: Consensus Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria. Eur J Clin Invest 2007; 37 (6): 435-453
- Standards OEIC - Organisation of European Cancer Institutes

- Legge Regionale n.51 del 5 agosto 2009 "Norme in materia di qualità e sicurezza delle strutture sanitarie: procedure e requisiti autorizzativi di esercizio e sistemi di accreditamento" e relativo regolamento di attuazione n.79/R del 17 novembre 2016
  - o 3.2 AZ. 1 Gestione documentazione sanitaria
  - o 4.1. AZ 3 Coinvolgimento dei pazienti
  - o 5.1 AZ.3 Documenti Qualità
  - o 5.1 COM.10 Adesione Protocolli e PDTA
  - o 5.1 CHI.5 Sicurezza in sala operatoria
  - o 5.1 ONC.1 Valutazione GOM
  - o 6.1.ONC.5 Collegamento con cure palliative
- Pratiche Sicurezza Paziente-Regione Toscana:
  - o Scheda Terapeutica Unica (STU): prevenzione degli errori di terapia
  - o Misura e gestione del dolore
  - o Adesione alla rete di sorveglianza microbiologica
  - o Le mani pulite
  - o Uso corretto degli antibiotici
  - o Reporting and learning system (RLS)
  - o Gestione della relazione e della comunicazione interna, con il cittadino e con familiari per gli eventi avversi
  - o HANDOVER - Passaggio di consegne fra equipe medico assistenziali all'interno di un percorso clinico
  - o Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso
  - o Identificazione e gestione della sepsi e dello shock settico
  - o Gestione dei chemioterapici antitumorali (CTA)
  - o Utilizzo cateteri venosi centrali
- Raccomandazioni agli Operatori – Ministero della Salute:
  - o 5. Prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità AB0
  - o 7. Prevenzione della morte, coma o grave danno derivati da errori in terapia farmacologica
  - o 9. Prevenzione degli eventi avversi conseguenti al malfunzionamento dei dispositivi medici/apparecchi elettromedicali
  - o 12. Prevenzione degli errori in terapia con farmaci "Look-alike/sound-alike"
  - o 13. Prevenzione e gestione della caduta del paziente nelle strutture sanitarie
  - o 14. Prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici
  - o 17. Raccomandazione per la riconciliazione farmacologica

## **5 DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI**

Abbreviazioni utilizzate:

- CRIMM: Centro di Ricerca e Innovazione per le Malattie Mieloproliferative
- CTU Clinical Trial Unit
- Follow Up: Monitoraggio clinico

- HSCT: Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche
- IFN: Interferone
- LA: Leucemia Acuta
- MPN: Myeloproliferative Neoplasms (Malattie Mieloproliferative)
- MS: Mastocitosi Sistemica
- TE: Alfa Triptasemia ereditaria
- WHO: World Health Organization (Organizzazione Mondiale della Sanità)

## 6 PROTOCOLLO

### 6.1 INTRODUZIONE AL PERCORSO

L'istituzione del Centro per la Ricerca e l'Innovazione nelle Malattie Mieloproliferative (CRIMM) ha consentito di identificare figure professionali in ambito ematologico con competenze specifiche nel campo delle malattie mieloproliferative croniche (MPN). Classicamente in questo ambito veniva collocata la Mastocitosi Sistemica (MS), sebbene nella Classificazione WHO 2016 sia stata ritenuta una entità nosologica a sé stante, a sottolinearne l'unicità delle caratteristiche cliniche e biologiche.

Date queste premesse, una gestione clinica d'eccellenza dei pazienti affetti da MS richiede l'integrazione tra l'azione centrale del CRIMM e quella di ulteriori unità e figure professionali.

Nasce da qui l'esigenza di creare uno strumento di indirizzo per guidare i professionisti coinvolti nelle varie aree di competenza.

I professionisti delle varie aree intervengono quindi sulla base delle necessità che possono presentarsi in ogni fase del percorso assistenziale garantendo una presa in carico continuativa.

### 6.2 CRITERI DI INCLUSIONE

Al percorso potranno accedere prima di tutto i soggetti con quadro clinico e/o laboratoristico che suggerisca la presenza di una MS. Tra gli elementi clinici ricorrenti, i principali sono l'insorgenza di manifestazioni allergiche severe (tra cui in particolare episodi anafilattici indotti da imenotteri), la presenza di disturbi gastro-intestinali (da rilascio di mediatori e/o da infiltrazione mucosale), il riscontro di manifestazioni cutanee tipiche della patologia, il rilievo di un valore elevato di triptasi sierica, un quadro di osteoporosi non altrimenti spiegato.

Le condizioni che devono ricorrere affinché l'utenza possa accedere al percorso sono le seguenti:

- Sospetto clinico e/o laboratoristico di MS
- Diagnosi pregressa di MS

### 6.3 MODALITA' DI ACCESSO

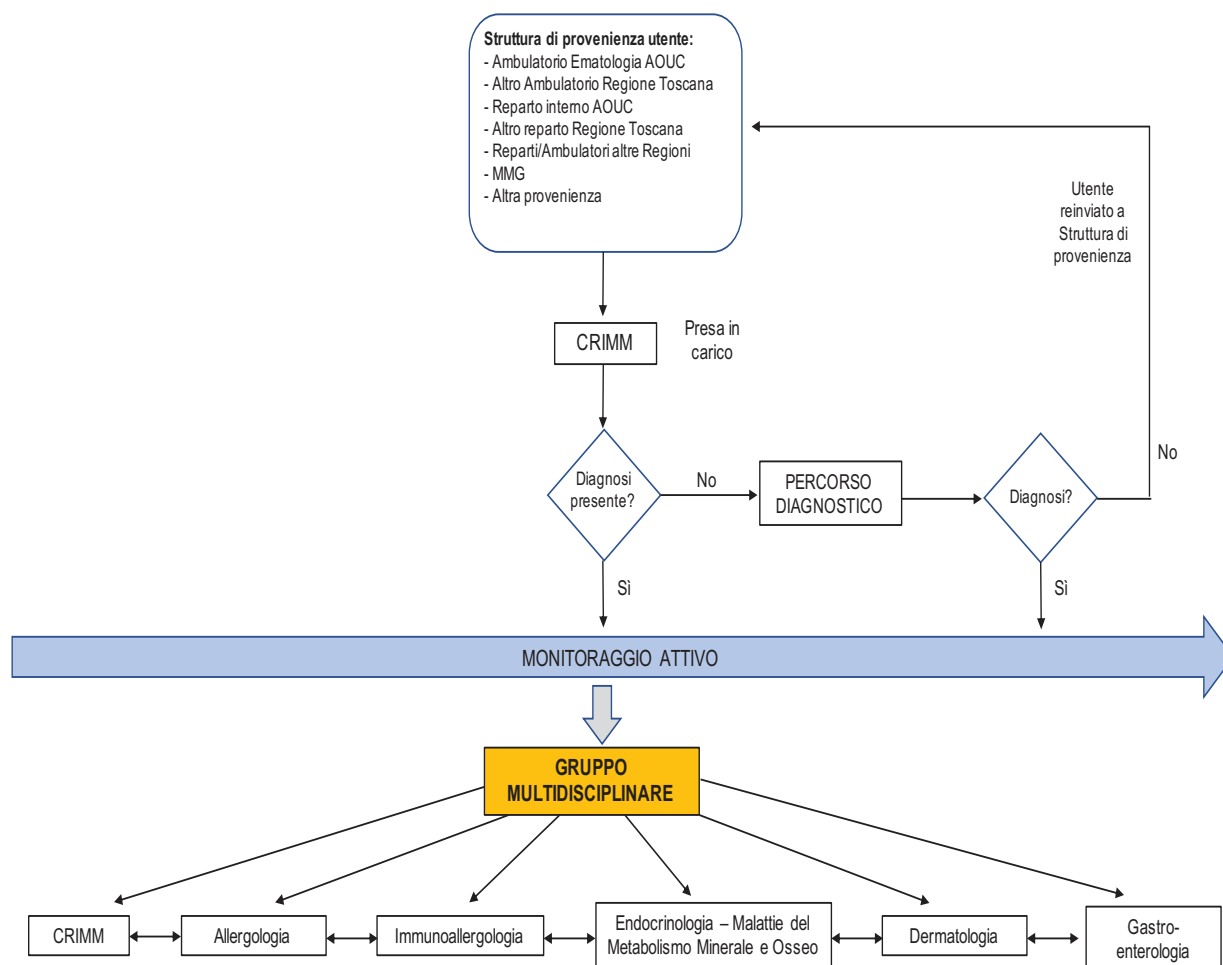
A fronte di una delle condizioni dettagliate al punto 6.2, che possono essere rilevate da varie figure professionali esterne alla AOU (Medico di Medicina Generale, altra struttura ospedaliera) oppure interne alla AOU, il medico che ponga sospetto di MS riferisce il paziente al CRIMM tramite contatto telefonico:

- Accettazione Ambulatorio SOD Ematologia
- CRIMM CTU

## 6.4 DIAGRAMMA DI FLUSSO

Il diagramma di flusso rappresentato in figura 1 sintetizza le principali necessità e problematiche cliniche, dal momento del sospetto diagnostico alla gestione di follow-up routinario e le singole unità specialistiche e figure professionali coinvolte nel PDTA nelle principali fasi di gestione del paziente con MS.

**FIGURA 1**



## 6.5 ELENCO DEI PROCESSI E DEI SOTTO PROCESSI

PERCORSO DIAGNOSTICO

PERCORSO DI FOLLOW-UP

- a. Ematologia
- b. Allergologia
- c. Dermatologia
- d. Immunoallergologia
- e. Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo
- f. Gastro-Enterologia

## 6.6 PERCORSO DIAGNOSTICO

Il corretto inquadramento diagnostico delle MS, come da Classificazione della WHO 2016, si basa sull'integrazione di dati derivanti dall'analisi istopatologica della biopsia osteo-midollare, morfologica di preparati di sangue periferico e midollo osseo, citogenetica e di genetica molecolare, immunofenotipica ed emato-chimica (dosaggio della triptasi sierica, oltre ai parametri convenzionali di biochimica clinica), integrata da specifici dati clinici ed ematologici.

Il percorso diagnostico, coordinato dal CRIMM, si prefigge di effettuare, a partire dal sospetto clinico-ematologico di MS, tutti gli esami necessari a verificare la presenza dei suddetti criteri diagnostici della Classificazione WHO, integrandoli tra loro fino a giungere a una diagnosi definitiva positiva o, in alternativa, escludere ragionevolmente l'esistenza di una MS.

L'obiettivo è quindi quello di fornire al paziente un servizio che riduca i tempi di attesa e minimizzi i disagi legati alla richiesta/prenotazione dei singoli esami ematici e strumentali. Il valore aggiunto specifico del Percorso Diagnostico è il ruolo centrale dello specialista ematologo del CRIMM, che raccogliendo ed integrando tutte le refertazioni ed informazioni necessarie, giunge ad una diagnosi esperta conclusiva di patologia o, se necessario, suggerisce/prescrive ulteriori indagini.

La fase diagnostica coinvolge, oltre al CRIMM, le seguenti strutture:

- o SOD Diagnostica Genetica
- o SOD Laboratorio Generale
- o SOD Centro Diagnostico di Citofluorimetria e Immunoterapia
- o SOD Immunoallergologia
- o SOD Anatomia Patologica
- o SOC Dermatologia Firenze, Azienda Sanitaria Area Vasta Centro

L'accesso al percorso diagnostico è attivato a fronte di elementi clinici e laboratoristici che pongano un fondato sospetto di MS. Gli utenti possono essere riferiti al CRIMM da colleghi dell'ambulatorio della SODc di Ematologia, da altro ambulatorio specialistico della Regione Toscana, da un reparto di degenza della AOUC o altra struttura di ricovero della Regione Toscana, dal Medico di medicina generale, o possono provenire autonomamente da altre regioni del territorio nazionale, o infine essere riferiti da centri specialistici extra-regione.

Il medico che ha un sospetto diagnostico basato su elementi clinici e/o di laboratorio (elevati livelli di triptasi) prenota una visita presso il CRIMM

Il CRIMM fornisce attualmente 5 slot settimanali per l'esecuzione del percorso diagnostico.

- ➔ Un medico del CRIMM, attiva una cartella ambulatoriale, se non già esistente, effettua una valutazione clinica preliminare dell'utente, valuta la documentazione prodotta dal paziente che corrobora il sospetto di MS (elementi clinici quali pregressa anafilassi, osteoporosi non altrimenti spiegata, incremento dei livelli di triptasi), raccoglie un'anamnesi mirata, l'anamnesi farmacologica per escludere possibili allergie all'anestetico e/o altre controindicazioni all'effettuazione della biopsia, e dispone per il pannello di esami da effettuarsi

- Un medico del CRIMM, coadiuvato da un infermiere, esegue la biopsia osteo-midollare in anestesia loco-regionale, il prelievo di sangue periferico con raccolta e successiva distribuzione dei campioni di midollo osseo e sangue periferico alle diverse unità di laboratorio coinvolte.

### **LABORATORI COINVOLTI:**

- SOD Diagnostica Genetica: effettua, in base a specifica prescrizione, il cariotipo e l'analisi con tecnica FISH per la ricerca del riarrangiamento su campione di sangue midollare; altre analisi con tecnica FISH sono effettuate sulla base del sospetto diagnostico iniziale (*i.e.* riarrangiamenti BCR/ABL, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR1).
- SOD Ematologia – Laboratorio:
  - ✓ Effettua la colorazione panottica dello striscio di sangue periferico per la formula leucocitaria
  - ✓ Effettua la processazione e l'analisi morfologica dello striscio di sangue midollare
- Laboratorio CRIMM: effettua le seguenti analisi secondo algoritmi diagnostici basati sul sospetto iniziale e sul risultato di esami di livello precedente:
  - ✓ Valutazione dello striscio di sangue periferico
  - ✓ Ricerca mutazione *KIT* D816V
  - ✓ Ricerca mutazione gene *JAK2* – V617F (se indicato da rilievi clinici specifici)
  - ✓ Analisi mutazionale pannello di geni mieloidi con tecnica *Next Generation Sequencing* (se indicato da rilievi clinici specifici)
  - ✓ Analisi mutazionale *TP53/AB1* copy number variation (mediante digital droplet PCR)
- SOD Centro Diagnostico di Citofluorimetria e Immunoterapia: esegue l'analisi immunofenotipica per l'identificazione, la quantificazione (in percentuale sulla cellularità totale) dei mastociti nel sangue midollare caratterizzandoli per espressione aberrante degli antigeni CD2 e CD25.
- SOD Immunoallergologia: effettua la quantificazione del livello di Triptasi sierica
- SOD Istologia patologica e diagnostica molecolare esegue l'analisi istopatologica della biopsia osteo-midollare, con eventuali colorazioni immunostochimiche in base al sospetto iniziale e ai reperti dello studio iniziale, ed eventualmente, quando applicabile, su biopsie cutanee in caso di lesioni

Il medico del CRIMM si occupa della refertazione finale e prepara un resoconto dettagliato dei test effettuati sotto forma di un fascicolo, completo dei referti in originale. La diagnosi di MS viene effettuata in accordo ai criteri diagnostici posti dalla Classificazione WHO 2016 (Tabella 1).

Una volta che la refertazione sia stata completata, viene programmata una visita di rivalutazione nella quale vengono discussi i risultati del percorso diagnostico con l'utente (vedi 6.7 Percorso di Follow-up). Tale visita viene programmata nell'ambito dell'Ambulatorio Integrato per la mastocitosi, nel quale convergono gli specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente. Quest'ultimo, ottenutone l'assenso, può essere inserito nel percorso di follow-up successivo, o rinviato allo specialista che lo ha in carico.



L'arco di tempo utile per il completamento del Percorso diagnostico è normalmente inferiore a 35 giorni dalla data di effettuazione della biopsia osteomidollare, salvo i casi nei quali siano richieste ulteriori indagini "a cascata" in relazione ai risultati dei primi esami effettuati. La visita medica di rivalutazione viene programmata entro massimo 60 giorni dalla data di effettuazione del percorso diagnostico.

**Tabella 1.** Criteri per la diagnosi (WHO, 2008; update nel 2016) e la definizione delle varianti cliniche principali nella mastocitosi sistemica (MS)

<p><b>Criterio maggiore:</b> Infiltrati mastocitari multifocali densi (&gt;15 mastociti aggregati) in sezioni istologiche di midollo osseo e/o di altri organi extracutanei</p>
<p><b>Criteri minori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Presenza di: &gt; 25% di mastociti di forma fusata o morfologia atipica in infiltrati mastocitari rilevati in sezioni istologiche di midollo osseo od altro organi extracutanei oppure &gt; 25% di mastociti immaturi o atipici negli strisci di midollo osseo</li><li>b) Positività della mutazione puntiforme del codone 816 del KIT (Asp816→Val) nel midollo osseo, nel sangue o in altri organi extracutanei</li><li>c) Positività per CD2 e/o CD25, oltre che per gli altri markers mastocitari, in mastociti del midollo osseo, del sangue o di altri organi extracutanei</li><li>d) Concentrazioni sieriche di triptasi persistentemente &gt; 20 ng/ml (purchè non ci sia un altro disordine mieloido associato, in questo caso questo parametro non è valido)</li></ul>
<p><b>Reperti B:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1) Presenza d'infiltrazione di mastociti &gt; 30% (aggregati focali, densi) alla biopsia ossea e/o triptasi sierica &gt;200 ng/ml</li><li>2) Midollo ipercellulare con dismielopoiesi o aspetti mieloproliferativi, in assenza di criteri sufficienti per una diagnosi di mielodisplasia o neoplasia mieloproliferativa, con conte ematiche normali o lievemente alterate</li><li>3) Epatomegalia con funzione epatica normale e/o splenomegalia palpabile senza ipersplenismo e/o linfadenomegalie &gt; 2 cm palpabili o dimostrate radiologicamente</li></ul>
<p><b>Reperti C:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1) Alterata funzione midollare con presenza di una o più citopenia(e): Neutrofili &lt;1000/<math>\mu</math>l; Hb&lt;10 g/dl; piastrine &lt;100.000/<math>\mu</math>l in assenza di altre patologie midollari non mastocitarie</li><li>2) Epatomegalia palpabile con alterata funzione epatica, ascite, e/o ipertensione portale</li><li>3) Coinvolgimento scheletrico con larghe osteolisi e/o fratture patologiche</li><li>4) Splenomegalia palpabile con ipersplenismo</li><li>5) Malassorbimento con calo ponderale da infiltrazione gastrointestinale mastocitaria</li></ul>

Diagnosi: 1 criterio maggiore + 1 minore oppure 3 criteri minori

Varianti cliniche: indolente (assenza di reperti C); smoldering (presenza di almeno 2 reperti B); aggressiva (almeno 1 reperto C)

## 6.7 PERCORSO DI FOLLOW-UP

Gli utenti con una diagnosi di MS vengono inseriti in un percorso di monitoraggio clinico multidisciplinare che coinvolge le varie figure professionali. Nel momento in cui il percorso diagnostico conduca alla diagnosi di MS, viene predisposta una visita integrata nella quale vengono effettuati le seguenti prestazioni:

- Colloquio informativo sulla patologia
- Registrazione nel Registro Toscano Malattie Rare
- Consegnare Esenzione specifica con codice RD0081
- Stesura piano terapeutico integrato
- Programmazione esami inquadramento metabolismo fosfo-calcico
- Programmazione follow-up ambulatoriale con richiesta esami

Nell'ambito delle indagini volte alla diagnosi e all'inquadramento del paziente, il percorso diagnostico include l'esecuzione del test in ddPCR volto a rilevare la presenza della variante genica definita Triptasemia ereditaria. In caso venga rilevata, tale condizione congenita pone due elementi importanti:

- la gestione clinica per la eventuale presenza di sintomi da attivazione mastocitaria, in carico agli specialisti allergologi e immunoallergologi, in particolare nel caso in cui sia stato escluso un disordine mastocitario clonale
- il *counseling* genetico per il soggetto, data la possibilità di trasmissione della variante con relative implicazioni, che verrà effettuato nell'ambito dell'ambulatorio integrato multidisciplinare dedicato alle “*Germline Predisposition Syndromes*”

### 6.7.1 EMATOLOGIA

Sul piano ematologico la MS viene classificata in due principali categorie sulla base di una serie di elementi clinici e di laboratorio:

- La forma **indolente**: rappresenta il 90-95% della totalità dei casi; si caratterizza per l'assenza di segni e sintomi di danno d'organo. La gestione terapeutica di questi pazienti è conservativa e sostanzialmente sintomatica.
- La forma **aggressiva** (che include la leucemia a mastociti): rappresenta il 5-10% dei casi, si caratterizza per un impegno clinico e sintomatologico significativo; richiede trattamenti intensivi, che includono inibitori delle tirosin kinasi (midostaurina), chemioterapia convenzionale (cladribina) e talvolta trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche.

Nel caso della forma **indolente**, l'obiettivo del monitoraggio attivo è quello di seguire nel tempo alcuni parametri clinici e laboratoristici eventualmente indicativi di un'evoluzione alla variante aggressiva. Il monitoraggio standard prevede nei pazienti asintomatici una visita ematologica ogni 12 mesi e nei pazienti con sintomatologie diverse ogni 3-6 mesi.

Nel caso delle forme **avanzate**, la gestione clinica prevede spesso un trattamento citoriduttivo, che impone un monitoraggio più stretto e comunque variabile sulla base delle caratteristiche della patologia, il grado di impegno d'organo e la terapia scelta, in un *range* stimabile tra 7 giorni e 2-4 mesi. In questi ultimi casi può talvolta rendersi necessario un regime di ricovero, soprattutto nel caso di terapie citoriduttive.

## 6.7.2 ALLERGOLOGIA

L'anafilassi rappresenta la manifestazione clinica più severa della mastocitosi sistemica indolente, a volte ad evoluzione fatale. L'associazione preferenziale fra mastocitosi e allergia al veleno di imenotteri è ormai nota da tempo. La puntura di imenottero è la causa più frequente di gravi reazioni allergiche di pazienti adulti affetti da mastocitosi sistemica, riportata nel 19-53% dei casi. Il percorso diagnostico allergologico presso la S.O.S Allergologia ed Immunologia Clinica dell'Ospedale San Giovanni di Dio di Firenze Azienda USL Toscana Centro prevede:

Prima valutazione allergologica e successive visite di controllo.

- Test cutanei con metodica prick ed intradermo con veleno di imenotteri.
- Test cutanei con metodica prick ed intradermo con vari tipi di farmaci.
- Test cutanei con metodica prick e prick to prick con alimenti.
- Test cutanei con metodica prick per allergeni inalanti.
- Test di tolleranza per farmaci (somministrazione orale, sottocutanea, intramuscolare).
- Test di tolleranza orale con alimenti.

Le procedure terapeutiche prevedono:

- Immunoterapia con veleno di imenotteri.
- Desensibilizzazione per farmaci.
- Vaccinazioni in ambiente protetto.

## 6.7.3 IMMUNOLOGIA

La valutazione immunologica rappresenta un momento molto importante nella valutazione/follow-up dei pazienti con Mastocitosi Sistemica. Gli specialisti coinvolti della SODc di Immunoallergologia valuteranno il paziente per le possibili alterazioni immunologiche e conseguenti manifestazioni cliniche presenti nei soggetti affetti da Mastocitosi Sistemica. I mastociti, infatti, attraverso la produzione di numerosi mediatori (citochine, chemochine, ecc.), possono interagire con le altre componenti del sistema immunitario modificandone/condizionandone le attività o provocare segni e sintomi correlabili a patologie di altri organi o apparati.

Lo specialista in Allergologia e Immunologia Clinica, in occasione della visita, poiché la specialità è una branca della Medicina Interna, provvederà anche ad una valutazione Internistica del paziente.

In sede di visita saranno perciò eventualmente richieste le indagini diagnostiche o proposte le terapie che si riterranno necessarie per il paziente.

## 6.7.4 ENDOCRINOLOGIA

Nella mastocitosi sistemica, l'apparato scheletrico è colpito nel 50% circa dei pazienti.

Le possibili implicazioni ossee sono dolori osteoarticolari, osteopenia, osteoporosi, lesioni osteoaddensanti, lesioni osteolitiche e fratture da fragilità. Alcune di queste lesioni possono essere contemporaneamente presenti nello stesso paziente. Vari studi clinici mostrano come, rispetto alla popolazione generale, nei pazienti affetti da mastocitosi sistemica il rischio fratturativo sia aumentato, probabilmente a causa del rilascio di citochine pro-infiammatorie da parte dei mastociti attivati. Mancano tuttavia studi conclusivi inerenti l'approccio terapeutico più idoneo per questi pazienti; attualmente vengono pertanto usati farmaci antifratturativi mutuati dai protocolli clinici validi nella popolazione generale con riduzione della densità minerale ossea.



I pazienti affetti da mastocitosi sistemica verranno seguiti presso gli ambulatori endocrinologici del CTO, SOD malattie del metabolismo minerale e osseo, dove verranno inquadrati da un punto di vista clinico, laboratoristico e strumentale. Verrà successivamente stabilito l'opportuno trattamento secondo gli standard di cura, e sarà garantito un adeguato follow-up clinico-laboratoristico e strumentale, con monitoraggio dell'efficacia e degli eventuali effetti collaterali dei vari trattamenti proposti. Per ogni paziente verrà compilata una scheda clinico-anamnestica, verranno prescritti esami annuali del metabolismo fosfo-calcico (calcemia, calciuria, fosfemia, fosfaturia, creatininemia, PTH, 25(OH)D, BALP, CTX) e verrà effettuata ogni 24 mesi una MOC DXA con esame morfometrico per individuare alterazioni della densità minerale ossea ed eventuali fratture vertebrali.

### **6.7.5 DERMATOLOGIA**

Sul piano dermatologico la mastocitosi è caratterizzata prevalentemente dalla cosiddetta orticaria pigmentosa: comparsa di macule e/o papule brunastre distribuite prevalentemente su tronco e arti, che in seguito a sfregamento assumono aspetto pomfoide (segno di Darier) e dalla cosiddetta Telangiectasia Macularis Eruptiva Perstans: macule eritematose che scompaiono solo parzialmente alla digitopressione, distribuite su tronco e arti, non necessariamente associate al segno di Darier, più frequente nell'età adulta; meno frequente è il cosiddetto mastocitoma solitario, che si manifesta nel bambino poco dopo la nascita o nei mesi successivi con una piccola placca o nodulo, talora associato al segno di Darier.

Il dosaggio della triptasi sierica è dirimente per la prosecuzione o meno del percorso diagnostico, e può essere indicata la sua ripetizione a distanza a titolo di monitoraggio e follow-up.

La terapia delle sopracitate forme indolenti è rappresentata dalla fototerapia (UVA.1, quando disponibili, o cosiddetta PUVA terapia).

## **7 MONITORAGGIO DEL PERCORSO**

Per il monitoraggio il Responsabile del CRIMM prenderà in considerazione i seguenti indicatori, in riferimento ad un intervallo di tempo di 12 mesi dall'inizio dell'attività:

### Appropriatezza del percorso diagnostico:

Indicatore: timing di valutazione degli esiti clinicoinstrumentali entro 30 gg dalla prima visita ematologica

n° pazienti che hanno completato il percorso diagnostico dedicato entro 30 giorni/totale dei pazienti che hanno eseguito il percorso diagnostico.

Responsabile di rilevazione: Responsabile CRIMM

Frequenza di rilevazione: annuale

Fonte dati: cartella clinica

Standard atteso: >90%

## **8 STRUMENTI DI REGISTRAZIONE**

- Cartella clinica informatizzata Archimed e Archiamb
- Mod. A/112-1 Cartella clinica SOD Ematologia
- Mod. M/2281/17 Form di accompagnamento campioni



- Mod. M/903/15 Modello per richiesta consulenza/esame
- Mod. M/1416/72-49 Modulo richiesta prestazioni Lab. Citogenetica per campione ematologico
- IL/1401/01/08 Modulo accettazione esami citofluorimetrici

## 9 LISTA DI DIFFUSIONE E DISTRIBUZIONE

- Direzione Sanitaria Direzione AOUC
- Direttore UO Igiene e Organizzazione Ospedaliera
- Direzione Operativa
- U.O. Accredimento Qualità e Risk Management
- Direttori e Staff DAI\*
- Direttori e Staff DAI Oncologico e di Chirurgia ad indirizzo robotico\*
- Direttori e Staff DAI Anestesia e Rianimazione\*
- Direttori e Staff DAI DEA\*
- Direttori e Staff DAI Materno infantile\*
- Direttori e Staff DAI Medico-geriatrico\*
- Direttore e Staff DAI Cardiotacovascolare\*
- Direttori e Staff DAI dei Servizi\*
- Dipartimento Professioni Infermieristiche ed Ostetriche\*
- Dipartimento delle Professioni Tecnico Sanitarie e della Riabilitazione\*

In particolare, le strutture presenti nel campo di applicazione.

\*devono essere previste modalità di diffusione ai Direttori di SOD e ai Coordinatori di AAA in rif.to alla P/903/01