

Il bambino con mastocitosi

GIULIA PALONI, IRENE BERTI

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

La mastocitosi è una condizione bizzarra, con molte facce, solo cutanea o sistemica, e anche quando solo cutanea può essere diffusa (orticaria pigmentosa) o localizzata (mastocitoma). La diagnosi può essere facile ed è sostanzialmente clinica; raramente richiede una terapia, e se sì, questa non è al di fuori delle abitudini correnti (antistaminici); insomma, è una malattia specialistica che il pediatra generalista è quasi sempre in grado di gestire bene.

Il termine "mastocitosi" comprende un gruppo eterogeneo di disordini, caratterizzato da un anomalo aumento dei mastociti principalmente a livello cutaneo (mastocitosi cutanea), ma non solo, potendo interessare anche altri organi e apparati come il midollo osseo, la milza, il fegato, il tratto gastrointestinale e i linfonodi (mastocitosi sistemica). Il nome deriva dal tedesco *mäszellen* che significa "cellule infarcite", e si riferisce all'abbondante assunzione di colorante tipica di queste cellule¹.

Le mastocellule o mastociti sono imparentate con la serie mieloide e derivano da una cellula midollare staminale totipotente che esprime l'antigene CD34.

La gran parte delle manifestazioni cliniche nella mastocitosi dipende dalla liberazione di mediatori dei mastociti, istamina *in primis* ma anche proteoglicani, proteasi neutre, mediatori lipidici (come il fattore di attivazione delle piastrine, *platelet-activating factor*, e la prostaglandina D2) e citochine, che hanno fisiologicamente un ruolo nella risposta immunitaria contro parassiti e batteri, nella promozione del rimodellamento e della riparazione tissutale, nel mantenimento dell'omeostasi del tessuto connettivo, nel coordinamento dell'infiammazione e nella regolazione dell'angiogenesi, del tono e della permeabilità vascolare.

PAEDIATRIC MASTOCYTOSIS

(Medico e Bambino 2011;30:155-159)

Key words

Mastocytosis, Child, Overview

Summary

Mastocytosis is a quite rare but not exceptional condition that affects also children. In most of the cases it affects only the skin, has a favourable prognosis and resolves spontaneously. It is characterized by an anomalous increase in mastocytes, which may diffusely affect all the skin (diffuse cutaneous mastocytosis) or some specific parts of the body presenting with the symptoms of urticaria pigmentosa or solitary or multiple mastocytoma. Its symptoms are mostly cutaneous, however, the degranulation of mastocytes with subsequent release of mediators, especially of histamine, may also determine systemic symptoms, among which the most typical one is, besides itching, flushing, namely the temporary reddening of the face and of the upper quadrants of the chest.

EPIDEMIOLOGIA

La mastocitosi interessa in uguale misura entrambi i sessi e sembra essere più frequente nella razza caucasica. La malattia può comparire a tutte le età: ci sono però due picchi di incidenza, il primo nell'infanzia (65% dei casi) e il secondo nel giovane adulto (35%). Nel complesso si tratta di una condizione rara (incidenza 1/150.000), ma non eccezionale².

Considerando l'esordio in età pediatrica, il 15% circa sono forme connatali, il 30% compare nei primi 6 mesi di vita, le altre tra i 2 anni e i 15 anni.

La maggior parte dei casi sono sporadici. Le forme familiari sono rare: in letteratura ne sono stati descritti una cinquantina di casi³.

QUADRI CLINICI

Il bambino è interessato quasi esclusivamente dalla **mastocitosi cutanea** nelle sue diverse forme (*vedi oltre*), mentre, se insorge nell'età adulta, la mastocitosi è prevalentemente sistemica. Per definizione, nella mastocitosi cutanea l'infiltrazione mastocitaria è confinata solo ed esclusivamente alla cute e può essere diffusa o localizzata in elementi cutanei singoli o multipli. Le varianti di mastocitosi cutanea includono l'**orticaria pigmentosa**, il **mastocitoma solitario** o **multiplo**, la **mastocitosi cutanea diffusa**. Esiste, infine, una forma molto rara, la **teleangectasia macularis eruptiva perstans**, variante dell'orticaria pigmentosa, in genere più tipica dell'adulto^{4,5}.

Le lesioni cutanee sono accomunate da un segno clinico distintivo e diagnostico di mastocitosi, cioè il *segno di Darier*, che consiste nell'insorgenza di un pomfo istaminico, circondato da un alone eritematoso se la lesione viene stimolata, frizionandola con un oggetto smusso per circa 10 secondi (*Figura 1*). Lo sfregamento è infatti uno dei principali stimoli che induce la degranulazione dei mastociti, con conseguente liberazione di mediatori responsabili della formazione del pomfo, a volte di una vera e propria vescicola contenente liquido. Utile sapere che, una volta osservato il segno di Darier, devono passare alcune ore prima di poterlo evocare nuovamente sulla stessa lesione, perché ormai i mastociti sono degranulati.

Orticaria pigmentosa

È la forma più frequente, 70% dei casi⁶. È caratterizzata dalla presenza di maculo-papule iperpigmentate, bruno-rossastre, in numero variabile da 10 a 10.000 (*sic!*), distribuite soprattutto al tronco, ma anche agli arti e al cuoio capelluto, molto meno al volto, con risparmio del palmo delle mani e della pianta dei piedi. La distribuzione è casuale, tanto che la cute si definisce "a pelle di leopardo" (*Figura 2*). Il diametro delle lesioni varia molto nei diversi soggetti (da pochi mm a più di 1 cm), ma i bambini tendono ad avere lesioni più estese dell'adulto.

Il segno di Darier è positivo nella maggior parte dei pazienti, però non è così comune che i genitori raccontino di aver notato un arrossamento delle lesioni con formazione del pomfo, né sintomi associati, che invece, come vedremo, sono frequenti nel mastocitoma isolato.

A volte si possono osservare lesioni bollose transitorie (variante "bollosa"), specie nei primi 2 anni di vita (*Figura 3*).

Accompagna il quadro clinico il sintomo prurito, che può essere di intensità variabile, anche modesto o assente.

Nell'orticaria pigmentosa l'eruzione di elementi successivi continua per 3-18 mesi; quindi si assiste a una lenta e progressiva involuzione delle lesioni, che si completa in 5-10 anni senza ci-



Figura 1. Segno di Darier positivo dopo sfregamento di un mastocitoma.

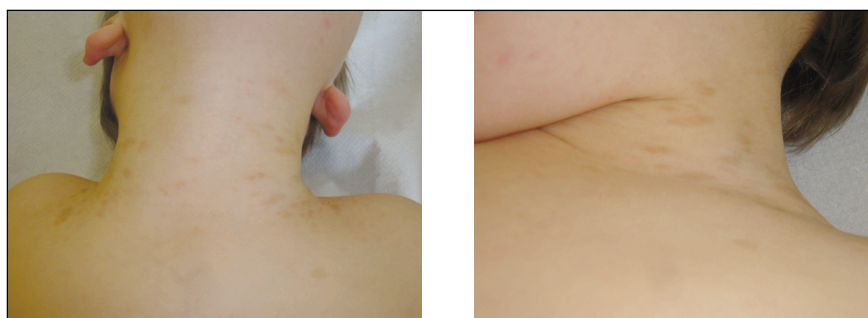


Figura 2. Orticaria pigmentosa.

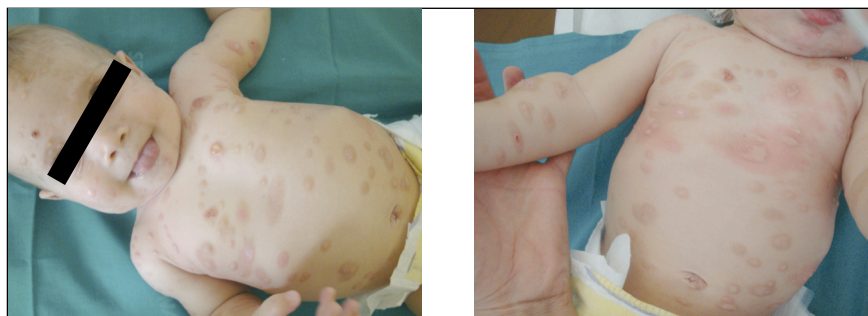


Figura 3. Variante bollosa.

catrici⁷. La prognosi delle forme a esordio in età pediatrica è quindi buona.

Mastocitoma isolato

Ha un'incidenza del 10-30%; si presenta come una placca più o meno infiltrata o come una macula, tondeggian-te, ovalare o allungata, in genere di colorito marrone ("camoscio"), di circa 0,5-5 cm di diametro (*Figura 4*). Può essere singolo o multiplo. Compare entro il primo anno di vita, nella maggior parte dei casi nei primi 3 mesi⁸. Il segno di Darier è sempre positivo e dopo lo sfregamento il mastocitoma aumenta di volume e consistenza e perde il suo colorito marrone per trasformarsi in un pomfo o in una bolla piena di liquido. In corso di degranulazione indotta da sfre-

gamento (involontario o provocato), oltre al fenomeno locale, si può osservare un transitorio arrossamento (*flushing*) che interessa il volto e la porzione superiore del tronco (*Figura 5*), più raramente sintomi generali quali dolore addominale, malessere, nausea, vomito e diarrea. Il mastocitoma non è quasi mai pruriginoso. Anche in questa forma si assiste a una risoluzione spontanea di solito nella prima decade.

Mastocitosi cutanea diffusa

È una rara forma di mastocitosi (5-10%) in cui i mastociti infiltrano l'intera cute. Insorge solitamente entro il primo anno di vita, risolve spontaneamente negli anni ma può persistere in adolescenza ed evolvere con un coin-



Figura 4. Mastocitoma isolato.



Figura 5. Flushing al volto e parte superiore del torace.



Figura 6. Dermografismo in bambino con mastocitosi cutanea diffusa.

volgimento sistemico (infiltrazione multiorgano) in un 10% dei casi.

La cute può apparire normale o ispessita, con un colore diffuso giallo-brunastro a "buccia d'arancia". Il prurito è generalmente il sintomo dominante, è intenso e si accompagna a spiccato dermografismo (Figura 6). Può essere intermittente, accessuale o irrefrenabile, e portare a lesioni da

Box 1 - IL SIGNIFICATO DELLE TRIPTASI

La **triptasi** è un enzima secreto dai mastociti che normalmente si ritrova in minima quantità nel sangue periferico. I suoi livelli serici non sono influenzati dall'assunzione di cibo, dall'esercizio fisico né dalla gravidanza. I livelli normali di triptasi serica totale sono di circa 10-12 µg/l. Nella mastocitosi cutanea i livelli di triptasi sono solitamente nella norma. Un aumento delle triptasi si riscontra, oltre che nella mastocitosi sistemica, in alcune condizioni cliniche, come nelle reazioni allergiche severe (ad esempio lo shock anafilattico). In questi casi, però, i livelli ritornano nella norma dopo qualche giorno.

Esistono **due tipi di triptasi**: α e β. I pazienti con mastocitosi sistemica, in rapporto alla maggiore "massa mastocitaria", producono di base maggiori quantità di **α-triptasi**, mentre la **β-triptasi** è un indice di "attivazione" mastocitaria, e viene rilasciata in corso di episodio acuto di degranolazione, ad esempio durante uno shock anafilattico. Pertanto il rapporto triptasi totale (α+β)/β-triptasi viene considerato utile nel distinguere tra episodi acuti di degranolazione mastocitaria in soggetti con mastocitosi sistemica ed episodi di anafilassi in individui non affetti da questa patologia. Non è facile trovare laboratori che dosino le due triptasi separatamente, ma il valore delle triptasi totali è ampiamente sufficiente, perché permette di differenziare un episodio anafilattico, in cui le triptasi sono elevate solo durante l'acuzie, da una mastocitosi sistemica che ha di base triptasi elevate. Di solito i laboratori dosano la triptasi totale e in generale una triptasi < 10 µg/l viene ritenuta nella norma, un valore > 20 µg/l "a riposo" è diagnostico per mastocitosi sistemica, valori tra 10 µg/l e 20 µg/l sono dubbi e sono riscontrabili anche in soggetti con mastocitosi cutanea (con interessamento diffuso della cute). Nel sospetto di un'anafilassi idiopatica, rara entità che si presenta con crisi acute anafilattiche in assenza di una causa allergica nota e che entra in diagnosi differenziale con la mastocitosi sistemica, il dosaggio delle triptasi totali di base e in corso di episodio acuto può essere di grande aiuto.

grattamento fino all'escoriazione. In questa forma il prurito con spiccato dermografismo è l'unico segno di malattia⁹.

Un'altra presentazione della mastocitosi cutanea diffusa può essere quella di una grave orticaria dermografica.

In questi pazienti possono esserci sintomi da diffusione sistemica dei mediatori quali *flushing*, vomito, diarrea, ipotensione, tachicardia e shock.

Teleangectasia macularis eruptiva perstans

È la forma più rara di mastocitosi cutanea; di solito compare nell'adulto (particolarmente in donne obese di mezza età). Si manifesta con piccole macule teleangectasiche diffuse e dai contorni sfumati. Il segno di Darier è eccezionale e il coinvolgimento sistemico è rarissimo⁵.

Nella mastocitosi quindi possono esserci segni cutanei riconoscibili (macule brunastre, singole o multiple lesioni rilevate color camoscio) oppure, in assenza di lesioni sulla cute, possono essere riferiti solo dei sintomi cutanei (ad esempio prurito con dermografismo) o sistemici (cefalea, convulsioni, nausea, diarrea, vomito, dolori addo-

minali, ipotensione, sincopi ricorrenti, dolore osseo e reazioni anafilattiche severe), questi ultimi più tipici della forma sistemica, ma possibili anche in corso di degranolazione di lesioni cutanee (*flushing* nel mastocitoma isolato).

EVOLUZIONE E PROGNOSI

Come già anticipato, in età pediatrica la mastocitosi è quasi esclusivamente cutanea con esordio spesso precoce (nei primi anni di vita), soprattutto nel caso del mastocitoma isolato, che può essere presente già alla nascita. Qualunque sia la forma (orticaria pigmentosa, mastocitoma isolato, mastocitosi cutanea diffusa), negli anni si assiste a una spontanea regressione del quadro clinico, che quasi sempre si completa attorno all'età adolescenziale. Tuttavia è impossibile precisare la percentuale di mastocitosi che regrediscono completamente e i tempi della regressione, perché il processo è piuttosto lento¹⁰. Può, ad esempio, succedere che dopo 5 anni in cui non si osserva alcuna crisi di arrossamento localizzato, in seguito a uno sfregamento particolarmente intenso, torni ad arrossarsi la sede del mastocitoma, divenuto quasi invisibile,

o ridotto a un modestissimo alone ipercromico. L'inizio della fase di regressione è segnato dal progressivo rarefarsi delle crisi di urticazione locale e generale e, quando questo evento inizia, il processo non si arresta più e si conclude prima o poi con la scomparsa completa di tutte le lesioni o con modesti esiti ipercromici o atrofici, a volte una lieve accentuazione del disegno cutaneo a solchi e rilievi.

DIAGNOSI

La diagnosi di mastocitosi cutanea è sostanzialmente clinica. La storia di transitori arrossamenti o addirittura di bolle e di accessi eritematosi, unita all'obiettività clinica e al segno di Darier positivo, sono di solito dirimenti. La biopsia delle lesioni (con la conta dei mastociti nel derma, soprattutto perivasali) non è quindi necessaria e si esegue in casi fortunatamente molto rari, in cui il sospetto clinico sia forte, ma il segno di Darier non sia esplicitamente positivo. Qualche difficoltà insorge nel caso di forme cutanee diffuse, in cui non c'è alcuna lesione cutanea e il Darier non è quindi elicetabile, ma in genere il prurito intenso e l'importante dermografismo sono molto indicativi.

Il dosaggio delle triptasi seriche può essere un elemento diagnostico importante nella mastocitosi sia per misurare l'entità della diffusione mastocitaria sia per differenziare un'anafilassi idiopatica da una reazione simil-anafilattica della mastocitosi sistemica (*Box 1*)¹¹⁻¹³. Però nelle forme cutanee tipiche dell'età pediatrica le triptasi sono di solito basse.

FOLLOW-UP

Nei bambini con mastocitosi cutanea senza segni di interessamento sistemico di regola si attende la regressione spontanea della malattia. È fondamentale indicare ai genitori quali siano i fattori in grado di attivare la degranolazione sia perché, se possibile, vengano limitati, sia perché i genitori non si trovino impreparati davanti a eventuali

Box 2 - PROTOCOLLO PER PROCEDURE ANESTESIOLOGICHE NEI PAZIENTI AFFETTI DA MASTOCITOSI (NETWORK EUROPEO)

1. È consigliabile eseguire una premedicazione farmacologica nei pazienti con mastocitosi cutanea (qualsiasi sia la forma) e sistemica prima di procedure in anestesia locale o generale. Pur non essendoci un documento di consenso definitivo, la maggior parte dei Centri del Network Europeo utilizza un protocollo di premedicazione con antistaminici anti-H₁, anti-H₂ e corticosteroidi per via orale, secondo il seguente schema (per adulti):

- **48, 24 e 2 ore** prima della procedura:
 - antistaminico anti-H₁ (es. levocetirizina 5 mg, 1 compressa)
 - antistaminico anti-H₂ (es. ranitidina 300 mg, 1 compressa)
- **13, 7 e 1 ora** prima della procedura:
 - prednisone 25 mg, 1 compressa
- **1 ora** dopo la procedura:
 - antistaminico anti-H₁ (es. levocetirizina 5 mg, 1 compressa)
- **2 ore** dopo la procedura:
 - antistaminico anti-H₂ (es. ranitidina 300 mg, 1 compressa)

Nei bambini al di sotto dei 12 anni le dosi vanno proporzionalmente ridotte.

2. Assicurarsi di avere sempre a disposizione adrenalina per somministrazione in bolo e in infusione.
3. Mantenere la temperatura della sala operatoria e la temperatura del paziente a valori stabili e non troppo bassi.
4. Per la sedazione preoperatoria considerare l'utilizzo di diazepam per os.
5. Per la pre-induzione utilizzare difenidramina ev.
6. Per l'induzione (compresa la procedura di intubazione endotracheale) considerare l'utilizzo dell'isoflurano.
7. In caso di utilizzo di farmaci miorellassanti, evitare la somministrazione in bolo, preferendo le molecole con un basso potenziale istamino-liberatore (es. atracurio o vecuronio), ed evitando in ogni caso il pancuronio.
8. Evitare, se non strettamente necessario, l'utilizzo dell'atropina.
9. Se è necessario, praticare un'anestesia locale, preferire i farmaci del gruppo delle amidi (dibucaina, bupivacaina, mepivacaina) e non degli esteri (benzocaina, procaina, tetracaina).
10. Utilizzare, in ogni caso, il minor numero possibile di farmaci.
11. Prestare estrema cautela nel posizionamento del sondino nasale, in considerazione della facilità di occorrenza di ecchimosi ed emorragie.
12. Durante l'intervento evitare stress meccanici della cute (ad es. sfregamenti).
13. Evitare l'utilizzo di additivi conservanti come il metilparaben e l'acido para-amino-benzoico.

La motivazione per tali precauzioni è legata al fatto che alcuni farmaci sono stati chiamati in causa nello scatenare "crisi" di eritema e prurito nei pazienti affetti da mastocitosi, e tra questi: a) antinfiammatori non steroidei, in particolare acido acetilsalicilico; b) alcuni anestetici, narcotici e miorellassanti (ad esempio, codeina, etomidato, lidocaina, il conservante metilparaben, metocurarina, morfina, pancuronio, procaina, succinilcolina, tetracaina, tiopentale, d-tubocurarina); c) altri farmaci, come ACTH, amfotericina B, derivati del chinino, pilocarpina e reserpina^{14,15}.

sintomi. Tra gli stimoli principali ci sono la pressione e lo sfregamento, ma anche il calore (tipico è il bagnetto caldo) e alcuni farmaci, tra cui vanno ricordati principalmente gli anestetici, locali e generali. Infatti, a prescindere dal quadro clinico di mastocitosi cutanea (compreso il mastocitoma isolato) o sistemica, l'utilizzo di alcuni anestetici può indurre una massiva degranolazione dei mastociti e quindi provocare sintomi generalizzati anche marcati. Per questo motivo, a livello europeo, esiste un protocollo condiviso da attuare in

caso di previsto intervento chirurgico con anestesia (*Box 2*).

Nei casi sfortunati a esordio pediatrico che persistono oltre l'età pubere, andrà fatta una biopsia osteomidollare per escludere una forma sistemica. Nella mastocitosi sistemica è inoltre indicata una stadiazione completa della malattia, per riconoscere un eventuale interessamento dell'apparato gastrointestinale (ecografia addome completo, endoscopia con biopsia) e osteoarticolare (densitometria ossea, radiografia ossea, scintigrafia ossea)¹¹.

TERAPIA

Non esiste una terapia specifica per la mastocitosi. Il trattamento di tutte le forme si basa essenzialmente sul controllo dei sintomi correlati al rilascio dei mediatori. La rassicurazione dei pazienti e delle famiglie circa il decorso benigno dei casi a interessamento solo cutaneo (tipicamente pediatrici) e l'informazione riguardo ai fattori in grado di scatenare riposte sintomatiche rappresentano il primo intervento nella gestione della mastocitosi.

Il trattamento farmacologico di fondo, preventivo, quando necessario (come ad esempio nelle forme di mastocitosi cutanea diffusa in cui il prurito può essere estremamente disturbante), si basa sull'uso di farmaci che interferiscono con la degranolazione mastocitaria, stabilizzando il rilascio di mediatori o bloccando il loro effetto in modo da controllare segni e sintomi di malattia. Di fatto si usano gli antistaminici, e tra questi principalmente il ketotifene che, appunto, oltre a bloccare il recettore dell'istamina, inibisce la degranolazione mastocitaria (*dual action*).

A causa della prognosi eccellente per la maggior parte dei bambini con forme a localizzazione esclusivamente cutanea, il trattamento è generalmente di tipo conservativo e sintomatico. Sui mastocitomi isolati possono essere applicati corticosteroidi topici ad alta potenza in grado di stabilizzare o inibire la degranolazione mastocitaria. In casi selezionati può essere proposta l'asportazione chirurgica delle singole lesioni (mastocitomi).

MESSAGGI CHIAVE

❑ La mastocitosi è una condizione complessa e polimorfa, caratterizzata sostanzialmente da un eccesso di mastociti, a distribuzione sistemica, con manifestazioni generali, gastriche e cutanee, oppure a distribuzione esclusivamente cutanea, o ancora localizzata a una o più masserelle, i mastocitomi; in tutte queste forme si ha una liberazione, locale o generale, di istamina.

❑ La forma più comune è rappresentata dall'orticaria pigmentosa: papule brunastre, distribuite a pelle di leopardo, che risparmiano il palmo delle mani e la pianta dei piedi, variamente pruriginose.

❑ La mastocitosi ha due picchi di comparsa: l'infanzia (65% dei casi) e il giovane adulto (35%); nell'ambito dell'esordio pediatrico, il 15% è congenita e il 30% nei primi 6 mesi di vita.

❑ Negli anni, in genere, si assiste a una regressione delle manifestazioni, che nella maggior parte dei casi scompaiono con l'adolescenza.

❑ Il segno distintivo della grande maggioranza di queste forme è il segno di Darier: sfregando la lesione, si libera istamina, con la comparsa di un pomfo.

❑ L'intervento principale consiste nella rassicurazione. La terapia, quando suggerita dall'entità del disturbo, si basa sulla somministrazione di antistaminici: preferito, per la sua azione "duale" (sul recettore dell'istamina e sulla degranolazione mastocitaria), è il ketotifene.

Conflitto di interesse: nessuno.

Indirizzo per corrispondenza:

Irene Berti

e-mail: berti@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. Carter MC, Metcalfe DD. Paediatric mastocytosis. *Arch Dis Child* 2002;86:315-9.
2. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Cazalà JB, Lortholary O, Hermine O. Mastocytosis and anaesthesia. *Ann Fr Anesth* 2009;28:61-73.
3. Briley LD, Phillips CM. Cutaneous mastocytosis. A review focusing on the pediatric population. *Clin Pediatr* 2008;47:757-9.
4. Akoglu G, Erkin G, Cakir B, et al. Cutaneous mastocytosis: demographic aspects and clinical features of 55 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:969-73.
5. Gibbis NF, Friedlander SF, Harpster EF. Teleangiectasia macularis eruptiva perstans. *Pediatr Dermatol* 2000;3:194-7.
6. Van Gysel D, Oranje AP. Mastocytosis. *Eur J Pediatr Dermatol* 2008;18:101-4.
7. Lee EH, Kim MR, Kang TW, Kim SC. Diffuse Cutaneous Mastocytosis with Generalized Bullae. *Ann Dermatol* 2010;22:77-80.
8. Koga H, Kokubo T, Akaishi M, Iida K, Korematsu S. Neonatal Onset Diffuse Cutaneous Mastocytosis: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2010 Jul 29 (Epub ahead of print).
9. Cutrone M. Lesioni cutanee lineari nel neonato e nel bambino. *Medico e Bambino* 2008; 27:585-91.
10. Bonifazi E, Garofalo L. Persistent infantile mastocytosis with small monomorphic lesions. *Eur J Pediatr Dermatol* 2009;19:122.
11. Ben-Amitai D, Metzker A, Cohen HA. Pediatric cutaneous Mastocytosis: a review of 180 patients. *Isr Med Assoc J* 2005;7:320-2.
12. Heide R, Beishuizen A, De Groot H, et al.; Dutch National Mastocytosis Work Group. Mastocytosis in children: a protocol for management. *Pediatr Dermatol* 2008;25:493-500.
13. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226-32.
14. Carter MC, Uzzaman A, Scott LM, Metcalfe DD, Quezado Z. Pediatric Mastocytosis: routine anesthetic management for a complex disease. *Anesth Analg* 2008;107:422-7.
15. Ahmad N, Evans P, Adrian R, Lloyd T. Anesthesia in children with mastocytosis: a case based review. *Paediatr Anesth* 2009;19:97-107.