



## **Triptasi:**

### **Dall'anafilassi alla sindrome di attivazione dei mastociti**

**Il dosaggio della triptasi sierica è decisivo nella presa a carico del paziente con sospetta anafilassi o dopo sincope da esposizione ad un allergene, e questo oltre alla pronta somministrazione di adrenalina intramuscolare. Per i medici d'urgenza, gli anestesisti o altri professionisti confrontati con rianimazioni su probabile anafilassi è importante poter avere un biomarcatore per la gestione successiva, in particolare per la prevenzione delle recidive.**

Nella presa a carico iniziale è importante prelevare campioni di sangue nella fase acuta (ossia tra 15 minuti e sino a 4 ore dopo l'evento scatenante) per confermare l'origine anafilattica dell'episodio. La misurazione del livello di triptasi nella fase di picco di degranolazione dei mastociti rispetto al valore basale (dosaggio più di 24 ore dopo lo shock) consente infatti di porre la diagnosi di sindrome da attivazione dei mastociti (MCAS, Mast Cell Activation Syndrome).

La presenza di segni biologici di attivazione dei mastociti conferma il contesto anafilattico e induce a svolgere indagini per individuare i fattori predisponenti e di conseguenza la loro prevenzione.

In presenza di una MCAS con una variazione significativa dei livelli sierici di triptasi (basale-picco), la definizione di anafilassi secondo la World Academy of Allergy assume il suo pieno significato, in quanto ora include manifestazioni isolate di ipotensione significativa con un'ampia diagnosi differenziale. Altri biomarcatori (urine delle 24 ore per metil-istamina, prostaglandine D, leucotireni C4) non hanno ottenuto un consenso di utilizzo. Il dosaggio dell'istamina plasmatica non è invece raccomandato.

#### **Sindrome da attivazione dei mastociti (MCAS)**

La MCAS è così definita dalla presenza di manifestazioni cliniche suggestive e da una semplice equazione:

#### **TRIPTASI ACUTA $\geq 120\%$ della TRIPTASI BASALE + 2 $\mu\text{g/l}$**

La sindrome MCAS è suddivisa in 4 sottotipi in funzione dei fattori predisponenti e/o dei fattori allergenici scatenanti, che dovranno poi essere investigati per definire il trattamento e il monitoraggio dei pazienti.

Sottotipi di sindrome da attivazione dei mastociti (MCAS)	
1. MCAS primaria clonale	MCAS clonale con mutazione CKIT D816V +
2. MCAS primaria ereditaria	MCAS in alfa ipertriptasemia ereditaria (HαT) (duplicazione, triplicazione gene TPSAB1)
3. MCAS secondaria	Ipersensibilità da IgE o altri fattori scatenanti associati a MCAS
4. MCAS idiopatica	Fattori scatenanti assenti, non evidenza di mutazioni clonali o HαT

1. La MCAS primaria clonale può essere la prima manifestazione di una malattia clonale dei mastociti o di una mastocitosi conclamata. La ricerca della **mutazione del c-KIT D816V** nel sangue può essere effettuata nell'ambito della valutazione iniziale e risulta generalmente diagnostica (sensibilità ~80%). È pure consigliata la ricerca della mutazione CKIT anche in caso di sincope isolata (anaflassi di stadio 4) con un fattore scatenante allergenico, malgrado l'assenza di triptasi elevata o di altri sospetti per una mastocitosi.

2. La seconda forma di MCAS primaria è **ereditaria (autosomale dominante)** ed è chiamata **ipertriptasemia ereditaria (HαT)** o familiare. Consiste in una duplicazione o triplicazione della catena alfa del gene TPSAB1, associata a livelli moderatamente elevati di triptasi nel sangue e costituisce un rischio di reazioni di ipersensibilità. La conferma biologica dell'HαT avviene mediante una ddPCR (digital droplet quantitative PCR), attualmente ancora effettuata limitatamente in ambito universitario.

3-4. Le altre due forme di MCAS comprendono le reazioni di ipersensibilità immediata a fattori allergenici scatenanti (MCAS secondaria) o non identificabili (MCAS idiopatica). Un paziente può presentare più anomalie dei mastociti.

#### La mastocitosi clonale

L'OMS 2022 definisce le malattie clonali dei mastociti differenziando tra mastocitosi cutanea e mastocitosi sistemica. In entrambe le situazioni i livelli sierici di **triptasi sono elevati e valori > 20 µg/L** costituiscono un criterio diagnostico minore (vedi tabella).

La presa a carico richiede la collaborazione con un ematologo per confermare o escludere la presenza di una mastocitosi sistemica secondo i criteri dell'OMS 2022; infatti i segni clinici, la biopsia del midollo osseo con immunofenotipizzazione dei mastociti (MC) e la ricerca della mutazione attivante del c-KIT (D816V o altre) sono determinanti per la diagnosi di mastocitosi sistemica, così come la ricerca di altre patologie clonali ematologiche associate per definire il trattamento e la prognosi.

Criteria diagnostici per mastocitosi sistemica 2022		(1 MA o 3/4 MI)
Maggiore (MA)		Infiltrati multifocali densi di mastociti (≥15 mastociti in aggregati) in biopsie midollari o organi extracutanei
Minore (MI) (3/4)	1	> 25% dei mastociti sono atipici, nel midollo osseo o in altri tessuti
	2	Mutazione puntuale attivante al codone D816V o altri del gene KIT* nel sangue, midollo o altri tessuti extracutanei
	3	Espressione di CD25 dei mastociti nel sangue, midollo o altri organi extracutanei, con o senza espressione di CD2 o CD30*, oltre agli abituali marcatori dei normali mastociti.
	4	Triptasi sierica costantemente >20 µg/L, eccetto nelle neoplasia mieloidi, o adattato nei casi di <b>HαT (+ 9 µg/L*)</b> per numero di copia a-triptasi addizionale

• Aggiunto nella recente revisione

Nello specifico, la mutazione **c-KIT D816V** genera un guadagno di funzione (GOF) nella via interessata mediata dalle tirosinchinasi (TK), generando un segnale amplificato con aumentata sopravvivenza e proliferazione dei mastociti. I livelli di triptasi misurabili sono un indice indiretto della massa mastocitaria, per cui il monitoraggio della triptasi può essere utilizzato sia nella valutazione dell'evoluzione della malattia sia come marcatore di risposta terapeutica.

**REMA score e prevenzione delle recidive MCAS**

In presenza di shock anafilattico senza manifestazioni allergiche mucocutanee (sincope isolata con fattore scatenante), il REMA score aiuta a identificare i soggetti per i quali è consigliata la ricerca della mutazione c-KIT D816V allo scopo di confermare una forma clonale.

Punteggio clinico REMA	Score	Positivo se > 2 = mutazione c-KIT D816V?
		Variabile
Sesso	+1	Uomo
	-1	Donna
Segni clinici	+1	Assenza di orticaria, prurito, angioedema
	-2	Orticaria, prurito, angioedema
	+3	Pre / sincope
Triptasi basale	-1	<15 µg/l
	+1	>25 µg/l

La presenza della mutazione CKIT D816V è importante per la gestione del trattamento. Inoltre, mentre l'imatinib è inefficace se il paziente è portatore della mutazione CKIT D816V, ci sono altri inibitori specifici della tirosinchinasi (midostaurina o avapritinib), che rappresentano nuove opzioni terapeutiche da discutere con gli specialisti caso per caso, a seconda delle complicanze.

**Pratica:**

1. Triptasi sierica, siero: 25.2 punti UFAS, risultato in 1 giorno
2. Mutazione c-KIT D816V, sangue EDTA: 228.60 punti UFAS, risultato in 10 giorni
3. Ipertriptasemia alfa ereditaria (HαT) (ddPCR): Esterno: Uni Basel, risultato in 14 giorni

Losanna, luglio 2023

**Autori/autrici e responsabili**


Dr. med. Eric Dayer, PD  
FAMH Immunologia  
FMH Medicina Interna



Ms. ès. Sc. Daichi Horiguchi  
FAMH chimica clinica



Dr. med. Mario Uhr  
FAMH ematologia  
Medicina interna

**Referenze**

- 1 Rama T.A et al. J Allergy Clin Immunol Pract, 2023; <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.11.042>
- 2 Gülen T. et al., J Allergy Clin Immunol Pract 2021, <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.011>
- 3 El Hussein S., et al. Cancers 2022, <https://doi.org/10.3390/cancers14143474>