



**Convegno
interregionale**

SIE

Delegazioni Emilia Romagna e Toscana

Gli ematologi insieme contro le malattie rare

21 Aprile 2026
Bologna, Aula Prodi

Disclosures of Amedeo Votto

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other

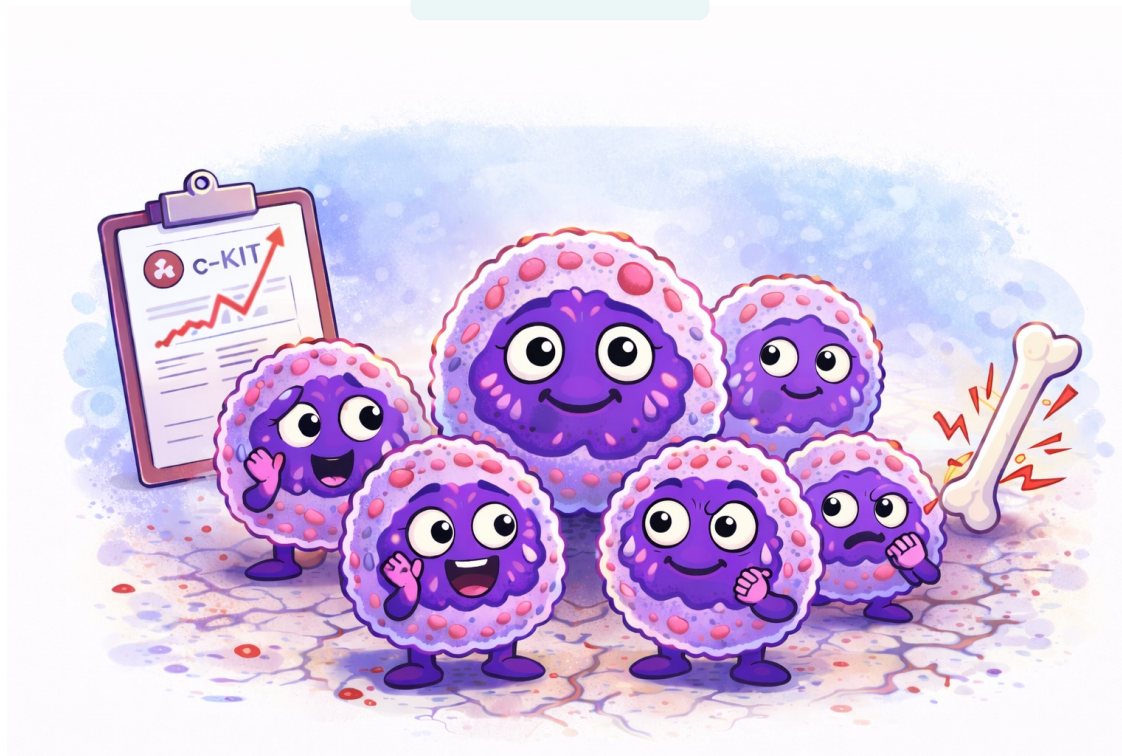


Mastocitosi Sistemica

evoluzione clinica e sfide terapeutiche

tra risposta ematologica e impegno d'organo

Caso clinico

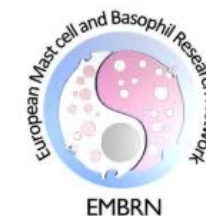


Amedeo Votto, MD

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale – UO Ematologia
Università di Pisa



UNIVERSITÀ DI PISA



Convegno
interregionale **SIE**

Delegazioni Emilia Romagna e Toscana
Gli ematologi insieme contro le malattie rare

21 Aprile 2026
Bologna, Aula Prodi



“Noi non conosciamo delle cose se non quello che noi stessi vi mettiamo”

Immanuel Kant, Critica della ragion pura, 1781

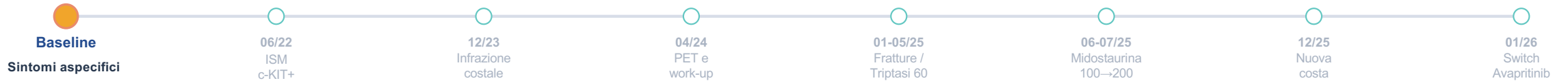


**Convegno
interregionale SIE**

**Delegazioni Emilia Romagna e Toscana
Gli ematologi insieme contro le malattie rare**

**21 Aprile 2026
Bologna, Aula Prodi**





ANAMNESI E FATTORI CONFONDENTI

Profilo clinico

- A.P., 45 anni
- Fibromialgia
- Sindrome allergica
- Fumatrice (c)

Multiple fratture
 -> **Osteoporosi**
 vertebroplastie

“Diagnostic *delay* is common due to heterogeneous and non-specific clinical presentation” — Pardanani 2023

“Median time to diagnosis was *approximately 5 years*” — Tse 2024

“Delay may approach a *decade* between symptom onset and diagnosis” — Mounié 2025

“*Prolonged* diagnostic journeys involving multiple specialties” — Rama 2021

Ritardo diagnostico

Terapia domiciliare: Bifosfonati, calcio, vitamina D.

Il primo ostacolo interpretativo è distinguere ciò che è “confondente” da ciò che suggerisce una forma di malattia sistemica.



DIAGNOSI

Valutazione ematologica

- Triptasi 55 mcg/L
- Mutazione di c-KIT^{D816V} su SP (VAF 0.11%)
- REMA score 2 (High probability)

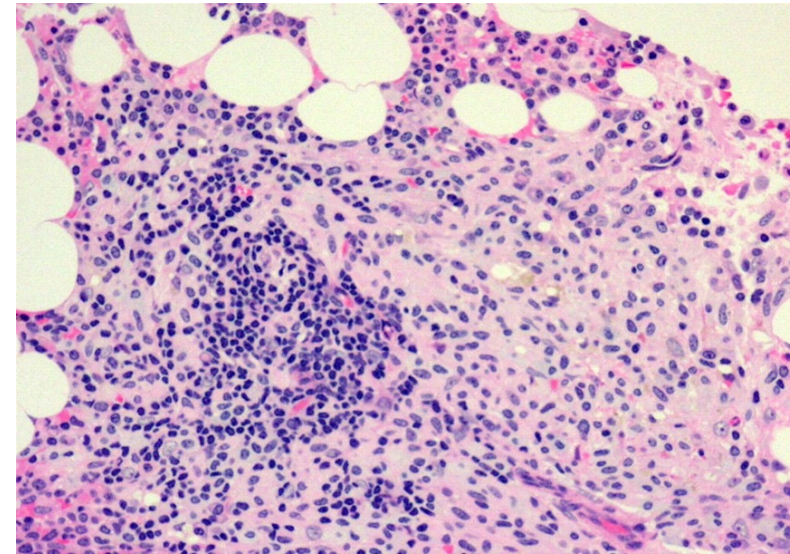
Non prurito, non lesioni cutanee né storia allergologica.

Variable	Score
Gender	
Male	+1
Female	-1
Clinical Symptoms	
Absence of urticaria and angioedema	+1
Urticaria and/or angioedema	-2
Presyncope and/or syncope	+3
Tryptase^a	
<15 ng/mL	-1
>25 ng/mL	+2
Score <2: low probability of clonal MCAD Score ≥2: high probability of clonal MCAD	
Sensitivity: 0.92 Specificity: 0.81 Positive predictive value: 0.89 Negative predictive value: 0.87	

^aBaseline serum tryptase.

Biopsia ostemidollare

Localizzazione di mastocitosi sistemica [aggregati nodulari >15 elementi mastcellulari a morfologia fusata CD117+, CD25+]





CLASSIFICAZIONE E TRATTAMENTO

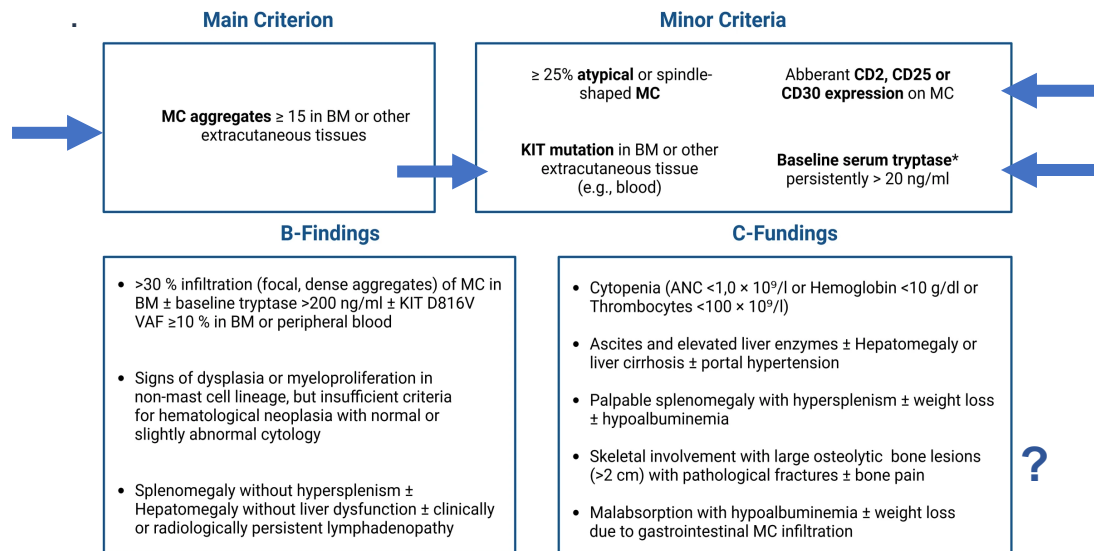
Valutazione ematologica

Mastocitosi Sistemica (1 criterio maggiore + 3 criteri minori)

No B findings

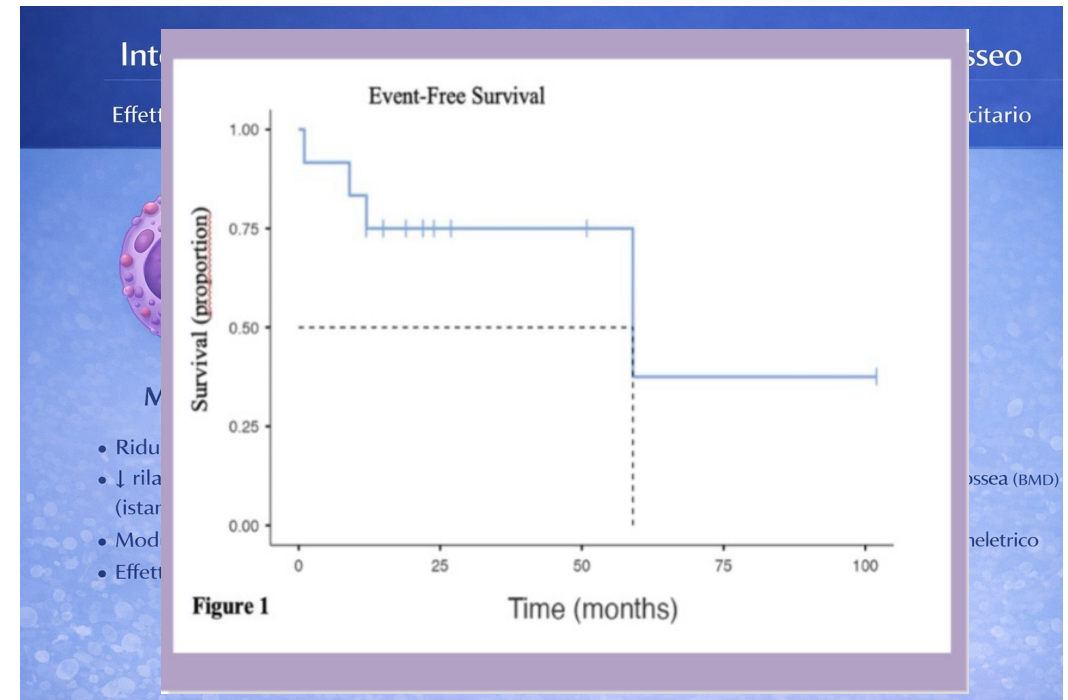
No C findings (?)

➔ Indolent Systemic Mastocytosis sec. WHO 2022



Terapia

In considerazione del coinvolgimento osseo, la paziente viene avviata a interferon pegilato alfa-2a 45 mcg/settimana, off-label.





2023–2024: DAI PRIMI EVENTI ALL'ALLARME CLINICO

Luglio 2023

Ricovero ortopedico per frattura di L4 dopo caduta accidentale: evento ancora interpretabile come traumatico.

Dicembre 2023

Lesione spontanea compatibile con infrazione della X costa sinistra. Primo evento chiaramente non spiegato da trauma.

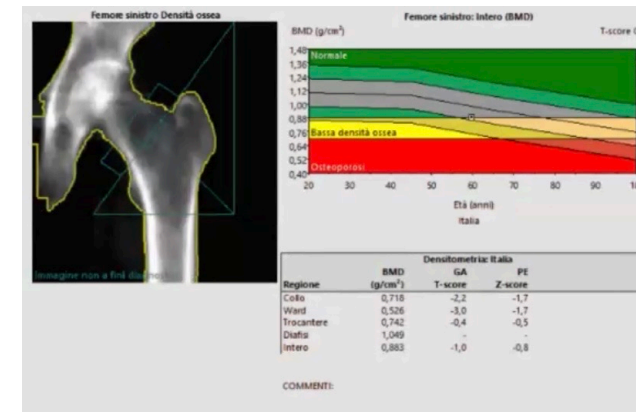
Aprile–Maggio 2024

PET con captazione mammaria bilaterale e linfonodale retroclavarea/retropettorale sinistra

- captazioni costali bilaterali e ulnari
- aumento diffuso dell'attività midollare

Approfondimenti oncologici

- mammografia/eco mammarie sostanzialmente negative
- linfonodo intramammario reattivo
- biopsia del linfonodo retropettorale: nessun infiltrato mastocitario



Qui nasce il sospetto: il caso non appare più come semplice osteoporosi complicata.

Gli approfondimenti riducono l'ipotesi oncologica alternativa, ma lasciano aperta la questione della progressione scheletrica.



PRIMAVERA 2025: PEGGIORAMENTO CLINICO

Condizioni cliniche

- intensa rachialgia e impotenza funzionale con persistenza della sintomatologia artralgica
- paziente **non deambulante**

Imaging osseo-spinale

TC torace/addome: splenomegalia 14 cm, riduzione in altezza di L4, vite intersomatica L5 procidente, testa omerale sinistra disomogenea.

RM rachide lombare: frattura recente di D12, frattura della limitante superiore di L5 e inferiore di L4, severa discopatia e compressione radicolare.

ECOG

peggiorato

Triptasi

60 mcg/L

Emocromo / organi

stabili

Altri accertamenti

- indicazione Neurochirurgica a vertebroplastica (la paziente rifiuta)
- valutazione Ortopedica per biopia mirata (non indicazione a procedere)

Perché non più interferone

A marzo 2025 l'interferone viene sospeso per comparsa di TPSV persistente.

La valutazione cardiologica propone ablazione transcatetere, rifiutata dalla paziente. Il profilo cardiologico rende necessario cambiare strategia.

Il caso diventa clinicamente “aggressivo”: peggiorano PS, dolore e burden osseo pur senza nuove citopenie.





SNODO DECISIONALE

Siamo ancora in una ISM?

Elementi che frenano l'etichetta ASM

- crasi ematica stabile
- funzionalità d'organo conservata
- assenza di nuovi B/C-findings chiaramente documentati
- splenomegalia modesta (14 cm)

Elementi che spingono a trattare

- fratture spontanee/reiterate
- peggioramento funzionale severo
- triptasi persistentemente elevata
- difficile attribuire il quadro clinico alla sola osteoporosi
- interferone non più appropriato per l'evento cardiologico

Inizio Midostaurina

06/25
100 mg/die



07/25
200 mg/die

Schema e accorgimenti

- Midostaurina iniziata il 25/06/2025 a 100 mg/die
- incremento a 200 mg/die dal 20/07/2025
- antiemesi con ondansetron
- attenzione a QTc, tossicità GI e mielotossicità
- necessaria valutazione cardiologica pre-trattamento

Decisione: indicazione clinica a trattamento sistemico, pur in una zona grigia non perfettamente "da manuale".





ESTATE–AUTUNNO 2025: RISPOSTA PARZIALE

Segnali favorevoli

- fase iniziale di miglioramento clinico
- crasi ematica controllata
- decremento della triptasi rispetto al baseline (19 ex 60 mcg/L)



Interpretazione

- parziale e temporaneo miglioramento della sintomatologia sistemica
- progressione ossea già documentata sotto trattamento
- persistenza dell’impatto funzionale



Switch ad Avapritinib

Segnali di fallimento biologico

- a dicembre 2025 compare una nuova infrazione costale
- persiste il burden osseo sintomatico
- rivalutazione algologica con introduzione di oppiacei

Punto cruciale: la riduzione della triptasi non coincide con il controllo del danno scheletrico.





PASSAGGIO AD AVAPRITINIB: ULTIMO FOLLOW-UP

Schema e accorgimenti

- Avapritinib iniziato il 10/01/2026 in assenza di apparente tossicità ematologica e non
- valutazione emocromo con elettroliti e funzione d'organo mensile
- attenzione a edemi, tossicità GI e disturbi cognitivi



Lo shift terapeutico ad Avapritinib ha permesso un migliore controllo della sintomatologia.

Dopo circa 4 mesi di trattamento, la paziente lamenta ancora dolori ossei diffusi, ma appare decisamente migliorata la deambulazione, che avviene attualmente in maniera autonoma.

L'ultimo valore di triptasi è pari a 7 mcg/L (20/04/2026).

Nessun nuovo evento osseo è stato registrato.





TAKE HOME MESSAGES

- Nella mastocitosi sistemica nessun sintomo può essere sottovalutato, in quanto possibile indicatore di attivazione (burden) della malattia.
- In particolare, l'assenza dei classici B/C-findings, così come riportati dai criteri classificativi WHO/ICC, potrebbe non coincidere con una malattia biologicamente meno aggressiva.
- Comorbidità pregresse (come quelle osteo-reumatologiche) possono essere forti fattori confondenti, ma non possono spiegare da sole la possibile evoluzione della malattia.
- La risposta ematologica può dissociarsi dalla progressione/danno d'organo.
- La progressione clinica in corso di terapia deve sempre motivare la rivalutazione del trattamento.



Thanks to:

Prof.ssa Sara Galimberti
Prof. Gabriele Buda

Ambulatorio MPN
Dr.ssa Angela Brunetti
Dr.ssa Matilde Maggiorelli

Laboratorio di Ematologia



“Noi non conosciamo davvero delle cose se non ciò che siamo disposti a rimettere in discussione”



UNIVERSITÀ DI PISA



Società Italiana di Ematologia



EMBRN



RARE DISEASE DAY.ORG



Convegno interregionale SIE

Delegazioni Emilia Romagna e Toscana
Gli ematologi insieme contro le malattie rare

21 Aprile 2026
Bologna, Aula Prodi