

Approccio diagnostico alla mastocitosi: integrazione della triptasi sierica con i criteri istopatologici e molecolari

Vincenzo Nasillo¹, Giovanni Riva¹

¹ Ematologia e Coagulazione Diagnostica, Struttura Complessa di Medicina di Laboratorio, Dipartimento Interaziendale ad Attività Integrata di Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica, AUSL/AOU Modena

RIASSUNTO

Le mastocitosi sono un gruppo di patologie rare e clinicamente eterogenee, causate da una proliferazione clonale dei mastociti, nella maggior parte dei casi sostenuta da mutazioni attivanti del gene *KIT*, che codifica per un recettore tirosin-chinasico fondamentale per la sopravvivenza e la differenziazione di queste cellule. La mutazione più frequente è *KITD816V* che conferisce attivazione costitutiva del recettore indipendentemente dal legame con il suo ligando (stem cell factor). Questa attivazione autonoma promuove la crescita, l'attivazione patologica e l'accumulo di mastociti clonali nella cute (mastocitosi cutanea) e/o in vari organi extracutanei (mastocitosi sistemica). La diagnosi e la classificazione delle mastocitosi si avvale di parametri istopatologici, molecolari, immunofenotipici, biomorali e clinici, secondo i criteri precisamente definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dall'International Consensus Classification (ICC). All'interno di questo sistema diagnostico multiparametrico, la triptasi sierica basale rappresenta un marcatore biochimico cruciale, in quanto valori >20 ng/mL costituiscono uno dei criteri minori definiti dall'OMS e dall'ICC per la diagnosi della forma sistemica. Inoltre, il monitoraggio dei livelli di triptasi (che riflettono in parte la carica mastocitaria) può fornire indicazioni utili sulla risposta al trattamento, soprattutto nei pazienti con forme avanzate trattati con inibitori delle tirosin-chinasi. Tuttavia, questo marcatore non è esente da limiti in termini di specificità (incremento in corso di condizioni non mastocitarie o mastocitarie non clonali) e sensibilità (valori normali in parte dei pazienti con mastocitosi sistemica indolente), che richiedono un'interpretazione ponderata del dato, da contestualizzare sempre all'interno del quadro clinico-laboratoristico complessivo del paziente. La diagnosi di mastocitosi sistemica risente inoltre della notevole variabilità clinica e della presenza di sintomi aspecifici, spesso sottovalutati o attribuiti ad altre patologie. Per un corretto inquadramento clinico del paziente con sospetta mastocitosi risulta quindi indispensabile integrare la triptasi con altri dati laboratoristici, strumentali e clinici, evidenziando la necessità di un approccio diagnostico-terapeutico multidisciplinare.

Parole Chiave: Mastocitosi; Triptasi; *KITD816V*; Biomaratore; Criteri diagnostici

ABSTRACT

Diagnostic Approach to Mastocytosis: Integration of Serum Tryptase with Histopathological and Molecular Criteria. Mastocytosis encompasses a broad spectrum of rare disorders characterized by the clonal expansion and accumulation of aberrant mast cells in various tissues. Most cases are associated with activating mutations in the *KIT* proto-oncogene, most notably the *D816V* substitution, which leads to constitutive activation of the *KIT* receptor tyrosine kinase (CD117). This aberrant signaling drives uncontrolled mast cell survival, proliferation, and activation, ultimately resulting in a wide range of clinical manifestations, from cutaneous involvement to systemic disease affecting the bone marrow, liver, spleen, gastrointestinal tract, and other organs. Diagnosis and classification of mastocytosis require a multiparametric approach integrating clinical features with histopathological, immunophenotypic, molecular, and biochemical data. The current diagnostic framework, as defined by the World Health Organization (WHO) and the International Consensus Classification (ICC), distinguishes between indolent, smoldering, aggressive, and leukemic forms, as well as cases associated with other hematologic neoplasms. In this diagnostic landscape, baseline serum tryptase has emerged as a pivotal biomarker. Tryptase levels are associated with mast cell burden, and values >20 ng/mL constitute one of the minor diagnostic criteria for systemic mastocytosis. In clinical practice, serial tryptase measurements may also help in monitoring disease progression or response to targeted therapies, particularly in patients with advanced disease. However, the interpretation of serum tryptase may present some diagnostic pitfalls, including hereditary alpha-tryptasemia, reactive mast cell hyperplasia, or overlapping myeloid malignancies. Furthermore, some patients with indolent systemic mastocytosis may show subthreshold tryptase levels, limiting the marker's sensitivity in early/low-burden disease. Given the clinical heterogeneity of mastocytosis and the frequent nonspecific nature of its symptoms, the diagnostic process is often delayed or complicated by misattribution to other conditions. As such, interpretation of serum tryptase requires integration with histological, molecular (e.g., *KIT* mutation status), immunophenotypic, and clinical findings. This highlights the necessity of a comprehensive, multidisciplinary diagnostic approach to ensure accurate classification, prognostication, and therapeutic decision-making in patients with suspected or confirmed mastocytosis.

Key-words: Mastocytosis; Tryptase; *KITD816V*; Biomarker; Diagnostic criteria