

# Nadwrażliwość i alergia na leki u chorych na mastocytozę

## Drug hypersensitivity reactions and allergy in patients with mastocytosis

Justyna H. Czarny<sup>1</sup>, Magdalena Lange<sup>1</sup>, Marek B. Niedożytko<sup>2</sup>, Barbara Kwiecińska<sup>3</sup>, Aleksandra Górską<sup>2</sup>, Hanna Ługowska-Umer<sup>1</sup>, Monika Sikorska<sup>1</sup>, Roman Nowicki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Klinika Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>3</sup>Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeł Dermatol 2017, 104, 22–30  
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2017.66219>

### STRESZCZENIE

#### SŁOWA KLUCZOWE:

leki, profilaktyka, mastocytoza, anafilaksja.

#### KEY WORDS:

drugs, prophylaxis, mastocytosis, anaphylaxis.

Mastocytoza jest rzadką chorobą szpiku charakteryzującą się nadmierną proliferacją i gromadzeniem się mastocytów w skórze i narządach wewnętrznych. U dzieci najczęstsza jest skórna postać tej choroby. Postać układowa pojawia się przede wszystkim u dorosłych. U chorych na mastocytozę, zarówno skórą, jak i układową, mogą występować objawy zależne od mediatorów uwalnianych przez mastocyty, takie jak: świąd skóry, *flushing*, hipotensja, bóle brzucha, biegunki, bóle głowy oraz reakcje anafilaktyczne. Szacuje się, że reakcje anafilaktyczne występują u około 50% dorosłych i u około 9% dzieci chorych na mastocytozę. Reakcje anafilaktyczne mogą być wywołane przez różne czynniki, m.in. jady owadów błonkoskrzydłych, leki, czynniki fizyczne, wysiłek, zakażenia, alkohol, niektóre pokarmy, alergeny. Do leków związanych z potencjalnym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznych zalicza się: niesteroidowe leki przeciwzapalne, antybiotyki, opioidy, środki kontrastowe oraz leki anestetyczne. Odpowiednie przygotowanie do planowanego zabiegu inwazyjnego oraz długoterminowa profilaktyka pozwalają zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej u chorych na mastocytozę.

### ABSTRACT

Mastocytosis is a rare myeloproliferative disease caused by excessive proliferation and accumulation of mast cells in the skin and internal organs. The most common variant of mastocytosis in children is cutaneous mastocytosis. Systemic mastocytosis dominates in adults. Both CM and SM patients suffer from mast cell mediator-related symptoms such as itching, flushing, hypotension, abdominal pain, diarrhea, headache and anaphylaxis. The prevalence of anaphylaxis in patients with mastocytosis has been estimated to be about 50% in adults and about 9% in children. Anaphylaxis may be caused by many triggers including hymenoptera sting, drugs, physical factors, exercise, infections, alcohol, some food types and allergens. Drugs which may provoke anaphylaxis include nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, opioids, contrast media and muscle relaxants. Appropriate preparation of a patient for medical procedures and long-term prophylaxis allow one to reduce the risk of anaphylaxis in patients with mastocytosis.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Justyna H. Czarny  
Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Alergologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Kliniczna 1a  
80-402 Gdańsk  
tel.: +48 58 349 25 80  
faks: +48 58 349 25 86  
e-mail: [czarnyjustyna@gmail.com](mailto:czarnyjustyna@gmail.com)

## WSTĘP

Mastocytoza jest heterogenną pod względem obrazu klinicznego chorobą szpiku, którą cechuje nadmierna proliferacja i patologiczne gromadzenie atypowych mastocytów (ang. *mast cells* – MCs) w jednym lub wielu organach [1–4]. Najczęściej dochodzi do zajęcia skóry, szpiku kostnego, wątroby, węzłów chłonnych i przewodu pokarmowego [3, 4]. W patogenezie choroby najistotniejszą rolę odgrywają zaburzenia genetyczne. Nadmierna proliferacja monoklonalnych MCs jest uwarunkowana występowaniem nabytej mutacji protoonkogenu *KIT* [3, 4]. Najbardziej charakterystyczną dla mastocytozy mutacją D816V *KIT* w eksonie 17 stwierdza się u około 90% pacjentów z układową postacią mastocytozy (ang. *systemic mastocytosis* – SM) [4]. U dorosłych przeważa SM, natomiast u dzieci mastocytoza ograniczona do skóry (ang. *cutaneous mastocytosis* – CM). Typowa dla SM mutacja D816V *KIT* występuje jedynie u 35% dzieci; częstsze są w tej grupie chorych mutacje *KIT* w eksonach 8, 9, 11, stwierdzane w około 40% przypadków [3, 5]. Szacuje się, że u ponad 80% wszystkich chorych na mastocytozę pojawiają się charakterystyczne zmiany skórne [3]. Istotny jest fakt, że zajęciu skóry może towarzyszyć zajęcie narządów wewnętrznych (*SM skin+*). Układowa postać mastocytozy, rozpoczynająca się zwykle w wieku dorosłym, może przebiegać łagodnie lub agresywnie – z dysfunkcją narządów wewnętrznych [1, 2]. Chorobę rozpoznaje się na podstawie kryteriów diagnostycznych Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO). Spełnienie większego kryterium oraz jednego z mniejszych lub obecność trzech mniejszych kryteriów umożliwia rozpoznanie SM (tab. 1) [1]. Zarówno u dzieci, jak i u dorosłych występują różnie nasilone objawy ogólne zależne od uwalnianych przez MCs mediatorów. Szacuje się, że reakcje anafilaktyczne stwierdza się u około 50% dorosłych i u poniżej 10% dzieci chorych na mastocytozę [3]. Zgodnie z najnowszą klasyfikacją ECNM wyróżnia się trzy postacie kliniczne CM: 1) plamisto-grudkową mastocytozę skóry (ang. *maculopapular cutaneous mastocytosis* – MPCM), tradycyjnie nazywaną pokrzywką barwnikową (*urticaria pigmentosa*); 2) uogólnioną skórną mastocytozę (ang. *diffuse cutaneous mastocytosis* – DCM) oraz 3) mastocytomę skóry [3]. Rozpoznanie CM opiera się na stwierdzeniu typowych zmian skórnych oraz wymaga wykluczenia układowego charakteru choroby [1–4].

## MEDIATORY UWALNIANE PRZEZ MASTOCYTY I ICH ZNACZENIE BIOLOGICZNE

Pod wpływem różnych czynników fizjologicznych oraz środowiskowych dochodzi do aktywacji MCs,

co powoduje wydzielanie licznych wazoaktywnych i prozapalnych mediatorów [6]. W ziarnistościach MCs zmagazynowane są mediatory preformowane, wydzielane gwałtownie w wyniku degranulacji komórek po zadziałaniu czynnika wyzwalającego. Do mediatorów preformowanych należą: histamina, serotonina, heparyna, obojętne proteazy (tryptaza i chymaza, karboksypeptydaza, katepsyna G), kwaśne hydrolazy, peroksydazy, fosfolipazy [2]. Mastocyty są również źródłem: cytokin, chemokin, czynników wzrostu, metabolitów kwasu arachidonowego oraz tlenu azotu [6]. Do metabolitów kwasu arachidonowego powstałych pod wpływem lipooksygenazy i cyklooksygenazy należą leukotrieny (ang. *leukotriene B4* – LTB<sub>4</sub>; ang. *leukotriene C4* – LTC<sub>4</sub>), prostaglandyny (ang. *prostaglandin D2* – PGD<sub>2</sub>; ang. *prostaglandin E2* – PGE<sub>2</sub>) oraz czynnik aktywacji płytek (ang. *platelet activating factor* – PAF). Mastocyty uwalniają także następujące cytokiny: czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor- $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (ang. *transforming growth factor- $\beta$*  – TGF- $\beta$ ), interferon  $\alpha$  (ang. *interferon- $\alpha$*  – INF- $\alpha$ ), IFN- $\beta$ . Komórki te wydzielają również liczne interleukiny (ang. *interleukin* – IL; IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-5, IL-6, IL-13, IL-16, IL-18), chemokiny (CCL1, CCL2, białko zapalne makrofagów 1 $\alpha$  (ang. *macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$*  – MIP-1 $\alpha$ , CCL3), CCL4, CCL7, CCL5 (ang. *regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted* – RANTES), CCL11, białko chemotaktyczne monocytów (ang. *monocyte chemoattractant protein* – MCP-1)) oraz czynniki wzrostu, takie jak czynnik komórek macierzystych (ang. *stem cell factor* – SCF), czynnik wzrostu kolonii makrofagowych (ang. *macrophage colony-stimulating factor* – M-CSF), czynnik wzrostu kolonii granulocytarno-makrofagowych (ang. *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF), czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor* – FGF), czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), czynnik wzrostu

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne mastocytozy układowej [1]

Table 1. Diagnostic criteria for systemic mastocytosis [1]

Kryterium większe
Wieloogniskowe nacieki $\geq 15$ MCs w badaniu histopatologicznym szpiku kostnego i/lub innych narządów poza skórą.
Kryteria mniejsze
1. Stwierdzenie w badaniu cytologicznym krwi szpikowej $> 25\%$ MCs niedojrzałych lub atypowych.
2. Wykrycie aktywnej punktowej mutacji w kodonie 816 genu <i>KIT</i> w szpiku kostnym, krwi lub innej tkance poza skórą.
3. Dodatkowa ekspresja CD2 i/lub CD25 mastocytów w szpiku kostnym, krwi lub innej tkance poza skórą, poza antygenami charakterystycznymi dla MCs.
4. Poziom tryptazy w surowicy powyżej 20 ng/ml (kryterium to nie dotyczy przypadków, w których SM towarzyszy klonalny rozrost linii komórkowych niemastocytarnych).

nerwów (ang. *nerve growth factor* – NGF), płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor* – PDGF) [2]. Tak ogromna różnorodność substancji aktywnych biologicznie uwalnianych przez MCs powoduje, że chorzy na mastocytozę mają objawy związane z odpowiedzią tkankową na uwalniane mediatory [6–9]. Do najczęstszych objawów zależnych od mediatorów należą: napadowy rumień (*flushing*), świąd skóry, hipotensja, dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności, ból brzucha, biegunka) oraz zagrażający życiu wstrząs anafilaktyczny [9–12]. Udział poszczególnych mediatorów MCs w wywoływaniu objawów ogólnoustrojowych został przedstawiony w tabeli 2.

## REAKCJE ANAFILAKTYCZNE U CHORYCH NA MASTOCYTOZĘ

Anafilaksja jest definiowana jako ciężka, potencjalnie zagrażająca życiu układowa reakcja nadwrażliwości. Charakteryzuje się nagłym początkiem oraz występowaniem objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego (obniżenie ciśnienia tętniczego, omdlenie, wstrząs) układu oddechowego (skurcz oskrzeli), układu pokarmowego (kurczowe bóle brzucha, wymioty) i/lub skóry i błon śluzowych (zmiany pokrzywkowe, obrzęk warg, języka) [13]. Nasilenie reakcji anafilaksji ocenia się między innymi na podstawie czterostopniowej klasyfikacji Ringa i Messmera. Ciężkie reakcje anafilaktyczne (stopnie

II–IV) cechują się objawami skórno-śluzówkowymi, naczyniowo-sercowymi oraz objawami ze strony układu oddechowego i przewodu pokarmowego [13]. W stopniu III dochodzi do zapaści sercowo-naczyniowej, a w stopniu IV do zatrzymania akcji serca. Częstość występowania anafilaksji w populacji ogólnej szacuje się na 0,02–0,5%, przy czym w populacjach europejskich wynosi ona około 0,3% [13]. Odsetek śmiertelnych przypadków anafilaksji w populacji ogólnej jest jeszcze niższy, oceniany na poniżej 0,001% [13]. U chorych na mastocytozę częstość występowania reakcji anafilaktycznych jest znacznie wyższa. Szacuje się, że 30–50% dorosłych chorych doświadcza reakcji anafilaktycznych [10, 12, 14], natomiast u dzieci chorujących na mastocytozę częstość reakcji anafilaktycznych oceniana jest na 5,5–9% [3, 5, 10]. Objawy zależne od mediatorów oraz ciężkie reakcje anafilaktyczne u chorych na mastocytozę mogą być wyzwalane przez różnorodne czynniki, takie jak: jady owadów błonkoskrzydłych, leki, pokarmy, alkohol, stres emocjonalny, wysiłek fizyczny, zabiegi inwazyjne, zakażenia, czynniki fizyczne oraz niezidentyfikowane czynniki [9–12, 14–25]. Według danych z piśmiennictwa nie tylko częstość występowania, lecz także czynniki wyzwalające oraz indywidualne ryzyko wystąpienia objawów zależnych od mediatorów oraz reakcji anafilaktycznych różnią się u dzieci i u dorosłych chorujących na mastocytozę [5, 10, 12, 16, 17].

U dorosłych chorych na SM częstość anafilaksji szacuje się na 22–50% [10, 11, 24, 26]. W badaniu

Tabela 2. Objawy zależne od mediatorów uwalnianych przez mastocyty [8, 9]

Table 2. Mast cell mediator-related symptoms [8, 9]

Objaw	Mediatory
świąd skóry	histamina, PAF
napadowy rumień ( <i>flushing</i> )	PGD2
pokrzywka	histamina, PAF, LTC4
powstawanie pęcherzy	tryptaza, IL-6, PGD2, PAF
skurcz oskrzeli	histamina, PAF, PGD2, LTC4, proteazy, endoteliny
wydzielanie śluzu i obrzęk dróg oddechowych	histamina, proteazy, PGD2, LTC4, PAF
wzmoczone wydzielanie kwasu żołądkowego	histamina
skurczowe bóle brzucha, biegunka	histamina, PAF, LTC4
osteoporoza, osteopenia, przebudowa kości	tryptaza, chymaza, heparyna, IL-6
hipotensja, powstawanie obrzęków	histamina, PAF, PGD2, LTC4, LTD4, LTE4, endotelina
osłabienie, utrata masy ciała, kacheksja	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6
limfadenopatia	IL-16, limfotoksyna
eozynofilia	IL-5
wpływ na układ krzepnięcia	heparyna, tkankowy aktywator plazminogenu, $\beta$ -tryptaza
wzrost przepuszczalności naczyń, niestabilność naczyń	histamina, PAF, leukotrieny, PGD2

przeprowadzonym przez Górską i wsp., obejmującym 152 dorosłych z mastocytozą, częstość reakcji anafilaktycznych wynosiła 50% u wszystkich dorosłych (przypadki CM i SM), przy czym w podgrupie chorych na SM reakcja ta wystąpiła u 73% osób [12]. Wśród chorych na mastocytozę stwierdzono większą częstość występowania anafilaksji u mężczyzn niż u kobiet [23, 24]. Zależność ta występuje zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [23]. W populacji ogólnej większą częstość występowania anafilaksji stwierdza się u kobiet [13]. U dorosłych chorych na mastocytozę nie stwierdzono zależności pomiędzy nasileniem zmian skórnych lub stężeniem tryptazy w surowicy a wzrostem ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznych [10]. Najczęstszym czynnikiem wyzwalającym ciężką reakcję anafilaktyczną u dorosłych chorujących na mastocytozę jest użądlenie przez owady błonkoskrzydłe, które wyzwała 22–53% reakcji anafilaktycznych, co zostało potwierdzone w wielu badaniach [10, 12, 16, 26]. Na drugim miejscu pod względem częstości występowania reakcji anafilaktycznych znajdują się czynniki niezidentyfikowane, wywołujące 20–39% reakcji anafilaktycznych [10, 16]. Idiopatyczne reakcje anafilaktyczne, stanowiące w przybliżeniu jedną trzecią reakcji anafilaksji w tej grupie, prawdopodobnie są spowodowane spontanicznym masywnym uwolnieniem mediatorów [26]. Do rzadszych czynników należą pokarmy (12–24% reakcji anafilaktycznych) i leki (3–18%) [10, 12]. Warto zaznaczyć, że alkohol, wysiłek fizyczny i kwas acetylosalicylowy mogą być nie tylko czynnikami wyzwalającymi, lecz należą również do ważnych kofaktorów anafilaksji spowodowanej czynnikami pokarmowymi [10].

Występowanie reakcji anafilaktycznych stwierdzano u 5–10% dzieci chorujących na mastocytozę [3, 5, 17, 18, 21, 23, 24]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Méni i wsp., dotyczącej 1747 dzieci z mastocytozą, częstość występowania anafilaksji wynosiła 5,5% [5]. W najcięższej postaci CM, jaką stanowi DCM, zwiększone jest ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktycznych [17–19, 21]. Na podstawie danych z piśmiennictwa można stwierdzić, że w DCM reakcje anafilaktyczne występują u około 30–50% dzieci, w MPCM u 1,5–3,9%, natomiast w przypadkach *mastocytoma* reakcje te nie były opisywane [17–19]. Anafilaksja u dzieci pojawiała się przede wszystkim w przypadkach przebiegających z rozległym zajęciem skóry (powyżej 40% powierzchni ciała) oraz dużym stężeniem tryptazy w surowicy (ang. *serum baseline total tryptase - sbT*) [10, 17–19, 21]. U dzieci leczonych w Hiszpanii stężenie sbT > 20 µg/l stwierdzono u 92% dzieci wymagających hospitalizacji z powodu wystąpienia nasilonych objawów zależnych od mediatorów MCs [21]. Alvarez-Twose i wsp. stwierdzili, że stężenie sbT powyżej 30,8 µg/l

u dziecka wiąże się z ryzykiem wystąpienia objawów anafilaksji, które wymagają leczenia na oddziale intensywnej terapii [21]. Anafilaksja u dzieci z mastocytozą jest najczęściej spowodowana nieznanym czynnikiem (60% epizodów), natomiast w ogólnej populacji pediatrycznej najczęstszym czynnikiem wyzwalającym są alergeny pokarmowe [10, 13]. U dzieci chorujących na mastocytozę anafilaksję wywoływały również pokarmy, skok do zimnej wody, szczepienie oraz leki [10, 18, 19]. Użądlenie przez owady błonkoskrzydłe nie jest częstym czynnikiem wywołującym anafilaksję u dzieci z mastocytozą, w przeciwieństwie do dorosłych chorych, u których powoduje on najczęściej reakcje anafilaktycznych [10, 23].

### REAKCJE NADWRAŻLIWOŚCI NA LEKI U CHORYCH NA MASTOCYTOZĘ

Leki uznawane są za czynniki wyzwalające objawy zależne od mediatorów MCs i reakcje anafilaktyczne u chorych na mastocytozę [7, 10–33]. Z danych z piśmiennictwa wynika, że do leków, które mogą indukować objawy zależne od mediatorów MCs i reakcje anafilaktyczne, zalicza się: niesteroidowe leki przeciwzapalne (kwas acetylosalicylowy), antybiotyki β-laktamowe, radiologiczne preparaty kontrastowe, aminoglikozydy, streptomycyny, fenylefrynę, kodeinę oraz leki stosowane do nieczulenia ogólnego i miejscowego [10, 24–32]. Opisano działania niepożądane u chorych na mastocytozę po zastosowaniu wielu leków, co nie zmienia faktu, że jeszcze większa grupa chorych była leczona wymienionymi dalej preparatami bez działań ubocznych. Pojedyncze doniesienia dotyczą między innymi morfiny i kodeiny [7, 25], tiopentalu [25], sukcyńlocholiny [25], miwakurium [15, 25], atrakurium [15, 25], rokuronium [25], nefopamu [15] oraz preparatów żelatyny [25], co nie oznacza bezwzględnego zakazu stosowania tych leków. Dewachter i wsp. akceptują zastosowanie opioidów (m.in. alfentanylu, fentanylu) u chorych na mastocytozę, gdyż ich zdaniem silny ból w okresie okołoperacyjnym i związany z nim stres może również indukować degranulację mastocytów [15]. Co ważne, nie ma randomizowanych, kontrolowanych badań nad bezpieczeństwem leków anestetycznych u chorych na mastocytozę [25]. W tabeli 3 przedstawiono leki stosowane u chorych na mastocytozę, u których w pojedynczych przypadkach wystąpiły objawy ogólne zależne od mediatorów MCs i/lub reakcje anafilaktyczne. Niezwykle istotny jest jednak fakt, że w żadnym z tych przypadków nie udowodniono, iż wymienione leki były przyczyną wystąpienia tych reakcji. Na podstawie danych z piśmiennictwa można mówić jedynie o lekach, w przypadku których wystąpił związek czasowy pomiędzy ich zastosowaniem a wystąpieniem

**Tabela 3.** Objawy ogólne zależne od mediatorów mastocytów i reakcje anafilaktyczne u chorych na mastocytozę, u których w wywiadzie odnotowano podanie leku**Table 3.** Mast cell mediator-related systemic symptoms and anaphylaxis in mastocytosis patients in which drug administration was recorded

Lek lub grupa leków	Postać kliniczna, tryptaza (bsT) [ng/ml]	Objawy kliniczne i diagnostyka alergologiczna	Piśmiennictwo
kwasy acetylosalicylowy (ASA)	ISM, 57,6–64,2	2 godz. po przyjęciu ASA i 15 min po spożyciu dwóch marchewek, objawy: S, R, D; dodatni test prowokacji przy połączonej ekspozycji na ASA i marchewkę, negatywny test prowokacji z ASA (ASA – kofaktor anafilaksji)	33
hydroksyzyna (Hyd), sulfentany (Sulf), propofol (Prop), atropina (Atr)	MPCM, 69–73,4	po 2–3 min od podania Atr objawy: S, BP, HR; negatywne SPT z Sulf, Prop, Atr, lateksem; negatywny test aktywacji bazoofilów z Atr	32
kwasy acetylosalicylowy (ASA)	ISM, 13,2	po 15 min od podania ASA; objawy: anafilaksja	7
wziewne pochodne fluranów (IF), propofol (Prop), fentany (Fent), cysatrazurium (Cisat), midazolam (MDZ), metronidazol (Metr), gentamycyna (Gent), metamizol (Meta), oktreotyd (Oct), ranitydyna (Ran)	ISM	objawy: anafilaksja i C; dodatkowy czynnik ryzyka: manipulacja w przewodzie pokarmowym; tolerancja IF, Prop, Cisat, MDZ, Metr, Meta, Oct, Ran; negatywne SPT i IDT z Fent i Gent	11
propofol (Prop), fentany (Fent), rokuronium (Roc), remifentany (Rfent)	ISM	objawy: anafilaksja; negatywne SPT i IDT z Prop, Fent, Roc i Rfent	11
lidokaina (Lido), mepiwakaina (Mepi)	ISM	objawy: anafilaksja; dodatkowe czynniki ryzyka: ból i lęk; tolerancja Dex, Pred i Lido; negatywne SPTs z Mepi	11
wziewne pochodne fluranów (IF), fentany (Fent), wekuronium (Vec), atropina (Atr), amoksycylina z kwasem klawulanowym (Amox-clav)	MIS	objawy: anafilaksja; tolerancja IF, Fent, Vec, Atr i Amox-clav	11
sulfentany (Sulf)	Bullous CM	niemowlę; przy ponownej ekspozycji na Sulf; objawy: BP (resuscytacja), C	29
midazolam (MDZ), fentany (Fent), propofol (Prop), lidokaina (Lido), cefazolina (Cefaz)	SM? 17	13-letnia dziewczynka; po 2 min od podania cefazoliny; objawy: BP, R, S; negatywne SPT i IDT z latex, Pen, Cefaz, Amp, MDZ, Bbs	30
NLPZ (n = 3), środki kontrastowe (n = 2), kodeina (n = 1), amoksycylina (n = 1), środki znieczulenia miejscowego (n = 1)	CM, ISM, ASM, SMAHD	8 reakcji anafilaktycznych: 6 łagodnych (II stopnia), 2 ciężkie (III stopnia)	10
ibuprofen	ISM, 67	objawy: BP, GI, R, S; negatywne SPT	24
pyrazolon	ISM, 29,2	objawy: BP; negatywne SPT	24
aceklofenak	WDSM, 7,9	objawy: BP, GI, R, S; negatywne SPT	24
naproksen	ISM, 40,4	objawy: BP, GI, R, S; negatywne SPT	24
amoksycylina z kwasem klawulanowym	ISM, 60	objawy: BP, GI, R, S; negatywne SPT	24
ampicylina	ISM, 130	objawy: BP, GI, R, S; negatywne SPT	24

Tabela 3. Cd.

Table 3. Cont.

Lek lub grupa leków	Postać kliniczna, tryptaza (bsT) [ng/ml]	Objawy kliniczne i diagnostyka alergologiczna	Piśmiennictwo
streptomycyna	ISM, 25,3	objawy: BP, GI, R, S, C; negatywne SPT	24
fenylefryna	ISM, 3,42	objawy: BP, GI, R, S; negatywne SPT	24
diklofenak	SM	$n = 2$ , w jednym przypadku zależność czasowa, w drugim lek jako czynnik najbardziej prawdopodobny	16
midazolam	MPCM	anafilaksja na podstawie danych z wywiadu, dziecko z masywnym zajęciem skóry	17
ketamina	MPCM DCM	MPCM: $n = 3$ , DCM: $n = 3$ anafilaksja na podstawie danych z wywiadu	18, 19
klindamycyna	DCM	$n = 1$ ; anafilaksja na podstawie danych z wywiadu	18, 19
środki kontrastowe używane w rezonansie magnetycznym	DCM	$n = 1$ ; anafilaksja na podstawie danych z wywiadu	18, 19

Amp – ampicylina, ASM (ang. aggressive systemic mastocytosis) – agresywna układowa mastocytoza, Bbs – benzobenzosylat, BP – potwierdzony spadek ciśnienia tętniczego, bsT (ang. serum baseline total tryptase) – stężenie tryptazy w surowicy, C – koagulopatia, Cefaz – cefazolina, Cizat – cisatrakurium, CM (ang. cutaneous mastocytosis) – mastocytoza skórna, D (ang. dizziness) – zawroty głowy, DCM (ang. diffuse cutaneous mastocytosis) – uogólniona mastocytoza skórna, Dex – dekschlorfeniramina, GI – objawy z przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha), HR – tachykardia, IDT – śródskórne testy skórne, IF – wziewne pochodne fluoranów, I-kontrast – jodowe środki kontrastowe, ISM (ang. indolent systemic mastocytosis) – indolentna mastocytoza układowa, MIS (ang. mastocytosis in the skin) – mastocytoza skóry, MPCM (ang. maculopapular cutaneous mastocytosis) – plamisto-grudkowa mastocytoza skórna,  $n$  – liczba pacjentów, Pen – penicylina, Pred – prednizon, R – objawy z układu oddechowego (duszność, skurcz oskrzeli, stridor), S – zajęcie skóry i śluzówek (pokrzywka, świąd, flushing, obrzęk warg, języka, jęczyczka), SM (ang. systemic mastocytosis) – mastocytoza układowa, SMAHD (ang. systemic mastocytosis with associated hematological non-mast cell lineage disease) – mastocytoza układowa z klonalnym rozrostem linii komórkowych niemastocytarnych, SPT – punktowe testy skórne, WDSM (ang. well-differentiated systemic mastocytosis) – dobrze zróżnicowana mastocytoza układowa.

objawów ogólnych zależnych od mediatorów MCs i/lub reakcji anafilaktycznych.

### PRZYGOTOWANIE CHOREGO NA MASTOCYTOZĘ DO ZABIEGU CHIRURGICZNEGO

Reakcje anafilaktyczne i objawy zależne od mediatorów u chorych na mastocytozę mogą być spowodowane bezpośrednią degranulacją MCs wywołaną przez mechaniczne drażnienie tkanek, stres i ból oraz leki stosowane do znieczulenia podczas zabiegów chirurgicznych [11, 15]. Najwięcej danych związanych z tymi zagadnieniami opublikowali badacze hiszpańscy, którzy przeanalizowali przebieg kliniczny 726 procedur anestezyjologicznych u dzieci i dorosłych chorujących na mastocytozę [11]. Z przeprowadzonej przez nich analizy wynika, że umiarkowanie nasilone objawy zależne od mediatorów wystąpiły u 4% dzieci i 2% dorosłych. Do reakcji anafilaktycznej doszło jedynie u 1 dziecka i 3 chorych dorosłych, przy czym żaden z tych przypadków nie zakończył się zgonem [11]. W związku z niewielką częstością występowania anafilaksji w okresie okołoperacyjnym, zdaniem tych autorów, nie powinno się unikać wykonywania zabiegów chirurgicznych u chorych na mastocytozę. Procedury anestezyjolo-

giczne są jednak traktowane jako czynnik ryzyka wystąpienia objawów zależnych od mediatorów i anafilaksji u wszystkich chorych z mastocytozą, niezależnie od zastosowanych technik anestezyjologicznych [11]. Dlatego też proponuje się zastosowanie profilaktycznej terapii antymediatorowej (ang. prophylactic antimediator therapy – PAT), zawierającej leki przeciwhistaminowe (blokery H1 i H2), glikokortykosteroidy oraz benzodiazepiny na 1 godzinę przed zabiegiem [11]. Z badań przeprowadzonych przez Matito i wsp. wynika, że zastosowanie PAT nie jest obciążone ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych i zmniejsza prawdopodobieństwo pojawienia się objawów zależnych od mediatorów MCs [11]. Wykonanie przed zabiegiem testów śródskórnych z lekami, które zostaną zastosowane w czasie znieczulenia, zaleca się chorym z wywiadem wystąpienia działań niepożądanych leków związanych ze znieczuleniem. Chorzy na mastocytozę bez epizodów anafilaksji okołoperacyjnej lub wywołanej lekami w wywiadzie nie wymagają wykonywania testów skórnych [15, 22, 26]. U chorych na mastocytozę, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna na znany lek, unika się ponownego zastosowania tego leku. U osób, u których wystąpiły objawy zależne od mediatorów lub anafilaksja w okresie okołoperacyjnym, należy podjąć szczegółową diagnostykę w kierunku alergii na czynniki, na które chory był nara-

żony w tym czasie, takie jak: leki anestetyczne, lateks, środki dezynfekcyjne, barwniki, antybiotyki [11, 15, 26]. Rekomenduje się oznaczenie swoistych IgE oraz testy skórne [11]. Procedury chirurgiczne wykonywane w znieczuleniu regionalnym (nado-ponowe czy podpajęczynówkowe) oraz w znieczuleniu miejscowym uważane są za bezpieczne, przy czym u osób z reakcją anafilaktyczną w przeszłości wymagane są szczególne środki ostrożności [26]. Niezbędne jest poinformowanie chirurga oraz anestetyka o rozpoznaniu mastocytozy. Zaleca się dobranie leków, które mają być użyte w czasie zabiegu, na podstawie danych z wywiadu dotyczącego tolerowanych schematów lekowych zastosowanych podczas poprzednich operacji [15, 26]. Uważa się, że stała terapia antymediatorowa powinna być kontynuowana w dniu operacji oraz uzupełniona premedykacją PAT [11, 25, 26]. Oprócz leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H1 i H2, warto rozważyć zastosowanie w premedykacji glikokortykosteroidów dożylnie, difenhydraminy dożylnie oraz diazepam doustnie. Bonadonna i Lombardo zwracają uwagę na brak przekonujących dowodów na skuteczność PAT, jednak uznają za rozsądne rozważenie premedykacji polegającej na dożylnym podaniu leku przeciwhistaminowego (np. chlorfenaminy w dawce 10 mg, difenhydraminy w dawce 25 mg) na 1 godzinę przed zabiegiem, glikokortykosteroidów (np. prednizonu w dawce 40–60 mg) na 13, 7 i 1 godzinę przed zabiegiem oraz benzodiazepin [25]. Do wprowadzenia do znieczulenia i intubacji można rozważyć użycie anestetyków wziewnych [15]. U wszystkich pacjentów z mastocytozą szczególną uwagę należy zwrócić na redukcję czynników, które mogą wyzwoić reakcję anafilaktyczną, takich jak: stres emocjonalny, wychłodzenie, przegrzanie, ból, tarcie, przedłużony ucisk przez mankiet [15, 26, 27]. Zaleca się następujące postępowanie nefarmakologiczne: zapewnienie odpowiedniej temperatury sali operacyjnej i ciała chorego w czasie zabiegu (unikanie zbyt szybkiego wychładzania ciała), unikanie podrażnienia ciała, ograniczenie stresu, ostrożne używanie cewników nosowych (możliwość krwawienia), ograniczenie do minimum liczby stosowanych substancji chemicznych, unikanie używania atropiny [15, 27]. Anestezjolog znieczulający chorego na mastocytozę powinien zwracać uwagę na wczesne objawy reakcji anafilaktycznej, takie jak: nagłe zaczerwienienie twarzy lub pokrzywka (mogą być nieobecne lub słabo wyrażone), hipotensja, tachykardia, skurcz oskrzeli, oraz być przygotowany do podania adrenaliny zgodnie z wytycznymi [26]. Ocenia się, że zastosowanie anestetyków fluoropochodnych wiąże się z niewielkim ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych u chorych na mastocytozę [15, 25]. Środki zwiotczające mięśnie szkieletowe należy

tym chorym podawać ostrożnie [15, 25]. Zaleca się stosowanie środków zwiotczających obarczonych małym ryzykiem uwalniania histaminy (*cis*-atracurium lub werkuronium) [15]. W razie znieczulenia przewodowego należy stosować pochodne amidowe, nieesterazowe [15, 25]. Ponadto wskazane jest unikanie leków, w których środkiem konserwującym są parabeny lub kwas benzoowy [27].

Podsumowując – mastocytoza nie powinna być przeciwwskazaniem do procedur anestetycznych pod warunkiem wdrożenia odpowiedniego postępowania obejmującego zastosowanie leków antymediatorowych przed zabiegiem oraz wyboru odpowiedniej techniki znieczulenia z zastosowaniem leków o bezpiecznym profilu [11].

## PROFILAKTYKA REAKCJI ANAFILAKTYCZNYCH U CHORYCH NA MASTOCYTOZĘ

Pomimo ograniczonej liczby twardych dowodów wiele ośrodków rekomenduje zaopatrzenie wszystkich chorych w adrenalinę w ampułkostrzykawce do doraźnego podania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej z objawami zagrożenia życia. Wskazane jest zaopatrzenie w zestawy przeciw-wstrząsowe przede wszystkim dzieci z maszynowymi zmianami skórnymi, z pęcherzowymi zmianami skórnymi, przewlekłe podwyższonym stężeniem tryptazy w surowicy oraz reakcją anafilaktyczną w wywiadzie ze względu na wyższe ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej [21, 25, 26]. Ponadto chorzy na mastocytozę powinni być poinformowani o potencjalnych czynnikach wyzwalających reakcję anafilaktyczną. Rekomendowane jest wdrożenie postępowania profilaktycznego u chorych na SM oraz CM, które obejmuje: eliminację alergenów lub czynników prowokujących, jeśli są znane, unikanie alkoholu i leków, które mogą indukować reakcje anafilaktyczne, posiadanie dwóch ampułkostrzykawek lub wstrzykiwaczy automatycznych z epinefryną (nauka samodzielnego podania). Zaleca się zaopatrzenie dzieci o masie ciała od 7,5 do 25 kg we wstrzykiwacz automatyczny z epinefryną w dawce 0,15 mg. U osób o masie ciała powyżej 25 kg dawka epinefryny we wstrzykiwaczu automatycznym lub ampułkostrzykawce wynosi 0,3 mg [13]. Wskazane jest również stosowanie leków blokujących receptory H1 i H2 oraz noszenie zawsze przy sobie alertu medycznego w formie bransoletki lub karty informacyjnej.

## PODSUMOWANIE

Leki stosunkowo rzadko stanowią czynnik indukujący wystąpienie reakcji nadwrażliwości zarówno

u dorosłych, jak i u dzieci chorujących na mastocytozę. Do leków potencjalnie związanych z ryzykiem wywołania reakcji anafilaktycznej należą: niesteroidowe leki przeciwzapalne, antybiotyki, opioidy, środki kontrastowe oraz leki anestetyczne. Na podstawie danych z piśmiennictwa można wymienić konkretne leki, w przypadku których wystąpił czasowy związek pomiędzy ich zastosowaniem a wystąpieniem objawów ogólnych zależnych od mediatorów uwalnianych przez mastocyty, w tym również reakcji anafilaktycznej. W żadnym opisanym przypadku nie udowodniono, że dany lek był przyczyną wystąpienia tych reakcji. Zatem u chorych na mastocytozę stosowanie leków potencjalnie związanych z ryzykiem wywołania reakcji anafilaktycznej nie może być bezwzględnie przeciwwskazane. W związku z niewielką częstością występowania reakcji anafilaksji w okresie okołoperacyjnym nie zaleca się unikania procedur chirurgicznych u tych chorych. Odpowiednie przygotowanie chorego do zabiegu chirurgicznego oraz zastosowanie profilaktycznej terapii antymediatorowej pozwala zwiększyć bezpieczeństwo inwazyjnych procedur medycznych u chorych na mastocytozę.

#### Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

#### Piśmiennictwo

- Pardanani A.: Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2016, 91, 1146-1159.
- Metcalf D.D.: Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008, 112, 946-956.
- Hartmann K., Escribano L., Grattan C., Brockow K., Carter M.C., Alvarez-Twose I. i inni: Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016, 137, 35-45.
- Lange M., Ługowska-Umer H., Niedożytko M., Wasąg B., Limon J., Żawrocki A. i inni: Diagnosis of mastocytosis in children and adults in daily clinical practice. *Acta Derm Venereol* 2016, 96, 292-297.
- Méni C., Bruneau J., Geogin-Lavialle S., Le Sache de Peuffeilhoux L., Damaj G., Hadj-Rabia S. i inni: Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol* 2015, 172, 642-651.
- Theoharides T.C., Alysandratos K.D., Angelidou A., Delivanis D.A., Sismanopoulos N., Zhang B. i inni: Mast cells and inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2012, 1822, 21-33.
- Brockow K., Bonadonna P.: Drug allergy in mast cell disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, 12, 354-360.
- Valent P., Horny H.P., Escribano L., Longley B.J., Li C.Y., Schwartz L.B. i inni: Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001, 25, 603-625.
- Carter M.C., Metcalfe D.D., Komarow H.D.: Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014, 34, 181-196.
- 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, 226-232.
- Matito A., Morgado J.M., Sanchez-Lopez P., Alvarez-Twose I., Sanchez-Munoz L., Orfao A. i inni: Management of anesthesia in adult and pediatric mastocytosis: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA) based on 726 anesthetic procedures. *Int Arch Allergy Immunol* 2015, 167, 47-56.
- Górska A., Niedożytko M., Lange M., Chełmińska M., Niedożytko B., Wasąg B. i inni: Risk factors for anaphylaxis in patients with mastocytosis. *Pol Arch Med Wewn* 2015, 125, 46-53.
- Muraro A., Roberts G., Worm M., Bilò M.B., Brockow K., Fernández Rivas M. i inni: EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014, 69, 1025-1045.
- Akin C.: Anaphylaxis and mast cell disease: what is the risk? *Curr Allergy Asthma Rep* 2010, 10, 34-38.
- Dewachter P., Castells M.C., Hepner D.L., Mouton-Faivre C.: Perioperative management of patients with mastocytosis. *Anesthesiology* 2014, 120, 753-759.
- Gülen T., Hägglund H., Dahlén B., Nilsson G.: High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis - a single centre experience. *Clin Exp Allergy* 2014, 44, 121-129.
- Barnes M., Van L., DeLong L., Lawley L.P.: Severity of cutaneous findings predict the presence of systemic symptoms in pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol* 2014, 31, 271-275.
- Lange M., Niedożytko M., Renke J., Gleń J., Niedożytko B.: Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013, 27, 97-102.
- Lange M., Niedożytko M., Niedożytko B., Łata J., Trzeciak M., Biernat W.: Diffuse cutaneous mastocytosis: analysis of 10 cases and a brief review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012, 26, 1565-1571.
- Frieri M., Quershi M.: Pediatric mastocytosis: a review of the literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2013, 26, 175-180.
- Alvarez-Twose I., Vañó-Galván S., Sánchez-Muñoz L., Morgado J.M., Matito A., Torrelo A. i inni: Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy* 2012, 67, 813-818.
- Klein N.J., Misseldine S.: Anesthetic considerations in pediatric mastocytosis: a review. *J Anesth* 2013, 27, 588-598.
- Matito A., Carter M.: Cutaneous and systemic mastocytosis in children: a risk factor for anaphylaxis? *Curr Allergy Asthma Rep* 2015, 15, 22.
- Gonzalez de Olano D., de la Hoz B., Nunez-Lopez R., Sanchez-Munoz L., Cuevas M., Dieguez C. i inni: Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy* 2007, 37, 1547-1555.
- Bonadonna P., Lombardo C.: Drug allergy in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014, 34, 397-405.
- Broesby-Olsen S., Dybedal I., Gülen T., Kristensen T.K., Møller M.B., Ackermann L. i inni: Multidisciplinary management of mastocytosis: Nordic expert group consensus. *Acta Derm Venereol* 2016, 96, 602-612.
- Niedożytko M.: Zabiegi operacyjne u chorych na mastocytozę. [w:] Mastocytoza - rozpoznanie i leczenie. E. Jas-



- sem, J. Kruszewski, Agencja „Benkowski”, Białystok, 2007, 116-118.
28. **Castells M., Metcalfe D.D., Escribano L.:** Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12: 259-270.
  29. **Tirel O., Chaumont A., Ecoffey C.:** Circulatory arrest in the course of anesthesia for a child with mastocytosis. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001, 20, 874-875.
  30. **Goldfinger M.M., Sandadi J.:** Undiagnosed systemic mastocytosis in a teenager revealed during general anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2010, 20, 290-291.
  31. **Carter M.C., Uzzaman A., Scott L.M., Metcalfe D.D., Quezado Z.:** Pediatric mastocytosis: routine anesthetic management for a complex disease. *Anesth Analg* 2008, 107, 422-427.
  32. **Renauld V., Goudet V., Mouton-Faivre C., Debaene B., Dewachter P.:** Case report: perioperative immediate hypersensitivity involves not only allergy but also mastocytosis. *Can J Anesth* 2011, 58, 456-459.
  33. **Pfeffer I., Fischer J., Biedermann T.:** Acetylsalicylic acid dependent anaphylaxis to carrots in a patient with mastocytosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011, 9, 230-231.

**Otrzymano:** 21 XII 2016 r.

**Zaakceptowano:** 5 I 2017 r.