

**PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER**

# Przygotowanie chorych na mastocytozę, zespół aktywacji mastocytów do zabiegu chirurgicznego, porodu oraz badań radiologicznych

## Preparation of patients with mastocytosis and mast cell activation syndrome for surgery, childbirth, and radiological examinations

Kinga Bojahr<sup>1</sup>, Anna Dylczyk-Sommer<sup>2</sup>, Aleksandra Biedrzycka<sup>3</sup>, Maciej Piskunowicz<sup>4</sup>, Magdalena Lange<sup>5</sup>, Andrzej Mital<sup>6</sup>, Marek Niedożytko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

<sup>2</sup>Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

<sup>3</sup>Zakład Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

<sup>4</sup>Katedra Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

<sup>5</sup>Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

<sup>6</sup>Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

### STRESZCZENIE

Mastocytoza układowa jest rzadką chorobą należącą do grupy nowotworów hematologicznych. Charakteryzuje się patologiczną, klonalną akumulacją mastocytów (syn. komórek tucznych) w różnych narządach. W okresie okołoperacyjnym wiele czynników może prowadzić do aktywacji mastocytów, które uwalniają liczne mediatory, co może spowodować reakcję anafilaktyczną z wstrząsem anafilaktycznym. Ryzyko wystąpienia takich reakcji u pacjentów z mastocytozą jest kilkakrotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną. Celem artykułu jest dostarczenie lekarzom przejmującym opiekę nad chorymi z mastocytozą praktycznych porad dotyczących postępowania w trakcie zabiegu chirurgicznego, porodu oraz badań radiologicznych, a także listy leków o mniejszym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych.

### SŁOWA KLUCZOWE

mastocytoza, zespół aktywacji mastocytów, znieczulenie, opieka okołoperacyjna, anafilaksja.

### ABSTRACT

Mastocytosis is a rare disease characterized by the abnormal accumulation of monoclonal mast cells in various organs. In the perioperative period, many triggers may lead to excessive mast cell degranulation and mediators release, which can result in a severe anaphylactoid or anaphylactic response with anaphylactic shock. Patients with mastocytosis are more likely to experience perioperative reactions associated with inflammatory mediator release. The aim of this article is to provide physicians treating patients with mastocytosis and mast cell activa-

tion syndrome with practical advice for the management of surgery, childbirth, and radiological examinations and a list of medications with a lower risk of side effects.

## KEY WORDS

mastocytosis, mast cell activation syndrome, anaesthesia, perioperative care, anaphylaxis.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

Marek Niedożytko, Klinika Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Mariana Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, tel. +48 58 584 4300, e-mail: marek.niedozytko@gumed.edu.pl

## WSTĘP

Mastocytoza jest rzadką chorobą należącą do grupy nowotworów hematologicznych. Charakteryzuje się patologiczną, klonalną akumulacją mastocytów (syn. komórek tucznych) w różnych narządach, najczęściej w szpiku kostnym, skórze, wątrobie, śledzionie i węzłach chłonnych. Objawy choroby związane są głównie z: 1) uwolnieniem mediatorów mastocytów i 2) nacieczeniem narządów oraz tkanek przez mastocyty i wynikającej z tego niewydolności narządów [1–3]. Jedną z najważniejszych substancji wydzielanych przez mastocyty jest histamina, która wywołuje obrzęk, świąd, zaczerwienienie skóry, a także ból głowy, nudności, zawroty głowy, biegunkę oraz ciężkie objawy zagrażające życiu, włącznie z hipotensją i reakcjami anafilaktycznymi. Ponadto mastocyty wydzielają liczne inne mediatory i cytokiny, m.in. tryptazę, chymazę, metabolity prostaglandyn, PAF, cytokiny IL-6, IL-31 [4, 5]. Klasyfikacja choroby przyjęta została

przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) w 2017 roku (tab. 1) [3].

Tradycyjnie mastocytozę klasyfikuje się jako mastocytozę skórą (*cutaneous mastocytosis* – CM), mastocytozę układową (*systemic mastocytosis* – SM) i mięsaka mastocytarnego (*mast cell sarcoma* – MCS) [2]. W mastocytozie skórnej liczba mastocytów w szpiku nie odpowiada kryterium rozpoznania histopatologicznego choroby układowej. Występują natomiast nacieki mastocytarne w skórze. W mastocytozie układowej dochodzi do układowego zajęcia kilku narządów, przede wszystkim szpiku kostnego [3]. W przeciwieństwie do dzieci większość osób dorosłych cierpi z powodu układowej postaci choroby, choć u prawie wszystkich chorych występują typowe zmiany skórne o charakterze plamisto-grudkowym (*maculopapular cutaneous mastocytosis* – MPCM), tradycyjnie nazywane pokrzywką barwnikową [1, 3]. Większość dorosłych pacjentów cierpi z powodu układowej mastocytozy o powolnym przebiegu (*indolent systemic mastocytosis* – ISM), która zwykle przebiega z obecnością zmian skórnych [2, 3]. Pozostałe podtypy mastocytozy [mastocytoza układowa tła się (*smoldering systemic mastocytosis* – SSM), mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (*systemic mastocytosis with associated clonal hematologic neoplasm* – SM-AHN), agresywna mastocytoza układowa (*aggressive systemic mastocytosis* – ASM), MCL] są bardzo rzadko spotykane [1].

**TABELA 1.** Klasyfikacja mastocytozy

<p>1. Mastocytoza skórna (CM)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plamisto-grudkowa mastocytoza skórna (MPCM), syn. pokrzywka barwnikowa (UP):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– wariant polimorficzny MCPM</li> <li>– wariant monomorficzny MCPM</li> </ul> </li> <li>• uogólniona mastocytoza skórna (DCM)</li> <li>• mastocytoma skóry</li> </ul>
<p>2. Mastocytoza układowa (SM)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mastocytoza układowa o powolnym przebiegu (ISM)</li> <li>• mastocytoza układowa tła się (SMM)</li> <li>• agresywna mastocytoza układowa (ASM)</li> <li>• mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN)</li> <li>• białaczka mastocytowa (MCL)</li> </ul>
<p>3. Mięsak mastocytowy (MCS)</p>

## PATOFIZJOLOGIA

U chorych na mastocytozę dochodzi do nieprawidłowego różnicowania, dojrzewania oraz gromadzenia się mastocytów w jednym lub kilku narządach. W patogenezie choroby kluczową rolę odgrywają aktywujące mutacje proto-onkogenu *KIT*, prowadzące do monoklonalnej proliferacji mastocytów [1]. U większości pacjentów z mastocytozą układową komórki te wykazują punktową mutację D816V genu *KIT* (Asp-816-Val) w eksonie 17, wykrywaną w szpiku kostnym, krwi obwodowej oraz u części chorych w skó-

rze. U dzieci rzadziej niż u dorosłych stwierdza się mutację D816V genu *KIT*, częściej występują u nich inne mutacje genu *KIT*, najczęściej w eksonie 8, 9 lub 11 [1, 5–7].

## OBRAZ KLINICZNY

Objawy choroby można stwierdzić zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Dolegliwości związane są z:

- uwalnianiem mediatorów z mastocytów,
- nacieczeniem narządów oraz tkanek przez mastocyty i wynikającej z tego niewydolności narządów.

Obraz kliniczny choroby jest bardzo różnorodny – od łagodnego po ciężki – wymagający stałego leczenia antymediatorowego. Najgroźniejszymi objawami związanymi z masywnym, nagłym uwalnianiem mediatorów są objawy prowadzące do wstrząsu anafilaktycznego, który jest stanem zagrożenia życia [1]. Wśród czynników, które mogą wywołać reakcję anafilaktyczną, wymienia się: alergen, jad owadów błonkoskrzydłych (osy, pszczoły, szerszenie, trzmiele), leki, pokarm, czynniki środowiskowe, czynniki mechaniczne, temperaturę i stres [5].

Uwalnianie mediatorów może powodować bóle głowy, osteoporozę, bóle kości, hipotensję, nudności, świąd skóry, biegunkę, bóle i skurcze brzucha, chorobę wrzodową żołądka. Objawy te mogą wystąpić w każdej postaci klinicznej mastocytozy i na każdym etapie choroby [1].

Część objawów jest bardzo istotna dla przebiegu schorzenia oraz rokowania. W najnowszych opracowaniach klasyfikacyjnych nazwano je objawami typu B (*borderline* – z pogranicza) oraz typu C (objawy te wskazują na zaawansowaną postać mastocytozy) [2].

Objawy typu B wskazują na znaczny naciek mastocytów w zajętych narządach oraz na zajęcie procesem nowotworowym linii komórkowych innych niż mastocytarna. Do objawów typu B należą: zmiany w obrazie szpiku kostnego, dysplazja i powiększenie narządów wewnętrznych, w szczególności wątroby i śledziony, wzrost stężenia tryptazy mastocytarnej w surowicy (> 200 ng/ml). Co ważne objawy typu B nie są związane z upośledzeniem funkcji zajętych narządów [1–3, 6].

Objawy typu C zawsze są związane z obecnością zaawansowanych postaci SM (ASM, SM-AHN, MCL) i sygnałem alarmowym wskazującym na konieczność włączenia leczenia cytoredukcyjnego. Należą do nich: cytopenia, niezamierzona utrata masy ciała, patologiczne złamania, hepatosplenomegalia z wodobrzuszem, zespół złego wchłaniania. Jeden objaw typu C jest wystarczający do rozpoznania zaawansowanej postaci mastocytozy [1–3].

## ROZPOZNANIE MASTOCYTOZY

Rozpoznanie mastocytozy opiera się na badaniu histopatologicznym zajętego narządu (głównie szpiku), skó-

**TABELA 2.** Kryteria rozpoznania mastocytozy układowej. Na podstawie [8]

<b>Kryterium większe:</b>
wielogniskowe nacieki z mastocytów (> 15 mastocytów) w szpiku kostnym i/lub innych narządów poza skórą
<b>Kryteria mniejsze:</b>
1) obecność co najmniej 25% mastocytów atypowych (typ I, typ II lub wrzecionowate) w szpiku kostnym lub w innych narządach poza skórą
2) wykrycie aktywującej mutacji w kodonie 816 lub innych krytycznych regionach <i>KIT</i> w szpiku kostnym albo w innych narządach poza skórą
3) mastocyty wykazują ekspresję CD2+ i/lub CD25+, i/lub CD30+ w szpiku kostnym, krwi obwodowej bądź w innych narządach poza skórą
4) stężenie tryptazy w surowicy > 20 ng/ml [nie dotyczy przypadków SM-AHN, do uwzględnienia dziedziczna alfatryptazemia (HaT)]
rozpoznanie SM: 1 kryterium duże + 1 małe lub 3 małe kryteria

ry oraz na innych badaniach wykonanych przed biopsją i po biopsji [1]. Przed biopsją narządu wykonywane są badanie biochemiczne krwi, morfologia oraz oznaczenie stężenia tryptazy mastocytarnej w surowicy. Kolejnym ważnym elementem rozpoznania jest określenie ekspresji antygenów CD2 i CD25 w komórkach szpiku kostnego [1]. Podstawą rozpoznania mastocytozy układowej są kryteria WHO; wyróżnia się jedno kryterium duże i cztery kryteria mniejsze (tab. 2). Do rozpoznania mastocytozy układowej konieczne jest spełnienie jednego kryterium większego i jednego mniejszego lub trzech kryteriów mniejszych [1, 8].

## ROKOWANIE

Przebieg kliniczny mastocytozy jest zmienny, różni się w zależności od wieku chorego, zajętych narządów, podtypu choroby, innych współistniejących zaburzeń (alergie, osteoporoza lub inne zaburzenia hematologiczne) oraz odpowiedzi na początkową terapię. U większości pacjentów z CM i ISM choroba nie wpływa na przewidywaną długość życia [2, 3]. W mastocytozie dziecięcej (w większości przypadków CM) choroba może ulec samoistnej remisji w okresie okołopokwitaniowym [1–3]. Zaawansowane postaci choroby (ASM, MCL, SM-AHN) są bardzo rzadko opisywane [1]. U tych chorych rokowanie jest niekorzystne, dotyczy zwłaszcza chorych na MCL, u których mastocyty krążą w krwi obwodowej [3]. W ciągu ostatnich lat pojawiają się nowe, lepsze metody leczenia (m.in. inhibitory kinazy tyrozynowej *KIT* i przeszczep komórek

macierzystych – SCT) doprowadziło do znacznej poprawy rokowania i przeżycia pacjentów z zaawansowanymi postaciami SM (ASM, SM-AHN, MCL) [2]. Guzy mastocytarne, takie jak mastocytoma, zlokalizowane w narządach poza skórą i MCS są bardzo rzadkimi postaciami klinicznymi choroby [1, 3]. W przypadku mastocytoma rokowanie jest dobre, natomiast bardzo rzadko spotykany MCS ma bardzo złe rokowanie i często transformuje do MCL [1–3].

## LECZENIE

Wybór sposobu terapii zależy od typu mastocytozy, chorób współistniejących, a także od indywidualnej odpowiedzi na leczenie [1].

Wyróżnia się trzy główne grupy metod stosowanych w terapii chorych na mastocytozę:

- profilaktyka i unikanie czynników wywołujących napady objawów,
- leczenie objawów wywołanych uwalnianiem mediatorów z mastocytów,
- leczenie cytoredukcyjne.

Wszyscy chorzy na mastocytozę powinni być wyposażeni w minimum dwie autostrzykawkę lub ampułkostrzykawkę z adrenaliną z uwagi na ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego. Nieodłącznym elementem leczenia jest edukacja. Zarówno chory, jak i jego rodzina muszą wiedzieć, jak użyć preparatów z adrenaliną w razie wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego. Aby ograniczyć występowanie anafilaksji, stosowana jest przede wszystkim terapia lekami blokującymi receptory histaminowe H1 i H2 [6].

W leczeniu objawów ze strony przewodu pokarmowego związanych z mastocytozą (głównie choroby wrzodowej, biegunki i refluksu żołądkowo-przełykowego) stosowane są leki blokujące receptory H2. W razie konieczności do terapii dołącza się glikokortykosteroidy, leki stabilizujące mastocyty (np. kromoglikan dwusodowy stosowany w leczeniu biegunki w mastocytozie), ketotifen oraz inhibitory pompy protonowej. Wskazaniem do ich zastosowania jest brak efektu leczenia konwencjonalnymi lekami antyhistaminowymi [1, 5].

Terapia podstawowa w SM obejmuje również profilaktyczne i swoiste leczenie osteopenii oraz osteoporozy, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Zaleca się suplementację witaminą D<sub>3</sub>, wapniem, ćwiczenia fizyczne i, jeśli jest to możliwe, unikanie glikokortykosteroidów. Gdy T-score jest poniżej –2, należy rozpocząć leczenie interwencyjne bisfosfonianami, aby uniknąć jawnej osteoporozy. To samo dotyczy pacjentów z jawną osteoporozą. Jeśli terapia bisfosfonianami nie przynosi poprawy, można rozpocząć leczenie inhibitorami RANKL w celu zatrzymania procesu osteoporozy [5, 6].

Glikokortykosteroidy są używane w opanowaniu objawów typu C u chorych na agresywną postać mastocytozy (na przykład u starszych chorych z uszkodzeniem wątroby i wodobrzuszem, ale bez innych objawów typu C). Jednak zwykle stosowane jest leczenie łączone glikokortykosteroidami i interferonem  $\alpha$  lub innymi lekami przeciwnowotworowymi. Glikokortykosteroidy i interferon  $\alpha$  działają cytoredukcyjnie na mastocyty, nie wywołują jednak działania mutagennego, gdyż są analogami substancji produkowanych w małych dawkach w organizmie człowieka. Należy jednak pamiętać, że glikokortykosteroidy mają działanie immunosupresyjne [3, 5].

Chorzy na ASM i MCL wymagają włączenia leków cytoredukcyjnych. Do leków tych należą: interferon  $\alpha$ , kladrybina, arabinozyd cytozyny, hydroksymocznik oraz terapie celowane w przypadku występowania mutacji D816V genu *KIT* [2, 3, 5, 6].

Leczenie przeciwnowotworowe ukierunkowane na *KIT* może wywierać niezwykle, a nawet długotrwałe działanie u chorych na ASM lub MCL. Midostaury-na (PKC412) była pierwszym ukierunkowanym na *KIT* inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI), który został zatwierdzony (przez FDA i EMA) do leczenia pacjentów z zaawansowaną SM, w tym ASM i MCL. Midostaury-na hamuje wzrost nowotworowych mastocytów *KIT* D816V+, a także przeciwdziała aktywacji prawidłowych i nowotworowych mastocytów. Wielu pacjentów dość dobrze reaguje na ten lek. Jednak tylko nieliczni pacjenci wchodzi w całkowitą remisję, a liczba pacjentów z zaawansowaną SM, u których dochodzi do nawrotu po leczeniu midostauryną, jest stosunkowo wysoka. W ostatnich kilku latach opracowano wiele innych leków ukierunkowanych na *KIT*. Kilka z tych leków ma szczególnie silny wpływ na *KIT* D816V, np. awaprytynib, inhibitor *KIT* [2, 5].

U pacjentów z szybko rozwijającą się zaawansowaną postacią SM, w tym z MCL lub u SM-AHN, może być wymagana polichemioterapia z lub SCT [1, 5].

Pomimo rosnącej wiedzy na temat choroby i dostępności nowych opcji leczenia, zaawansowana SM jest w większości przypadków nowotworem nieuleczalnym. Dlatego potencjalne korzyści płynące z intensywnej terapii należy rozważyć w przypadku ryzyka wystąpienia działań niepożądanych i jakości życia każdego pacjenta indywidualnie. Warto pamiętać, że niektóre intensywne terapie mogą przyczynić się do progresji choroby w przyszłości. Dlatego nie należy proponować tych metod leczenia pacjentom z ISM lub SSM [2].

Ze względu na częste występowanie reakcji anafilaktycznych u chorych na mastocytozę opracowane zostały rekomendacje dla lekarzy przygotowujących chorych do badania radiologicznego z kontrastem, do operacji i porodu.

## BADANIA RADIOLOGICZNE Z KONTRASTEM

U chorych, u których w przeszłości nie wystąpiły reakcje anafilaktyczne ani działania niepożądane po kontraście, badanie radiologiczne wykonuje się według zasad stosowanych w populacji ogólnej [9].

W przypadku chorych z wywiadem idiopatycznej anafilaksji lub wielokrotnych reakcji anafilaktycznych prowokowanych różnymi czynnikami należy rozważyć alternatywne metody obrazowania, przede wszystkim te, które nie są oparte na kontrastach jodowych [9]. Jeśli to nie jest możliwe, wskazana jest konsultacja alergologiczna i wykonanie badania w pracowni szpitalnej z możliwością uzyskania szybkiej pomocy anestezyjologicznej, z zabezpieczeniem dodatkowego wkłucia dożylnego. Do rozważenia jest zastosowanie doustnej premedykacji z glikokortykosteroidów i leków antyhistaminowych blokujących receptor H1 w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia reakcji alergicznej u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka [9]. W randomizowanym badaniu wykazano, że premedykacja pacjentów z grupy średniego ryzyka przed podaniem jodowych środków kontrastujących o niskiej osmolalności (środki o wysokiej osmolalności nie są obecnie używane do podań *i.v.*) zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia łagodnych i ogólnych działań niepożądanych [10]. Jednak nie ma obecnie badań, które mogłyby ocenić skuteczność premedykacji w zapobieganiu umiarkowanym lub ciężkim działaniom niepożądanym u pacjentów z wysokim ryzykiem, którzy zwykle poddawani są premedykacji. Brakuje również badań dotyczących skuteczności premedykacji przed podaniem doustnych środków kontrastowych lub środków kontrastowych zawierających gadolin u pacjentów z dużym ryzykiem.

Ze względu na niższe koszty, komfort pacjenta i dostępne badania randomizowane w większości przypadków premedykacja doustna jest lepsza niż premedykacja dożylna [10, 11]. Randomizowane próby premedykacji u pacjentów średniego ryzyka przeprowadzono z doustnym podaniem metyloprednizolonu, a niekontrolowane badania u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z doustnym podaniem prednizonu [12, 13]. Dodatkowe podanie nieselektywnego leku przeciwhistaminowego (np. difenhydraminy) doustnie lub dożylnie 1 godzinę przed podaniem środka kontrastowego może zmniejszyć częstość występowania pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego i objawów ze strony układu oddechowego [9]. Stosowanie selektywnych blokerów receptora H2 nie zostało dobrze zbadane (ryc. 1.).

U chorych, którzy podają reakcję anafilaktyczną po podaniu kontrastu w wywiadzie, konieczna jest konsultacja alergologiczna przed badaniem, a także wykonanie dodatkowych testów, w zależności od typu reakcji i pil-

ności planowanego badania. Gdy niezbędne jest przeprowadzenie pilnego badania radiologicznego, wskazana jest asysta anestezyjologiczna, dostęp do 2 wkłuc dożylnych, premedykacja np. deksametazonem *i.v.*, zastosowanie potrójnej dawki leku antyhistaminowego pod język lub klemastyny dożylnie [14].

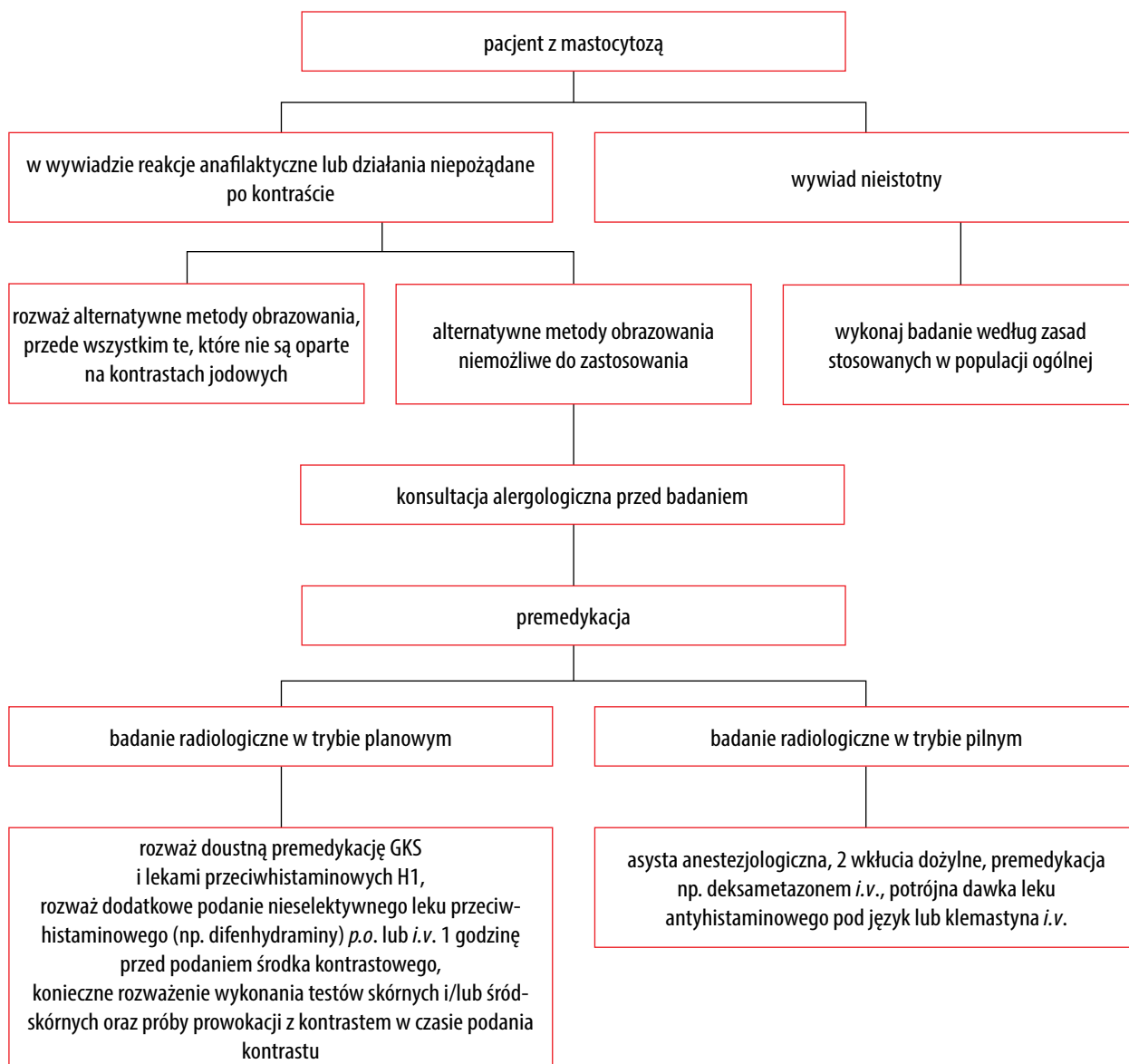
## ZNIECZULENIE PACJENTA Z MASTOCYTOZĄ

Ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej u pacjentów z mastocytozą jest 4–6 razy wyższe w porównaniu z całą populacją [14, 15]. Za ciężkie reakcje związane z aktywacją i następnie degranulacją mastocytów uznaje się hipotensję, anafilaksję, nagłe zatrzymanie krążenia i koagulopatię [14, 16]. Częstość występowania reakcji anafilaktycznych związanych z okresem okołoperacyjnym i/lub ze znieczuleniem jest jednak niższa niż wywołanych alergenem jadów owadów błonkoskrzydłych i u pacjentów z mastocytozą wynosi około 0,6% (0,4–2%). [17]. Do czynników, które mogą wywołać uwolnienie histaminy, zalicza się między innymi takie leki, jak opioidy, anestetyki, środki zwiotczające, leki znieczulenia miejscowego, antybiotyki [14, 16, 18]. Pozostałe czynniki sprawcze to między innymi stres, nagłe zmiany temperatury otoczenia, mechaniczny uraz tkanek związany np. z układowaniem pacjenta [14, 16]. Czynniki zwiększające ryzyko rozwoju reakcji anafilaktycznej w okresie okołoperacyjnym to uprzednio występujące reakcje nadwrażliwości (także podczas wcześniejszych znieczuleń), duży zabieg chirurgiczny i znieczulenie ogólne [14, 16]. Według wielu autorów ryzyko znieczulenia pacjenta z mastocytozą jest przeszacowane, a dane dotyczące bezpieczeństwa stosowanych leków niespójne. Chociaż ryzyko znieczulenia w tej grupie pacjentów jest wyższe, to mastocytoza nie powinna stanowić przeciwwskazania do znieczulenia lub sedacji pacjenta. Konieczne są jednak odpowiednie przygotowanie pacjenta i wybór metod oraz leków o niskim potencjale uwolnienia histaminy [16, 17]. Zarówno lęk, jak i ból związane z procedurą przeprowadzaną bez znieczulenia mogą być czynnikami prowadzącymi do uwolnienia histaminy [16].

Konieczne procedury diagnostyczne i lecznicze można przeprowadzić zarówno w znieczuleniu ogólnym lub sedacji, jak i w znieczuleniu przewodowym lub miejscowym. Dopuszcza się także kombinację powyższych metod [17]. W każdym przypadku należy zadbać o uspokojenie pacjenta, zmniejszenie poziomu lęku oraz zapewnienie komfortowych warunków otoczenia (temperatura, spokój). Kluczowe znaczenie ma unikanie czynników aktywujących mastocyty [14].

Bardzo istotnym elementem jest farmakologiczne przygotowanie pacjenta do znieczulenia. Premedykacja powinna obejmować leki uspokajające (np. midazolam),





**RYCINA 1.** Algorytm postępowania przed badaniami radiologicznymi u pacjentów z mastocytozą

leki przeciwhistaminowe blokujące receptory histaminowe H1 (np. hydroksyzyna) i H2 (np. cymetydyna) oraz glikokortykosteroidy [14, 19]. Protokół premedykacji zaproponowany przez Bocca-Tjeertes i wsp. zakłada doustne lub dożylnie podanie leków przeciwhistaminowych blokujących receptory histaminowe H1 i H2 na krótko (< 30 min) przed rozpoczęciem znieczulenia. Autorzy dopuszczają doustne podanie glikokortykosteroidów 12 i 2 godziny przed operacją. W razie nagłej kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego konieczne jest dożylnie podanie leków przeciwhistaminowych blokujących receptory histaminowe H1 i H2 oraz glikokortykosteroidów bezpośrednio przed znieczuleniem [14]. Po podaniu premedykacji pacjenci z mastocytozą tolerowali nawet te anestetyki, które wcześniej wyzwały u nich reakcję anafilaktyczną [17]. Podanie premedykacji wg przedsta-

wionego schematu znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej [14, 17] (ryc. 2.).

Ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej jest wyższe u pacjentów, u których doszło do reakcji alergicznej podczas wcześniejszych znieczuleń [15]. Należy podkreślić, że nie zaleca się rutynowego wykonywania testów śródskórnych u wszystkich pacjentów z mastocytozą, a jedynie u tych, u których reakcja nadwrażliwości wystąpiła w trakcie znieczulenia [19]. Także wyjściowe oznaczenie stężenia tryptazy nie jest wskazane w postępowaniu przygotowawczym, ponieważ doniesienia co do wartości predykcyjnej są niejednoznaczne [16]. Natomiast jeśli reakcja alergiczna wystąpi, stężenie tryptazy należy oznaczyć w ciągu 15–60 min (30–120 min) [16].

Spśród leków znieczulenia ogólnego reakcje nadwrażliwości najczęściej wywołują leki zwiotczające [20].

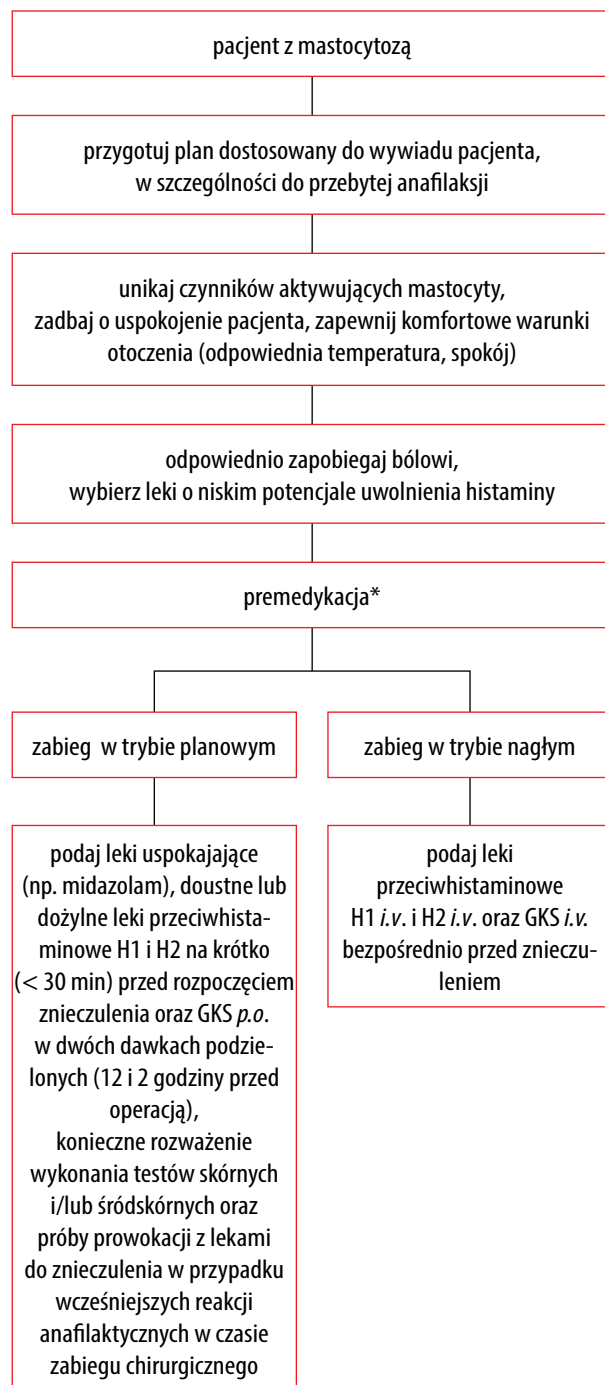
Indukcję oraz podtrzymanie znieczulenia można przeprowadzić drogą zarówno wziewną, jak i dożylną. Wybór metody znieczulenia całkowicie dożylnego lub całkowicie wziewnego pozwala ograniczyć liczbę leków (anestetyków) stosowanych w trakcie znieczulenia, chociaż połączenie obu metod także jest dopuszczalne [17]. Anestetyki wziewne nie powodują uwalniania histaminy [21, 22]. W piśmiennictwie lekiem najczęściej stosowanym jest sewofluran [19]. Można stosować także desfluran oraz podtlenek azotu [22]. Nie zaleca się stosowania enfluranu oraz izofluranu [19]. Z anestetyków dożylnych najczęściej stosowany jest propofol [19].

Przeciwbólowo zalecane są głównie opioidy syntetyczne, takie jak fentanyl, sufentanyl, remifentanyl, alfentanyl [15, 16, 23]. Użycie morfiny lub kodeiny wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznej [14, 15, 19].

Jak wspomniano, reakcje nadwrażliwości najczęściej wyzwalane są przez leki zwiotczające. Znaczne uwalnianie histaminy charakterystyczne jest dla pochodnych benzytowych izochinoliny, takich jak atrakurium i mivakurium [16, 19]. Z tej grupy leków zwiotczających bezpieczne jest zastosowanie *cis*-atrakurium, ponieważ czysty izomer *cis* pozbawiony jest działania uwalnającego histaminę [16, 19]. Pochodne aminosteroidowe uznawane są za bezpieczne, w tym najczęściej ostatnio używane rokuronium [19]. Podanie rokuronium stwarza możliwość zastosowania sugammadeksu w celu odwrócenia blokady nerwowo-mięśniowej [16, 24]. Podanie sugammadeksu przerywało skurcz oskrzeli wywołany podaniem rokuronium u pacjentów z astmą [24]. Niestety nie ma danych co do podobnego, korzystnego działania w przypadku reakcji nadwrażliwości wywołanych przez rokuronium u pacjentów z mastocytą. Użycie sugammadeksu nie wywoływało reakcji alergicznych [16]. Odwrócenie blokady nerwowo-mięśniowej za pomocą inhibitorów acetylocholinoesterazy także jest dopuszczalne (np. zastosowanie kombinacji leków polstygmina/neostygmina + atropina) [16]. Nie ma rekomendacji, ażeby leki zwiotczające miały być używane wyłącznie we wlewie ciągłym; dopuszcza się także dawki bolusowe (tab. 3.).

Spośród znieczuleń regionalnych w tej grupie pacjentów najlepiej zbadana jest blokada zewnątrzoponowa. Z leków znieczulenia miejscowego polecane są raczej pochodne amidowe (prylokaina, lidokaina, mepiwakaina, ropiwakaina, etidokaina), które bardzo rzadko dają reakcje nadwrażliwości (unikaj należy pochodnych estrowych, takich jak kokaina, benzokaina, prokaina, amfetokaina, chloroprokaina, tetrakaina) [19, 22].

Zarówno stres, jak i ból mogą stanowić czynniki wyzwalające reakcje niepożądane, co trzeba wziąć pod uwagę podczas wyboru metody znieczulenia [16]. Blokada regionalna jako uzupełnienie działania analgetycznego



**RYCINA 2.** Algorytm postępowania przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi u pacjentów z mastocytą

\*Autorzy dostępnych publikacji naukowych wskazują, że stosowane grupy leków w postępowaniu przedoperacyjnym u pacjentów pediatrycznych są jednakowe jak u pacjentów dorosłych. Należy natomiast dostosować dawki leków do masy ciała dziecka. Na podstawie [19, 31].

znieczulenia ogólnego może stanowić także metodę leczenia bólu w okresie pooperacyjnym [22].

W okresie pooperacyjnym można stosować również leki przeciwwymiotne (ondansetron, deksometazon) [16].

**TABELA 3.** Leki o wysokim i niskim ryzyku wystąpienia anafilaksji w trakcie znieczulenia ogólnego u pacjenta z mastocytozą. Na podstawie [16, 19, 21, 22]

Ryzyko	Opioidy	Anestetyki	Leki zwiotczające	Anestetyki wziewne	Leki znieczulenia miejscowego	Inne
wysokie	morfina kodeina	tiopental	sukcynylocholina atrakurium miwakurium	izofluran enfluran	prokaina bupiwakaina	
niskie	fentanyl sufentanyl remifentanyl alfentanyl	propofol etomidat midazolam	cisatrakurium wekuronium pankuronium rokuronium	sewofluran desfluran podtlenek azotu	ropiwakaina prilokaina mepiwakaina lidokaina	atropina polstygmina neostygmina sugammadeks ondansetron

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przede wszystkim przerwać działanie czynnika sprawczego [16]. Leczenie obejmuje płynoterapię – przeciwwskazane jest przetoczenie roztworów koloidowych [16]. W przypadku reakcji ciężkiej należy podać adrenalinę [16]. Zaleca się także powtórzenie dawki leków przeciwhistaminowych oraz podanie kolejnej dawki glikokortykosteroidu [16]. Można rozważyć podanie leków stabilizujących mastocyty (kromoglikan sodu, ketotifen) i przeciwciała anti-IgE (omalizumab) [19].

Wśród pacjentów z mastocytozą dość często zdarza się uczulenie na lateks, co wymusza użycie specjalnego sprzętu podczas operacji [17]. Do odkażenia skóry w tej grupie chorych zaleca się użycie jodopowidonu [16]. Nie wskazane jest natomiast stosowanie chlorheksydyny [25, 26].

Szczegółnej uwagi wymagają zabiegi kardiochirurgiczne. Liczba potencjalnych czynników wyzwalających wzrasta jeszcze bardziej niż przy znieczuleniach do klasycznych operacji. Mogą to być omówione wcześniej leki znieczulenia ogólnego – tutaj dodatkowo trzeba uwzględnić podaż protaminy, kontakt krwi z powierzchnią kaniul w trakcie krążenia pozaustrojowego, uraz niedokrwienny i następujący po nim okres reperfuzji, a także zmiany temperatur związane z fazami operacji przeprowadzanymi w hipotermii [21, 23]. Uwolnione mediatory z ziarnistości z mastocytów mogą prowadzić do wazoplegii oraz wystąpienia zaburzeń krzepnięcia, które same w sobie są częstymi powikłaniami operacji kardiochirurgicznych i mogą powodować trudności w diagnostyce różnicowej [27].

Jak wspomniano, pacjent z SM jest chorym zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń związanych z układem krzepnięcia. Tryptaza uwalniana z mastocytów ma działanie fibrynolityczne oraz właściwości antykoagulacyjne, co zwiększa ryzyko rozwoju krwawienia okołoperacyjnego. W ziarnistościach mastocytów obecna jest również heparyna, co stwarza dodatkowe trudności w ocenie odpowiedzi na podaż egzogenego leku oraz w szacowaniu zapotrzebowania na protaminę. Ponadto chory z mastocytozą

może mieć zwiększony metabolizm heparyny, co może powodować konieczność modyfikacji schematu podaży. Wydaje się konieczne skrupulatne monitorowanie ACT w trakcie krążenia pozaustrojowego [27]. W piśmiennictwie dostępne są opisy przypadków bezpiecznego przeprowadzenia pacjentów z SM przez okres okołoperacyjny zabiegów kardiochirurgicznych. Zwracają one jednak uwagę na znaczenie indywidualnego i multidyscyplinarnego podejścia do takiego chorego [21, 23, 28].

Kolejnym ważnym aspektem jest opieka nad pacjentkami z mastocytozą w trakcie porodu. Okresowi okołoporodowemu często towarzyszą stres, niepokój, ból, brak snu oraz narażenie na alergen, które są czynnikami aktywującymi komórki tuczne. Z dostępnych źródeł wynika, że podawanie w premedykacji leków przeciwhistaminowych H1 i H2 oraz benzodiazepin u wszystkich ciężarnych pacjentek z mastocytozą na początku porodu może zmniejszyć poziom lęku. Dobra kontrola bólu za pomocą technik znieczulających wydaje się bezpieczna, zminimalizuje stres i zapewni odpowiedni poziom działania przeciwbólowego, co również zmniejsza ryzyko degranulacji komórek tucznych.

Leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy oraz epinefryna powinny być dostępne przez cały czas trwania porodu i okresu poporodowego, aby zapobiec reakcji anafilaktycznej z wstrząsem anafilaktycznym [18, 29, 30].

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

1. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25: 603-25.
2. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017; 129: 1420-7.



3. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: current status and outlook toward the future. *Cancer Res* 2017; 77: 1261-70.
4. Kim DK, Cho YE, Komarow HD, et al. Mastocytosis-derived extracellular vesicles exhibit a mast cell signature, transfer KIT to stellate cells, and promote their activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: E10692-701.
5. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008; 112: 946-56.
6. Arock M, Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev Hematol* 2010; 3: 497-516.
7. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 283-95.
8. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. New insights into the pathogenesis of mastocytosis: emerging concepts in diagnosis and therapy. *Annu Rev Pathol* 2023; 18: 361-86.
9. Torres MJ, Trautmann A, Böhm I, et al. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy* 2021; 76: 1325-39.
10. O'Malley RB, Cohan RH, Ellis JH, et al. A survey on the use of premedication prior to iodinated and gadolinium-based contrast material administration. *J Am Coll Radiol* 2011; 8: 345-54.
11. Lasser EC, Berry CC, Talner LB, et al. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *Survey Anesthesiol* 1988; 32: 192.
12. Greenberger PA. Prophylaxis against repeated radiocontrast media reactions in 857 cases. Adverse experience with cimetidine and safety of beta-adrenergic antagonists. *Arch Intern Med* 1985; 145: 2197-200.
13. Greenberger PA, Patterson R, Radin RC. Two pretreatment regimens for high-risk patients receiving radiographic contrast media. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 540-3.
14. Bocca-Tjeertes IFA, van de Ven AAJM, Koppelman GH, et al. Medical algorithm: peri-operative management of mastocytosis patients. *Allergy* 2021; 76: 3233-5.
15. Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70: 755-63.
16. Dewachter P, Castells MC, Hepner DL, Mouton-Faivre C. Perioperative management of patients with mastocytosis. *Anesthesiology* 2014; 120: 753-9.
17. Matito A, Morgado JM, Sánchez-López P, et al. 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.
18. Ciach K, Niedoszytko M, Abacjew-Chmylko A, et al. Pregnancy and delivery in patients with mastocytosis treated at the polish center of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). *PLoS One* 2016; 11: e0146924.
19. Klein NJ, Misseldine S. Anesthetic considerations in pediatric mastocytosis: a review. *J Anesth* 2013; 27: 588-98.
20. Peroni DG, Sansotta N, Bernardini R, et al. Muscle relaxants allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24 (3 Suppl): S35-46.
21. Wanamaker KM, Magovern GJ, Moraca RJ. Aortic valve replacement in patients with systemic mastocytosis. *J Card Surg* 2012; 27: 189-91.
22. Suleiman MN, Brueckl V, Fechner J, et al. A practical approach to systemic mastocytosis complications in cardiac surgery: a case report and systematic review of the literature. *J Clin Med* 2023; 12: 1156.
23. Giraldo-Grueso M, Montes FR, Echeverri D, Umaña JP. Mitral valve replacement in a patient with systemic mastocytosis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019; 33: 880-1.
24. Unterbuchner C, Hierl M, Seyfried T, Metterlein T. Anaesthesia and orphan disease: rapid sequence induction in systemic mastocytosis. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 176-8.
25. Rose MA, Garcez T, Savic S, Garvey LH. Chlorhexidine allergy in the perioperative setting: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019; 123: e95-103.
26. Ebo DG, Van Gasse AL, Decuyper II, et al. Acute management, diagnosis, and follow-up of suspected perioperative hypersensitivity reactions in flanders 2001-2018. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 2194-204.
27. Ripoll JG, Ritter MJ, Comfere TB, et al. Undiagnosed systemic mastocytosis presenting as postoperative distributive shock. *AA Pract* 2019; 13: 392-5.
28. Trubov N, Kelly P, Clark PJ, Miranda R, Akl BF. Cardiopulmonary bypass for a patient with systemic mastocytosis introduction. *J Extra-Corp Technol* 1986; 18: 2-4.
29. Hermans MAW, Arends NJT, Gerth van Wijk R, et al. Management around invasive procedures in mastocytosis: an update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119: 304-9.
30. Ferrari J, Benvenuti P, Bono E, et al. Mastocytosis: fertility and pregnancy management in a rare disease. *Front Oncol* 2022; 12: 874178.
31. Ahmad N, Evans P, Lloyd-Thomas AR. Anesthesia in children with mastocytosis - a case based review. *Paediatr Anaesth* 2009; 19: 97-107.