

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 01.08.2023 • Zaakceptowano/Accepted: 21.08.2023

© Akademia Medycyny

### **Mastocytoza – jak postępować z chorym dzieckiem? Przegląd literatury**

### ***Mastocytosis – how to deal with a pediatric patient? Review of the literature***

**Cyryl Cupiał, Gabriela Wolniakowska, Katarzyna Firlik,  
Zofia Przybylska, Natalia Szczypkowska, Patrycja Bartczak,  
Małgorzata Grześkowiak, Agnieszka Gaczkowska**

Zakład Dydaktyki Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



### **Streszczenie**

Mastocytoza jest rzadką chorobą, cechującą się nagromadzeniem mastocytów w tkankach i narządach. Występują odmienne postaci mastocytozy, a prezentowane objawy mogą mieć różne nasilenie w zależności od lokalizacji i stopnia nacieczenia tkanek. U pacjentów pediatrycznych najczęściej spotykaną formą jest mastocytoza skórna, w której obserwujemy zmiany skórne, znajdujące się głównie na tułowiu, a także zaczerwienienie oraz świąd. Z racji braku możliwości leczenia przyczynowego, terapia oparta jest na prewencji oraz leczeniu objawowym. Jej podstawowym elementem jest unikanie czynników mogących nasilać objawy choroby. Zaliczane są do nich również leki. U dzieci z mastocytozą występuje podwyższone ryzyko anafilaksji. Obraz kliniczny pacjenta pediatrycznego chorującego na mastocytozę może być zróżnicowany. W celu zapewnienia kompleksowej opieki konieczna jest odpowiednia edukacja zarówno pacjenta oraz jego opiekunów, jak i personelu medycznego. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 165-172. doi:10.53139/AIR.20231722*

*Słowa kluczowe: trudne drogi oddechowe, intubacja dotchawicza, urządzenia ndgłośniowe*

### **Abstract**

Mastocytosis is a rare disease, characterized by accumulation of mast cells in tissues and organs. There are different types of mastocytosis and presenting symptoms might vary in severity depending on the localisation and level of infiltration of the tissues. In pediatric patients the most common form is cutaneous mastocytosis, in which skin lesions, redness and itchiness is observed. Due to the lack of possibility of causal treatment, therapy is based on prevention and managing the symptoms. Its key element is avoiding triggers that may aggravate the symptoms. Medications might be such a trigger, which should be taken into account while managing a patient suffering from mastocytosis. In children with mastocytosis there is an increased risk of anaphylaxis. Clinical presentation of pediatric patients with mastocytosis might be diverse. In order to provide comprehensive care, proper education of the patient and their caretakers as well as health professionals is essential. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 165-172. doi:10.53139/AIR.20231722*

*Keywords: difficult airway, endotracheal intubation, supraglottic airway*

## Wstęp

Mastocytoza jest rzadkim zaburzeniem mieloproliferacyjnym charakteryzującym się wzrostem komórek tucznych (MC), które mogą gromadzić się w jednym lub więcej narządach i/lub tkankach, które są nieprawidłowe pod względem morfologicznym i fenotypowym [1,4,7,10]. Jeśli naciek MC jest ograniczony do skóry to mówimy o mastocytozie skórnej, a o mastocytozie układowej (SM) wtedy, gdy MC znajdują się w całym ciele (skórze, szpiku kostnym, śledzionie, wątrobie i przewodzie pokarmowym). [1,4,7,9,10]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opracowała w 2016 roku system klasyfikacji mastocytozy. Rozróżnia on: mastocytozę skórą (Cutaneous mastocytosis, CM), mastocytozę układową (systemic mastocytosis, SM), mięsaka mastocytarnego (mast cell sarcoma, MCS) oraz mastocytozę uogólnioną skóry (diffuse cutaneous mastocytosis, DCM) [4,6,7,10]. Rozkład zachorowalności wśród dzieci przedstawia się następująco - w przedziale wiekowym od urodzenia do dwóch lat jest to 55% przypadków, poniżej 15 lat - 10 %, powyżej 15 roku życia - 35% [1,4]. W kompleksowym badaniu 1747 przypadków mastocytozy rozpoznanej już w dzieciństwie stwierdzono, że stosunek płci męskiej do żeńskiej wynosi 1:4 [7,10]. W celu rozpoznania CM zostały wyróżnione następujące kryteria diagnostyczne: obecność typowej zmiany skórnej z dodatnim objawem Dariera (kryterium główne), wzrost liczby mastocytów w skrawkach biopsyjnych zmian skórnych (kryterium drugorzędne) oraz obecność aktywującej mutacji KIT w kodonie 816 w zmianach skórnych (kryteria drugorzędne) [1,4,5,7]. Typowa zmiana skórna ma postać czerwono-brązowych plam. Określamy je jako tzw. pokrzywkę barwnikową. Czasem w mastocytozie skórnej można zauważyć objaw Dariera, cechujący się obecnością guzków, pęcherzy lub grudek, które przy pocieraniu powodują zaczerwienienie skóry oraz jej

obrząk [5,7]. W obrębie mastocytozy skórnej wyróżniamy jej trzy główne warianty: mastocytoza plamisto-grudkowa (MPCM), uogólniona mastocytoza skórna (DCM) i mastocytoma skórna [2,4,7,10]. U dzieci najczęściej występuje postać plamisto - grudkowa mastocytozy (Maculopapular cutaneous mastocytosis, MPCM). Wykwity w MPCM są asymetryczne, obejmują głowę, kończyny, szyję i tułów. W MPCM występuje ewolucja zmian skórnych w ciągu życia chorego [7,8]. Uogólniona skórna mastocytoza (Diffuse cutaneous mastocytosis, DCM) jest najcięższą postacią choroby oraz występuje rzadko. W jej trakcie cała powierzchnia skóry jest nacieczona przez mastocyty. W tym typie mastocytozy nie wywołujemy objawu Dariera, ponieważ może dojść do ciężkiej reakcji anafilaktycznej [4,6,8]. Kolejną postacią mastocytozy skóry jest skórna mastocytoma, która charakteryzuje się występowaniem pojedynczej zmiany lub kilku zmian skórnych [6,7,9].

Mastocytozę układową dzielimy na: postaci niezaawansowane SM oraz zaawansowane SM (tabela 1). Rozpoznanie SM można ustalić, jeśli spełnione są co najmniej 1 duże i 1 małe lub 3 małe kryteria SM [1,4,7]. Według WHO dzielimy je na kryteria większe oraz mniejsze (tabela 2). Do zaostrzenia mastocytozy u dzieci może dojść podczas stresu, ząbkowania, szczepienia, podrażnienie skóry, nagłej zmiany temperatury otoczenia oraz gdy stosowane są leki do znieczulenia miejscowego i ogólnego, a także jodowe radiologiczne środki kontrastujące [3,9,10].

## Patofizjologia

Objawy mastocytozy są wynikiem patologicznego namnażania i gromadzenia się komórek tucznych w różnych narządach i tkankach [2,4,10,13]. Wynikają z nacieczenia lub uwolnienia substancji zgromadzonych w mastocytach takich jak np. trypt-

Tabela 1. Podział mastocytozy układowej na postać zaawansowaną oraz niezaawansowaną [4,7,8]

Table 1. Division of systemic mastocytosis into advanced and non-advanced forms [4,7,8]

Mastocytoza układowa niezaawansowana	Mastocytoza układowa zaawansowana
indolentna mastocytoza układowa (indolent systemic mastocytosis, ISM)	agresywna mastocytoza układowa (aggressive systemic mastocytosis, ASM)
mastocytoza ograniczona do szpiku kostnego (bone marrow mastocytosis, BMM)	białaczka mastocytarna (mast cell leukemia, MCL)
mastocytoza układowa o podstępym przebiegu (smoldering systemic mastocytosis, SSM)	mastocytoza układowa z towarzyszącą hematologiczną chorobą nowotworową (systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm, SM-AHN)

taza, histamina i heparyna [3,9]. U dzieci najczęściej występującą postacią jest ograniczona do skóry mastocytoza skórna (CM) [1,3,10]. U dorosłych natomiast objawy przeważnie mają charakter rozsiany przyjmując postać mastocytozy ogólnoustrojowej (SM) [1,10]. Charakteryzuje się ona namnażaniem i akumulacją komórek tłuszczowych w narządach takich jak szpik kostny, skóra, węzły chłonne, przewód pokarmowy, wątroba i śledziona. Patogeneza mastocytozy jest ściśle związana z aberracjami genetycznymi, wśród których główną rolę odgrywa mutacja KIT D816V [1,2,3,4,10,11]. Jest to jednak mutacja, która przede wszystkim występuje u dorosłych i prowadzi głównie do mastocytozy ogólnoustrojowej [1]. Pomimo tego, że SM dominuje u dorosłych to niektóre dzieci z mastocytozą również mogą wykazywać objawy ogólnoustrojowe, nawet przy braku obecności SM [1,13]. Podłoże mastocytozy u dzieci jest wciąż nie do końca poznane. Uważane jest za zaburzenie klonalne, które jest związane z mutacjami protoonkogenu KIT w różnych proporcjach (od 0 do 83%) [1]. Oprócz mutacji kodonu 816 stwierdzono u dzieci inne mutacje poprzez sekwencjonowanie całego genu KIT. Z tego powodu, jeśli mutacja KIT D816V nie zostanie wykryta zaleca się sekwencjonowanie całego genu c-KIT [1]. Niektóre dzieci nie wykazują żadnych mutacji c-KIT, a świadczy to o tym, iż za patogenezę choroby mogą odpowiadać również inne mutacje genów [10]. Ostatnie badania prowadzone wśród pacjentów pediatrycznych z mastocytozą pokazują, że mastocytoza ogólnoustrojowa u tej grupy pacjentów diagnozowana jest częściej niż na początku ostatniej dekady. Możliwe, że przyczyną tego jest postęp w diagnostyce, szczególnie jeśli chodzi o wykrywanie mutacji KIT D816V we krwi obwodowej [4]. Identyfikacja tej mutacji u pacjentów pediatrycznych zobowiązuje do głębszej analizy, gdyż może to grozić wystąpieniem SM [4,10]. Ważnym markerem aktywności mastocytozy występującej

u dzieci są również poziomy tryptazy w surowicy (wartości normalne <11,5 ng/ml), obejmujące wartości protryptazy i dojrzałej tryptazy [1,10]. U pacjentów pediatrycznych z mastocytozą częściej obserwujemy zwiększone stężenie tryptaz objawiające się postacią skórną mastocytozy [1,10]. Z czasem w okresie dojrzewania, prawdopodobnie poprzez działanie hormonów dojrzewania lub fizjologiczną zmniejszoną aktywność wydzielniczą mastocytów, następuje spadek poziomu tryptaz [1,3,13].

## Objawy

Najczęstszą postacią mastocytozy u dzieci jest mastocytoza skórna (MC) [1,3,10,13,14]. Związana jest ona z charakterystycznymi zmianami skórnymi (u około 80% chorych), które można zaobserwować na tułowie, a rzadziej na kończynach i głowie [1,6]. Należy pamiętać, iż obraz kliniczny choroby zależy przede wszystkim od obciążenia mastocytami tkanek i od uwalniania przez nie mediatorów [13]. Jednym z najczęstszych objawów jest swędzenie spowodowane degranulacją komórek tłuszczowych, ale także wywołane poprzez pocieranie zmian chorobowych [1,10,13]. Wskutek działania uwolnionych mediatorów zmiany skórne stają się rumieniowate, mogą pojawić się objawy świądu i obrzęki [4,9,10,13]. W ciągu pierwszych 12-24 miesięcy nierzadko pojawiają się zmiany skórne o charakterze pęcherzykowym, a także bąble pokrzywkowe [4]. Świąd jest wywołany przede wszystkim uwalnianą w dużych ilościach histaminą, która aktywuje receptory H1 wolnych zakończeń niezmielinizowanych włókien typu C i A $\delta$  [4]. Powoduje ona również zwiększenie przepuszczalności zawłocniczkowych naczyń żylnych, co prowadzi do obrzęku, zaczerwienienia i pokrzywkowych zmian skórnych [2,4]. Zaczerwienienie jest spowodowane również działaniem innych mediatorów takich jak serotonina czy substancja P [2,4].

Tabela 2. Podział kryteriów rozpoznania SM [4,7]

Table 2. Criteria for the diagnosis of mastocytosis [4,7]

Kryteria większe	Kryteria mniejsze
obecność wielogniskowych nacieków z mastocytów w preparacie ze szpiku kostnego lub innych narządów, poza skórą	więcej niż 25% mastocytów w rozmazie szpiku kostnego ma nieprawidłową budowę
	obecność mutacji w kodonie 816 genu KIT w szpiku kostnym lub innych niż skóra narządach
	mastocyty wykazują ekspresję CD2 i/lub CD25 w szpiku kostnym i krwi obwodowej
	stężenie tryptazy w surowicy wynosi powyżej 20 ng/ml

## Przedstawienie poszczególnych postaci mastocytozy

### Plamisto-grudkowa mastocytoza skóry (MPCM)

Plamisto-grudkowa mastocytoza skóry jest najczęściej wykrywaną postacią mastocytozy u dzieci [1,10,12]. Badania wskazują, że ta postać choroby występuje nawet u 70% dzieci z mastocytozą i objawia się głównie w okresie niemowlęcym [1,3,10]. Do objawów skórnych MPCM zaliczamy przede wszystkim obecność plamek i grudek o odcieniach brązu lub czerwieni, które mogą mieć średnice do kilku centymetrów [13]. Zmiany występujące w tej postaci skórnej mogą przyjmować charakter monomorficzny lub przeważnie występującą postać polimorficzną [1,10]. Wygląd monomorficzny możemy zaobserwować głównie u dorosłych, a cechuje go obecność małych, okrągłych, przeważnie płaskich i brązowych lub czerwonych zmian skórnych [1,10]. Wykazują one centralny i symetryczny rozkład na ciele omijając twarz, dłonie i dolne części stóp [1,10]. Wariant polimorficzny obecny jest natomiast prawie tylko u dzieci i wykazuje lepsze rokowania [1,10]. Wiąże się on z niższym poziomem tryptazy w surowicy i częściej występującą remisją zmian skórnych [1]. Postać polimorficzna cechuje się większymi, niejednorodnymi zmianami o podobnym zabarwieniu, a cechą, która w głównej mierze odróżnia ją od postaci monomorficznej jest rozmieszczenie zmian skórnych [1,10]. U dzieci objaw ten może występować na głowie, w okolicach bocznych części czoła oraz szyi i kończyn [10]. Zmiany polimorficzne mają tendencję do systematycznego zaniku w okresie dojrzewania, podczas gdy dzieci, u których obecny jest wariant monomorficzny mogą utrzymywać objawy mastocytozy do dorosłości [1,3,10,13]. W MPCM charakterystyczny jest objaw Dariera, który objawia się zaczerwienieniem i pokrzywkowym obrzękiem zmiany w następstwie mechanicznego podrażnienia skóry [1,4,10].

### Uogólniona mastocytoza skóry (DCM)

Uogólniona mastocytoza skórna jest rzadziej spotykana i stanowi najcięższy objaw występujący u pacjentów pediatrycznych chorujących na CM [1,2,6,10,13,14]. Przeważnie pojawia się u bardzo małych dzieci manifestując się naciekiem mastocytów na całej skórze, a częstość jej występowania waha się między 5% a 13% wszystkich dziecięcych form

CM [1,2,10]. Postać ta charakteryzuje się przeważnie występowaniem pogrubionej skóry oraz obecnością zmian pęcherzowych z komponentą krwotoczną [1,10,13]. Gdy dochodzi do sytuacji, w której pęcherze są cechą dominującą, zwiększa się ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowego zajęcia i reakcji anafilaktycznej [2]. W przypadku tej postaci mastocytozy rozległe zajęcie skóry przez komórki tuczne powoduje świąd, zaczerwienienia, niedociśnienie i krwawe biegunki [2]. W większości przypadków obecny jest również wyraźny i uporczywy dermografizm, który występuje po minimalnym podrażnieniu mechanicznym [1,10]. Mimo, że DCM cechuje się wysoką śmiertelnością (24%) głównie z powodu wstrząsu anafilaktycznego i krwawień z układu pokarmowego, to istnieje duże prawdopodobieństwo remisji choroby po pięciu latach od wystąpienia objawów [1]. Istotne jest, aby u pacjentów z DCM unikać objawu Dariera, który mógłby doprowadzić do masowego uwalniania mediatorów z komórek tucznych i w konsekwencji do wstrząsu anafilaktycznego u pacjenta.

### Mastocytoma skóry

W tej postaci częstym objawem u niemowląt, jest występowanie guzkowej lub płasko-wyniosłej zmiany występującej przeważnie na tułowie lub kończynach [10]. Zmiany te z reguły są ostro odgraniczone od otaczającej je skóry i przyjmują brunatną, czerwoną lub żółtopomarańczową barwę o średnicy 1-5 cm [6,10]. Wykazuje pozytywny objaw Dariera oraz może zwiększać swoje rozmiary i modyfikować morfologię, natomiast najczęściej ma łagodny przebieg, nie wzrasta i ma tendencję do spontanicznego cofania się w okresie dojrzewania [1,3,6,10].

### Mastocytoza układowa

Podwyższony poziom tryptazy występuje u mniejszości dzieci, a objawy ogólnoustrojowe nie zawsze wskazują na mastocytozę ogólnoustrojową [1,11]. Ważne jest jednak rozważenie możliwości ewolucji w formę systemową [1]. W niedawnym przeglądzie literatury okazało się, że około 1/100 dzieci z CM rozwinię formę ogólnoustrojową [1]. Dodatkowo na podstawie ostatnio przeprowadzonych badań zauważalny jest wzrost diagnozowania u dzieci z CM mastocytozy ogólnoustrojowej [4,11]. Obraz kliniczny choroby zależy przede wszystkim od obciążenia mastocytami tkanek i od uwolnienia przez nie mediatorów [9,11]. Najczęściej zauważalne

Tabela 3. Objawy działania mediatorów uwalnianych przez mastocyty  
Table 3. Symptoms caused by mediators released from mast cells

MEDIATOR	OBJAWY
<b>Histamina</b>	wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych (obrzęki, zaczerwienienia skóry, świąd), skurcz mięśni gładkich drzewa oskrzelowego, wzrost wydzielania kwasu żołądkowego
<b>Heparyna</b>	nasiloną skłonność do krwawień, osteoporoza, wypadanie włosów
<b>Serotonina</b>	napadowe zaczerwienienia skóry, nadmierna potliwość, biegunka, nudności, wymioty, dreszcze, problemy z koncentracją
<b>Tryptazy</b>	rozwój reakcji alergicznej
<b>PAF</b>	pokrzywka, obturacja oskrzeli, obrzęk płuc, skurcz mięśni gładkich przewodu pokarmowego, hipotensja
<b>PGD2</b>	napadowe zaczerwienienie skóry, obturacja oskrzeli, nudności, ból brzucha
<b>Leukotrieny, endotelina</b>	obrzęk tkanek
<b>IL-31</b>	świąd
<b>IL-5</b>	eozynofilia
<b>IL-6, IL-1<math>\beta</math></b>	osteoporoza

są objawy ze strony układu pokarmowego, bo aż od 15% do 50% dzieci z CM [4]. Wyróżniamy takie dolegliwości jak: skurcze brzucha, biegunka, wymioty, nudności, refluks. Część z nich jest związana ze zwiększonym wydzielaniem kwasu żołądkowego w wyniku działania mediatorów zapalnych [1,4]. W CM może także dochodzić do rozwinięcia się objawów ze strony układu krążenia, układu oddechowego, układu nerwowego czy układu ruchu [1,4,9,11]. Jeżeli chodzi o układ krwionośny to najczęściej obserwujemy nawracające epizody hipotensji, odruchową tachykardię, zaburzenia rytmu serca, omdlenia, bóle głowy [4, 11]. Ze strony układu oddechowego wyróżniamy najczęściej zapalenia błony śluzowej nosa, a rzadziej duszność w przebiegu obturacji oskrzeli [4]. Dolegliwości związane z układem nerwowym objawiają się bólami głowy, zaburzeniami nastroju czy koncentracji oraz uogólnionym zmęczeniem i osłabieniem [4,11]. Ze strony układu ruchu charakterystyczne jest występowanie osteoporozy i związane z tym bóle kostne czy patologiczne złamania [4,11]. Zaburzenia struktury kośćca spowodowane są najczęściej bezpośrednim uszkodzeniem tkanki kostnej przez rozrost nowotworowy mastocytów i wydzielanych przez nie mediatorów IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF-alfa, heparyny i proteazy [3,4]. Jeżeli chodzi o objawy związane nacieczeniem narządów przez mastocyty to możemy do nich zaliczyć niedokrwistość, hepatosplenomegalie, naciekanie ściany jelita i związane z tym zaburzenie budowy kosmków jelitowych czy naciekanie tkanki kostnej [4,11].

## Anafilaksja

Szczególnie niebezpiecznym problemem są reakcje anafilaktyczne [1,9,20]. Występują one najczęściej w mastocytozie dziecięcej u pacjentów z rozległą chorobą skórą DCM (30-50%) [1,9,20]. Przypadki anafilaksji mają tutaj charakter głównie idiopatyczny [4]. Najważniejszymi czynnikami wyzwalającymi są przyjmowanie pokarmu, pocieranie zmian skórnych, upał, gorączka, drażliwość i szczepienia [4,8,20-22]. Natomiast rzadko do tego dochodzi w wyniku przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych czy w wyniku znieczulenia [4]. W Tabeli zestawiono objawy i odpowiedzialne za nie mediatory.

## Leczenie ogólne

Ze względu na brak możliwości leczenia przyczynowego, mastocytozę leczy się w głównej mierze objawowo oraz prewencyjnie. Dwoma podstawowymi kierunkami leczenia jest unikanie przez chorych czynników związanych z ryzykiem pogorszenia stanu klinicznego oraz blokowanie degranulacji mastocytów [10]. U pacjentów z mastocytozą może być stosowana terapia blokerami receptorów histaminowych H1 oraz H2, a także przyjmowanie kortykosteroidów [10,15]. Leczenie opierające się na inhibitorze kinaz tyrozynowych, imatynibie jest raczej przeciwwskazane u dzieci, ze względu na nieznane skutki długotrwałego stosowania leku oraz możliwość samoistnej remisji choroby w tej grupie pacjentów [18,10].

W leczeniu mastocytozy z nawracającymi, ostrymi epizodami anafilaksji u pacjentów pediatrycznych miejsce znalazł omalizumab (monoklonalne przeciwcało IgG) [10]. Istnieje szansa powodzenia leczenia lekami molekularnymi (midostauryna) lub allo-przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych, ale ich skuteczność nie jest jeszcze potwierdzona wiarygodnymi badaniami masowymi [16,17].

Dzieci z mastocytozą powinny być zaszczepione na choroby zakaźne zgodnie z krajowym kalendarzem szczepień, gdyż ryzyko reakcji niepożądanych nie przekracza ryzyka populacyjnego [10].

### Postępowanie prewencyjne

Postępowanie prewencyjne odgrywa bardzo dużą rolę u pacjentów z mastocytozą. Istotne jest edukowanie pacjentów oraz ich opiekunów, unikanie przez nich czynników ryzyka wystąpienia anafilaksji oraz odpowiednie zaopatrzenie w leki krytyczne. Każdy pacjent powinien być wyposażony w zestaw przeciwwstrząsowy (ampułkostrzykawkę z adrenaliną) z uwagi na ryzyko wystąpienia anafilaksji. Chorzy bezwzględnie powinni unikać znanych im czynników wyzwalających reakcję. Pacjentom rekomenduje się eliminację alkoholu, a także nie podaje się aspiryny, NLPZ, kodeiny, opioidów, polimyksyny B, dożylnych środków kontrastujących bez potwierdzonej tolerancji tych substancji przez pacjenta. Ze względu na możliwą reakcję anafilaktyczną po ukąszeniach zaleca się ograniczenie ekspozycji na owady do minimum, co umożliwiają moskitiery, ubrania ochronne oraz środki odstraszające lub owadobójcze. Dodatkowo u dzieci z mastocytozą należy zadbać o odpowiednią podaż witaminy D oraz wapnia. Dobrą praktyką jest posiadanie podróźnej karty informacyjnej o chorobie [19].

### Reakcje nadwrażliwości u dzieci chorych na mastocytozę

Częstość występowania anafilaksji w populacji ogólnej plasuje się między 0,02-0,5% [8,20]. Wśród chorych na mastocytozę prawdopodobieństwo reakcji anafilaktycznej jest wyższe, w tym u dorosłych (30-50%) [20-22], zdarza się ona zdecydowanie częściej niż u pacjentów pediatrycznych (4-9%) [20-22]. Co ciekawe anafilaksje wśród chorych na mastocytozę częściej występują u mężczyzn, niż u kobiet, dotyczy to populacji zarówno dorosłych jak i dzieci [20].

U pacjentów pediatrycznych ryzyko anafilaksji jest co prawda niższe niż w populacji dorosłych, natomiast w najcięższej postaci CM, jaką stanowi uogólniona skórna mastocytoza (ang. *diffuse cutaneous mastocytosis* – DCM), zwiększone jest ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktycznych (30-50%) [20]. W plamisto-grudkowej mastocytozie skóry (ang. *maculopapular cutaneous mastocytosis* – MPCM) jest to ryzyko rzędu 1,5–3,9% [20].

Reakcje nadwrażliwości zależne od mediatorów, w tym ciężkie anafilaksje mogą być wywołane przez szereg czynników. Wśród populacji dzieci z mastocytozą reakcje anafilaktyczne najczęściej wywoływane są przez niezidentyfikowane czynniki (60%) [8, 20, 21, 22], w odróżnieniu od populacji ogólnej dzieci (czynniki pokarmowe) [8, 20]. Wśród pacjentów pediatrycznych chorujących na mastocytoz odnotowano również liczne reakcje anafilaktyczne po pokarmach, skokach do zimnej wody, szczepieniach oraz lekach [8,20- 22].

W literaturze leki są wymienione jako jeden z częstszych czynników prowadzących do reakcji nadwrażliwości związanych z mediatorami mastocytów i anafilaksji, wymieniane są: niesteroidowe leki przeciwzapalne (zwłaszcza kwas acetylosalicylowy), antybiotyki (b-laktamowe, aminoglikozydy, wankomycynę, streptomycynę), fenylefrynę, leki przeciwkaszlowe z kodeiną, leki używane do znieczulenia miejscowego i ogólnego, środki zwiotczające mięśnie, środki kontrastujące [8,20- 22].

Należy jednak zaznaczyć, że z racji braku randomizowanych badań w tym temacie, nie można jednoznacznie uznać żadnej z wyżej wymienionych leków jako czynników bezpośrednio wywołujących anafilaksje u osób z mastocytozą [20], co za tym idzie, choroba ta nie jest bezpośrednim przeciwwskazaniem do ich stosowania. Natomiast należy pamiętać o możliwości wystąpienia epizodu i dobrać leki z ostrożnością oraz stosować profilaktykę przeciwmiediatorową [8,20-22].

### Przygotowanie do zabiegów chirurgicznych - wskazówki dla anestezjologa i operatora

W celu minimalizacji ryzyka wystąpienia anafilaksji okołozabiegowej, mogącej wynikać z wielu różnych czynników (m.in. stres psychiczny, leki stosowane podczas zabiegów, czynniki drażniące i uszkodzające tkanki, temperatura otoczenia [8,20,22]) należy podjąć pewne działania i procedury:

1. Zaleca się profilaktykę terapii antymediatorowej (ang. *prophylactic antimediator therapy* – PAT) godzinę przed planowanym zabiegiem z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych (blokery H1 i H2). Oprócz leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H1 i H2, warto rozważyć zastosowanie w premedykacji glikokortykosteroidów dożylnie oraz diazepam doustnie [8,20,22].
2. Zalecane jest wykonywanie przed zabiegiem testów śródskórnych z lekami, które zostaną użyte podczas zabiegu, ale tylko u osób obciążonych wywiadem wystąpienia reakcji nadwrażliwości na znieczulenie w przeszłości. U chorych, którzy nie są obciążeni wywiadem, nie jest to wskazane profilaktycznie [20].
3. W przypadku, kiedy u chorego wystąpiła już wcześniej reakcja anafilaktyczna na dany lek, jest to bezpośrednie przeciwwskazanie do ponownego zastosowania [20]. Leki do zabiegu powinny być dobierane na podstawie potencjalnych wcześniejszych reakcji nadwrażliwości, które mogły wystąpić w trakcie przebytych operacji [20].
4. Jeżeli u pacjenta wystąpiła anafilaksja w czasie zabiegu operacyjnego, powinno się wykonać diagnostykę w kierunku ustalenia przyczyny reakcji (leki, środki znieczulające, środki dezynfekcyjne, sama procedura, temperatura otoczenia, antybiotyki). Możliwe jest to przez oznaczenie przeciwciał IgE oraz testy skórne [20,22].
5. Do wprowadzenia znieczulenia i procedury intubacji możliwe jest użycie anestetyków wziewnych [20].
6. U wszystkich pacjentów z mastocytozą, szczególnie uwagę należy zwrócić na redukcję czynników, które mogą wyzwoić wyrzut mediatorów, a co za tym idzie reakcje anafilaktyczne, takich jak: stres emocjonalny, duże wahania temperatur (wychłodzenie, przegrzanie), ból, uszkodzenie tkanek (tarcie, ucisk). Zaleca się: kontrolowanie i zapewnienie odpowiedniej temperatury otoczenia (sala operacyjna) oraz ciała pacjenta w trakcie zabiegu, unikanie nadmiernego podrażnienia

ciała, minimalizacja stresu, ostrożne używanie cewników nosowych (minimalizacja możliwości krwawienia), ograniczenie liczby stosowanych substancji chemicznych do jak najmniejszej, unikanie używania atropiny [20,22].

7. Pacjent dorosły, a w przypadku dziecka rodzice bądź opiekunowie prawni powinni poinformować lekarza (chirurga oraz anestezjologa) przed zabiegiem o rozpoznaniu mastocytozy. Szczególnie ważna jest uważność anestezjologów. Należy zwracać uwagę na wczesne objawy reakcji anafilaktycznej, takie jak: nagły rumień twarzy lub pokrzywka (czy też inne wysypki skórne, które mogą być nieobecne lub słabo wyrażone), hipotensja, tachykardia, czy też objawy ze strony układu oddechowego (skurcz oskrzeli). W takich sytuacjach powinna być podana adrenalina [20].
8. Dużą uwagę należy zwrócić na dobór środków zwiotczających mięśnie. Zaleca się podawanie tych leków, które są obciążone mniejszym ryzykiem uwolnienia histaminy (cisatrakurium lub wekuronium) [20,22].
9. Do znieczulenia przewodowego zaleca się stosowanie pochodnych amidowych, nieesterazowych [20,22].

Mastocytoza nie stanowi przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego, natomiast tak jak w przypadku innych leków, należy pamiętać o dobieraniu ich podczas zabiegu z rozwagą i ostrożnością mając na uwadze możliwość wystąpienia anafilaksji.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Agnieszka Gaczkowska

Zakład Dydaktyki Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

ul. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 36

✉ agaczkowska@ump.edu.pl

## Piśmiennictwo/References

1. Giona F. Pediatric Mastocytosis: An Update. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021;13(1):e2021069. doi: 10.4084/MJHID.2021.069. PMID: 34804443; PMCID: PMC8577558.
2. Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, et al. 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(6):813-21. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02812.x. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22458675; PMCID: PMC3349769.
3. Frieri M, Quershi M. Pediatric Mastocytosis: A Review of the Literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2013;26(4):175-80. doi: 10.1089/ped.2013.0275. PMID: 24380017; PMCID: PMC3869446.
4. Zasowska-Nowak A, Ciałkowska-Rysz A. Systemic mastocytosis – a complex problem of symptomatic treatment. *Medycyna Paliatywna/ Palliative Medicine.* 2020;12(2):47-55. doi:10.5114/pm.2020.97427.
5. Méni C, Bruneau J, Geogin-Lavialle S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):642-51. doi:10.1111/bjd.13567. Epub 2015 Feb 8. PMID: 25662299.
6. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. 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(1):35-45. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.034. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26476479.
7. Lange M, Flisiak I, Kapińska-Mrowiecka M, et al. Mastocytosis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny.* 2018;105(3):358-383. doi:10.5114/dr.2018.77108.
8. Matito A, Carter M. Cutaneous and systemic mastocytosis in children: a risk factor for anaphylaxis? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(5):22. doi: 10.1007/s11882-015-0525-1. PMID: 26139333.
9. Przypadek mastocytozy na dyżurze - opis przypadku Mastocytosis case in the emergency operating theatre - case report Jolanta Tomaszewska, Andrzej Walczak, Briseida Arrazola Cabrera Hospital Marina Salud, Denia, Provincia Alicante, Spain. 2012.
10. Lange M, Hartmann K, Carter MC, et al. Molecular Background, Clinical Features and Management of Pediatric Mastocytosis: Status 2021. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2586. doi: 10.3390/ijms22052586. PMID: 33806685; PMCID: PMC7961542.
11. Hus M, Szudy-Szczyrek A, Helbig G i in. Diagnostyka i leczenie mastocytozy układowej - stanowisko ekspertów. *Hematologia,* 2020;11(2):61-72. <https://doi.org/10.5603/Hem.2020.0008>.
12. Van Rymenam A , Sacré JP , Dezfoulian B , Dresse MF , Seghaye MC *Rev Med Liege* 2020;75(10):636-638.
13. Lange M, Nedoszytko B, Górska A, et al Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity. *Arch Med Sci.* 2012;8(3):533-41. doi: 10.5114/aoms.2012.29409. PMID: 22852012; PMCID: PMC3400919.
14. Matito A, Azaña JM, Torreló A, Alvarez-Twose I. Mastocytoza skórna u dorosłych i dzieci: nowa klasyfikacja i czynniki prognostyczne. *Immunol. Alergia Clin. N. Jestem.* 2018;38:351-63.
15. Carter MC. „Paediatric Mastocytosis”. *Archives of Disease in Childhood* 2002;86(5):315-19. doi: 10.1136/adc.86.5.315.
16. Lewandowski, Krzysztof. „1.7. Mastocytoza.” *Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja* 2020;6(A):86-98.
17. Liu, Mona M, et al. „Treatment of systemic mastocytosis in an infant with midostaurin.” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2019;7(8):2929-31.
18. Ustun, Celalettin, David L. DeRemer, and Cem Akin. „Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of systemic mastocytosis.” *Leukemia research* 2011;35(9):1143-52.
19. Heide, Rogier, et al. „Mastocytosis in children: a protocol for management.” *Pediatric dermatology* 2008;25(4):493-500.
20. Czarny J, Lange M, Nedoszytko M i wsp. Nadwrażliwość i alergia na leki u chorych na mastocytozę: Drug hypersensitivity reactions and allergy in patients with mastocytosis. *Dermatology Review / Przegląd Dermatologiczny* 2017;104(1):22-30. doi: 10.5114/dr.2017.66219.
21. Czarny J. Analiza naturalnego przebiegu mastocytozy u dzieci oraz roli mutacji D816V genu KIT we krwi obwodowej w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu choroby. Podrozdział 1.1.2 Mastocytoza układowa. 2020; rozprawa doktorska: 12., Gdański Uniwersytet Medyczny; <https://ppm.gumed.edu.pl/info/phd/GUM1f882fc26ef34a31be473827e526872d/>.
22. Mori F, Crisafulli G, Bianchi A, et al. Drugs and Vaccines Hypersensitivity in Children with Mastocytosis. *Journal of Clinical Medicine* 2022;11:3153. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11113153>; PMID: 35683540; PMCID: PMC9181546.