



INFORMAZIONI PER I PAZIENTI CON DIAGNOSI DI MASTOCITOSI E I LORO MEDICI CURANTI (Vedi nota a piè di pagina)

L'informazione ai pazienti è uno degli elementi fondamentali della pratica medica, soprattutto in quelle malattie i cui sintomi possono essere scatenati da diversi agenti capaci di dare luogo a gravi complicazioni. Nel caso delle mastocitosi, questi agenti esistono ed è indispensabile che tanto i pazienti quanto i loro medici curanti li conoscano approfonditamente.

Ci occuperemo ora dei diversi agenti che possono scatenare l'attivazione dei mastociti. Non tutti i pazienti che soffrono di mastocitosi reagiscono allo stesso modo dinanzi agli agenti che stiamo per citare; tuttavia, in questi pazienti la possibilità di sviluppare complicazioni è significativamente più alta che nella popolazione normale. Questo studio è basato tanto sulla letteratura medica quanto sull'esperienza clinica dell'Unità per la Diagnosi e il Trattamento delle Mastocitosi dell'Ospedale Ramón y Cajal di Madrid.

I pazienti devono portare sempre con sé queste note ogni volta che si recano in un ospedale o ad una visita medica. E' altresì opportuno che il paziente indossi una medaglietta o un braccialetto che identifichi la malattia di cui soffre.

Prima versione, gennaio 1998. Ultimo aggiornamento, 24 novembre 2004

NOTA: Questo protocollo è stato elaborato dall'Unità Mastocitosi dell'Ospedale Ramón y Cajal e dalla Rete Spagnola Mastocitosi. Può essere diffuso liberamente purché se ne citi espressamente la provenienza. Questi protocolli sono stati pubblicati in parte o totalmente in diversi articoli. Parte delle informazioni contenute in questo quaderno sono già state pubblicate.

Copyright: Unità Mastocitosi dell'Ospedale Ramón y Cajal. Rete Spagnola Mastocitosi (REMA) (<http://www.redesmastocitosis.com/>). Proibita la divulgazione se priva di una esplicita citazione della provenienza.

FATTORI CHE POSSONO DARE LUOGO ALLA LIBERAZIONE DI MEDIATORI DA PARTE DEL MASTOCITO.

1. Agenti fisici

Calore. Usare acqua tiepida per il bagno e la doccia. Non sfregare con l'asciugamano per asciugare la pelle.

Freddo

Pressione

Sfregamento delle lesioni cutanee. Devono evitarsi le manovre di provocazione quali il segno di Darier, specialmente in caso di lesioni di grandi dimensioni (mastocitomi), per il rischio di liberazione massiccia di mediatori.

2. Fattori emozionali

Stress.

Ansia. L'irritabilità può causare una liberazione importante di mediatori nei bambini.

3. Droghe e farmaci

- Aspirina e tutti i farmaci che contengono lo stesso principio attivo (acido acetilsalicilico)
- Antiinfiammatori non steroidei (conosciuti comunemente come antireumatici. Acido mefenamico, butibufeno, diclofenaco, fenbufen, fenilbutazone, flurbiprofen, ibuprofeno, indometacina, ketoprofene, ketorolac, meclofenamato, nabumetone, naproxen, piroxicam, propifenazone)
- Codeina. Morfina e tutti i suoi derivati (buprenorfina, dolantina, petidina, etc.)
- Antitossigeni (p. es. quelli che contengono dextrometorfano o dimemorfanolo)
- Alcool
- Rilassanti muscolari impiegati nell'anestesia generale
- Induttori impiegati nell'anestesia generale
- Non utilizzare beta-bloccanti durante l'anestesia generale o lo shock anafilattico
- Anestesici locali
- Mezzi di contrasto impiegati in diversi esami radiologici
- Interferone alfa
- Clorodeossadenosina (2-CDA) (Javed Sheik, comunicazione personale, settembre 2002)

4. Altri

Molecole di alto peso molecolare impiegate in caso di ipotensione o ipovolemia come il dextransol.

PROTOCOLLI SPECIFICI CHE DEVONO ESSERE SEGUITI NEI PAZIENTI CON MASTOCITOSI

A. Protocollo di anestesia generale in pazienti **adulti** affetti da mastocitosi

Molti dei farmaci usati nella preanestesia, nella fase di induzione della stessa, o nella postanestesia, possono provocare reazioni anafilattiche o anafilattoidi, così come gravi alterazioni nella coagulazione sanguigna. Tali quadri si producono a causa della liberazione di mediatori chimici mastocitari, sia preformati (istamina, eparina, triptasi), sia originati durante il processo di stimolazione mastocitaria (PGD₂, LTC₄). La capacità di alcune di queste sostanze di scatenare la degranulazione mastocitaria è stata dimostrata “in vitro” e inoltre sono stati descritti vari casi di reazioni gravi durante l’anestesia. L’incidenza reale di tali episodi non è stata ancora determinata, anche se, sicuramente, la loro frequenza è stata sinora sottostimata perché non esiste una letteratura specifica al riguardo.

Il meccanismo che dà origine a questi quadri può essere mediato dai recettori dell’immunoglobina E, i recettori Fc gamma o attraverso il sistema del complemento. I mediatori liberati da uno qualsiasi di questi due meccanismi agiscono sugli organi bersaglio come il cuore, i vasi, la pelle, i polmoni e altri, e possono dare luogo a disturbi cardiaci, emodinamici e metabolici simili a quelli osservabili nella reazione anafilattica o in gravi disturbi della coagulazione.

L’anestesia generale rappresenta, pertanto, un rischio evidente per i pazienti affetti da mastocitosi localizzate o generalizzate. Il protocollo che segue è indicato in tutti i tipi di patologie proliferative del mastocito e non solo nelle forme aggressive della malattia.

Questo protocollo è basato su uno studio esaustivo della letteratura esistente e sull’esperienza dell’Unità Mastocitosi di questo Ospedale. E’ stato elaborato dai dottori María Luisa Gutiérrez Benavides (Servizio di Anestesia Generale) y Luis Escribano Mora (Servizio di Ematologia).

A.1. PREPARAZIONE GENERALE

- A1.1. Prednisone. 60 mg 13, 7 ore prima e 1 ora prima dell’anestesia (**opzionale**)
- A.1.2. Maleato di desclorfeniramina (Polaramine^R): 5 mg IV 1 ora prima dell’anestesia
- A.1.3. Ranitidina: 100 mg disciolti in 50 ml di soluzione fisiologica 1 ora prima dell’anestesia
- A.1.4. Singulair: 1 compressa da 10 mg 24 ore prima e un’altra 1 ora prima (M. Castells, comunicazione personale, ottobre 2002)

A.2. PREMEDICAZIONE

- A.2.1. La sedazione è importante per evitare l’ansia. Il valium o farmaci simili possono essere impiegati senza problemi.

A.3. INDUZIONE

A.3.1. Etomidato. Dosi: 0,3 mg/kg di peso

A.4. RILASSANTE MUSCOLARE

A.4.1. Vecuronio. Dosi: 0,1 mg/kg di peso

A.5. MANTENIMENTO

A.5.1. Inalatori fluorati. Da utilizzare in una concentrazione sufficiente per mantenere una anestesia profonda.

A.6. ALTRE CONSIDERAZIONI

A.6.1. La morfina e tutti i suoi derivati (dolantina, fentanil, etc) devono essere esclusi come analgesici nelle mastocitosi.

A.6.2. I coloidi possono provocare reazioni anafilattiche nelle mastocitosi e non devono essere utilizzati in nessuna fase dell'anestesia e neppure al di fuori di essa.

A.6.3. Il diazepam può essere utilizzato senza problemi.

A.6.4. Non utilizzare bloccanti β -adrenergici blockers e neppure α -adrenergic blockers. Non utilizzare antagonisti dei recettori colinergici.

A.7. TRATTAMENTO DEGLI EPISODI DI LIBERAZIONE ACUTA DI MEDIATORI DURANTE L'ANESTESIA

A.7.1. Shock anafilattico: Epinefrina, Flebocortid, antistaminici H1 y H2

A.7.2. Ipotensione severa: Fluidoterapia (non coloidi) Epinefrina, Dopamina, Dobutamina

A.7.3. Sindrome emorragica. Da trattare a seconda delle anomalie riscontrate nello studio della coagulazione. Valutare la possibilità di iperfibrinolisi

B. PROTOCOLLO DI ANESTESIA LOCALE IN PAZIENTI CON MASTOCITOSI

Le tecniche di anestesia loco-regionale devono essere considerate la scelta d'elezione in questi pazienti. Perciò, ogni volta che sia possibile, esse dovranno sostituire l'anestesia generale.

Queste norme sono applicabili in tutti i tipi di anestesia loco-regionale, da una biopsia cutanea o del midollo osseo sino al blocco epidurale, l'anestesia intrarachidea o il blocco dei plessi.

B.1. Se esiste una storia di reazioni pregresse o se il paziente non ha mai ricevuto una anestesia locale, si utilizzerà lo stesso protocollo di preparazione indicato per l'anestesia generale.

B.2. Si devono utilizzare derivati di tipo amidico come la Bupivacaina, la lidocaina e la mepivacaina. Il nostro gruppo predilige la BUPIVACAINA. Gli anestetici locali che contengono il gruppo estereo come la procaina, la clorprocaina e la pontocaina sono controindicati.

C. ESPLORAZIONI RADIOLOGICHE CON MEZZI DI CONTRASTO O QUALSIASI ESAME CHE SUPPONGA UNO STRESS IMPORTANTE PER IL PAZIENTE.

L'esperienza clinica e gli studi "in vitro" hanno dimostrato che la maggior parte dei mezzi di contrasto usati negli esami radiologici possono produrre, per diversi meccanismi, la liberazione di mediatori mastocitari. Per questo, ogni volta che sia possibile, tale tipo di esplorazione andrà evitata. Nel caso che il loro impiego sia imprescindibile, bisognerà scegliere i mezzi di contrasto di basso peso molecolare come ioxaglato, iopromida e iotrolan la cui capacità di indurre la degranolazione mastocitaria è minore.

In tutti i casi i pazienti dovranno ricevere la stessa preparazione che è stata indicata per l'anestesia generale:

C.1. Prednisone. 60 mg 13, 7 ore prima e 1 ora prima dell' anestesia (**opzionale**)

C.2. Maleato di desclorfeniramina (Polaramine^R): 5 mg 1 (fiala IV) 1 ora prima dell'anestesia

C.3. Ranitidina: 100 mg disciolti in 50 ml di soluzione fisiologica 1 ora prima dell'anestesia

C.4. Singulair: 1 compressa da 10 mg 24 ore prima e un'altra 1 ora prima (M. Castells, comunicazione personale, ottobre 2002)

L'esplorazione deve essere svolta sotto stretto controllo e con il monitoraggio adeguato.

D. CONDOTTA DA SEGUIRE IN CASO DI SHOCK ANAFILATTICO PROVOCATO DA PUNTURE DI INSETTI COME ZANZARE, API O VESPE*:

1. Negli **adulti** va somministrata immediatamente una fiala autoiniezzabile di ADRENALINA (Adreject 0,3 ml) o adrenalina all' 1/1000 0,3 A 0,5 ml per via SOTTOCUTANEA. Tutti i pazienti o i loro familiari dovranno essere previamente istruiti al riguardo.

In caso di reazioni locali o di reazioni sistemiche senza collasso vascolare si utilizzeranno antistaminici H1 (ad es. Polaramine 6 mg per via orale) e H2 (ranitidina 300 mg per via orale), insieme a prednisone mg/kg di peso.

Nei **bambini**, nel caso necessitano di adrenalina, bisogna impiegare la dose adeguata in base al peso.

2. Il paziente dovrà essere ricoverato con urgenza nell'ospedale più vicino.

***NOTA IMPORTANTE: L'adrenalina deve essere usata solo in pazienti con quadro sistemico e ipotensione severa e mai se si tratta esclusivamente di reazioni locali senza alterazioni della pressione arteriale.**

Consulti Medici:

Luis Escribano, M.D., Ph.D

Servizio di Ematologia

Unità Mastocitosi

Ospedale Ramón y Cajal

Tel: (0034) 91-3368224

e-mail: lescribano.hrc@salud.madrid.org

Dr.ssa Rosa Núñez, M.D.: rnunez.hrc@salud.madrid.org

Questioni amministrative (appuntamenti, pratiche amministrative, etc.):

Rubén Moya Fernández

Segretario dell' Unità Mastocitosi

e-mail: unimastocitosis.hrc@salud.madrid.org

Per qualsiasi dubbio potete mettervi in contatto con noi

Bibliografia

1. Stellato C, De Paulis A, Cirillo R et al. Heterogeneity of human mast cells and basophils in response to muscle relaxants. *Anesthesiology* 1991;74:1078-1086.
 2. Marone G, Stellato C. Activation of human mast cells and basophils by general anaesthetic drugs. *Monogr.Allergy* 1992;30:54-73.
 3. Stellato C, Marone G. Mast cells and basophils in adverse reactions to drugs used during general anesthesia. *Chem.Immunol.* 1995;62:108-131.
 5. Scott HW, Jr., Parris WC, Sandidge PC, Oates JA, Roberts LJ. Hazards in operative management of patients with systemic mastocytosis. *Ann.Surg.* 1983;197:507-514.
 6. Desborough JP, Taylor I, Hattersley A et al. Massive histamine release in a patient with systemic mastocytosis. *Br.J.Anaesth.* 1990;65:833-836.
 7. Greenblatt EP, Chen L. Urticaria pigmentosa: An anesthetic challenge. *J.Clin.Anesth.* 1990;2:108-115.
 9. Ojeda A, Crespo A, Crespo V et al. Telangiectasia maculosa eruptiva persistente con afectación sistémica y evolución postoperatoria fatal. *Actas Dermosifiliogr* 1996;87:539-542.
 10. Vaughan STA, Jones GN. Systemic mastocytosis presenting as profound cardiovascular collapse during anaesthesia. *Anaesthesia* 1998;53:804-807.
 11. 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.
 13. Lerno G, Slaats G, Coenen E, Herregods L, Rolly G. Anaesthetic management of systemic mastocytosis. *Br.J.Anaesth.* 1990;65:254-257.
 17. Borgeat A, Ruetsch YA. Anesthesia in a patient with malignant systemic mastocytosis using a total intravenous anesthetic technique. *Anesth.Analg.* 1998;86:442-444.
 18. Auvray L, Letourneau B, Freysz M. Mastocytosis: general anesthesia with remifentanyl and sevoflurane. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 2001;20:635-638.
 19. Worobec AS. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 2000;14:659-687.
 20. Fisher MM, Baldo BA. Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactoid reactions. *Br.J.Anaesth.* 1998;80:26-29.
- Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao A, Metcalfe D. Mastocytosis: Current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol*, 2002, 81:677-690
- Escribano L, R. Núñez.. MASTOCITOSIS. En Sanz MA, Carreras E. Manual de Hematología, Ed. Antares. Pag 7-13, 2002

CARDIOTOSSICITA' DEGLI ANTISTAMINICI

Gli antagonisti dei recettori H1 dell'istamina sono farmaci ampiamente utilizzati nella pratica clinica. A parte i loro effetti collaterali ben conosciuti (diversi a seconda del tipo di preparato), quali la diminuzione della capacità di attenzione, la sonnolenza, l'aumento di peso e altri, alcuni di questi farmaci possono avere un'azione cardiotossica. Tra gli effetti cardiotossici sono stati descritti l'allungamento del QT, la sindrome di torsades de pointes e la depressione cardiorespiratoria. Nella presente tabella (ripresa da Zhang TH. Current Medical Chemistry 4: 171-184, 1997) si classificano questi farmaci a in base ai loro effetti cardiotossici.

Antagonisti H1 cardiotossici quando utilizzati in dosi normali:

- Astemizolo: Astemizol, Esmacen, Hismanal® Histaminos® Hubermizol® Paralergin®, Retolen® Rifedot®
- Difenidramina: Acetuber®, Bisolvon compositum®, Maboterpen®, Paidoterin®, Soñodor®.
- Idroxizina: Atarax®, Calmoplex®, Difilina Asmora®, Dolodens®.
- Terfenadina: Cyater®, Cyater forte®, Rapidal®, Terfenadina Normon®, Ternadin®, Triludan®

Antagonisti H1 cardiotossici quando utilizzati in forti dosi:

- Clorfeniramina: Celesemine®, Coricidinc®, Couldina®, Desenfriol®, Hubergrip®, Paidoterin®, Polaramine®, Propalgina®, Rinofrenal®.
- Ciproeptadina: Anti-anorex®, Covitasa®, Desarrolo®, Glotone®, Pranzo®, Stolina®, Trimetabol®, Troforex®.
- Ebastina (solo in studi sperimentali): Ebastel®
- Prometazina (studi sperimentali): Actithiol antistaminico®, Psico-soma®.
- Pirilamina (studi sperimentali)

Antagonisti H1 senza cardiotoxicità rilevante

- Acrivastina:
- Carebastina:
- Cetirizina: Alerlisin® Zyrtec® Virlix®
- Fexofenadina: Telfast®
- Loratadina: Civeran®, Clarityne®, Optimin®, Velodan®
- Desloratadina: Aerius®
- Azelastina:
- Chetotifene: Zasten®
- Mequitazina: Mircol®
- Oxatomide: Oxatokei®, Oxleti® Tanzal®