



MASTOCITOSE*

Factores que podem desencadear a liberação de mediadores por parte dos mast citos

Protocolos específicos que se devem ser seguidos em pacientes com mastocitose

Instituto de estudios de Mastocitosis de Castilla la Mancha (CLMast)

Red Española de Mastocitosis (REMA)

**Hospital Virgen del Valle
Complejo Hospitalario de Toledo
Servicio de Salud de Castilla la Mancha (SESCAM)**

Luis Escribano, M.D., Ph.D
Director
Coordinador da Red Española de Mastocitosis

Iván  lvarez Twose, M.D.
Médico Adjunto

Laura Sánchez Muñoz, M.D., Ph.D.
Médica Adjunta

Isabel Sánchez Matas, M.D.
Médica Adjunta

*Agradecemos a Cristina Teod sio y Lisa Morrison Thuler la traducción al Portugués

Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha
Hospital Virgen del Valle, Carretera de Cobisa, s/n Toledo-45071
Teléfono: 925269334

Secretaría: secretariaclmast.cht@sescam.jccm.es

FACTORES QUE PODEM DESENCADEAR A LIBERAÇÃO DE MEDIADORES POR PARTE DOS MASTÓCITOS

1. Agentes Físicos

1.1 - Frequentes

a. Calor – Usar água tépida para o banho e duche. Não esfregar com força com a toalha para secar a pele. Terminar de secar-se utilizando um secador na posição de temperatura morna;

b. Frio;

c. Pressão - Traumatismos no couro cabeludo de doentes que têm lesões nessa zona;

- Fricção das lesões cutâneas. Evitar-se-ão as provas de provocação como o sinal de Darier, especialmente em lesões de grande tamanho (mastocitomas), pelo risco de liberação massiva de mediadores;

1.2 – Raros

d. Endoscopias [panendoscopia, rectoscopia, colonoscopia];

e. Manipulação do intestino em cirurgia abdominal;

2. Factores Emocionais (frequentes)

a. Stress (frequente);

b. Ansiedade (frequente);

3. Miscelânea

3.1 – Infecções ou síndromes febris de qualquer etiologia (frequente);

3.2 – Dentição em crianças (frequente);

3.3 – Vacinação em crianças (infrequente);

4. Fármacos e medicamentos

4.1 - Aspirina e todos os medicamentos que contenham **ácido acetilsalicílico**; *

-Outros **anti-inflamatórios não esteróides** * (conhecidos vulgarmente como antireumáticos): ácido mefenâmico, butibufeno, diclofenaco, fenbufén, fenilbutazona, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meclofenamato, metimazol, nabumetona, naproxeno, piroxicam, propifenazona;

Aspirina e outro Agentes Antiinflamatórios Não-Esteroides

<1% em crianças

4/163 (2.5%) em adultos

4.2 - **Codeína. Morfina e todos os seus derivados** (buprenorfina, dolantina, petidina, etc.);

Morfina, codeína, dolantina - Merperidina, dextrometorfano, dimemorfano : <1%

4.3 – **Antitussígenos** (que contenham dextrometorfano, dimemorfano ou similares);

4.4 – **Relaxantes musculares usados na anestesia geral; ‡**
Indutores usados em anestesia geral; ‡

Indutores Anestésicos e Relaxantes Musculares

Infrequente

1/163 (0.6%) na nossa série

Em nenhum caso utilizando os protocolos do REMA

NOTA: Não usar beta-bloqueantes durante a anestesia geral ou em casos de choque anafilático.

4.5 – **Anestésicos locais; ¶**

Anestesia Local

Raro utilizando derivados de amidas

4.6 – **Meios de contraste** usados para estudos **radiológicos** diversos;

Elementos de Contraste Radiológicos

Raro;

Não detectado em casos em que tenham sido aplicados os protocolos recomendados pela REMA;

4.7 – **Álcool; †**

Raro (< 1%);

4.8 - **Interferão Alfa 2b; #**

Raro;

Não detectado em casos em que tenham sido aplicados os protocolos recomendados pela REMA;

4.9 - **Clorodeoxiadenosina** (Cladribina ou 2-Cda)

Raro (descrito em apenas um caso - J. Sheik, Beth Israel Hospital, Harvard Medical School, comunicação pessoal, Setembro 2002);

4.10 – **Hidroxiurea**

Raro (descrito em apenas um caso – L. Escribano, Junho 2007);

* - A frequência de mastocitoses pediátricas com reacções severas secundárias a anti-inflamatórios não esteróides é de cerca de 3% (CLMast, dados não publicados, Junho 2008). Em adultos, esta frequência é de cerca de 11% (CLMast, dados não publicados, Junho 2008).

‡ - Não se registaram reacções adversas em 45 procedimentos cirúrgicos com anestesia geral usando os protocolos da REMA (ver apartado “Protocolos específicos que devem ser usados em pacientes com mastocitose”);

† - Raro, <0,5% (REMA, dados não publicados, 1984-2006)

¶ - Não se registaram reacções adversas em 850 biopsias de medula óssea y 1235 biopsias cutâneas. Em todos os casos supra referidos foi usada a pré-medicação adequada (REMA, dados não publicados, 1984-2006). Em dois casos com historial prévio de anafilaxia por stress, a biopsia de medula óssea foi realizada na UCI com pré-medicação e propofol (REMA, dados não publicados);

- Não se registaram reacções adversas em 23 casos tratados com interferão nos quais se usou a pré-medicação indicada no apartado “Protocolos específicos que devem ser usados em pacientes com mastocitose”, administrando-se as 3 primeiras doses na UCI (L. Escribano, dados não publicados, 1995-2006);

5. Outros

5.1 - Moléculas com elevado peso molecular, usadas em casos de hipotensão ou hipovolemia, como por exemplo o dextrano (infrequente - incidência exacta desconhecida).

PROTOCOLOS ESPECIFICOS QUE SE DEVEM SER SEGUIDOS EM PACIENTES COM MASTOCITOSE

A. PROTOCOLO DE ANESTESIA GERAL EM DOENTES ADULTOS COM MASTOCITOSE

Muitos dos fármacos usados na pré-anestesia, na fase de indução da mesma ou na pós-anestesia podem causar reacções anafilácticas ou anafilactóides, bem como graves alterações da coagulação sanguínea. Estes quadros resultam da liberação de mediadores químicos mastocitários, tanto preexistentes (histamina, heparina, triptase) como produzidos durante o processo de activação mastocitária (PGD₂, LTC₄). A capacidade que têm algumas destas substâncias para desencadear a desgranulação mastocitária foi já demonstrada *in vitro*, no entanto têm-se descrito vários casos de reacções graves durante a anestesia. A incidência real destes episódios é desconhecida se bem que, muito provavelmente, a sua frequência tem sido subestimada, uma vez que não existe registo escrito de todos os casos.

O mecanismo pelo que produzem estes quadros pode ser mediado pelos receptores para a imunoglobulina E, pelos receptores de Fc γ (gamma) ou através do sistema de complemento. Os mediadores liberados por qualquer destes mecanismos, actuando em órgãos ou tecidos alvo – como são o coração, os vasos sanguíneos, a pele, os pulmões e outros – podem originar transtornos cardíacos, hemodinâmicos e metabólicos, semelhantes aos observados numa reacção anafiláctica, ou graves transtornos da coagulação.

A anestesia geral representa um risco evidente para um grupo de doentes (cuja frequência não está estabelecida) que sofrem de mastocitose localizada ou generalizada. O protocolo que se apresenta está indicado para todo o tipo de patologia proliferativa do mastócito e não só para as formas mais agressivas da doença.

Este protocolo está baseado numa revisão exaustiva da literatura e na experiência da Unidad de Mastocitosis deste Hospital. Foi elaborado em conjunto pela Dra. María Luísa Gutierrez Benavides (Servicio de Anestesia General, Hospital Ramón y Cajal, Madrid) y pelo Dr. Luís Escribano Mora (Instituto de estudios de mastocitosis de Castilla la Mancha – CLMast – Red Española de Mastocitosis – REMA).

A.1. – Preparação Geral

Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha
Hospital Virgen del Valle, Carretera de Cobisa, s/n Toledo-45071
Teléfono: 925269334
Secretaría: secretariaclmast.cht@sescam.jccm.es

- A.1.1. - Prednisona. 50 mg 8 horas e 1 hora antes da anestesia (**opcional**);
- A.1.2. Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV 1 hora antes da anestesia;
- A.1.3. Ranitidina: 100 mg dissolvidos em 50 ml de soro fisiológico 1 hora antes da anestesia;
- A.1.4. Singulair®: 1 comprimido de 10 mg 24 horas antes e outro 1 hora antes da anestesia (M. Castells, comunicação pessoal, Outubro 2002);

A.2. Pré-medicação

- A.2.1. A sedação é importante para evitar a ansiedade. Poder-se-ão usar Valium ou medicamentos semelhantes sem problemas.

A.3. Indução

- A.3.1. Etomidato. Dosagem: 0,3 mg/kg de peso

A.4. Relaxante muscular

- A.4.1. Vecuronio. Dosagem: 0,1 mg/kg de peso

A.5. Manutenção

- A.5.1. Inhalantes “fluorane” (*sevoflurane*) por via inalatória: Usar-se-ão numa concentração suficiente para manter uma anestesia profunda.

A.6. Outras considerações

- A.6.1. A morfina e todos os seus derivados (dolantina, fentanilo, entre outros) devem ser excluídos como analgésicos na mastocitose. Não existem dados sobre a segurança da utilização do remifentanilo na mastocitose.

- A.6.2. Os colóides podem provocar reacções anafiláticas em doentes com mastocitose e não devem ser utilizados nem durante a anestesia nem em qualquer outra situação.

- A.6.3. Os diacepóxidos podem ser utilizados sem problemas.

- A.6.4. Não usar bloqueantes β -adrenérgicos nem α -adrenérgicos. Não utilizar antagonistas dos receptores colinérgicos.

A.6.5. Dever-se-á realizar a determinação da triptase total em soro antes, durante e após a cirurgia. Congelar o soro a -20°C.

A.7. Analgesia

Usar-se-ão fármacos que o doente tenha tolerado previamente. É importante que os doentes levem um relatório de um Centro Especializado no qual conste este ponto. Se não se conhecem quais os fármacos tolerados, dever-se-á realizar um conjunto de provas de provocação, com os fármacos correspondentes, numa Unidade Especializada sob vigilância estrita e monitorização adequada.

A.8. Tratamento dos episódios de liberação aguda de mediadores durante a anestesia

A.8.1. Choque anafilático: Epinefrina, Actocortina, antihistamínicos H1 y H2.

A.8.2. Hipotensão severa: Fluidoterapia (não colóides) Epinefrina, Dopamina, Dobutamida.

A.8.3. Síndrome hemorrágico: Tratamento segundo as anomalias detectadas no estudo de coagulação. Pensar na possibilidade de hiperfibrinólise.

B. PROTOCOLO DE ANESTESIA LOCAL EM DOENTES COM MASTOCITOSE

As técnicas de anestesia loco-regional devem ser consideradas como procedimentos de eleição para estes doentes, pelo que, sempre que possível deveriam substituir a anestesia geral.

As regras que se expõem continuamente são aplicáveis para todo o tipo de anestesia loco-regional; desde uma biopsia cutânea ou de medula óssea até ao bloqueio epidural, à anestesia raquidiana ou o bloqueio de plexos.

B.1. – Se existe um historial de reacções alérgicas prévias ou se o doente nunca recebeu anestesia local, usar-se-á o mesmo protocolo de preparação especificado para a anestesia geral.

B.2. – Devem usar-se derivados do tipo amida, como a bupivacaína, a lidocaína e a mepivacaína. O nosso grupo inclina-se pela BUPIVACAÍNA. Os anestésicos locais que

contém o grupo éster como a procaína, a cloroprocaína ou a pontocaína estão contraindicados.

C.- EXPLORAÇÕES RADIOLÓGICAS COM CONTRASTE OU QUALQUER EXPLORAÇÃO QUE POSSA IMPLICAR UM STRESS IMPORTANTE PARA O DOENTE

Tanto a experiência clínica, como os estudos *in vitro* demonstram que a maior parte dos meios de contraste usados em estudos radiológicos podem produzir, por diversos mecanismos, a liberação de mediadores mastocitários. Como consequência, e sempre que seja possível, dever-se-ão evitar este tipo de explorações. No caso em que seja imprescindível a sua realização, dever-se-ão usar meios de contraste de baixo peso molecular, como o ioxaglato, iopromida e iotrolan, cuja capacidade de induzir desgranulação mastocitária é menor.

Em todos os casos, os pacientes receberão a mesma preparação, que se especificou previamente para a anestesia geral:

- C.1. Prednisona: 60 mg IV 13, 7 e 1 hora antes da anestesia (opcional);
- C.2. Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg (ampola IV) 1 hora antes do procedimento
- C.3. Ranitidina: 100 mg dissolvidos em 50 ml de solução salina fisiológica 1 hora antes do procedimento
- C.4. Singulair®: 1 comprimido de 10 mg 24 horas antes e outro 1 hora antes do procedimento (M. Castells, comunicação pessoal, Outubro 2002)

A exploração levar-se-á a cabo sob vigilância estrita e com a monitorização adequada.

D.- PARTO

Pode realizar-se anestesia epidural ou geral usando os protocolos supra descritos. A pré-medicação é fundamental, uma vez que tanto o trabalho de parto como o stress podem induzir certa liberação de mediadores mastocitários.

Para a técnica epidural não devem ser usados nem o fentanilo nem o remifentanilo, exceptuando os casos em que a doente tenha sido previamente tratada com estes fármacos e não tenha apresentado reacções adversas.

Pré-medicação:

Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha
Hospital Virgen del Valle, Carretera de Cobisa, s/n Toledo-45071
Teléfono: 925269334

Secretaría: secretariaclmast.cht@sescam.jccm.es

- a) Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV 1 hora antes da anestesia ou 6 mg por via oral (3 comprimidos de 2 mg);
- b) Ranitidina: 100 mg dissolvidos em 50 ml de suero fisiológico 1 hora antes da anestesia, ou um comprimido de 300 mg por via oral;
- c) Singulair®: 1 comprimido de 10 mg 1 hora antes;

E.- PROCEDIMIENTO A SEGUIR EM CASOS DE CHOQUE ANAFILÁCTICO POR PICADURA DE INSECTOS (COMO MOSQUITOS, ABELHAS OU VESPAS)**

DEITAR IMEDIATAMENTE o doente DE BARRIGA PARA CIMA (decúbito dorsal).

E.1. – No caso de o doente ser **adulto**, administrar-se-á imediatamente uma ampola auto-injectável de ADRENALINA (Adreject 0,3mL) ou adrenalina a 1/1000 - 0,3 a 0,5mL – por via INTRAMUSCULAR, pelo que todos os doentes, e algum membro da família, deverão ser instruídos previamente. As ampolas auto-injectáveis deverão renovar-se tendo em conta a validade do medicamento.

No caso de reacções locais ou reacções sistémicas sem colapso vascular, usar-se-ão antihistamínicos H1 [expl.: Polaramine® (maleato de dexclorfeniramina) 6mg, por via oral] e H2 [ranitidina 300mg, por via oral], juntamente com prednisona 1 mg/kg de peso .

E.2. – No caso de o doente ser **criança**, e havendo a necessidade de recorrer ao uso de adrenalina, dever-se-á utilizar a dose adequada, segundo o peso da criança.

E.3. – O doente deverá ser trasladado, com carácter de urgência, ao Hospital mais próximo, sendo imprescindível a realização da determinação dos níveis de triptase total em soro.

**** NOTA IMPORTANTE: A adrenalina só deverá ser usada em doentes com quadro sistémico e hipotensão severa, NUNCA tratando-se de reacções locais sem alterações da tensão arterial.**

- Os doentes com antecedentes de reacções leves/moderadas por picaduras de insectos deverão levar consigo em todo o momento: prednisona, ranitidina, maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®).

Em caso de picadura deverão efectuar o seguinte tratamento:

- Prednisona 1 mg por Kg de peso, por via oral;

Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha
Hospital Virgen del Valle, Carretera de Cobisa, s/n Toledo-45071
Teléfono: 925269334

Secretaría: secretariaclmast.cht@sescam.jccm.es



- Dexclorfeniramina (Polaramine) de 2mg: 3 comprimidos por vía oral;
- Ranitidina de 150 mg: 1 comprimido por vía oral;

É conveniente, nestes casos, que o doente se desloque até ao hospital, para a realização da determinação dos níveis de triptase total em soro.



Hospital Virgen del Valle
Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla a Mancha (CLMast)
Red Española de Mastocitosis (REMA)
Carretera de Cobisa s/n
Toledo E-45071, Spain

Contactos: Iván Álvarez-Twose
Phone: +34-925269336)
E-mail: ivana@sescam.jccm.es
Luis Escribano
Phone: +34-925269335)
E-mail: lescribanom@sescam.jccm.es
Laura Sánchez Muñoz
E-mail: sanchezlaura99@yahoo.es
Isabel
Phone: +34-925265402)
E-mail: imsanchez@sescam.jccm.es
Almudena
Phone: +34-925265402)
E-mail: amatito@sescam.jccm.es
Rosa
Phone: +34 925265407
E-mail: rmprada@sescam.jccm.es

Urgências 24 horas: +34-638226196

Secretaria: Elena González
Telefone: +34-925269334)
E-mail: secretariacmst.cht@sescam.jccm.es

Bibliografía recomendada:

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.

Desborough JP, Taylor I, Hattersley A et al. Massive histamine release in a patient with systemic mastocytosis. *Br.J.Anaesth.* 1990;65:833-836.

Greenblatt EP, Chen L. Urticaria pigmentosa: An anesthetic challenge. *J.Clin.Anesth.* 1990;2:108-115.

Lerno G, Slaats G, Coenen E, Herregods L, Rolly G. Anaesthetic management of systemic mastocytosis. *Br.J.Anaesth.* 1990;65:254-257.

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.

Marone G, Stellato C. Activation of human mast cells and basophils by general anaesthetic drugs. *Monogr.Allergy* 1992;30:54-73.

Stellato C, Marone G. Mast cells and basophils in adverse reactions to drugs used during general anesthesia. *Chem.Immunol.* 1995;62:108-131.

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.

Borgeat A, Ruetsch YA. Anesthesia in a patient with malignant systemic mastocytosis using a total intravenous anesthetic technique. *Anesth.Analg.* 1998;86:442-444.

Fisher MM, Baldo BA. Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactoid reactions. *Br.J.Anaesth.* 1998;80:26-29.

Vaughan STA, Jones GN. Systemic mastocytosis presenting as profound cardiovascular collapse during anaesthesia. *Anaesthesia* 1998;53:804-807.

Hartmann K, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 2000;14:625-640.

Worobec AS. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 2000;14:659-687.



Auvray L, Letourneau B, Freysz M. Mastocytosis: general anesthesia with remifentanil and sevoflurane. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 2001;20:635-638.

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.

Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao A, Metcalfe D. Mastocytosis: Current concepts in diagnosis and treatment. *Ann.Hematol.* 2002;81:677-690.

Worobec AS, Metcalfe DD. Mastocytosis: Current treatment concepts. *Int.Arch.Allergy Immunol.* 2002;127:153-155.

Valent P, Akin C, Sperr WR et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: State of the art. *Br.J.Haematol.* 2003;122:695-717.

Valent P, Akin C, Sperr WR et al. Mastocytosis: Pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk.Lymphoma* 2005;46:35-48.

Escribano L, Akin C, Castells M, Schwartz LB. Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflamm.Allergy Drug Targets.* 2006;5:61-77.

Wilson TM, Metcalfe DD, Robyn J. Treatment of systemic mastocytosis. *Immunol.Allergy Clin.North Am.* 2006;26:549-573.

Guidelines:

Escribano L, González de Olano D, de la Hoz Caballer B, Esteban López I, Sánchez Fernández I. Mastocytosis: guías para su diagnóstico y tratamiento In. *Tratado Alergología de Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (S.E.A.I.C).* In press.