

# Mastositozlu Çocuk Hastalarda Anestezi Yönetimi

## Management of Anesthesia in Pediatric Patients with Mastocytosis: Review

Sengül ÖZMERT,<sup>a</sup>  
Fatih MISIRLIOĞLU,<sup>b</sup>  
Galip ÖZMERT<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji, Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

<sup>b</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

<sup>c</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 16.09.2014  
Kabul Tarihi/Accepted: 20.11.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:

Sengül ÖZMERT  
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji, Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY  
sengulozmert@yahoo.com.tr

**ÖZET** Mastositoz; mast hücrelerinin patolojik artışı ile karakterize, nadir görülen, mast hücrelerinin bir veya daha fazla organa infiltrasyonu ile seyreden heterojen bir hastalıktır. Mast hücrelerinin patolojik artışı; cilt yanında, gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak, lenfoid dokular ve kemik iliği gibi cilt dışı organlarda da görülebilir. Mast hücreleri anafilaksi gelişiminde önemli bir mediatördür. Sıcak, stres ve bazı ilaçların mast hücre degranülasyonuna yol açtığı bilinmektedir. Mastositozlu erişkin hastalarda bir dış etkenle uyarılma ile veya herhangi bir uyarı olmadan anafilaksi gelişme riski normal popülasyona göre daha fazladır. Beklenmedik mast hücre degranülasyonu çeşitli faktörlerle ortaya çıkabilir ve basit bir kızarmadan hayatı tehdit edici anafilaktik reaksiyonlara kadar ulaşabilen sonuçlara yol açabilir. Anestezi sırasında kullanılan ilaçların bir kısmı mast hücrelerinde degranülasyona yol açmaktadır. Mastositozlu olgularda anestezi sırasında hayatı tehdit eden komplikasyonlar sıklıkla erişkinlerde izlenmektedir. Çocuk hastalarda ise anestezi deneyimleri kısıtlıdır. Literatürde mastositozlu çocuk hastalarda anestezi uygulamaları sırasında görülen komplikasyonlar sıklıkla cilt reaksiyonları ile sınırlı kalmakta olup, mortalite bildirilmemiştir. Mastositozlu hastaların perioperatif yönetimi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Çalışmamızda, anestezi uygulanacak mastositozlu çocuk olgularda karşılaşılabilecek sorunlar, izlenmesi gereken prosedürler, uygulanan anestezi yöntemleri, yan etkiler ve profilaksi yöntemleri güncel literatür bilgileri ışığında sunulmaya çalışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Mastositoz; ürtikerya pigmentosa; anestezi

**ABSTRACT** Mastocytosis is a rare heterogeneous group of diseases characterized with a pathologically increased number of mast cells infiltrating one or multiple organs. Besides skin, the pathological increase of mast cells can also be seen in other systems or organs such as gastrointestinal tract, liver, spleen, lymphoid tissues, and bone marrow. Mast cells are substantial mediator in development of anaphylaxis. It has been known that heat, stress factor and several drugs cause mast cell degranulation. The risk of developing anaphylaxis, even provoked by external factors or not, is higher in adult patients with mastocytosis than normal population. Unexpected mast cell degranulation can occur from a variety of inciting factors, with consequences ranging from cutaneous flushing to life threatening anaphylaxis. Certain drugs used in anesthesia cause degranulation of mast cells. Life threatening complications occur often in adult patients with mastocytosis during anesthesia. Experience of anesthesia in pediatric patients with mastocytosis is limited. According to the literature, the majority of complications are frequently limited with skin reactions in pediatric patients with mastocytosis and no death has been reported. The perioperative management of patients with mastocytosis requires multidisciplinary approach. In this review we aimed to present the possible problems that could be encountered in pediatric patients with mastocytosis, the procedures that should be followed, anesthesia strategies, side effects and suggested prophylaxis regimens for the management of these children during anesthesia in the light of present literature.

**Key Words:** Mastocytosis; urticaria pigmentosa; anesthesia

doi: 10.5336/anesthe.2014-41756

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

**Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2015;13(1):30-4**

## MASTOSİTOZ

**M**astositoz, mast hücrelerinin başta deri olmak üzere, karaciğer, dalak, lenf bezleri, kemik iliği, akciğerler ve gastrointestinal sistem gibi çeşitli dokularda anormal birikimi ile karakterize geniş ve heterojen bir hastalık grubudur. Her yaşta görülebilen mastositozun görülme sıklığı 10.000'de bir olarak bildirilmektedir.<sup>1</sup> Dünya Sağlık Örgütü tarafından mastositoz için önerilen sınıflama Tablo 1'de görülmektedir.<sup>2</sup> Mastositozun kesin tedavisi yoktur ve semptomlarının kontrolü hedeflenmelidir.

Çocukluk çağında ürtikerya pigmentoza (ÜP), kutanöz mastositozun en sık formudur. ÜP'de deride çok sayıda, kırmızıdan kahverengiye kadar değişen renkte, birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar varan boyutlarda, oval veya yuvarlak makül, papül, nodül ve nadiren de büllöz lezyonlar görülür.<sup>3</sup> Lezyon sınırları keskin olmayıp genellikle kaşıntılıdır. Lezyonlar sıklıkla ilk aylarla, iki yaş arasında ortaya çıkar. En sık rastlanan bulgular kaşıntı, kızarıklık, çarpıntı ve ÜP görünümüdür.<sup>4</sup> Prognozu diğerlerine göre daha iyidir. Hastaların %10'unda lezyonlar tamamen gerilerken, %70'inde 10 yaş civarında belirgin düzelme görülür.<sup>3</sup>

Mastositozlu çocukların hepsinde cilt lezyonu olmakla birlikte, mast hücre mediatörleri ile ilişkili bulgular hastaların %60'ında ortaya çıkar.<sup>3</sup> Mast hücrelerinden salınan medyatörler; histamin, triptaz, heparin, prostaglandin D2, lökotrien C4-E4, endotelin, PAF, TNF- $\alpha$ , IL-3, 5, 6, 16'dır.<sup>1</sup> Kutanöz

mastositozun tanısı genellikle tipik kalıcı pigmente lezyonların varlığı, darier bulgusunun pozitifliğinin yanı sıra histopatolojik olarak ciltte mast hücre sayısındaki artışın gösterilmesiyle konur.

Sistemik mastositoz çocukluk çağına oldukça nadirdir. Genellikle erişkinlerde görülen sistemik mastositozlarda ise kemik iliği veya deri dışı diğer organların tutulumu vardır. Ayrıca mast hücrelerinden salınan mediatörlerin neden olduğu flushing, kusma, karın ağrısı, ishal, baş ağrısı, taşikardi, hipotansiyon, senkop, hırıltılı solunum, anafilaksi gibi belirtiler görülebilir.<sup>4,5</sup> Anafilaksi görülme oranı %30-40 olup tahmin edilemez ve IgE aracılı değildir.<sup>2</sup> Bazal triptaz düzeyinin >20 ng/mL olması, sistemik mastositoz lehine bir bulgudur.<sup>2</sup>

Kutanöz mastositozlu hastalarda anestezi sırasında mast hücre degranülasyonu riski olmakla birlikte, az sayıda bildirilen olgular nedeniyle bu ihtimal tam bilinmemektedir. Sistemik mastositozlu erişkin hastalarda genel anestezi sırasında hayatı tehdit edebilen komplikasyonlar bildirilmesine karşın bunlar mastositozlu çocuklarda tanımlanmamıştır.<sup>4,6</sup>

### MASTOSİTOZ VE ANESTEZİ

Anesteziye kullanılan ilaçların, genel olarak mast hücre degranülasyonuna yol açabileceği bilinmektedir.<sup>7</sup> Bu nedenle, mastositozlu hastalar artmış mast hücre sayısı nedeniyle anestezi uygulamaları sırasında anafilaksi açısından yüksek risk altındadır.<sup>5</sup> Mastositozlu hastalarda anestezi sırasında 1/5000 ile 1/20000 arasında degranülasyona bağlı reaksiyon riski bulunmaktadır.<sup>7</sup> Anestezi sırasında bu hastalarda ilaçların yanı sıra travma, stres ve ısı değişimleri gibi ilave faktörler de mast hücre degranülasyonuna yol açabilmektedir. Başta histamin olmak üzere salınan mediatörler flushing, bronkospazm ve kardiyovasküler kollapsa yol açabilmektedir.<sup>8</sup> Mastositozlu hastalarda genel anestezi altında, mast hücre degranülasyonuna bağlı gelişen kardiyopulmoner kollaps nedeniyle ölüm vakaları literatürde yer almaktadır.<sup>6,9,10</sup>

Anesteziye kullanılan opioidler, kas gevşeticiler, analjezikler ve volatil anestetikler direkt veya indirekt olarak mast hücrelerine etki etmektedirler. Bu ilaçların mast hücre degranülasyonu üzerindeki

**TABLO 1:** Mastositozda Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması.<sup>2</sup>

Kutanöz mastositoz
Ürtikerya pigmentoza (Makulopapüler kutanöz mastositoz)
Difüz kutanöz mastositoz
Kutanöz mastositoma
İndolent sistemik mastositoz
Mast hücre dışı klonal hematolojik bir hastalıkla beraber olan sistemik mastositoz
Agresif sistemik mastositoz
Mast hücreli lösemi
Mast hücre sarkomu
Ekstrakutanöz mastositoma

etkileri in vivo ve in vitro ortamda farklılık göstermektedir.<sup>4,5</sup> Volatil anestetiklerin histamin salınımına yol açmadıkları uzun zamandan beri bilinmektedir. Bununla birlikte, opioidlerden kodein, morfin, meperidin ve pethidin mast hücre degranülasyonuna yol açarken, fentanil, sufentanil ve remifentanilde böyle bir etki görülmemiştir.<sup>4,5,11,12</sup>

Az sayıda çalışmada d-tubokurarin, tubokurarin, pankuronyum ve gallamine triethoid'in histamin salınımına yol açtığı gösterilmekle birlikte, bu ilaçlar anestezi esnasında daha az oranda kullanılmaktadır.<sup>5,11</sup> Yine propofol ve tiyopentalin histamin salınımını indüklediği gösterilmiştir, Ancak farklı organlardaki mast hücrelerinin propofole yanıtları farklı olmaktadır. Akciğerdeki mast hücrelerinde histamin salınımına yol açmasına karşın cilt ve kalpte böyle bir etkisi bulunmamaktadır.<sup>4,11</sup>

Mastositozlu hastalarda anestezi yönetimindeki ilaç tercihleri Tablo 2'de görülmektedir.

## MASTOSİTOZLU ÇOCUK HASTALARDA ANESTEZİ

Erişkin mastositoz hastalarında anestezi uygulamaları neticesinde ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir. Çocuk hastalarda ise ölüm bildirilmemiş olmakla birlikte, ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir.<sup>13,14</sup> Literatürde mastositozlu çocuk olgularda anestezi deneyim serileri nadirdir. Sınırlı sayıda olguya sahip serilerden yola çıkarak mastositozlu çocuk hastalarda kullanılabilecek güvenli bir anestezi protokolünden bahsetmek mümkün değildir.<sup>4</sup>

Pediyatrik mastositozlu hastalarda anestezi deneyimlerine ait olgu serileri ve uygulanan protokoller Tablo 3'te sunulmuştur.

Preoperatif anestetik maddelerle cilt prik testlerinin yapılmasının prediktif değeri bulunmamaktadır, ancak mümkünse mast hücre yanıtı hakkında fikir sahibi olabilmek açısından operasyon öncesi triptaz düzeyi bakılması faydalıdır.<sup>4</sup> Triptaz düzeyi yüksek olan hastalar anestezi açısından daha yüksek riskli kabul edilmektedir.<sup>5</sup>

Preoperatif hazırlıkta, daha önce herhangi bir ilaca bağlı reaksiyon olup olmadığı dikkatle sorgulanmalıdır. Anamnezde daha önceki bir ilaç reaksiyonunun atlanması, aynı ilacın tekrarlanması durumunda daha şiddetli bir reaksiyonu tetikleyebileceğinden önemlidir.<sup>15-17</sup> Anestezi öncesindeki anksiyete ve postoperatif dönemdeki ağrı, mast hücre degranülasyonuna yol açabileceği için preoperatif sedatif premedikasyon ve postoperatif etkin analjezi bu hastalarda üzerinde durulması gereken konulardır.<sup>4,17</sup>

Çalışmaların genelinde opioid ve kas gevşeticilerin kullanılmasından kaçınılması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>4,5,14</sup> Ancak literatürde çocuk hastalarda bu ajanların kullanımına bağlı komplikasyonlar veya yan etkiler son derece nadirdir.<sup>5,18</sup>

Pek çok yazar, anestezi sırasında kullanılacak ilaçlara bağlı reaksiyonlardan korunabilmek amacıyla, anestezi öncesinde uygun dozlarda antihistaminik ve steroid uygulanmasını önermektedir.<sup>4,5,8,13,16,17</sup> Yayınlanmış serilerde fentanil, sufentanil ve remifentanilde mast hücre degranülasyonuna yol açmadığından tercih edilmektedir.<sup>4,5,11</sup> Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlara toplumda yaygın rastlanan duyarlılık, mastositozlu hastalarda bu ajanların dikkatli kullanılması gerektiğini düşündürmektedir.<sup>5</sup> Ancak klinik olarak

**TABLO 2:** Mastositozlu olgularda anestezi esnasında ilaç kullanımı.<sup>3,12</sup>

	Analjezikler	Hipnotikler	Kas gevşeticiler	Lokal anestetikler	Volatil anestetikler
Riskli ilaçlar	Morfin NSAİİ	Tiyopental	Atrakuryum Mivakuryum		
Düşük riskli ilaçlar	Fentanil Sufentanil Remifentanil Parasetamol	Midazolam Propofol Etomidat Ketamin	Sisatrakuryum Pancuronyum Rokuryum Vekuryum Süksinil kolin	Lidokain Bupivakain Ropivakain	Sevofluran Halotan Desfluran

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç.

**TABLO 3:** Mastositozlu çocuk olgularda anestezi deneyimleri.

Yaş (yılı)	Tanı	Preoperatif	Anestezi	Anajjezi	Komplikasyon
Coleman ve ark. <sup>15</sup> 4-5 yaş	ÜP	Anitistaminik Diazepam	Nitroz oksit, haloian Rektal methohexistal Nitroz oksit, haloian	Pethidin	Yok
James ve ark. <sup>13</sup> Yaş sınırı verilmemiş 3 mastositom	12 ÜP 3 mastositom	ÜP'li 2 hastaya anitistaminik	Atropin Süksinilkolin Tubokurarin	2 hastada Morfin 8 hastada Kodein	Kodeinle 2 döküntü
Damodar ve ark. <sup>9</sup> 14 yaş	Ekstrakutanöz mastositom	Steroid ve anitistaminik	Fentanil, midazolam, pankuronyum		Hipotansiyon, bronkospazm
Carter ve ark. <sup>5</sup> 0.5-20 yaş	13 kutanöz, 8 sistemik, 1 mastositom	9/22 anitistaminik 15/22 midazolam	Tiyopental, propofol, ketamin, izofluran, sevofluran, nitroz oksit, rokuronyum, süksinilkolin, sis-atrakuryum, vekuronyum, neostigmin, glikoprolat, lidokain, prilokain, ondansetron	Parasetamol Fentanil (Morfin, pethidin, ancak net değil)	2 flushing 4 kusma
Ahmad ve ark. <sup>4</sup> 9 ay-8 yıl	6 kutanöz (2 sinde sistemik bulgu)	2/6 klorfeniramin, ranitidin 1/6 midazolam, hidrokortizon	Propofol, izofluran, sevofluran, nitroz oksit, bupivakain, sis-atrakuryum, neostigmin, glikoprolat	Fentanil, remifentanil, diklofenak Parasetamol ibuprofen Kodein (2/6)	Yok
Misirlioğlu ve ark. <sup>16</sup> 6 yaş	Ürtikeriya pigmentoza	Metilprednizolon, klorfeniramin	Propofol, sevofluran	Bupivakain, parasetamol	Yok
Dişli ve ark. <sup>17</sup> 16 ay	Ürtikeriya pigmentoza	Hidroksizin oral	Sevofluran, Propofol, Remifentanil, Metilprednizolon, Feniramin.	Parasetamol	Var olan döküntülerde hafif artış

gösterilmiş bir komplikasyon bulunmamaktadır. Morfin ve meperidin, mastositozlu hastalarda nispeten güvenli kullanılabilir preparatlardır.<sup>5,18</sup>

Propofolun akciğerdeki mast hücrelerinde degranülasyona yol açtığı ancak cilt ve kalpte böyle bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.<sup>4,11</sup> Buna bağlı olarak, pediatrik hasta grubunda yaygın olarak propofol kullanımı önerilmektedir.<sup>4,5,15-17</sup>

Ancak Carter ve ark. yayımladıkları serilerinde tiyopental kullandıklarını ve ciddi bir komplikasyonla karşılaşmadıklarını bildirmektedirler.<sup>5</sup> Volatil anestezikler genel olarak mast hücrelerine etkileri olmadığından daha güvenli olarak kullanılabilir.<sup>4,5,16,17</sup> Benzodiazepin ve diazepam ait anafilaksi bildirilmiştir.<sup>4</sup> Ancak Coleman ve ark., hastalarında diazepam kullandıklarını ve komplikasyonla karşılaşmadıklarını bildirmektedirler.<sup>15</sup> Benzer şekilde erişkinlerde kullanımından kaçınılan midazolam da pediatrik hastalarda kullanılabilir.<sup>7</sup>

Carter ve ark., 2008 yılında yayımladıkları serilerinde, 22 mastositozlu (13 kutanöz mastositom, 8 sistemik mastositom ve 1 mastositom) çocuk olgunun anestezi yönetimini değerlendirmişler, 24 genel anestezi, 5 sedasyon ve 22 lokal anestezi uygulanan hastayı incelemişlerdir.<sup>5</sup> Anestezi yöntemlerinde herhangi bir kısıtlama yapmalarına karşın ciddi bir komplikasyon ile karşılaşmamışlardır. Bu hastaların sekizinin sistemik mastositom tanısı ile izlenmekte olması ve özellikle bu grupta anestezi deneyimlerinin oldukça az olması nedeniyle önemlidir.<sup>5</sup>

Ahmad ve ark., 2009 yılında 39 pediatrik hastaya uygulanan 57 genel anestezi uygulaması sonrasında hayati bir komplikasyonla karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir.<sup>4</sup> Araştırmacılar mastositozlu çocuk hastalardaki deneyimlerini hadisesiz olarak tariflemekte ve kutanöz mastositoma ve sistemik mastositozlu hastaları ayrı tutarak, mastositozlu çocuk olgularda anestezi uygulamalarının, erişkin olgulardan farklı olarak, görülebilecek komplikasyonlar yönünden abartılmaması gerektiğini bildirmişleridir.<sup>4</sup>

Sonuç olarak; literatürde mastositozlu çocuklarda anestezi esnasında mast hücre degranülasyonu ve ağır komplikasyonlar yaygın değildir. Pek çok yazar özel bir anestezi protokolü uygulamanın gerekliliğinden bahsetmemekle birlikte, ani gelişebilecek mast hücre degranülasyonuna karşı hazırlıklı olmak gerektiği belirtilmektedir. Ayrıca bu gruptaki hastalarda ilaç öyküsü ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı, profilaktik steroid ve antihistaminik yapılmalı ve seçim yapma şansı olduğunda ilaç tercihinde mast hücre degranülasyonu yapmayan ilaçlar öncelikli olarak tercih edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Metcalfe DD. Mastocytosis. In: Adkinson NF, Holgate ST, Bochner BS, Lemanske RF, Buse W, Simons FE, eds. *Middleton's Allergy Principles & Practice*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2009. p.1051-62.
2. Akin C, Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(2):207-18.
3. Heide R, Tank B, Oranje AP. Mastocytosis in childhood. *Pediatr Dermatol* 2002;19(5):375-81.
4. Ahmad N, Evans P, Lloyd-Thomas AR. Anesthesia in children with mastocytosis--a case based review. *Paediatr Anaesth* 2009;19(2):97-107.
5. Carter MC, Uzzaman A, Scott LM, Metcalfe DD, Quezado Z. Pediatric mastocytosis: routine anesthetic management for a complex disease. *Anesth Analg* 2008;107(2):422-7.
6. Vaughan ST, Jones GN. Systemic mastocytosis presenting as profound cardiovascular collapse during anaesthesia. *Anaesthesia* 1998;53(8):804-7.
7. Klein NJ, Misseldine S. Anesthetic considerations in pediatric mastocytosis: a review. *J Anesth* 2013;27(4):588-98.
8. Damodar S, John CN, Gopalakrishnan G, Nair S, Samuel R, Thomas M, et al. Mast cell disease: surgical and anesthetic implications. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28(7):446-9.
9. Hosking MP, Warner MA. Sudden intraoperative hypotension in a patient with asymptomatic urticaria pigmentosa. *Anesth Analg* 1987;66(4):344-6.
10. Desborough JP, Taylor I, Hattersley A, Garden A, Wolff A, Bloom SR, et al. Massive histamine release in a patient with systemic mastocytosis. *Br J Anaesth* 1990;65(6):833-6.
11. Ray D, Williams G. Pathophysiological causes and clinical significance of flushing. *Br J Hosp Med* 1993;50(10):594-8.
12. Nitti JT, Nitti GJ. Anesthetic complications. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP, eds. *Clinical Anesthesiology*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Lange Medical Books/ McGraw-Hill; 2002. p.889-911.
13. James PD, Krafchik BR, Johnston AE. Cutaneous mastocytosis in children: anaesthetic considerations. *Can J Anaesth* 1987;34(5):522-4.
14. Tirel O, Chaumont A, Ecoffey C. [Circulatory arrest in the course of anesthesia for a child with mastocytosis]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20(10):874-5.
15. Coleman MA, Liberthson RR, Crone RK, Levine FH. General anesthesia in a child with urticaria pigmentosa. *Anesth Analg* 1980;59(9):704-6.
16. Mısırlıoğlu F, Dibek Mısırlıoğlu E, Bostancı İ. [Anesthesia in a children with urticaria pigmentosa: Case report]. *Türk Anest Rean Der Gergisi* 2010;38(4):307-10.
17. Dişli ZK, Karagöz AH, Öcal T, Başgöl E. [Anaesthetic approach to burned child with mastocytosis]. *Turk J Anaesth Reanim* 2013;41(1):27-9.
18. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, Van Etten AP, Kripke BJ. Histamine release by four narcotics: a double-blind study in humans. *Anesth Analg* 1987;66(8):723-30.