

Osteoporosis como primera manifestación de una mastocitosis sistémica. Estudio de 6 casos



Meritxell Sallés^a, Susana Holgado^b, José-Tomás Navarro^c, Josep-Maria Ribera^c, Elena Riera^b, Fuensanta Millà^c y Xavier Tena^b

^aServicio de Reumatología. CAP Bages. Centre Hospitalari. Manresa. Barcelona.

^bServicio de Reumatología. ^cServicio de Hematología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Se describen 6 casos de osteoporosis como primera manifestación de una mastocitosis sistémica diagnosticados en un período de 6 años.

RESULTADOS: Se incluyó a 3 mujeres y 3 varones con edades entre 47 y 66 años. El intervalo entre el diagnóstico de osteoporosis y el de mastocitosis sistémica osciló entre 0,5 y 17 años; 3 presentaban afección cutánea; 2, hematológica y 2, gastrointestinal, y los valores de histaminuria estaban elevados en los 6 casos; 4 pacientes tenían fracturas. Se inició tratamiento con bisfosfonatos. A los 3 años, el valor de densidad mineral ósea (DMO) lumbar mejoró en los 5 pacientes evaluados. A pesar del aumento de DMO, 2 de ellos tuvieron nuevas fracturas vertebrales, por lo que se inició tratamiento con teriparatida.

CONCLUSIONES: La osteoporosis como primera manifestación de una mastocitosis sistémica es muy poco frecuente. Suelen ser osteoporosis graves. Aunque los fármacos antirresortivos mejoran la masa ósea en estos pacientes, continúa habiendo riesgo de fracturas.

Palabras clave: Osteoporosis secundaria. Mastocitosis sistémica. Bisfosfonatos.

Osteoporosis as a first manifestation of systemic mastocytosis. Study of 6 cases

BACKGROUND AND OBJECTIVE: We describe 6 cases of secondary osteoporosis due to systemic mastocytosis diagnosed in the last 6 years.

RESULTS: Three females and 3 males, age range: 47-66 years, diagnosed with osteoporosis were subsequently diagnosed with systemic mastocytosis. Diagnosis delay: 0.5-17 years. Cutaneous involvement was present in 3 patients, hematologic involvement in 2 patients and gastrointestinal involvement in 2 patients. Histamine levels in urine were elevated in all cases. Four patients had fractures. Treatment with bisphosphonates was started. After 3 years the values of bone mineral density (BMD) improved in the 5 patients evaluated. Two patients had new vertebral fractures and started teriparatide.

CONCLUSIONS: Osteoporosis is an unfrequent initial manifestation of systemic mastocytosis. These patients have a high risk of fractures. Our results suggest that although bisphosphonates improve the bone mineral density the risk of fractures persists.

Key words: Secondary osteoporosis. Systemic mastocytosis. Bisphosphonates.

La mastocitosis sistémica fue descrita por Ellis en 1949 como una proliferación anormal de mastocitos que infiltran la piel, la médula ósea, el hígado, el bazo, el tubo digestivo y los ganglios linfáticos¹. Es una enfermedad poco frecuente que se manifiesta en la edad adulta, con un ligero predominio en el sexo masculino². Las manifestaciones clínicas son variables y tienen lugar como consecuencia de la infiltración de órganos y tejidos por mastocitos y la liberación de mediadores bioquímicos. Los mastocitos contienen gránulos citoplásmicos con potentes mediadores bioquímicos, tales como la histamina, las proteasas neutras (entre ellas la triptasa y la quimasa), la heparina y diversas citocinas y derivados del ácido araquidónico como las prostaglandinas D y los leucotrienos¹⁻³. Las manifestaciones clínicas asociadas a la liberación de estas sustancias son síncope, hipotensión, diarreas, dolor abdominal, úlcus gastrointestinal, dolor óseo, cefalea y *flushing*⁴. La mastocitosis sistémica se caracteriza por manifestaciones cutáneas y por infiltrar órganos sin alterar su función (entre ellos, la médula ósea en el 100% de los casos). De forma característica, los pacientes presentan alteraciones óseas^{1,2}. Un 28-34% de los pacientes con mastocitosis sistémica tienen síntomas relacionados con la afección ósea en el momento del diagnóstico y el 16% tiene fracturas^{4,5}. Se estima que un 70% de los casos tienen alteraciones óseas radiológicas que están producidas por infiltrados de mastocitos en la médula ósea⁴. Las lesiones óseas se clasifican según la extensión en difusas, focales o mixtas, y según el patrón radiológico en escleróticas, osteopénicas, líticas o mixtas. La forma más frecuente de afección ósea es la osteoporosis trabecular²⁻⁴. Las alteraciones óseas presentan una gran variabilidad clínica, desde formas asintomáticas, que pasan inadvertidas con relativa frecuencia, a formas de presentación agresivas con múltiples fracturas vertebrales¹.

La osteoporosis como primera manifestación de una mastocitosis sistémica es un hecho poco frecuente del que se ha pu-

Correspondencia: Dra. M. Sallés.
CAP Bages. Centre Hospitalari.
Solé i Marc, 6. 08240 Manresa. Barcelona. España.
Correo electrónico: 35814ms@lcomb.es

Recibido el 4-9-2006; aceptado para su publicación el 14-9-2006.

TABLA 1

Características clínicas de los 6 pacientes de la serie

Paciente	Edad	Sexo	Afección cutánea	Afección aparato locomotor	Afección hemática	Afección digestiva	Fracturas al diagnóstico	Tratamiento	Fracturas tras tratamiento	Cambio de tratamiento
1	65	F	No	Mialgias	No	Diarreas	No	Alendronato	Colles	Pamidronato
2	48	F	Telangiectasia macular eruptiva persistente	Artralgias	Anemia y neutropenia	No	No	Pamidronato	No	No
3	66	M	No	No	Anemia	No	L1	Alendronato	No	No
4	53	F	Urticaria pigmentosa	Artralgias	No	Diarreas	Costales	Alendronato	No	No
5	58	M	Urticaria pigmentosa	Artralgias	No	No	D7-8-9-11-L2-3	Alendronato	D5-6-12-L1-4	Pamidronato
6	47	M	No	No	No	No	D7-9-10-L1-2-3-5	Alendronato	No	No

F: femenino; M: masculino.

TABLA 2

Evolución de los valores de densidad mineral ósea en los 6 pacientes de la serie

Paciente	Densidad mineral ósea (g/cm ²)			
	Pretratamiento		Postratamiento	
	Columna lumbar	Cuello fémur	Columna lumbar	Cuello fémur
1	0,829	0,645	0,853	0,674
2	0,802	0,790	0,865	0,972
3	0,889	0,900	0,976	0,874
4	0,834	0,895	0,938	0,883
5	0,649	0,693	0,894	0,630
6	0,785	0,765	—	—

blicado pocas series⁶⁻⁸. A continuación, se refieren 6 casos de osteoporosis cuyo estudio llevó al diagnóstico de mastocitosis sistémica. Se describen las características clínicas de los pacientes, la evolución y la respuesta al tratamiento.

Pacientes y método

Entre 2000 y 2005 se registraron 6 pacientes diagnosticados de osteoporosis y mastocitosis sistémica en la Sección de Reumatología del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Todos ellos cumplían criterios de mastocitosis sistémica: infiltrado de la médula ósea por mastocitos y, al menos, un criterio menor¹. La masa ósea se valoró mediante absorciometría radiográfica de doble energía (DXA) con un densitómetro Lunar Prodigy (Madison, Wisconsin, Estados Unidos) en columna lumbar (L2-L4) y cuello de fémur. El diagnóstico de osteopenia y osteoporosis se realizó siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (normal, valor de T ≥ 1 ; osteopenia, valor de T entre -1 y $-2,5$; osteoporosis T $\leq -2,5$)⁹. En todos los pacientes se practicó una radiografía de columna dorsal y lumbar y se determinaron en suero los valores de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, paratirina (PTH) por técnica de enzimoimmunoanálisis (valor normal [VN], 12-62 U/l), 25 hidroxivitamina D (VN, 12-96 ng/ml), 1,25 hidroxivitamina D (VN, 18-62 ng/ml) e histamina en sangre (VN, 2,60 nmol/l) y orina (VN, 45-270 nmol/l) por técnica de radioimmunoanálisis. También se realizaron hemograma y bioquímica básica, así como aspirado y biopsia de médula ósea en la cresta ilíaca posterior. El cilindro obtenido se incluyó en metacrilato en 5 casos y en parafina en el restante. Los aspirados de médula ósea se tiñeron con las técnicas de May-Grünwald Giemsa y azul de toluidina y las biopsias, con la técnica de Giemsa. En el caso en que se incluyó la biopsia en parafina, se realizó estudio inmunohistoquímico con los anticuerpos monoclonales CD117 y CD25. Se recogieron además las características clínicas de los pacientes, el tratamiento y la evolución.

Resultados

Entre 2000 y 2005 se diagnosticaron 670 casos de osteoporosis, de los cuales 6 (0,8%) se diagnosticaron posteriormente de mastocitosis sistémica (tabla 1). Se trataba de 3 mujeres y 3 varones, con un intervalo de edad entre 47 y 66 años. El intervalo entre el diagnóstico inicial de osteoporosis y el de mastocitosis sistémica osciló entre 0,5 y 17 años. Tres tenían afección cutánea (2, urticaria pigmentosa y 1, telangiectasia macular eruptiva persistente); 2, alteraciones hematológicas (2, anemia y 1, neutropenia); 2, afección gastrointestinal (diarreas y dispepsia), y 4, artromialgias. En 4 casos se recogió el antecedente de fractura en el momento del diagnóstico de la osteoporosis (3 fracturas vertebrales y 1 fractura de Colles). Un paciente (paciente 6) presentó fracturas vertebrales sin otros síntomas acompañantes. La histaminuria estaba elevada en los 6 casos. Los valores de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, 25- y 1,25-hidroxivitamina D fueron normales. Dos de ellos presentaban una calciuria elevada en orina de 24 h. En el examen del aspirado de médula ósea se observó en todos los casos una celularidad en cantidad normal, con presencia de mastocitos, sobre todo en las zonas de grumo, cuya morfología era atípica: aspecto fusiforme, con núcleo ovalado de cromatina fina y los citoplasmas parcialmente desgranulados. Con la tinción de azul de toluidina estas

células mostraban gránulos con metacromasia. En el estudio histológico de la médula ósea se observó la presencia de grupos de mastocitos, que en 5 de los casos tenían una disposición predominantemente paratrabecular y en el restante, intertrabecular. Estas células presentaban las mismas características de atipia ya descritas. En el caso en que el cilindro se incluyó en parafina, los mastocitos fueron positivos para CD117 y CD25.

Los valores medios (desviación estándar) de densidad mineral ósea (DMO) en el momento del diagnóstico fueron en columna lumbar de 0,798 (0,07) g/cm², con un valor de T de $-3,41$ (0,7) y un valor de Z de $-3,3$ (1) y en cuello de fémur de 0,774 (0,1) g/cm², con un valor de T de $-1,76$ (0,9) y valor de Z de $-1,7$ (0,9). Todos los pacientes recibieron tratamiento con calcio (1.000 mg/día), vitamina D (800 UI/día) y bisfosfonatos (pamidronato 30 mg cada 3 meses vía intravenosa en 1 paciente y alendronato 70 mg/semana vía oral en 5). Dos de ellos realizaron tratamiento para la mastocitosis sistémica con cromoglicato disódico 200 mg/6 h y antihistamínicos anti-H₁ y anti-H₂ (pacientes 2 y 4, tabla 1). A los 3 años de tratamiento, el valor de DMO en columna lumbar mejoró en los 5 pacientes evaluados y en cuello de fémur aumentó en 3 (DMO en columna lumbar, 0,884 [0,09] g/cm², con un valor T de $-2,66$ [0,7] y un valor Z de $-2,2$ [0,6], y DMO en cuello de fémur, 0,780 [0,13] g/cm², con un valor T de $-1,5$ [1,1] y un valor Z de $-1,2$ [0,8]) (tabla 2).

A pesar del aumento de la DMO, 2 pacientes presentaron fracturas. El paciente 1 presentó una fractura de Colles a los 3 años de tratamiento con alendronato, por lo que se inició pamidronato. A los 2 años de tratamiento presentó una fractura de L1 con rotura del muro posterior y compresión medular. Se prescribió teriparatida [PTH(1-34)] a dosis de 20 µg/día por vía subcutánea durante 18 meses. El paciente 5, tras 5 años de tratamiento con alendronato,

presentó 5 fracturas vertebrales nuevas. Se inició pamidronato y a los 3 años, tras otra fractura vertebral, se inició PTH(1-34) a dosis de 20 µg/día por vía subcutánea durante 18 meses. Actualmente los dos pacientes reciben tratamiento con PTH(1-34) y no han presentado nuevas fracturas. El resto de los pacientes continúa con el tratamiento inicial.

Discusión

La mastocitosis sistémica debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la osteoporosis, en especial los casos sin factores de riesgo. En ocasiones, como queda reflejado en la presente serie y en otras de la bibliografía⁶, el diagnóstico inicial es de osteoporosis posmenopáusica u osteoporosis del varón, permaneciendo oculto el diagnóstico de mastocitosis sistémica durante muchos años, ya que no siempre se presenta con una clínica que la indique. En esta serie había 1 paciente que no presentaba clínica de mastocitosis, 3 tenían afección cutánea y 2, clínica muy inespecífica como artromialgias y diarreas leves. Cabe resaltar que en la mayoría de los casos⁶ de mastocitosis sistémica con osteoporosis, ésta se presenta de forma agresiva, con múltiples fracturas vertebrales e incluso compresión medular, como en la paciente número 1. En la mayoría de las series suele observarse un predominio en el sexo masculino, probablemente porque en el caso de las mujeres muchas veces se asume el diagnóstico de osteoporosis posmenopáusica.

La prevalencia de mastocitosis sistémica entre los casos de osteoporosis es desconocida debido a la escasez de series publicadas. Así, en el estudio de Chines et al⁶ las mastocitosis fueron el 0,4% de todas las consultas por osteoporosis, mientras que en el presente la frecuencia fue del 0,8%. Se desconoce la patogenia de las lesiones óseas, pero son conocidos los efectos en el hueso de ciertas sustancias liberadas por los mastocitos. En pacientes en tratamiento crónico con heparina se observa un aumento de la resorción, pérdida de masa ósea y fracturas. La prostaglandina D2 y la interleucina 6 (IL-6) producen efectos similares. La histamina, por el contrario, estimula la formación de tejido fibroso. La prostaglandina E2 tiene una respuesta bifásica, ya que a bajas concentraciones estimula la formación ósea y a altas concentraciones inhibe la síntesis de colágeno por los osteoblastos. Las múltiples interacciones entre estas sustancias son causa de los distintos patrones óseos de la mastocitosis^{2,4,10}.

Algunos estudios^{11,12} han demostrado un aumento del número de mastocitos en la médula ósea de las mujeres con osteoporosis posmenopáusica y de los varones con osteoporosis idiopática, y se ha intentado

relacionarlo con la patogenia de la pérdida de masa ósea. Su significado actualmente es incierto. No hay que confundir su presencia con las lesiones típicas de la mastocitosis, consistentes en nódulos polimorfos que agrupan mastocitos, eosinófilos, linfocitos, células histiocitarias y fibroblastos, de localización perivascular, peritrabecular e intertrabecular^{2,4,11}, presentes en todos los pacientes de la presente serie.

Chines et al⁶ realizaron un estudio histomorfométrico en 10 pacientes con mastocitosis sistémica y osteoporosis. Los parámetros estáticos revelaron un aumento del volumen y la superficie del osteoide, así como de los osteoblastos, osteoclastos y de las superficies de resorción; todo ello indicaba un aumento del remodelado óseo. Los parámetros dinámicos fueron normales, a excepción del índice de aposición mineral, que estaba aumentado a nivel celular. Estos resultados fueron similares a los obtenidos por Cundy et al¹³, en cuyo estudio los índices de formación ósea estaban aumentados, pero parece ser que ello se debió a un incremento del índice de aposición mineral en vez de un aumento de la superficie de formación ósea. Estos hallazgos señalan que el infiltrado de mastocitos en la médula ósea podría inhibir de forma predominante la formación ósea, pero también la resorción, lo que favorecería la pérdida de masa ósea. La implicación clínica de estos resultados ha llevado a utilizar en el tratamiento de estos pacientes fármacos antirresortivos como los bisfosfonatos. Así, el clodronato oral¹³ fue eficaz en un paciente, y el pamidronato intravenoso^{7,8} estabilizó o aumentó la masa ósea en la columna lumbar y previno las fracturas en un total de 9 pacientes. No se dispone de experiencia con agentes osteoformadores como la teriparatida ni con fármacos de mecanismo dual como el ranelato de estroncio. Los pacientes del presente estudio realizaron tratamiento con bisfosfonatos (5 alendronato y 1 pamidronato), 5 de ellos durante un mínimo de 3 años, y los 5 presentaron un aumento de la masa ósea en columna lumbar, mientras que se mantuvo estable en cuello de fémur. A pesar de ello, 2 pacientes (pacientes 1 y 5) presentaron nuevas fracturas vertebrales y, como habían recibido previamente pamidronato, se inició tratamiento con teriparatida. Ello indica que se trata de osteoporosis graves, en las que persiste el riesgo de fractura a pesar del aumento de la masa ósea con los bisfosfonatos. Si se confirma la evolución favorable de estos pacientes con teriparatida, ello indicaría la potencial utilidad de los fármacos osteoformadores en el futuro. Por otro lado, en el tratamiento de la mastocitosis sistémica se utilizan antihistamínicos, ketotifeno, cromoglicato disódico e interferón α_2b ^{7,14-16}. La respuesta de estos fármacos en la DMO es limitada,

pero al actuar sobre los mastocitos podrían prevenir la pérdida de masa ósea y las fracturas. También se necesitan más estudios para valorar su efecto en los pacientes con osteoporosis secundaria a mastocitosis sistémica.

La osteoporosis es una manifestación inicial poco frecuente en la mastocitosis sistémica, enfermedad que se debe tener en cuenta cuando se realiza el estudio de una osteoporosis. Suelen ser osteoporosis graves con múltiples fracturas. En el momento actual, el tratamiento más adecuado según los estudios de histomorfometría parece ser los fármacos antirresortivos; sin embargo, aunque mejoran la masa ósea, en algunos pacientes sigue habiendo riesgo de fracturas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valent P, Horny HP, Escribano L, Jack Longley B, Li CY, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001;25:603-25.
2. Vargas-Manchuca I. Mastocitosis sistémica y afectación ósea. *Reumo*. 2002;11:109-12.
3. Schneider A, Shane E. Osteoporosis secondary to illnesses and medications. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editores. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press; 2001. p. 308-9.
4. Travis WD, Li CY, Bergstrahl EJ, Yam LT, Sweet RG. Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67:345-68.
5. Sánchez-Montero MB, Vaquero Roncero LM, Arias Paciencia M, Rodríguez Robina PF. Mastocitosis ósea. Aproximación al diagnóstico. *An Med Interna (Madr)*. 2000;17:267-73.
6. Chines A, Pacifici R, Avioli LV, Teitelbaum SL, Korenblat PE. Systemic mastocytosis presenting as osteoporosis: a clinical and histomorphometric study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:140-4.
7. Marshall A, Kavanagh RT, Crisp AJ. The effect of pamidronate on lumbar spine bone density and pain in osteoporosis secondary to systemic mastocytosis. *Br J Rheumatol*. 1997;36:393-6.
8. Lim AYN, Ostor AJK, Crisp AJ. Systemic mastocytosis: a rare cause of osteoporosis and its response to bisphosphonate treatment. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:965-6.
9. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
10. Raisz LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1988;318:818-28.
11. Gradel B, Flautre B, Sutter B, Duriez J, Hardouin P. [Study of mastocytes in 1298 bone biopsies. Relationship between mastocytes and osteoporosis]. *Rev Rheum (Madr)*. 1991;58:759-61.
12. Brumsen C, Papapoulos SE, Lentjes EG, Kluijn PM, Hamdy NA. A potential role for the mast cell in the pathogenesis of idiopathic osteoporosis in men. *Bone*. 2002;31:556-61.
13. Cundy T, Beneton MNC, Darby AJ, Marshall WJ, Kanis JA. Osteopenia in systemic mastocytosis: natural history and responses to treatment with inhibitors of bone resorption. *Bone*. 1987;8:149-55.
14. Delling G, Ritzel H, Werner M. Histological characteristics and prevalence of secondary osteoporosis in systemic mastocytosis. A retrospective analysis of 158 cases. *Pathologie*. 2001;22:132-40.
15. Weide R, Ehlenz K, Lorenz W, Walthers E, Klausmann M, Pfluger KH. Successful treatment of osteoporosis in systemic mastocytosis with interferon alpha-2b. *Ann Hematol*. 1996;72:41-3.
16. Droogendijk HJ, Kluijn-Nelemans HJ, Van Doormaal JJ, Oranje AP, Van de Loosdrecht AA, Van Daele PL. Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis. *Cancer*. 2006;107:345-51.