

Systemische mastocytose als oorzaak van osteoporose

S.A.G.KEMINK, A.G.H.SMALS EN P.W.C.KLOPPENBORG

Mastocytose is een zeldzame aandoening veroorzaakt door abnormale proliferatie van mestcellen, die ofwel cutaan ofwel systemisch kan optreden. Mestcellen zijn normaliter aanwezig in bindweefsel en spelen een rol bij de genese van allergische reacties type I. Het is dan ook niet verwonderlijk dat mastocytose tot uiting kan komen in alle organen behalve in het centrale zenuwstelsel. Histopathologisch zijn mestcellen te herkennen aan hun metachrome granula, die histamine, heparine, cytokinen (onder andere interleukine 6), proteïnasen en hydrolasen bevatten. Na activering door immunologische of niet-immunologische stimuli, vindt secretie plaats van deze lysosomale stoffen waardoor arachidonzuur wordt vrijgemaakt uit fosfolipiden van de celmembranen. Arachidonzuur wordt vervolgens omgezet in prostaglandine D₂ en in leukotriënen.

De klinische verschijning van mastocytose is zeer heterogeen en afhankelijk van de pathologische acties van deze mediators. Wij beschrijven 3 mannen met als voornaamste symptoom osteoporose.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

In de afgelopen twee jaar (1994-1995) zagen wij systemische mastocytose bij 3 van de 21 mannen die onze polikliniek bezochten wegens ernstige osteoporose. Hun klinische gegevens zijn samengevat in de tabel. De ziektegeschiedenis van een van hen was als volgt.

Patiënt A was een man die in 1985 op 42-jarige leeftijd een fractuur van de wervels L_{II} en L_{III} opliep na een val tijdens sporten. Wegens persisterende lumbale rugklachten en kalkarmoede op röntgenfoto's van de lumbale wervelkolom werd hij in 1993 naar onze polikliniek verwezen. Patiënt klaagde over nachtelijke pijn en ochtendstijfheid zonder verschijnselen van artritis. Hij was niet geïmmobiliseerd geweest, gebruikte geen medicatie, rookte niet en gebruikte geen alcohol.

Bij lichamenlijk onderzoek werden aan de huid van de romp, de armen en de benen multipale 3-5 mm grote erythematuze bruine afwijkingen gevonden, deels maculair, deels nodulair. Wanneer met de nagel stevig over de huid werd gestreken, ontstonden verheven, rode strepen die opvallend lang zichtbaar bleven (symptoom van Darier). Een huidbiopt toonde een toename van mestcellen zoals gevonden wordt bij urticaria pigmentosa, de cutane vorm van mastocytose. Botdensitometrie door middel van 'dual energy X-ray'-absorptiometrie (DEXA) toonde ernstige osteoporose van de lumbale wervels L_I-L_{IV} en van de driehoek van Ward in de femurhals (zie de tabel). Bij röntgenonderzoek van de thoracale en lumbale wervelkolom

SAMENVATTING

Bij 21 mannen met osteoporose die in 2 jaar (1994-1995) op een polikliniek voor endocriene ziekten werden gezien, werd bij 3 de diagnose 'systemische mastocytose' gesteld op basis van histologisch onderzoek van een crista iliaca-biopt. Bij 2 patiënten waren er kenmerkende huidafwijkingen (urticaria pigmentosa), bestaande uit multipale roodbruine noduli aan de romp en de extremiteiten, en een positief symptoom van Darier. Bij allen was de uitscheiding van de histaminemetabolieten methylhistamine en methylimidazolazijnzuur in de 24-uursurine verhoogd. Osteoporose bij mannen of bij premenopauzale vrouwen berust vaak op onderliggende aandoeningen. Wanneer in deze groep systematisch gezocht zou worden naar afwijkingen voor het bestaan van systemische mastocytose, zou mogelijk blijken dat deze aandoening minder zeldzaam is dan meestal wordt gedacht.

werden inzakkingen van de wervels Th_{XII}, L_{II} en L_{III} gezien met een kyfotische hoekstand van L_I-L_{II} en enige sclerose. Skeletscintigrafisch waren er actieve gebieden in Th_{XII}, L_V en de 6e rib rechts ventraal. Een crista iliaca-biopt leverde celrijk beenmerg op met centraal en perivascuair hier en daar een haardvormige toename van mestcellen en basofiele granulocyten.

Klinische, histologische en biochemische afwijkingen bij 3 patiënten met osteoporose bij systemische mastocytose

	patiënt		
	A	B	C
geslacht	m	m	m
leeftijd (in jaren)			
bij diagnose 'osteoporose'	42	37	56
cutane mastocytose			
klinisch	+	-	+
histologisch	+	-	+
botmastocytose			
klinisch (wervelfractuur)	+	-	+
botmineraaldichtheid			
Z-score			
lendenwervelkolom	-2.9	-3.6	-2.8
heuphals	-0.5	-2.2	-1.8
driehoek van Ward	-3.0	-3.0	-2.3
T-score			
lendenwervelkolom	-3.2	-5.1	-3.2
heuphals	-1.7	-3.0	-3.2
driehoek van Ward	-4.7	-4.1	-4.2
urine-excretie van			
histaminemetabolieten	verhoogd	verhoogd	verhoogd

+ = aanwezig; - = niet aanwezig; de Z-score is het aantal SD afwijking ten opzichte van de gemiddelde waarde van naar leeftijd en geslacht gemaakte normale personen; de T-score is het aantal SD afwijking ten opzichte van de gemiddelde waarde van 30-jarigen naar geslacht gemaakte normale personen.

Academisch Ziekenhuis, afd. Endocriene Ziekten, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Mw.S.A.G.Kemink en prof.dr.P.W.C.Kloppenborg, internisten; prof. dr.A.G.H.Smals, internist-endocrinoloog.

Correspondentie-adres: mw.S.A.G.Kemink.

Ook peritrabeculair werden op verschillende plaatsen concentraties van mestcellen gevonden. De hematopoëse toonde behoudens toename van basofiele cellen en enige eosinofilie geen evidente pathologische afwijkingen. De genoemde afwijkingen waren overtuigend voor het bestaan van systemische mastocytose. Bovendien bleek de 24-uursuitscheiding van de histaminemetabolieten methylhistamine en methylimidazolazijnzuur verhoogd, respectievelijk 368 $\mu\text{mol/mol}$ creatinine (normaal < 150) en 4,9 $\mu\text{mol/mol}$ creatinine (normaal circa 2,5), passend bij mastocytose. Patiënt had geen hypercalciurie. Klinisch waren er geen tekenen van malabsorptie. Het eiwitspectrum was normaal evenals de plasmaspiegels van ijzer, de totale ijzerbindingscapaciteit, vitamine E, B₆ en B₁₂. Ook de xyloseuitscheiding in de urine na inname van een standaarddosis van 25 g (een maat voor de resorptie in het proximale deel van de dunne darm) was normaal. De schildklierwerking was normaal en er waren geen aanwijzingen voor hyperparathyreoïdie.

Op grond van de klinische, biochemische en histologische bevindingen werd als diagnose gesteld: osteoporose op basis van systemische mastocytose met lokalisatie in het bot en de huid. Patiënt werd behandeld met calciumcarbonaat (500 mg/dag) en met etidroninezuur (cyclisch: 14 dagen per cyclus van 3 maanden). Na 1 jaar bleek de botdichtheid in de femurhals niet verder te zijn afgenomen, terwijl die in L1-Liv was toegenomen, met 6%.

BESCHOUWING

De incidentie van mastocytose is niet bekend. Mannen lijken de aandoening even vaak te krijgen als vrouwen. De meest voorkomende vorm is de cutane mastocytose, ook wel urticaria pigmentosa genaamd. De huidafwijkingen zijn meestal multipel, maar kunnen ook geïsoleerd voorkomen (mastocytomen). Ze zijn roodbruin van kleur en plaatvormig of nodulair. Zeldzamer vormen zijn teleangiëctasieën of erythrodermie. Bij strijken met de nagel over de huidafwijking ziet men een verdikking van de huid met roodheid en jeuk optreden (symptoom van Darier). Ook de niet-aangedane huid toont vaak een positieve dermatografie, waarschijnlijk doordat er toch microscopische cutane mastocytose bestaat. Generaliseerde jeuk en flushing komen voor bij systemische mastocytose met en zonder huidafwijkingen. Hitte, koude en wrijven over de huid kunnen jeuk en zwelling van de huidafwijkingen uitlokken. Histopathologisch vindt men perivasculaire mestcelinfiltraten met oedeem en soms een toename van eosinofielen.^{1,2} Behalve huidafwijkingen kunnen bij systemische mastocytose ook anafylactische reacties voorkomen, evenals gastro-intestinale klachten, malabsorptie en hepatosplenomegalie.

Uit de beschreven patiëntengegevens blijkt dat systemische mastocytose een ongewone oorzaak kan zijn van osteoporose. Hoewel botpijn bij 28% van de patiënten met systemische mastocytose zou voorkomen en artralgieën bij 21%,¹ is manifeste osteoporose bij slechts enkele patiënten met mastocytose beschreven.³ Ringe et al.⁴ vonden 1 patiënt met systemische mastocytose bij 254 mannen met osteoporose (0,4%) en eenzelfde percentage werd beschreven bij 347 verwijzingen wegens osteoporose.⁵ Anderen vonden echter ernstige osteoporose als eerste klinische manifestatie bij 3 van de 58 patiënten met systemische mastocytose (5%).¹ Pathologische fracturen zoals bij 2 van onze 3 patiënten met osteoporose

werden ook door anderen beschreven.^{1,5} Osteoporose blijkt soms de enige klinische manifestatie te zijn van systemische mastocytose, dat wil zeggen dat het ontbreken van huidafwijkingen de diagnose niet uitsluit.⁵ Ook van onze 3 patiënten met osteoporose hadden slechts 2 manifeste huidafwijkingen, typisch voor urticaria pigmentosa. Bij 70% van alle patiënten met systemische mastocytose vindt men radiologische afwijkingen van het bot, bestaande uit lytische en (of) sclerotische afwijkingen. Deze afwijkingen zijn meestal diffuus, maar soms ook focaal gelokaliseerd en kunnen lijken op beelden zoals die gezien worden bij gemetastaseerde carcinomen, multipel myeloom of ziekte van Paget.¹ Botscintigrafie is een sensitievere methode ter opsporing van mastocytose dan regulier röntgenonderzoek en toont multifocale of diffuus verhoogde opname van radioactiviteit.⁶

Bij histopathologisch onderzoek van de ossale mastocytose worden multipole noduli gezien, bestaande uit spoelvormige mestcellen, eosinofielen, lymfocyten en plasmacellen. Mestcellen zijn te herkennen aan de aanwezigheid van cytoplasmatische granula (aankleurend met toluidineblauw- of met Giemsa-kleuring). De lokalisatie van deze noduli is peritrabeculair, perivasculair, lymfolliculair of perisinusoïdaal. Het beenmergaspiraats is bij 90% van alle patiënten met systemische mastocytose afwijkend en toont hypercellulariteit met focale mestcelinfiltraten, eosinofilie en lymfocytose. Voorts wordt myeloïde hyperplasie gezien, waarbij de erythropoëse meestal normaal is, maar ook myelofibrose en myelosclerose komen voor.⁵ Beenmerginvasie leidt meestal niet tot klinische problemen, maar dysmyeloïetische en myeloproliferatieve aandoeningen komen voor.

De pathogenese van osteoporotische botafwijkingen bij systemische mastocytose is onbekend. Bij histomorfometrisch onderzoek van het bot blijkt er een versnelde botopbouw te zijn. Het osteoïdvolume en het osteoblastoppervlak zijn sterk toegenomen. Ook de botresorptie is verhoogd blijkens het verhoogde aantal osteoclasten. Dynamische graadmeters zoals het tempo van mineralenappositie ('mineral apposition rate') zijn eveneens verhoogd.⁵ In aanwezigheid van mestcelproducten zoals prostaglandinen, heparine en cytokinen (vooral interleukine 6) treedt een verhoogde botresorptie op, zoals is aangetoond in celcultures als ook in vivo.¹ Deze mestcelproducten leiden bij patiënten met systemische mastocytose mogelijk tot het ontstaan van de osteoporotische botafwijkingen. Histamine en prostaglandine E₂ daarentegen zouden de osteoblastreactie stimuleren. Osteosclerose komt bij 20% van de patiënten met systemische mastocytose voor.¹

In de literatuur zijn over de behandeling van osteoporose bij mastocytose alleen casuïstische mededelingen te vinden. Behandeling met het H₁-antihistaminicum ketotifen bij een patiënte met osteoporose en wervelfracturen ten gevolge van mastocytose leidde tot vermindering van de botpijn en herstel van de histomorfometrische indices voor botformatie.⁷ Behandeling met cromoglicinezuur bij een andere patiënte had vermindering van haar botklachten tot gevolg; gegevens over histopathologische veranderingen ontbreken echter.⁸

Omdat bij mastocytose de bot-turnover verhoogd is, zal osteopenie ontstaan wanneer de botresorptie de botvorming overschrijdt. Daarom zou men kunnen veronderstellen dat antiresorptieve middelen de voorkeur genieten bij de behandeling. Bisfosfonaten bleken inderdaad effectief bij twee patiënten met osteoporose ten gevolge van systemische mastocytose. Bij hen werd zowel een vermindering van botpijn als een verbetering van de botdichtheid beschreven.^{9,10} De 3 door ons beschreven patiënten met osteoporose werden behandeld met het bisfosfonaat etidroninezuur, in combinatie met calcium. Bij 2 van hen leidde deze therapie tot stabilisatie van de botdichtheid. De behandelingsduur van de derde patiënt was nog te kort om het resultaat ervan te kunnen beoordelen. Geen van de patiënten had andere systemische klachten. De huidafwijkingen van patiënten A en C waren indolent, zodat zij niet behandeld hoefden te worden met antihistaminica.

CONCLUSIE

Systemische mastocytose kan een rol spelen bij het ontstaan van botpijn en van osteoporose, die zich klinisch als 'idiopathische' osteoporose kan presenteren. In het bijzonder wanneer osteoporose bij mannen of bij premenopauzale vrouwen voorkomt, moet men bedacht zijn op onderliggende aandoeningen. Wanneer in deze groep patiënten systematisch gezocht zou worden naar aanwijzingen voor systemische mastocytose, zou mogelijk blijken dat deze aandoening minder zeldzaam is dan meestal wordt gedacht. De uitscheiding van de histaminemetabolieten methylhistamine en methylimidazolazijnzuur in de 24-uursurine kan daarbij een hulp zijn, daar deze verhoogd is bij patiënten met systemische mastocytose. Omdat bij mastocytose in het skelet verhoogde botombouw plaatsvindt, verdient behandeling van de osteoporose met antiresorptieve middelen de voorkeur. Wanneer deze behandeling onvoldoende effect heeft op de botpijn of wanneer er actieve huidafwijkingen bestaan, kan aanvullende behandeling met H₁- en H₂-antihistaminica geïndiceerd zijn.

De bepaling van de histaminemetabolieten in de 24-uursurine vond plaats in het Laboratorium Bijzondere Bepalingen, Academisch Ziekenhuis Groningen. Wij danken mw.dr.J.Bogman, patholoog, voor de histopathologische beoordeling.

ABSTRACT

Systemic mastocytosis as a cause of osteoporosis. – Out of 21 male patients with osteoporosis who visited an outpatient clinic for endocrine diseases in two years (1994-1995), three had systemic mastocytosis as diagnosed histopathologically. Two of these had characteristic features of urticaria pigmentosa, consisting of multiple brown nodules on the skin of trunk and extremities, and a positive Darier sign. In all of them the excretion of the histamine metabolites methylhistamine and methylimidazoleacetic acid in a 24-hour urine specimen was increased. When osteoporosis is diagnosed in men or premenopausal women, underlying pathology could be considered. Cautious investigation of signs and symptoms of systemic mastocytosis in such patients might prove this disease to be less rare than is often assumed.

LITERATUUR

- Travis WD, Li CY, Bergstralh EJ, Yam LT, Swee RG. Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review. *Medicine* (Baltimore) 1988;67:345-68.
- Soter NA. The skin in mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991;96:32S-9S.
- Andrew SM, Freemont AJ. Skeletal mastocytosis. *J Clin Pathol* 1993;46:1033-5.
- Ringe J, Dorst A. Osteoporose bei Männern. Pathogenese und klinische Einteilung bei 254 Fällen. *Dtsch Med Wochenschr* 1994;119:943-7.
- 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.
- Rosenbaum RC, Frieri M, Metcalfe DD. Patterns of skeletal scintigraphy and their relationship to plasma and urinary histamine levels in systemic mastocytosis. *J Nucl Med* 1984;25:859-64.
- Graves L 3d, Stechschulte DJ, Morris DC, Luckert BP. Inhibition of mediator release in systemic mastocytosis is associated with reversal of bone changes. *J Bone Miner Res* 1990;5:1113-9.
- Alexander RR. Disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis involving only bone. *Acta Haematol* 1985;74:108-10.
- Cundy T, Beneton MN, 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.
- Watts RA, Scott DG, Crisp AJ. Mastocytosis and osteoporosis [letter]. *Br J Rheumatol* 1992;31:715.

Aanvaard op 29 maart 1996

Bladvulling

De vaccinatie bewijst haar werkzaamheid

Toen de Fransch-Duitse oorlog begon, was het Duitse leger nagenoeg geheel vrij van pokken. In Frankrijk bestonden evenwel reeds bij het uitbreken van den oorlog verschillende plaatselijke pokken-epidemieën, terwijl door de mobilisatie van het leger en het vluchten der bewoners uit verschillende streken de ziekte zich over het geheele land en door het geheele leger verspreidde. Ten gevolge van dezen toestand kwam het Duitse leger, zoodra het de grenzen van Frankrijk overschreed, overal met deze ziekte, die hoe meer de winter naderde in hevigheid toenam, in aanraking. Toch bleef het Duitse leger, dank zij door vaccinatie en revaccinatie verkregen immuniteit, betrekkelijk vrij, terwijl het Franche leger, waar deze maatregel niet bestond, ontzettend door de ziekte werd geteisterd. Van Juli 1870 tot einde Juni 1871 bedroeg aan de Duitse zijde het ziekte-cijfer 61,34 per mille en het sterfte-cijfer 3,53 per mille. Misschien waren deze cijfers nog lager geweest als ook de Saksische en Hessische troepen reeds alle waren gevaccineerd. Daar was evenwel eerst in 1866 de revaccinatie ingevoerd, zoodat deze op een groot getal oudere dienstplichtigen nog niet was toegepast. In het geheel stierven er van de bezettingstroepen en van het veldleger samen (een sterkte van ongeveer 1½ miljoen manschappen) slechts 459, terwijl de sterfte in het Franche leger 23400 bedroeg.

De burger-bevolking in Duitschland was niet zoo goed gevaccineerd en gerevaccineerd als het leger en leed dan ook zeer onder de pokken. In 1871 alleen sleepte deze ziekte in Pruisen ongeveer 60 000 burgers ten grave, terwijl het Pruisische leger van Juli 1871 tot einde Maart 1873 slechts 51 man aan pokken verloor.

(Wetenschappelijke Mededeelingen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1896;40II:168-9.)