

# Systemische Mastozytose

## Eine seltene Ursache der Osteoporose

T. von Briel<sup>a</sup>, T. A. Gerber<sup>b</sup>, S. Zinnenlauf<sup>c</sup>, H. J. Häuselmann<sup>b</sup>

### Fallvorstellungen

#### Fall 1: 37jährige Frau

Im Alter von 18 Jahren wurde die Diagnose einer Urticaria pigmentosa klinisch vermutet und histologisch bestätigt. Ab dem Alter von 30 Jahren klagte die Patientin über rezidivierende Episoden mit Palpitationen, Schwitzen, Schwindel und Kopfschmerzen. 1997 kam es zu einer anaphylaktischen Reaktion nach einem Hymenopterenstich. Die allergologische Abklärung belegte eine Wespengiftallergie. Zudem fiel ein dreifach erhöhter Spiegel des mastzellspezifischen Enzyms Tryptase auf. Wegen Verdacht auf eine systemische Mastozytose wurde eine osteologische Abklärung veranlasst. Die Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry (DEXA; Hologic, Waltham, Mass.) der lumbalen Wirbelsäule und des Femurhalses in der anteroposterioren Ansicht gemessen ergab eine Standardabweichung von -3,4 respektive -2,2 im Vergleich zu einem Kollektiv junger Frauen (T-Score), was gemäss der WHO-Definition von 1994 einer Osteoporose der LWS und einer Osteopenie des Femurhalses entspricht. Die biochemischen Parameter des Knochenmetabolismus schlossen eine Störung des Knochenaufbaus aus. Der leicht erhöhte Deoxypyridinolin/Kreatinin-Quotient war mit einem geringgradig erhöhten Knochenabbau respektive mit einer Osteoporose vereinbar. Klinisch und sonographisch bestanden keine Organomegalien oder Lymphknotenvergrösserungen. Aufgrund der Knochenbiopsie mit deutlicher Vermehrung der Mastzellen pro Knochenmarksschnittfläche konnte die Diagnose einer systemischen Mastozytose gestellt werden. Dazu passte auch die erhöhte Tryptase im Serum (46,4 µg/L, normal <13,5) und Methylhistamin-ausscheidung im Urin (446 µg/g Kreatinin, normal 70–160).

#### Fall 2: 26jährige Frau

Die 1975 geborene Patientin litt ab dem Säuglingsalter bis zur Pubertät an einer Neurodermitis mit Läsionen an den Beugeseiten von Ellbogen und Knien. Mit 18 Jahren wurde nach einem Distorsionstrauma des OSG links im konventionellen Röntgenbild eine Verminderung der Knochendichte beanstandet und mit Hilfe

einer Computertomographie die Diagnose einer Osteoporose gestellt. Als Risikofaktoren wurden ein Nikotinabusus und eine verminderte Kalziumeinnahme eruiert. Innert 18 Monaten zeigte sich unter Calcitriol eine Stabilisierung der Knochendichte. Eine Episode von Fieber, Durchfall, Dysphagie, Erbrechen und Gewichtsverlust führte mit 19 Jahren zu einer Koloskopie. Vom Zökum bis zum rektosigmoidalen Übergang fand man zahlreiche Ulzerationen mit Skip-Läsionen und hyperplastischen Schleimhautarealen. Ein vermuteter Morbus Crohn liess sich histologisch nicht sichern. Die gastrointestinalen Beschwerden verschwanden spontan. Mit 22 Jahren entwickelte die Patientin eine saisonale allergische Rhinitis, die durch Birken-, Esche-, Erlen- und Graspollen ausgelöst wurde. Ein Jahr später meldete sich die Patientin zur weiteren Abklärung der Osteoporose bei uns. Die Knochendichte der lumbalen Wirbelsäule und der linken Hüfte betrug -3,0 respektive -1,8 SD unterhalb der Mittelwerte für junge Frauen, vereinbar mit einer Osteoporose des vorwiegend trabekulären lumbalen, und einer Osteopenie des vorwiegend kortikalen Knochens des Schenkelhalses. Die Untersuchung des Knochenmetabolismus ergaben eine Erhöhung des Deoxypyridinolin/Kreatinin-Quotienten im Urin sowie der Teloptide im Serum, welches Parameter des Knochenabbaus sind und normale Werte für die alkalische Phosphatase und das Osteocalcin, die als Marker für den Knochenaufbau dienen. Die maximale tubulär renale Kalzium- und Phosphat-Reabsorption war normal, was eine renale Ursache der Osteopathie unwahrscheinlich machte. Die Knochenbiopsie zeigte eine schwergradige Reduktion der Spongiosadichte und eine massive Mastzellenvermehrung mit vorwiegend herdförmiger Verteilung. Die Mastzellenzahl betrug 97,8 Zellen pro mm<sup>2</sup> Knochenmarksschnittfläche (Norm 0,31 ± 0,07 Zellen pro mm<sup>2</sup>). Zusammen mit dem erhöhten Wert der Tryptase im Serum (28 µg/L, normal <13,5) waren die Befunde mit einer systemischen Mastozytose vereinbar.

#### Fall 3: 46jährige Frau

Mit 38 Jahren kam es erstmals zu anaphylaktischen Reaktionen nach Hymenopterenstichen. Die Patientin litt seither an Episoden von

- <sup>a</sup> Onkozentrum Hirslanden, Zürich
- <sup>b</sup> Zentrum für Rheuma- und Knochenerkrankungen, Zürich
- <sup>c</sup> Praxis für Innere Medizin, Zürich

Korrespondenz:  
Dr. med. T. A. Gerber  
Zentrum für Rheuma- und Knochenerkrankungen  
Bellariastrasse 38  
CH-8038 Zürich

[tagerber@rheumazentrum.ch](mailto:tagerber@rheumazentrum.ch)

Dr. med. T. von Briel  
Onkozentrum Hirslanden  
Witellikerstrasse 40  
CH-8008 Zürich

[vonbriel@onkozentrum.ch](mailto:vonbriel@onkozentrum.ch)

Flush. Mit 42 Jahren wurde wegen einer positiven Familienanamnese eine Osteoporoseabklärung veranlasst. Die Osteodensitometrie (DEXA) ergab eine Osteopenie der LWS (T-Score  $-2,0$ ). Mit 44 Jahren wurde anlässlich einer allergologischen Abklärung eine Urticaria pigmentosa mit Maculae an beiden Oberschenkeln sowie eine massiv erhöhte Tryptase gefunden ( $160 \mu\text{g/L}$ , normal  $<13,5$ ), was zum Verdacht auf eine systemische Mastozytose führte. Die Patientin wurde uns zur weiteren Abklärung zugewiesen. Die Wiederholung der Osteodensitometrie bestätigte das Vorliegen einer Osteopenie und im Labor fanden wir eine hochgradige Erhöhung der Methylhistaminausscheidung im Urin ( $4873 \mu\text{g/g}$  Kreatinin, normal  $70\text{--}160$ ). Leider entzog sich die Patientin daraufhin den weiteren Abklärungen.

#### Fall 4: 59jähriger Mann

Dieser Patient wurde uns mit 57 Jahren zur Abklärung von Kompressionsfrakturen des 8. und 10. Brust- sowie 3. und 4. Lumbalwirbelkörpers zugewiesen. Die Familienanamnese war bezüglich einer Osteoporose negativ. Es fanden sich keine Hinweise auf Allergien oder auf Symptome einer Mastzelldegranulation wie Flushes und Synkopen. Ein Nikotinabusus von 6 Packyears wurde vor 30 Jahren beendet. Der Patient konsumierte  $25 \text{ g}$  Alkohol täglich. Er verlor  $2,5 \text{ cm}$  an Körpergrösse seit dem jungen Erwachsenenalter bei normalem Körpergewicht. Die Knochendichte der lumbalen Wirbelsäule und der linken Hüfte betrug  $-2,3$  respektive  $-2,8$  Standardabweichungen unterhalb der entsprechenden Mittelwerte adaptiert an die Werte junger Männer, was mit einer Osteopenie der LWS und einer Osteoporose des Schenkelhalses vereinbar war. Bis auf eine leichte Verminderung des Knochenaufbauparameters Osteocalcin waren die biochemischen Marker des Knochenmetabolismus und maximale renale tubuläre Rückresorption von Kalzium und Phosphat normal. Die Knochenbiopsie zeigte eine massive Reduktion der Kortikalisdicke kombiniert mit einer Umstrukturierung der Knochenbälkchen und insuffizienter osteoblastärer Knochenneubildung. Die Zahl der Mastzellen war bei einer offenen Knochenbiopsie mit  $51,3$  Zellen pro  $\text{mm}^2$  markant erhöht (Norm  $0,31 \pm 0,07$  Zellen pro  $\text{mm}^2$ ), so dass die Diagnose einer Mastozytose gestellt werden konnte. Dazu passte auch die erhöhte Methylhistaminausscheidung im Urin ( $1048 \mu\text{g/g}$  Kreatinin, normal  $70\text{--}160$ ).

#### Diskussion

Osteoporose ist durch Knochensubstanzverlust charakterisiert, was zur Verminderung der Knochenmasse mit gestörter Mikroarchitektur

und verminderter Knochenstabilität führt. Die Ursachen der Osteoporose sind mannigfaltig. Sehr selten kann sich hinter einer Osteoporose eine systemische Mastozytose verbergen. Mastzellen sind Abkömmlinge einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle [1, 2]. Heute geht man davon aus, dass sie im Knochenmark entstehen [2]. Sie zeichnen sich durch kräftig färbende metachromatische Granula aus und produzieren eine Reihe von Zytokinen wie GM-CSF, Interleukine, Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha, Prostaglandine und Substanzen wie Histamin und Heparin. Sie sind den basophilen Granulozyten ähnlich, können von diesen jedoch aufgrund spezifischer Eigenschaften wie Gehalt an proteolytischen Enzymen beispielsweise Tryptase oder die Chymase eindeutig unterschieden werden. Man geht deswegen davon aus, dass die Mastzellen Abkömmlinge einer eigenständigen Zelllinie sind [2]. Man findet sie sozusagen in allen Organen, in der Regel nahe bei Blut- und Lymphgefässen [3]. Die Vermehrung von Mastzellen kann reaktiver oder neoplastischer Natur sein. 1869 wurde von Nettleship and Tay erstmals die 9 Jahre später von Sangster als Urticaria pigmentosa bezeichnete typische Hautveränderung der kutanen Mastozytose beschrieben. Etwa im gleichen Zeitraum entdeckte Paul Ehrlich erstmals Zellen des Bindegewebes, die er Mastzellen nannte. Später erkannte man, dass die Urticaria pigmentosa, welcher eine Vermehrung von Mastzellen in der Haut zu Grunde liegt, auch zu Symptomen führen kann, die auf eine Systemerkrankung hindeuteten. 1949 wurde von Ellis erstmals ein Fall eines Kindes mit kutaner Mastozytose und Mitbeteiligung innerer Organe beschrieben [4]. Die Klassifikation der neoplastischen Vermehrung von Mastzellen wird bis heute nicht einheitlich gehandhabt. Neben der häufigsten, rein kutanen Form, der Urticaria pigmentosa, gibt es die systemische Mastozytose, die mit oder ohne Hautbeteiligung einhergehen kann. Fälle ohne Hautbeteiligung gelten als prognostisch ungünstiger. Mastzellen, die weniger ausgereift respektive abnormer sind, scheinen die Haut weniger zu infiltrieren, was die Verschlechterung der Prognose bei fehlender Hautbeteiligung erklären könnte [1, 5]. Auch bei klassischer Urticaria pigmentosa findet man in einem hohen Anteil der Patienten eine Knochenmarksbeteiligung. Der Befall von weiteren Organen, in absteigender Häufigkeit Milz, Leber, Lymphknoten, Magen-Darm-Trakt, ZNS und das Auftreten einer Eosinophilie führen zu einer Verschlechterung der Prognose [1–3, 5]. Da die Mastzellen von einer hämatopoetischen Stammzelle abstammen und der Defekt, der zur Proliferation führte, in einer unreifen Zelle erfolgte, ist es verständlich, dass auch andere hämatopoetische Zelllinien betroffen sein können. Diese Variante der Mastozytose wird in der

Regel als eigene Form mit hämatologischen Störungen betrachtet. Somit können gleichzeitig mit der Mastzellvermehrung auch charakteristische Kriterien des myelodysplastischen oder myeloproliferativen Syndroms (zum Beispiel refraktäre Anämie, chronische myeloische Leukämie, Polzytämia vera oder essentielle Thrombozytämie) vorkommen. Auch der Übergang der systemischen Mastozytose in eine sekundäre akute myeloische Leukämie wird beobachtet. Eine Spielart mit Lymphadenopathie und Eosinophilie verhält sich besonders aggressiv. Sehr selten kann es auch zu einer primären akuten Mastzellenleukämie mit besonders düsterer Prognose kommen [1]. Die Prognose der systemischen Mastozytose wird ungünstiger, wenn sie in höherem Alter auftritt, bei Vorliegen von Allgemeinsymptomen, einer Anämie, einer Thrombozytopenie, abnormer Leberwerte, hoher Knochenmarkszellularität und assoziierter hämatologischer Störungen [5].

#### Klinisches Bild

Die Mastzellinfiltration der Haut führt zur Urticaria pigmentosa. Die Effloreszenzen sind rotbraune Maculae, Papeln oder Plaques, die über das gesamte Integument verstreut sein können. Oft findet sich auch ein Dermographismus und Pruritus. Systemische Symptome können durch die Ausschüttung von Mastzellenmediatoren wie Histamin, Heparin und Interleukine hervorgerufen werden. Typisch sind Flush, anaphylaktische Reaktionen, Pruritus, abdominale Schmerzen, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspnoe. Die Anfälle können durch Wärme, körperliche Anstrengung, Emotionen und Medikamente wie Salizylate oder Opiate ausgelöst werden und dauern 10–30 Minuten. Im Anschluss bleibt eine mehrere Stunden anhaltende Lethargie. Andere Symptome werden durch die direkte Infiltration von Organen und extramedulläre Blutbildung verursacht. Die Leberbeteiligung führt zur Hepatomegalie und portaler Hypertension, manchmal mit Aszites. Die Milzbeteiligung mit Splenomegalie kann einen Hypersplenismus verursachen.

#### Diagnose

Die typischen Hautveränderungen sollten zur Hautbiopsie führen und zum direkten Nachweis der Mastzellinfiltration zum Beispiel mit der Toluidin- oder Giemsa-Färbung. Zum Beweis der systemischen Mastozytose muss man eine Mastzellinfiltration mindestens in einem extrakutanen Organ histologisch belegen. Im Knochenmarksaspirat kann man mit der Flowzytometrie versuchen, typische Oberflächenmarker der Mastzellen wie den CD117 nachzuweisen. Dieser Oberflächenmarker ist das Produkt des c-kit proto-Onkogen, ein Zellrezeptor für den Mast-Cell-growth-factor, ein Zytokin, welches

für die normale Entwicklung der Mastzellen nötig ist [6]. Eine Mutation des c-kit proto-Onkogen kann zu einer abnormen Aktivierung des Rezeptors und damit zum dauernden Wachstumsstimulus führen und eine pathogenetische Rolle bei der Entstehung einer Mastzelleoplasie spielen. In der Knochenbiopsie findet man die typische, meistens fokale Infiltration durch Mastzellen mit reaktiver Vermehrung lymphatischer Zellen, Eosinophiler und des retikulären Gerüsts. Die Bestimmung von Mastzell-Produkten ist teilweise möglich aber für die Diagnose nicht beweisend. Am häufigsten wird die Messung von Histamin und seinen Metaboliten im 24-Stunden-Urin und Tryptase im Serum angewendet.

Die Osteoporose ist häufig. Jede 3. Frau und jeder 7. Mann über 50 Jahre leidet an dieser Knochenstörung. Somit ist klar, dass alle Kliniker häufig mit diesem Problem konfrontiert werden. Die Abklärungen mit Knochendichtemessung und die medikamentöse Therapie mit Kalzium- und Vitamin-D-Substitution und Gabe von Bisphosphonaten sind standardisiert und wirken auf den nicht an der Osteologie interessierten Arzt wenig spektakulär. Nicht so selten wird die Osteoporose als unliebsamer Begleiter des Alters betrachtet, mit dem der Patient sich abzufinden hat. Dies führt dazu, dass die Suche nach einer zugrundeliegenden Ursache, was sonst in der Schulmedizin einen hohen Stellenwert genießt, bei der Osteoporose oft vernachlässigt wird. Die Krankheit tritt in den meisten Fällen als eigenständige Entität auf und muss dann als primär oder idiopathisch bezeichnet werden. Dies entbindet uns aber nicht, nach sekundären Formen zu suchen. Die hier vorgestellten Fälle sind ein Beispiel dafür, dass sich hinter einer Osteoporose auch eine seltene und komplexe Systemerkrankung verbergen kann, was für den Patienten unter Umständen weitreichende Folgen hat. Bei drei Patienten findet man in der Anamnese deutliche Hinweise auf das Vorliegen einer systemischen Mastozytose wie allergische Diathese, anaphylaktische Reaktionen auf Insektenstiche, Flush-Attacken und Hautveränderungen. Vielleicht sind auch die gastrointestinalen Beschwerden der Patientin aus dem zweiten Fall in diesem Zusammenhang zu sehen.

Bei 30% der Patienten mit extraossären Zeichen der systemischen Mastozytose wird auch eine Osteoporose gefunden [7], wohingegen die Osteoporose als einzige oder erste Manifestation der systemischen Mastozytose selten ist. In einer Serie von 58 Fällen war nur bei drei Patienten die primäre und einzige klinische Manifestation der systemischen Mastozytose eine schwere Osteoporose [5]. Die zahlreichen Metabolite der Mastzellen haben unterschiedliche Effekte auf den Knochenstoffwechsel. Von Heparin ist seit langem bekannt, dass es zur Kno-

chenresorption führt. Ein Problem, das auch bei der Langzeitantikoagulation mit Heparin auftritt. Von den Prostaglandinen weiss man ebenfalls, dass sie die Knochenresorption fördern können. Auch die von den Mastzellen synthetisierten Zytokine nehmen Einfluss auf die Reifung der Osteoblasten und Osteoklasten [8].

Die Diagnose einer Mastozytose kann für den Patienten therapeutische Konsequenzen haben. Die Behandlung der systemischen Mastozytose hat zum Ziel, die Symptome zu bekämpfen. Es sind Massnahmen zu treffen, welche die Mastzelldegranulation zu verhindern versuchen. Hier kann schon das Vermeiden von Triggern wie Alkohol oder Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika oder Opiaten helfen. Beim Einsatz von Röntgenkontrastmitteln und Dextran ist grösste Vorsicht geboten. Empfohlen werden Behandlungsversuche mit dem Mast-

zellenstabilisator Cromoglicinsäure. Hauptpfeiler der Therapie des durch die Mediatoren bedingten Syndroms sind die Antihistaminika respektive die H<sub>1</sub>-Blocker. H<sub>2</sub>-Blocker werden zur Prophylaxe der peptischen Ulzera und Gastritis empfohlen. Bei der aggressiven Mastozytose haben Steroide, Interferone und Chemotherapien einen Platz [9]. Die Osteoporose bei Mastozytose wird durch die Bisphosphonate ebenfalls günstig beeinflusst [10].

**Zusammenfassend** sollte man bei Patienten, die an einer Osteoporose ohne die langläufigen Risikofaktoren leiden, auch an eine systemische Mastozytose denken, insbesondere bei zusätzlichen anamnestischen Hinweisen auf diese Krankheit. Umgekehrt sollte man bei Patienten mit bekannter Mastozytose auch eine Osteoporose suchen und falls vorhanden, frühzeitig behandeln.

## Literatur

- 1 Bain BJ. Systemic mastocytosis and other mast cell neoplasms *Br J Haematol* 1999;106:9-17.
- 2 Horny HP, Ruck P, Kröber S, Kaiserling E. Systemic mast cell disease (mastocytosis). General aspects and histopathological diagnosis. *Histo Histopathol* 1997;12:1081-9.
- 3 Golkar L, Bernhard JD. Mastocytosis. *Lancet* 1997;349:1379-85.
- 4 Ellis JM. Urticaria pigmentosa: a report of a case with autopsy. *Arch Pathol* 1949;48:426-35.
- 5 Travis WD, Li CY, Bergstralh EJ, Yam LT, Swee RG. Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review. *Medicine* 1988;67:345-68.
- 6 Ashman LK, Cambareri AC, To LB, Levinsky RJ, Juttner CA. Expression of the YB5.B8 antigen (c-kit proto-oncogene product) in normal human bone marrow. *Blood* 1991;78:30-7.
- 7 Webb TA, Chin-Yang L, Yam LT. Systemic mast cell disease, a clinical and haematopathologic study of 26 cases. *Cancer* 1982;49:927-38.
- 8 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 Jan;72(1):140-4
- 9 Metcalfe DD. The treatment of mastocytosis: an overview. *J Invest Dermatol* 1991;96:55-6
- 10 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