

# Osteoporóza pri systémovej mastocytóze: kazuistika

## Osteoporosis on systemic mastocytosis: case report

Peter Vaňuga<sup>1</sup>, Ivana Ságová<sup>1</sup>, Michal Kulich<sup>1</sup>, Anton Vaňuga<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Endokrínologické oddelenie, Národný endokrínologický a diabetologický ústav n.o. (NEDÚ), Ľubochňa

<sup>2</sup>Alpha medical, s. r. o., Martin

✉ **prim. MUDr. Peter Vaňuga, PhD.** | pvanuga@nedu.sk | www.nedu.sk

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 13. 2. 2020

Accepted | Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii 15. 7. 2020

### Abstrakt

Mastocytóza je raritné ochorenie, ktoré je charakterizované abnormálnou proliferáciou mastocytov, so širokým spektrom klinických prejavov v dôsledku postihnutia rôznych tkanív a orgánov. Častou manifestáciou systémovej mastocytózy, najmä v dospelosti, je osteoporóza. Najčastejším miestom postihnutia je lumbálna chrbtica, v dôsledku väčšej straty trabekulárnej kosti v porovnaní s kortikálnou kosťou. Patomechanizmus vzniku osteoporózy pri mastocytóze je multifaktoriálny. K osteoporóze dochádza jednak v dôsledku neoplastickej infiltrácie kostnej drene mastocytmi, najmä však vplyvom uvoľnených mediátorov z mastocytu ako napr. histamínu, heparínu, prostaglandínov, cytokínov, ktoré zvyšujú aktivitu osteoklastov, a tým aj kostnú resorpciu. V liečbe osteoporózy pri mastocytóze sú indikované najmä bisfosfonáty, ďalšou alternatívou je denosumab. V našej kazuistike popisujeme prípad 33-ročnej pacientky s anamnézou urticaria pigmentosa, s ťažkou manifestnou osteoporózou s kompresívnymi fraktúrami torakálnej a lumbálnej chrbtice na podklade agresívnej formy systémovej mastocytózy.

**Kľúčové slová:** bisfosfonáty – denosumab – kostná resorpcia – osteoporóza – systémovej mastocytóza

### Abstract

Mastocytosis is a rare disease characterized by abnormal mast cell proliferation and a broad spectrum of manifestations, including various organs and tissues. Osteoporosis is one of the most frequent manifestations of systematic mastocytosis particularly in adults. The most frequent site of involvement is lumbar spine than the hip, reflecting a major loss of trabecular than cortical bone. The pathogenesis of osteoporosis in mastocytosis is multifactorial. Osteoporosis has been attributed either to neoplastic infiltration or probably more to the local release of mediators from the mast cell, e.g. histamine, heparin, prostaglandins, cytokines that increase osteoclast activity which lead to bone resorption. First line treatment for mastocytosis-related osteoporosis are bisphosphonates, another option for treatment is denosumab. In our case report we describe a 33-year-old female with a history of urticaria pigmentosa with severe osteoporosis with compressive fractures of the thoracic and lumbar spine based on an aggressive form of systemic mastocytosis.

**Key words:** bisphosphonates – bone resorption – denosumab – osteoporosis – systemic mastocytosis

### Úvod

Mastocytózy predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, ktoré sú charakterizované zvýšenou proliferáciou a akumuláciou mastocytov v rôznych orgánoch a tkanivách, najčastejšie v koži a kostnej dreni [1,2]. Mastocyt je

bunka pochádzajúca z kostnej drene, ktorá preukazuje aspoň čiastočnú imunohistochemickú pozitívitu a pozitívitu CD34. Stimuláciou mastocytu (termickou, chemickou, IgE alebo imunitnou) dochádza k degranulácii mastocytu s uvoľnením mediátorov (napr. histamínu,

tryptázy, chymázy, prostaglandínu D2, tumor nekrotizujúceho faktora alfa/TNFalfa, interferónu gama, interleukínov), čo má za následok lokálnu, prípadne celkovú reakciu až anafylaktický šok. Medzi klinické prejavy súvisiace s týmto ochorením patrí svrbenie kože, začervenanie kože, návaly tepla, hnačky, angioedémy, bolesti hlavy, depresie, náhle poklesy alebo vzostupy tlaku krvi, febrility, časté močenie, nechutenstvo, chudnutie a napokon anafylaxia so synkopou až šokom. Systémová mastocytóza (SM) je podskupinou mastocytóz, ktorá je charakterizovaná mastocytárnou infiltráciou minimálne jedného vnútorného orgánu (napr. kostná dreň, gastrointestinálny trakt, skelet) [3]. Pre vznik systémovej mastocytózy je kľúčovou mutácia KIT D816V, ktorá sa vyskytuje u 95 % pacientov s pokročilou SM. SM sa podľa WHO klasifikácie z roku 2016 rozdeľuje na indolentnú SM, tlejúcu (smoldering) a skupinu pokročilých (advanced), medzi ktoré patrí agresívna SM, SM s asociovanou hematologickou neopláziou a mastocytová leukémia [4,5]. Klinický obraz SM určujú prejavy vyvolané mediátormi uvoľnenými z aktivovaných mastocytov a dysfunkcia orgánov vyplývajúca z infiltrácie mastocytmi [6,7]. Kožné prejavy pri SM môžu a nemusia byť prítomné (s/bez urticaria pigmentosa). Kostné prejavy sú jedným z najčastejších príznakov SM, najmä u dospelých. Môžu sa prejavovať bolesťami kostí, difúznou osteopéniou alebo osteoporózou, zvýšenou fragilitou až patologickými fraktúrami, difúznou osteosklerózou alebo fokálnymi osteolytickými so súčasnými osteosklerotickými kostnými léziami [8,9]. Najčastejším miestom postihnutia je lumbálna chrbtica, v dôsledku väčšej straty trabekulárnej kosti v porovnaní s kortikálnou kosťou. Potvrzuje to aj skutočnosť, že väčšina zlomenín pri SM je na telách stavcov. Vysvetlenie je pravdepodobne vo zvýšenej náchylnosti klonálnych mastocytov kolonizovať metabolicky najviac aktívnu kostnú dreň [10,11]. Druhým najčastejšie postihnutým orgánom pri SM je gastrointestinálny trakt (GIT). Klinickými prejavmi postihnutia GIT sú hnačky, vracanie, bolesti brucha, kŕče, peptický vred a malabsorpčný syndróm. Pri SM sa môže vyskytovať aj postihnutie pečene, sleziny a žlčníka. V dôsledku infiltrácie kostnej drene mastocytmi s možnou neskoršou fibrotizáciou

dochádza pri tomto ochorení k rozvoju normochrómnej normocytovanej anémie s eozinofíliou, trombocytopéniou a leukocytózou. K periférnej lymfadenopatii s postihnutím najmä krčných, axilárnych a inguinálnych lymfatických uzlín dochádza asi u 26–58 % pacientov [3]. SM sa diagnostikuje na základe systému malých a veľkých kritérií (tab. 1) a molekulárne genetického vyšetrenia. Pre potvrdenie SM musia byť prítomné 3 malé kritériá, alebo 1 veľké a súčasne 1 malé kritérium. Liečba SM je zameraná na tlmenie klinických prejavov spôsobených uvoľnenými mediátormi z mastocytov, pri pokročilej SM sa indikuje na zmenšenie nádorovej masy cytoredukčná liečba. Konvenčná liečba je interferón alfa a kladribín, vo vývoji je viacero inhibítorov tyrozínkinázy. Jediným efektívnym a dostupným liekom je zatiaľ midostaurín. Vyliečenie je možné len alogénnou transplantáciou kmeňových buniek [7].

## Kazuistika

V našej kazuistike popisujeme prípad 33-ročnej pacientky s ťažkou manifestnou osteoporózou s kompresívnymi fraktúrami stavcov torakálnej a lumbálnej chrbtice na podklade agresívnej formy systémovej mastocytózy. Pacientka bola od roku 2001 (vo veku 17 rokov) sledovaná dermatológom pre urticaria pigmentosa a bola opakovane liečená fotochemoterapiou PUVA (psoralény a UVA-žiarenie) bez efektu. V roku 2003 mala realizovanú biopsiu z kožného ložiska – histologicky bez potvrdenia diagnózy urticaria pigmentosa ako aj mastocytózy. V ďalších rokoch pacientka nechodila na kontroly ku dermatológovi, nakoľko nemala výraznejšie ťažkosti, až na kožné lézie, ktoré boli bez pocitu svrbenia. V roku 2017 počas tretieho trimestra primogravidity začala pacientka pociťovať bolesti v oblasti torakálnej a lumbálnej chrbtice s postupnou progresiou intenzity. Týždeň po spontánnej pôrode mala pacientka maximálnu intenzitu bolesti s obmedzením chôdze. Pri klinickom vyšetrení bola prítomná palpačná citlivosť s maximom v oblasti lumbálnej chrbtice, hybnosť pre lumbalgiu nebola vyšetrená. Následne realizovaný RTG ukázal nález suspektných fraktúr stavcov Th9 a L1 ako aj suspektné osteoporózy. Vyšetrení magnetickou rezonanciou (MR) chrbtice potvr-

Tab. 1 | Diagnostické kritéria pre systémovú mastocytózu

<b>veľké kritérium</b>	multifokálne agregáty mastocytov – MCs v KD alebo v extrakutánných orgánoch (>15 MCs)
<b>malé kritériá</b>	sérová hladina tryptázy > 20 µg/ml (neplatí pre deti do 15 rokov a pre AHNMD*-typ mastocytózy)
	> 25 % MCs vretenovitého tvaru v dreňovej punkcii
	dôkaz c-kit mutácie kodónu 816 z kostnej drene alebo orgánov
	CD 117 c-kit receptor pozitívne bunky, ktoré sú pozitívne aj na CD2 alebo CD25

MCs – mastocyty **SM-AHNMD** – systémová mastocytóza s hematologickým ochorením nevyvolávajúca proliferáciu mastocytov/Systemic Mastocytosis with an Associated clonal Haematological Non-Mast cell lineage Disease

dilo nález kompresívnej fraktúry s postihnutím predných 2 stĺpcov tiel Th9, Th10, Th12 a L1, L4. Vzhľadom na osteofyty a menej výrazný edém v oblasti Th9, Th10, Th12 a L1 sa jednalo skôr o staršie fraktúry, čerstvá fraktúra bola v oblasti tela stavca L4 (obr). Následne bola pacientka hospitalizovaná na ortopedickom oddelení. Do liečby boli pridané analgetiká a myelorelaxanciá. Bola zahájená rehabilitácia s postupnou vertikalizáciou v korzete s odporúčaním endokrinologického vyšetrenia. V 7/2017 bola pacientka vyšetrená na endokrinologickej ambulancii NEDÚ Lubochňa: laboratórne mineralogram v norme, potvrdená hypovitaminóza D bez sekundárnej hyperparatyreózy, s eleváciou osteomarkerov, kortizolový status bol v norme, bez tyreopatie, hypofýzo-gonadálny status bol v norme. Z ďalších parametrov bola prítomná kombinovaná dyslipidémia a ľahká elevácia pečenej enzýmov GMT a ALP (laboratórne parametre uvádzame v tab. 2). Bolo realizované denzitometrické vyšetrenie s potvrdením výrazne zníženej kostnej denzity pre daný vek a pohlavie v oblasti lumbálnej chrbtice aj femoru (tab. 3). Do liečby boli pridané preparáty kalcia a vitamín D (Caltrate 600/400 IU 1-0-0 a Vigantol oil 3 kvapky denne). Osteogenetické vyšetrenie bolo s negatívnym nálezom (tab. 4). Vzhľadom k manifestnej osteoporóze bola po schválení poisťovňou v 8/2017 zahájená osteoformačná liečba teriparatidom (Forsteo 20 µg 1-krát denne s.c.). Pri kontrolnom endokrinologickom vyšet-

rení v 12/2017 bola laboratórne verifikovaná elevácia hladiny osteomarkerov svedčiaca pre dobrý efekt osteoformačnej liečby (tab. 2). Vzhľadom k suspekcií na mastocytózu ako príčinu sekundárnej osteoporózy bolo realizované dermatologické vyšetrenie s následným odporúčaním realizácie hematologicko-onkologického vyšetrenia. V 8/2018 bola realizovaná trepanobiopsia kostnej drene (hranične reprezentatívna stagingová vzorka špongiózy) s obrazom normocelulárnej kostnej drene (KD), granulopoéza bez zmoženia blastov, zo zreteľným zvýšením zrelej eozinofilnej komponenty. V erytrocytom rade sú známy makrocytovej dyserytropeózy. V interstíciu bez difúznej fibrózy s nálezom prevažne disperzných a len ojedinele v drobných zhlukoch napokopených granulovaných aj degranulovaných až vretenovitých mastocytov (CD117<sup>+</sup>) s parciálnou koexpresiou CD25, ktorých celkový podiel je < 5%. Prietokovou cytometriou KD vo vyšetrenej vzorke nález minimálneho množstva elementov s fenotypom CD117<sup>++</sup>, CD 2<sup>+</sup>, CD 25<sup>+</sup>, CD 11c<sup>+</sup>, CD 33<sup>+</sup>, CD 43<sup>+</sup> na úrovni 0,07%. Bolo doplnené genetické vyšetrenie KD s potvrdením mutácie v D816V v géne *cKIT*. Laboratórne elevovaná hladina sérovej tryptázy > 20 µg/l (norma do 11,4 µg/l). V rámci stagingu ochorenia bolo doplnené USG abdomenu s nálezom hepatomegálie, echokardiografický nález v norme, RTG hrudníka bez patologického nálezu. Hematológ stav zhodnotil ako agresívnu systémovú mastocytózu s od-

Obr | MR – bočná snímka torakálnej a lumbálnej chrbtice s kompresívnymi fraktúrami tiel stavcov Th9, Th10, Th12 a L1, L4



poručením pridania antacida (Famotidin 20 mg tbl 1-krát denne) a antihistaminika (Aerius 5 mg tbl 1-krát denne) do liečby. Po schválení poisťovňou v 12/2018 bol následne do liečby pridaný inhibítor proteín kinázy – midostaurín (Rydapt 2-krát 50 mg denne). V 7/2018 bolo realizované kontrolné denzitometrické vyšetrenie, podľa ktorého došlo k podstatnému nárastu kostnej denzity vplyvom osteoformačnej liečby teriparatidom (tab. 3), laboratórne výsledky uvádzame v tab. 2. Po 18-mesačnej osteoformačnej liečbe po konzultácii s hematológom bolo doporučené zahájenie anti-resorpčnej liečby denosumabom (Prolia 60 mg s.c. po 6 mesiacov). Kontrolné hematologické vyšetrenie bolo v 1/2019: hladina sérovej tryptázy 22,9 µg/l, krvný obraz v norme, s odporučením pokračovania v liečbe midostaurínom. V 2/2019 bolo realizované kontrolné endokrinologické vyšetrenie – laboratórne parametre uvádzame v tab. 2 s doplnením denzitometrického vyšetrenia, podľa ktorého bola kostná denzita s opätov-

ným nárastom kostnej denzity pri pokračujúcej liečbe denosumabom (tab. 3) bez vzniku nových kompresívnych fraktúr.

## Diskusia

Mastocytóza je zriedkavé ochorenie s odhadovanou incidenciou 5–10 prípadov/1 000 000 obyvateľov [12]. Ochorenie je charakterizované **excesívnym nahromadením mastocytov** v rôznych orgánoch a telesných tkanivách. Podľa WHO klasifikácie z roku 2016 sa mastocytóza rozdeľuje na kožnú mastocytózu, systémovú mastocytózu a mastocytový sarkóm [5]. Systémová mastocytóza je definovaná mastocytárnou infiltráciou minimálne jedného vnútorného orgánu (napr. kostná dreň, gastrointestinálny trakt, skelet, slezina, lymfatické uzliny). Klinické prejavy ochorenia sú variabilné, spôsobené jednak efektom mediátorov uvoľňovaných aktiváciou mastocytov, ako aj následkom infiltrácie vnútorných or-

Tab. 2 | Laboratórne parametre počas monitoringu v NEDÚ Ľubochňa

	vstupne (7/2017)	po 4-mesačnej liečbe TRP (12/2017)	po 12-mesačnej liečbe TRP (7/2018)	po 6-mesačnej liečbe DNS (2/2019)
<b>vitamín D (25-OH)</b> N: 75-200 nmol/l	<b>32,31</b>	<b>58,56</b>	<b>66,67</b>	<b>66,84</b>
<b>parathormón intaktný</b> N: 1,484-7,632 pmol/l	2,056	1,526	1,76	2,533
<b>osteokalcín</b> N: 11, 0-43,0 ng/ml	<b>48,37</b>	<b>67,31</b>	37,9	18,69
<b>propeptid prokolagénu 1</b> N: 15-59 ng/ml	<b>133,1</b>	<b>197,0</b>	<b>98,28</b>	41,4
<b>telopeptid CTx-beta</b> N: 0,025-0,573 ng/ml	<b>0,952</b>	0,559	0,472	0,127
<b>vápnik</b> N: 2,18-2,60 mmol/l	2,31	2,44	2,51	2,3
<b>vápnik ionizovaný</b> N: 1,03-1,30 mmol/l	1,22	1,2	1,19	1,22
<b>fosfor</b> N: 0,65-1,61 mmol/l	1,06	1,08	1,16	0,88
<b>bilirubín celkový</b> N: 4,0-22,0 µmol/l	5,47	19,29	<b>22,26</b>	15,86
<b>alkalická fosfatáza N:</b> 32,4-99,6 IU/l	<b>112,8</b>	<b>112,2</b>	93,6	82,2
<b>gama-glutamyltransferáza</b> N: 0-39,6 IU/l	<b>120,0</b>	9,6	10,8	13,2
<b>alanínaminotransferáza</b> N: 7,8-34,8 IU/l	27,6	12,6	12,6	21,0
<b>aspartátaminotransferáza</b> N: 12,0-33,0 IU/l	26,4	15,6	13,8	18,0
<b>kreatinín</b> N: 42,0-79,0 µmol/l	64,0	49,1	49,5	47,9

DNS – denosumab TRP – teriparatid

gánov a kože. Kožné postihnutie je veľmi časté, vyskytuje sa vo viac ako 90 % prípadov. Najčastejšími kožnými prejavmi sú urtikária, flush, pruritus a angioedém. Postihnutie GIT vedie k nevoľnosti, zvracaniu, hnačke a bolesti brucha. Zriedkavo sa môže vyskytnúť aj hepatopatia, portálna hypertenzia, hypersplenizmus a malabsorpcia [13]. V prípade našej pacientky bola z kožných prejavov anamnesticky prítomná urticaria pigmentosa, ktorá však histologicky nebola verifikovaná a z prejavov postihnutia GIT bola prítomná hepatomegália. Klinicky dominovali príznaky z kostného postihnutia, a to ťažká manifestná osteoporóza s kompresívnymi fraktúrami torakálnej a lumbálnej chrbtice. Kostné anomálie patria k najčastejším prejavom SM. U detí sa vyskytujú v 15 % a u dospelých v 60–90 % [14]. Podľa tradičných kritérií pre diagnostiku osteoporózy podľa WHO (T-skóre < -2,5) sa prevalencia osteoporózy u pacientov s SM pohybuje od 18–31 % [10,11,13]. V týchto štúdiách však boli zaradení aj starší pacienti, takže skutočná prevalencia osteoporózy pri mastocytóze zostáva stále nejasná. V štúdií

s 199 pacientmi s indolentnou systémovej mastocytózou (81 žien, priemerný vek 53 rokov, vekové rozpätie 23–84 rokov; 118 mužov, priemerný vek 49 rokov, vekové rozpätie 20–82 rokov) bola prevalencia osteoporózy (T-skóre < -2,5) vyššia u žien v porovnaní s mužmi, avšak ženy mali vyšší vekový priemer. Pri použití Z-skóre (Z-skóre < -2) pri hodnotení osteoporózy bol v tejto štúdií potvrdený vyšší výskyt osteoporózy u mužov v porovnaní so ženami, a to najmä v oblasti lumbálnej chrbtice (33 % vs 12 %). Prevalencia vertebrálnych fraktúr bola u mužov 20 %, kým u žien 14 %. Hladina tryptázy v sére > 20 mg/l bola pozorovaná v 70 % prípadov, zatiaľ čo u 9 pacientov bola v norme [11]. Z ďalších väčších štúdií Van der Veer s kolektívom potvrdili u 157 pacientov s indolentnou SM (65 mužov a 92 žien, vekový priemer 54 ± 12 rokov) vysokú, až 37% prevalenciu osteoporotických zlomenín. Vyššia prevalencia manifestnej osteoporózy bola u mužov. Z celkového počtu 235 fraktúr bolo 62 % vertebrálnych, 1 % pelvických a 36 % nonvertebrálnych [15]. Pri systémovej mastocytóze bývajú prítomné aj iné

**Tab. 3 | Výsledky denzitometrických vyšetrení počas monitoringu v NEDÚ Ľubochňa**

denzitometria	7/2017	7/2018	2/2019
L1 T-skóre/Z-skóre	-3,7/-3,7	-2,6/-2,6	-2,1/-2,1
L2 T-skóre/Z-skóre	-4,2/-4,2	-3,1/-3,0	-2,5/-2,5
L3 T-skóre/Z-skóre	-5,8/-5,7	-4,3/-4,3	-3,7/-3,6
L4 T-skóre/Z-skóre	-5,6/-5,5	-4,8/-4,7	-3,6/-3,5
total T-skóre/Z-skóre	-4,9/-4,9	-3,8/-3,8	-3,1/-3,0
zmena oproti počiatočnému vyšetreniu (%)	–	23,3	39,9
zmena oproti predchádzajúcemu vyšetreniu (%)	–	–	13,4
femur neck T-skóre/Z-skóre	-3,0/-2,9	-2,7/-2,6	-2,4/-2,2
femur total T-skóre/Z-skóre	-2,6/-2,5	-2,0/-2,0	-1,7/-1,6
zmena oproti počiatočnému vyšetreniu femur total (%)	–	10,3	16,8
zmena oproti predchádzajúcemu vyšetreniu femur total (%)	–	–	5,8
zmena oproti počiatočnému vyšetreniu femur neck (%)	–	6,2	13,7
zmena oproti predchádzajúcemu vyšetreniu femur neck (%)	–	–	7,0

**Tab. 4 | Výsledky osteogenetického vyšetrenia pomocou PCR – genotypy 7/2017**

estrogénový receptor 1 (ESR1)	genotyp CC	osteo – normálny nález
receptor pre vitamín D3 (VDR)	genotyp GA	osteo – normálny nález
alfa1 reťazec kolagénu typu I	GG (SS genotyp)	osteo – normálny nález
osteoprotegerín	genotyp TT	osteo – normálny nález
proteín 5 príbuzný lipoproteínovému receptoru LRP5	genotyp CT	osteo – normálny nález

kostné prejavy ochorenia ako difúzna osteoskleróza, alebo fokálne osteolytické so súčasnými osteosklerotickými kostnými léziami. V štúdií s 75 dospelými pacientmi s mastocytózou malo 37 postihnutie kostí, 23 osteoporózu, 6 axiálnu osteosklerózu, 1 osteolytickú léziu a 3 zmiešaný kostný nález [10]. Hlavným obmedzením doposiaľ dostupných štúdií je ich prierezoový charakter, ktorý neumožňuje zistiť vzťah medzi skutočným postihnutím kostí a progresiou choroby. Na pochopenie vývoja kostného postihnutia u pacientov so SM sú potrebné longitudinálne štúdie. Najčastejším miestom postihnutia pri SM je lumbálna chrbtica, čo naznačuje preferenčné postihnutie trabekulárnej kosti. V patogenéze osteoporózy pri SM sa uplatňuje jednak neoplastická infiltrácia kostnej drene mastocytmi, avšak dominantný je vplyv lokálneho uvoľnenia mediátorov z mastocytu ako napr. histamínu, heparínu, tryptázy, lipidových mediátorov, prostaglandínov a cytokínov [16]. Uvoľnené cytokíny ako TNFalfa, interleukíny 1 a 6 zvyšujú aktivitu osteoklastov a súčasne inhibujú aktivitu osteoblastov [16,17]. Histamín predstavuje kľúčový mediátor so stimulačným efektom na osteoklasty a ich prekursorzy [18]. Štúdie na zvieraciach modeloch potvrdili u knock out myši pre histamín dekarboxylázu (enzým potrebný pre syntézu histamínu) zníženie počtu osteoklastov a zvýšenie kostnej formácie [19]. Prekursorzy osteoklastov sú hlavným zdrojom histamínu. Histamín ovplyvňuje kostnú resorpciu priamo prostredníctvom účinku na osteoklasty a ich prekursorzy, ale taktiež nepriamo, a to zvýšením exprese receptora aktivátora nukleárneho faktora kappa B ligand (RANKL) osteoblastami [17]. Tryptáza a heparín môžu priamo aktivovať osteoklasty, ako aj dráhu RANKL, a tým zvýšiť kostnú resorpciu [20]. V niektorých štúdiách boli zaznamenané zvýšené hladiny sklerostínu a Dickkopf 1 proteínu (DKK1), ktoré sú inhibítormi dráhy Wnt [21]. Tieto výsledky naznačujú, že u pacientov so SM môže byť ovplyvnená aj dráha Wnt/beta-katenín, čo má za následok nedostatočnú tvorbu kostí, a tým nízku kostnú hustotu. Sérové hladiny sklerostínu negatívne korelovali s hladinami 25-hydroxyvitamínu D, čo by mohlo naznačovať, že hladiny vitamínu D sú určujúce pre hladiny sklerostínu u pacientov s indolentnou SM [22]. Pri hodnotení kostných zmien u pacientov so SM sa využíva zo zobrazovacích metód denzitometrické vyšetrenie (DXA), RTG-sníмка chrbtice, prípadne CT a MR chrbtice. Citlivosť a špecifickosť DXA v predikcii zlomenín stavcov u pacientov s SM je obmedzená, nakoľko pri stavoch po fraktúrach stavcov chrbtice, alebo pri deformitách stavcov napr. pri osteoartritíde, môže byť kostná denzita arteficiálne zvýšená. Z uvedeného dôvodu mnohí autori u pacientov so SM odporúčajú realizáciu laterálneho RTG-sníмку chrbtice so zameraním na morfometriu stavcov. Zlomeniny stavcov sa hodnotia vizu-

álne. Bežne sa používa semikvantitatívny systém podľa Genanta, podľa ktorého strata výšky tela stavca o najmenej 20 % sa považuje za zlomeninu [23]. Posúdenie zlomenín stavcov pomocou DXA môže byť užitočné pri hodnotení zlomenín stavcov, najmä pri následných kontrolách [24]. Význam stanovenia markerov kostného obratu u pacientov so SM zostáva nejasný. Rossini vo svojej štúdiu u 82 pacientov so SM nepotvrdil koreláciu medzi sérovou hladinou markerov kostného obratu (CTX a kostný izoenzym ALP) a T-skóre/Z-skóre, ako aj koreláciu medzi hladinou sérovej tryptázy a T-skóre/Z-skóre [11]. Seitz s kolektívom v prierezovej štúdiu u 300 pacientov s indolentnou SM takisto nepotvrdil význam stanovenia markerov kostného metabolizmu v predikcii vertebrálnych fraktúr. Normálne sérové hladiny kostných markerov boli prítomné aj u pacientov s vertebrálnymi fraktúrami verifikovanými RTG [25]. Posúdenie markerov kostného obratu v predikcii vertebrálnych fraktúr je obmedzené pravdepodobne kvôli nepravidelnej distribúcii neoplastických mastocytov v kostnej dreni, ako aj prítomnosti ďalších kostných prejavov u SM okrem zmien v kostnej denzite [8]. Na druhej strane vysoké hladiny kostných markerov sú podozrivé pre kostné postihnutie u pacientov so SM. Prierezové štúdie doposiaľ publikovanej literatúry o liečbe osteoporózy súvisiacej s mastocytózou zdôraznili všeobecne nízku úroveň dôkazov o účinnosti rôznych terapeutických možností, najmä z dôvodu nedostatku údajov z longitudinálnych randomizovaných kontrolovaných štúdií. V klinickej praxi sa odporúča dostatočná substitúcia vápnika a vitamínu D (1 000 mg vápnika a 800 IU vitamínu D denne). Súčasný dôkaz naznačujú, že bisfosfonáty by mali byť liečbou prvej línie osteoporózy spojennej s mastocytózou, aj keď účinnosť proti zlomeninám ešte musí byť potvrdená štúdiami [26,27]. Použitie monoklonálnej protilátky proti RANKL – denosumabu v liečbe osteoporózy na podklade mastocytózy sa javí byť ďalšou možnosťou liečby [28]. S využitím teriparatidu v liečbe tohto typu sekundárnej osteoporózy nie sú doposiaľ v literatúre dostatočné údaje. Hoci sú bisfosfonáty liečbou prvej voľby u pacientov s osteoporózou na podklade mastocytózy, my sme vzhľadom k závažnej manifestnej osteoporóze zvolili osteoformačnú liečbu teriparatidom, ktorá je však časovo obmedzená, preto sme po jej ukončení (po konzultácii s pracoviskom Osteocentrum Brno s.r.o.) ďalej pokračovali v antiresorpčnej liečbe denosumabom. Je to nový trend, ktorý odporúčame aj pri liečbe ďalších pacientov.

## Záver

Mastocytóza je zriedkavou príčinou sekundárnej osteoporózy, ktorá môže byť poddiagnostikovaná v dôsledku nedostatočnej informovanosti. Na systémovú mastocytózu by sme mali myslieť u každého pacienta, ktorý má

nevysvetliteľnú osteoporózou a vyššie uvedené symptómy z uvoľnenia mediátorov z mastocytov. Je veľmi pravdepodobné, že genetické vyšetrenia v budúcnosti odhalia vyššie riziko osteoporózy u týchto pacientov, ale zlatým štandardom manažmentu v súčasnosti je denzitometrické vyšetrenie, resp. klinická manifestácia (fraktúry) v anamnéze.

## Literatúra

- Krishnaswamy G, Ajitawi O, Chi DS. The human mast cell: an overview. *Methods Mol Biol* 2006; 315: 13–34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1385/1-59259-967-2:013>>.
- Arock M, Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev Hematol* 2010; 3(4): 497–516. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1586/ehm.10.42>>.
- Martinásková K. Mastocytózy – komplexný pohľad na problematiku. *Dermatol Prax* 2011; 5(1): 7–12. Dostupné z WWW: Dostupné z DOI: <<http://www.solen.sk/pdf/0bc7f6a68647a6077fc3b844e58e64e.pdf>>.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemias. *Blood* 2016; 127(20): 2391–2402. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>>.
- Horný HP, Metcalfe DD, Bennet JM et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. WHO – Lyon International Agency for Research in Cancer 2008: 54–63. ISBN 978–9283224310.
- Pardanani A, Akin C, Valent P. Pathogenesis, clinical features and treatment advances in mastocytosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19(3): 595–615. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2005.07.010>>.
- Lazur J. Systémová mastocytóza – diagnostika a prospektívny liečby. *Onkológia* 2019; 14(6): 434–438. Dostupné z WWW: <<http://www.solen.sk/pdf/85adfc9725b48edf153ca1368a90dfb5.pdf>>.
- Rossini M, Zanotti R, Viapiana O et al. Bone involvement and osteoporosis in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34(2): 383–396. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2014.01.011>>.
- Escribano L, Alvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(3): 514–521. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.003>>.
- Barete S, Assous N, de Gennes C et al. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(10): 1838–1841. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.124511>>.
- Rossini M, Zanotti R, Bonadonna P et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis. *Bone* 2011; 49(4): 880–885. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2011.07.004>>.
- Hartmann K, Henz BM. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatol* 2001; 144(4): 682–695. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04123.x>>.
- Rossini M, Zanotti R, Orsolini G et al. Prevalence, pathogenesis and treatment options for mastocytosis related osteoporosis. *Osteoporos Int* 2016; 27(8): 2411–2421. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3539-1>>.
- Van Gysel D, Oranje AP. Mastocytosis. *Eur J Pediatr Dermatol* 2008; 18(2): 101–104. Dostupné z WWW: <<https://www.ejpd.com/journal/index.php/EJPD/article/view/516>>.
- Van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JG et al. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2012; 67(3): 431–438. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02780.x>>.
- Brockow K, Akin C, Huber M et al. IL-6 levels predict disease variant and extent of organ involvement in patients with mastocytosis. *Clin Immunol* 2005; 115(2): 216–223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2005.01.011>>.
- Chiappetta N, Gruber B. The role of mast cells in osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36(1): 32–36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.03.004>>.
- Galli SJ, Tsai M. Mast cells: versatile regulators of inflammation, tissue remodeling, host defense and homeostasis. *J Dermatol Sci* 2008; 49(1): 7–19. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2007.09.009>>.
- Biosse-Duplan M, Baroukh B, Dy M et al. Histamine promotes osteoclastogenesis through the differential expression of histamine receptors on osteoclasts and osteoblasts. *Am J Pathol* 2009; 174(4): 1426–1434. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2009.080871>>.
- Chiappetta N, Gruber B. The role of mast cells in osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36(1): 32–36. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.03.004>>.
- Rossini M, Viapiana O, Zanotti R et al. Dickkopf-1 and sclerostin serum levels in patients with systemic mastocytosis. *Calcif Tissue Int* 2015; 96(5): 410–416. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-015-9969-5>>.
- Rossini M, Adami S, Zanotti R et al. Serum levels of bone cytokines in indolent systemic mastocytosis associated with osteopenia or osteoporosis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(3): 933–935. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.007>>.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8(9): 1137–1148. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650080915>>.
- Guillaume N, Desoutter J, Chandesaris O et al. Bone complications of mastocytosis: a link between clinical and biological characteristics. *Am J Med* 2013; 126(1): 75–84. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.07.018>>.
- Seitz S, Barvencik F, Koehne T, Priemel M et al. Increased osteoblast and osteoclast indices in individuals with systemic mastocytosis. *Osteoporos Int* 2013; 24(8): 2325–2334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-013-2305-x>>.
- Rossini M, Zanotti R, Viapiana O et al. Zoledronic acid in osteoporosis secondary to mastocytosis. *Am J Med* 2014; 127(11): 1127–1134. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.06.015>>.
- Rossini M, Adami G, Adami S et al. Safety issues and adverse reactions with osteoporosis management. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(3): 321–332. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1517/14740338.2016.1136287>>.
- Orsolini G, Gavioli I, Tripi I et al. Denosumab for the Treatment of Mastocytosis-Related Osteoporosis: A Case Series. *Calcif Tissue Int* 2017; 100(6): 595–598. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-017-0241-z>>.